

Priprava dozirnih oblika s čvrstim disperzijama poli(etilen-glikola)

Andrić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:121233>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Iva Andrić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Iva Andrić

**PRIPRAVA DOZIRNIH OBLIKA
S ČVRSTIM DISPERZIJAMA POLI(ETILEN-GLIKOLA)**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva: Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek
Izv. prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko
Prof. dr. sc. Juraj Šipušić

Zagreb, rujan 2020.

*Eksperimenti u ovom istraživanju provedeni su u
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

*Karakterizacija čvrstih disperzija izvodi se u
Zavodu za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale i
Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

*Karakterizacija raspadljivih tableta provodi se u
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu
i tvrtki Dechra Pharmaceuticals PLC Group.*

SAŽETAK

PRIPRAVA DOZIRNIH OBLIKA S ČVRSTIM DISPERZIJAMA POLI(ETILEN-GLIKOLA)

Lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) je djelatna tvar izrazito male topljivosti u vodenom mediju što otežava njegovu primjenu u liječenju psihičkih poremećaja. S ciljem povećanja njegove topljivosti, procesnom tehnologijom sušenja raspršivanjem pripravljene su čvrste disperzije djelatne tvari u matrici hidrofilnih polimera, poli(vinil-pirolidona) (PVP) i poli(etilen-glikola) (PEG). Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom i rendgenskom difrakcijskom analizom praha.

U pripravi raspadljivih tableta promjera 8 mm korištene su pripravljene čvrste disperzije i pomoćne tvari: manitol, natrijeva kroskarmeloza te mikrokristalna celuloza. Karakterizacija raspadljivih tableta podrazumijevala je ispitivanje ujednačenosti masa raspadljivih tableta, testiranje njihove raspadljivosti i tvrdoća, te određivanje sadržaja djelatne tvari.

Vrijeme raspadljivosti za sve tablete manje je od 3 minute. *In vitro* ispitivanjima određena je topljivost djelatne tvari te su utvrđeni profili njezina oslobađanja iz raspadljivih tableta. Profili oslobađanja u laboratorijskom okruženju i uz prisutnosti McIlvaineovog pufera (pH = 3,8) ukazuju na bolju topljivost i brže oslobađanje djelatne tvari iz raspadljivih tableta pripremljenih iz čvrstih disperzija u odnosu na one koje sadrže čisti netretirani lurasidon-hidroklorid.

Ključne riječi:

lurasidon-hidroklorid, poboljšanje topljivosti lijeka, čvrsta disperzija, sušenje raspršivanjem, raspadljiva tableta za usta, oslobađanje djelatne tvari

ABSTRACT

PREPARATION OF SOLID DISPERSION DOSAGE FORMS WITH POLY(ETHYLENE GLYCOL)

Lurasidone hydrochloride (LRS HCl) is an active pharmaceutical ingredient with extremely low aqueous solubility that makes this drug difficult to use for the treatment of psychotic disorders. For the purpose of drug solubility enhancement, solid dispersions were prepared by spray drying process technology in a matrix of hydrophilic polymers, poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) and poly(ethylene glycol) (PEG). Derived solid dispersions were characterized by differential scanning calorimetry and X-ray powder diffraction analysis.

Orally disintegrating tablets with 8 mm in diameter were prepared using solid dispersions and excipients: mannitol, sodium croscarmellose and microcrystalline cellulose. Characterization of orally disintegrating tablets (ODTs) implied testing the mass uniformity, its disintegration and hardness, and detecting the drug content.

The disintegration time for all tablets is less than 3 minutes. Drug solubility and its release profiles were detected as well using *in vitro* dissolution tests. *In vitro* release profiles in the presence of McIlvaine buffer (pH = 3.8) indicate faster release of drug from disintegrating tablets prepared from solid dispersions in comparison to those containing pure and untreated lurasidone hydrochloride.

Keywords:

lurasidone hydrochloride, drug solubility enhancement, solid dispersion, spray drying, orally disintegrating tablet, drug release

ZAHVALA

*Zahvaljujem se mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku
na predloženoj temi, stručnom vodstvu, uloženom trudu i pomoći koju mi je pružio tijekom izrade
ovog rada.*

*Zahvaljujem asistentu mag. ing. cheming. Jošku Barbariću
na pomoći tijekom provedbe eksperimenata.*

*Zahvaljujem se svim svojim prijateljima
koji su mi pravili društvo unutar studentskih klupa i bez kojih studiranje ne bi bilo toliko zabavno.*

*Posebno zahvaljujem dečku Danielu
na velikoj količini strpljenja i podršci u dobrim i manje boljim trenucima.*

*Hvala mojim sestrama, Sari i Dori, i bakama, Ani i Mariji,
na uvijek veselom okruženju i beskrajnom razumijevanju.*

*Najveće hvala mojim roditeljima, Tomislavu i Manueli,
koji su bili uz mene u svakom trenutku života.*

SADRŽAJ

| | | |
|--------|--|----|
| 1. | UVOD..... | 1 |
| 2. | HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA..... | 2 |
| 3. | OPĆI DIO | 3 |
| 3.1. | Značaj topljivosti u oralnim dozirnim oblicima..... | 6 |
| 3.2. | Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari | 8 |
| 3.3. | Čvrste disperzije | 9 |
| 3.4. | Sušenje raspršivanjem | 16 |
| 3.5. | Raspadljive tablete za usta | 22 |
| 4. | METODIKA..... | 24 |
| 4.1. | Ispitivani sustav..... | 24 |
| 4.1.1. | Djelatna tvar – lurasidon-hidroklorid..... | 24 |
| 4.1.2. | Polimerne matrice..... | 25 |
| 4.2. | Priprava čvrste disperzije sušenjem raspršivanjem | 26 |
| 4.3. | Karakterizacija čvrstih disperzija..... | 30 |
| 4.3.1. | Diferencijalna pretražna kalorimetrija..... | 30 |
| 4.3.2. | Rendgenska difrakcijska analiza praha..... | 31 |
| 4.4. | Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem..... | 34 |
| 4.5. | Tabletiranje | 38 |
| 4.6. | Karakterizacija raspadljive tablete za usta..... | 39 |
| 4.6.1. | Ujednačenost masa tableta..... | 39 |
| 4.6.2. | Raspadljivost tableta..... | 39 |
| 4.6.3. | Tvrdoća tableta..... | 40 |
| 4.6.4. | Sadržaj LRS HCl u tabletama..... | 40 |
| 4.6.5. | Oslobađanje djelatne tvari iz tableta..... | 41 |
| 5. | REZULTATI I RASPRAVA | 42 |
| 5.1. | Rezultati karakterizacija čvrstih disperzija..... | 42 |
| 5.1.1. | Rezultati diferencijalne pretražne kalorimetrije..... | 42 |
| 5.1.2. | Rezultati rendgenske difrakcijske analize praha | 45 |
| 5.2. | Rezultati karakterizacija raspadljivih tableta za usta | 46 |
| 5.2.1. | Rezultati ispitivanja ujednačenosti masa tableta..... | 46 |
| 5.2.2. | Rezultati ispitivanja raspadljivosti tableta | 47 |
| 5.2.3. | Rezultati ispitivanja tvrdoće tableta..... | 48 |
| 5.2.4. | Rezultati ispitivanja sadržaja lurasidon-hidroklorida u tabletama..... | 49 |
| 5.2.5. | Oslobađanje lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta..... | 51 |
| 6. | ZAKLJUČAK..... | 54 |
| 7. | LITERATURA..... | 55 |
| 8. | SIMBOLI | 56 |

1. UVOD

Farmaceutska industrija jedna je od najrazvijenijih industrija na svijetu kojoj je glavni cilj osigurati lijekove za održavanje zdravlja, sprječavanje infekcija i liječenje bolesti. Sastoji se od različitih segmenata koji se odnose na razvoj, proizvodnju i prodaju lijekova. Jedna od najvećih prepreka prilikom razvoja lijeka i njegovog uspješnog dostavljanja (engl. *successful drug delivery*) u ljudski organizam predstavlja slaba topljivost novosintetiziranih farmaceutskih spojeva. Zbog slabije topljivosti djelatnih tvari, lijekovima se smanjuje stopa otpuštanja djelatne tvari u organizam što uzrokuje manju bioraspoloživost lijeka i njegovo lošije djelovanje.

Tablete su najčešće korišteni dozirni oblici, a posebnu kategoriju tableta čine raspadljive tablete za usta (engl. *Orally Disintegrating Tablets*, ODTs). Zbog njihove mogućnosti potpunog raspadanja, u vrlo kratkom periodu, u usnoj šupljini u dodiru sa slinom bez primjene vode smatraju se boljim rješenjem za liječenje mnogih ciljanih skupina bolesnika te na taj način i atraktivnim područjem za nova istraživanja.

Lurasidon-hidroklorid pripada u skupinu antipsihotika te se koristi za liječenje brojnih psihičkih poremećaja, uključujući shizofreniju. Pripada drugoj generaciji antipsihotika te je dostupan kao čvrsti oralni dozirni oblik komercijalnog imena Latuda®. Prema BCS klasifikaciji, lurasidon hidroklorid je svrstan u skupinu II. Karakteristike II skupine BCS klasifikacije su loša topljivost u vodenom mediju i posljedično slaba apsorpcija djelatne tvari te loša bioraspoloživost (9-19 %). Time, djelovanje ovog lijeka nije pogodno u liječenju epizodnih poremećaja shizofrenije.

Shizofrenija je psihički poremećaj koji označava kroničnu i ozbiljnu mentalnu bolest. Primarno pogađa sposobnost razmišljanja s otežanom percepcijom stvarnosti. Najčešće manifestacije uključuju zvučne halucinacije, paranoju, bizarne deluzije ili neorganizirani govor i tok misli. Ona je najčešća bolest današnjice te od nje obolijeva oko 1 % svjetske populacije. Liječi se psihoterapijom ili antipsihoticima.

Motivacija za istraživanje u ovom eksperimentalnom radu nalazi se u slaboj topljivosti lurasidon-hidroklorida u vodenom mediju. Nastoji se povećati topljivost djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida, pripravom čvrste disperzije s hidrofilnim polimernim nosačima, poli(etilen-glikolom) i poli(vinil-pirolidonom), uz primjenu procesne tehnologije sušenja raspršivanjem.

Budući da kapsule i konvencionalne tablete stvaraju određene poteškoće kod raznih profila pacijenata, uključujući psihijatrijske, nastojat će se pripremiti raspadljive tablete za usta koje omogućuju lakše gutanje bez primjene vode te koje će se raspasti u usnoj šupljini i time biti pogodniji dozirni oblik za ovakvu vrstu lijeka.

Očekuju se raspadljive tablete s povećanom topljivosti djelatne tvari koje će doprinijeti boljoj apsorpciji lurasidon-hidroklorida u organizmu i na taj način biti pogodnije u ovakvom dozirnom obliku za liječenje poremećaja bipolarnosti i shizofrenije.

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Pripravom čvrstih disperzija u hidrofilnim polimera moguće je povećati topljivost i brzinu oslobađanja djelatne tvari i potencijalno doprinijeti njenoj boljoj apsorpciji u organizmu.

Sušenje raspršivanjem može značajno doprinijeti topljivosti i osigurati brže oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Pripraviti disperzije lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) u čvrstim hidrofilnim polimerima poli(vinil-pirolidonu) (PVP) i poli(etilen-glikolu) (PEG).

Pripraviti raspadljive tableta za usta s povećanom topljivosti djelatne tvari i bržim oslobađanjem lurasidon-hidroklorida iz konačnog dozirnog oblika.

3. OPĆI DIO

Lijek se *Zakonom o lijekovima (NN 76/2013)* definira kao svaka tvar ili kombinacija tvari sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi. Sastoji se od dva dijela: od djelatne tvari (engl. *active pharmaceutical ingredient*, API) i od pomoćnih tvari (engl. *excipients*). Djelatna tvar jest tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja postaje djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze.¹ Uz djelatnu tvar tu se nalaze i pomoćne tvari čija je uloga unutar lijeka raznolika (npr. punila, veziva, sredstvo za poboljšanje tecivosti, sredstvo za raspadanje, stabilizatori, mazivo sredstvo i dr.). Pomoćna tvar se definira kao sastojak lijeka koji nije djelatna tvar niti materijal spremnika.¹ S obzirom na način dostave lijeka u ljudski organizam, lijekove možemo podijeliti u šest skupina:

- I. Parenteralni dozirni oblici,
- II. Dozirni oblici za inhalaciju,
- III. Oftalmološki dozirni oblici,
- IV. Nazalni dozirni oblici,
- V. Transdermalni dozirni oblici,
- VI. Oralni dozirni oblici.

Oralna primjena lijeka najvažniji je način dostave lijeka za određene sistemske učinke. Resursi farmaceutske industrije doživjeli su ogroman porast za razvitak sustava kojim će se učinkovitije usmjeravati djelatne tvari do željenih terapijskih mjesta. Bez obzira na eksponencijalni razvitak ostalih dozirnih oblika, čvrsti oralni dozirni oblici ostaju vodeći sa aspekta proizvodnje i konzumiranja. To je uglavnom zbog preferencije pacijenata za čvrste oralne oblike, točnosti doziranja, praktične primjene, a samim tim i sigurnosti pacijenata. Tehnologije koje uključuju razvoj i proizvodnju oralnih dozirnih oblika vrlo su uhodane i razumijevane od strane znanstvenika, vrijeme razvitka je relativno kratko, a vrijeme procesa proizvodnje još kraće. Štoviše, takve tehnologije s velikim kapitalima postoje u svim krajevima svijeta što znači da nisu potrebna značajna ulaganja i nova istraživanja prilikom provođenja procesa izrade oralnih dozirnih oblika. Najučestaliji oblici oralnih lijekova su tableta i kapsule koje čine više od polovice novih lijekova licenciranih na tržištu. Uz tablete i kapsule, oralnim dozirnim oblicima pripadaju granule i pastile.

Svaki put pri otkrivanju nove djelatne tvari pitanje je može li se lijek s novootkrivenom djelatnom tvari aplicirati oralno tj. enteralno (kroz probavni trakt). Postoje brojni, nezavisni čimbenici koji utječu na samu apsorpciju djelatne tvari, te postoji mogućnost da poboljšanje jedne karakteristike djelatne tvari uzrokuje pogoršanje drugog svojstva. Ukoliko se poboljša topljivost lijeka kako bi se produžilo vrijeme otpuštanja djelatne tvari može doći do smanjenja ukupnog opterećenja tj. korisne nosivosti samog lijeka. Zbog ovakvih slučajeva, aktivne farmaceutske supstance koje se koriste u oralnim dozirnim oblicima kategorizirane su u četiri skupine prema svojstvima topljivosti i

permeabilnosti. Takav kategorizirani sustav naziva se BCS klasifikacija (engl. *Biopharmaceutical Classification System*, BCS) te nam omogućava bolje razumijevanje i povezivanje procesa otpuštanja djelatne tvari i procesa njegove apsorpcije.² BCS klasifikacija uzima u obzir tri glavna faktora koji reguliraju brzinu apsorpcije i opseg apsorpcije djelatne tvari kod čvrstih oralnih dozirnih oblika: otpuštanje djelatne tvari (engl. *dissolution*), intestinalnu permeabilnost i topljivost lijeka. Prema BCS klasifikaciji, djelatne tvari svrstane su na slijedeći način:

Skupina 1: visoka topljivost – visoka permeabilnost

Skupina 2: niska topljivost – visoka permeabilnost

Skupina 3: visoka topljivost – niska permeabilnost

Skupina 4: niska topljivost – niska permeabilnost

U tablici 1. prikazana su svojstva pojedinih skupina djelatnih tvari BCS klasifikacije i navedeni primjeri. Kako bi se djelatne tvari što točnije i preciznije mogle svrstati u četiri skupine unutar BCS klasifikacije, moraju postojati točno definirane granice između pojedinih skupina. Tako su utvrđene dolje navedene norme koje odvajaju skupine unutar BCS klasifikacije:

- Djelatna tvar se smatra visoko topljivom kada je njena najveća koncentracija topljiva u 250 mL vodene otopine u pH rasponu od 1-6,8 pri 37 ± 1 °C.³
- Granica permeabilnosti neizravno se određuje na temelju stupnja apsorpcije djelatne tvari te izravno mjerenjem brzine prijenosa mase djelatne tvari kroz biomembranu. Djelatna se tvar smatra permeabilnom kada mjera apsorpcije dane doze iznosi $\geq 90\%$ na osnovi bilance mase ili u usporedbi s intravenoznom dozom.³
- Lijek se smatra dobro otpuštajućim kada se $\geq 85\%$ propisane aktivne supstancije oslobodi iz lijeka tijekom procesa *in-vitro* dissolution u roku od 30 minuta u količini od 500 mL ili manje (900 mL kada je nužno i opravdano na odgovarajući način).³

Tablica 1. Svojstva djelatnih tvari svrstanih u četiri skupine BCS klasifikacije te primjeri

| | Skupina 1 | Skupina 2 | Skupina 3 | Skupina 4 |
|---------------------------------|--|---|---|--|
| Svojstva | Lijekovi s vrlo brzim otpuštanjem API-ja, visoka bioraspoloživost, mogućnost kontroliranog otpuštanja API-ja | Otpuštanje API-ja je glavni parametar za određivanje bioraspoloživosti, mogućnost poboljšanja topljivosti brojnim tehnologijama | Permeabilnost određuje bioraspoloživost lijeka, niska bioraspoloživost, nemogućnost kontroliranog otpuštanja API-ja | Niska i promjenjiva bioraspoloživost, nemogućnost upotrebe u oralnim dozirnim oblicima |
| Primjeri djelatnih tvari | propranolol, metoprolol, diltiazem, verapamil | lurasidon-hidroklorid, ketokonazol, nizoldipin, mefenaminska kiselina | neomicin B, peptidi, aciklovir, kaptopril | fursemid, tobramicin, cefuroksim, klortiazidi |

Prije razvoja bilo koje farmaceutske formulacije potrebno je utvrditi različita fizikalno-kemijska svojstva djelatne tvari kako bi se olakšao proces razvoja novog lijeka kandidata. Preformulacijske studije igraju vrlo važnu ulogu u predviđanju problema s formulacijom tekućih, polučvrstih i čvrstih dozirnih oblika. One daju upute za razvoj potrebnog oblika lijeka, za odabir odgovarajućih pomoćnih tvari, za razvoj fizičke strukture, za prilagodbu farmakokinetičkih i specifičnih biofarmaceutskih svojstava lijeka.

Dizajniranje, osmišljavanje i izgradnja novog lijeka dugotrajan je i zahtjevan proces koji se proteže u prosjeku 10 godina. U grubo se može podijeliti u dvije faze. Prva faza obuhvaća izradu lijeka kandidata počevši od aktivne farmaceutske supstance i pomoćnih tvari poznatih fizikalno-kemijskih i farmakoloških svojstava, proces formulacije lijeka kandidata primjenom odgovarajuće tehnologije, pakiranje i skladištenje. Druga faza uključuje primjenu lijeka kandidata, dobivanje terapijskog učinka kroz apsorpciju i bioraspoloživost djelatne tvari u skladu s ciljevima postavljenim u fazi formulacije i pripreme lijeka kandidata.

Topljivost lijeka, samim time i djelatne tvari, smatra se temeljnim svojstvom koje se mora ocijeniti u ranim fazama otkrivanja novog lijeka. Zbog znatno kompliciranih postupaka određivanja topljivosti djelatne tvari u vodenom mediju, predviđanje topljivosti lijeka kandidata smatra se vrlo zahtjevnim. Različiti parametri imaju utjecaj na navedeno svojstvo kao što su polarnost djelatne tvari, parametri povezani s procesom otapanja djelatne tvari u odabranom otapalu (temperatura, hidrodinamički uvjeti), veličina čestica djelatne tvari i drugi. Veličina čestica intrinzično je povezana s topljivošću djelatne tvari. Kako se veličina čestica djelatne tvari smanjuje, omjer aktivne površine tvari i volumena otapala se povećava. Veća aktivna površina uzrokuje veći broj interakcija između djelatne tvari i otapala, samim time veću topljivost.

Jedan od najvažnijih ciljeva preformulacijskih studija jest osigurati otapanje djelatne tvari u vodenom mediju. Dokazano je da, da bi lijek mogao pokazati željenu terapijsku aktivnost, mora pokazivati respektabilnu topljivost u vodi.

3.1. Značaj topljivosti u oralnim dozirnim oblicima

Oralni dozirni oblici predstavljaju najpovoljniji i najčešće korišteni dozirni oblik kada je pitanje konzumiranje lijeka. Zbog njihove jednostavne primjene, visoke usklađenosti pacijenata, preciznog i točnog doziranja, najmanje ograničenja prilikom oblikovanja lijeka, visoke sterilnosti i brojnih drugih pozitivnih karakteristika, mnoge su tvrtke generičkih lijekova sklone proizvodnji upravo oralnih dozirnih oblika. Međutim, glavni izazov dizajniranja oralnih dozirnih oblika leži u niskoj bioraspoloživosti. Bioraspoloživost se definira kao udio primijenjene doze djelatne tvari koji je neizmijenjen dospio u sistemsku cirkulaciju. Jednostavnije, bioraspoloživost govori o učinkovitosti lijeka. Kada govorimo o intravenoznoj aplikaciji lijeka, tada bioraspoloživost iznosi 100% jer je sva količina API-ja direktno dospjela u krvotok. Međutim, lijek apliciran drugačijim putem (npr. oralnim putem) neće rezultirati 100%-tnom bioraspoloživošću. U tom slučaju bioraspoloživosti lijeka postepeno pada. Oralna bioraspoloživost ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući topljivosti u vodi, propusnost tj. permeabilnost, brzinu otpuštanja djelatne tvari, presistemski metabolizam lijeka, mehanizam izbacivanja i drugo.

Najčešći uzroci niske oralne bioraspoloživosti pripisuju se slaboj topljivosti i niskoj permeabilnosti.

Topljivost se, prema IUPAC-u, definira kao analitički sastav zasićene otopine izražen u omjeru označene otopine u naznačenom otapalu.⁴ To je svojstvo čvrstih, tekućih i plinovitih kemijskih tvari nazvanih otopljene tvari da se otope u čvrstom, tekućem ili plinovitom otapalu, te da se formira homogeni sustav između otapala i otopljene tvari. Topljivost otopljenih tvari prvenstveno ovisi o vrsti odabranog otapala, zatim o tlaku i temperaturi. Topljivost se javlja unutar dinamičke ravnoteže, što znači da je topljivost rezultat istovremenih i suprotstavljenih procesa otapanja i spajanja faza. Dinamička ravnoteža topljivosti nastaje kada se navedeni procesi odvijaju konstantnom brzinom. Pod određenim uvjetima, ravnoteža topljivosti može se premašiti kako bi se dobila zasićena otopina. Važno je razlikovati topljivost od sposobnosti otapanja ili ukapljivanja kemijskih tvari, jer se ti procesi mogu dogoditi ne samo zbog topljivosti, već i zbog kemijske reakcije.⁵ Izuzetno česta upotreba topljivosti iz različitih perspektiva uzrokovala je njeno izražavanje na brojne načine. Najčešće se izražava kao masena koncentracija (g otopljene tvari prema kg otapala). Može se izražavati i kao molarnost, molalnost, molarni udio ili neki drugi sličan opis koncentracije.⁵ Prednost izražavanja topljivosti na ovakav način leži u njegovoj jednostavnosti, dok je nedostatak to što snažno može ovisiti o prisutnosti drugih kemijskih vrsta u otapalu (npr. efekt zajedničkog iona).

USP (engl. *The United States Pharmacopeia*) i BP (engl. *British Pharmacopeia*) daju klasifikaciju topljivosti, samo u smislu kvantifikacije, bez obzira na korišteno otapalo te su definirali kriterije koji su prikazani u tablici 2.

Tablica 2. USP i BP klasifikacija topljivosti

| | Jedinična količina otapala potrebna za jediničnu količinu otopljene tvari |
|----------------------|---|
| Izuzetno topljivo | Manje od 1 |
| Dobro topljivo | Od 1 do 10 |
| Topljivo | Od 10 do 30 |
| Slabije topljivo | Od 30 do 100 |
| Slabo topljivo | Od 100 do 1000 |
| Vrlo slabo topljivo | Od 1000 do 10 000 |
| Praktički netopljivo | Više do 10 000 |

Lijekovima koji nisu topljivi u vodi često su potrebne visoke konačne doze da bi se postigla željena terapijska koncentracija API-ja u plazmi, te naravno željeni farmakološki učinak lijeka. Farmakološki učinak tj. odgovor lijeka definira se kao biološki učinak koji u organizmu prouzročuje primjena lijeka. Djelatna tvar koja se apsorbira mora biti prisutna u obliku vodene otopine na mjestu apsorpcije. Kod spomenutih lijekova javlja se problem formulacije, jer i otpuštanje djelatne tvari, bioraspoloživost i farmakološki učinak ovise o parametru topljivosti.

Upravo takve djelatne tvari pripadaju skupini II BSC klasifikacije.

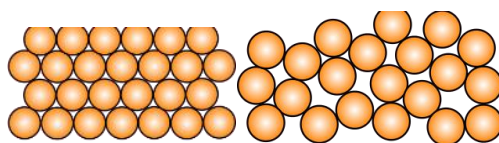
U literaturi su dostupni brojni pristupi i tehnologije kojima se poboljšava topljivost djelatnih tvari na temelju različitih aspekata kao što su svojstva lijeka koji se promatra, svojstva pomoćnih tvari koje se koriste u formulaciji lijeka, priroda namijenjenog dozirnog oblika i drugi. U idealnom slučaju, molekula API-ja mora biti dovoljno hidrofilna da bude topljiva u vodenim biološkim tekućinama i puferskim otopinama, ali i dovoljno lipofilna da prodire kroz biološke membrane.⁶ Polarne tvari su topljive u vodenom mediju, ali im nedostaje liposolubilnosti. Također, prisutnost ionskog naboja uzrokuje lošu apsorpciju usprkos dobrom otapanju. S druge strane, liposolubilne kemijske tvari imaju poteškoća prilikom otapanja u vodenom mediju, ali nemaju problema s prodiranjem kroz apsorpcijske membrane.

S obzirom na lošu topljivost djelatnih tvari skupine II BCS klasifikacije razvijeno je nekoliko tehnika solubilizacije. Solubilizacija jest postupak kojim se u otopinu uvode netopive tvari na način koji olakšava otapanje. Pojam "solubilizacija" uveli su Mc. Bain i Hutchinson te se on odnosio na micelarnu solubilizaciju, odnosno postupak kojim se netopljive tvari dobivanjem koloidne otopine pretvaraju u otopinu. Kasnije je pojam dobio šire značenje, uključujući i druge metode pretvorbe netopljivih tvari u otopinu. Micelarna solubilizacija predstavlja dobru alternativu otapanja hidrofobnih djelatnih tvari u vodenom mediju.

3.2. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari

U svrhu poboljšanja loše topljivosti i bioraspoloživosti oralnih djelatnih tvari koriste se različiti farmaceutsko-tehnološki postupci. Te postupke možemo podijeliti na fizikalne modifikacije (mikronizacija, nanosuspenzija, modifikacija kristalnog stanja polimorfa, kokristalizacija, disperzija djelatne tvari u eutektičnim nosačima, priprema čvrstih disperzija) te kemijske modifikacije (promjena pH, korištenje pufera, kompleksacija, stvaranje soli). Ostale metode poboljšanja topljivosti uključuju korištenje superkritičnih fluida, surfaktanata, sredstava za otapanje, hidrotropni učinak.

Nadalje, priprema amorfnih farmaceutika također pripada u tehnologije poboljšanja topljivosti djelatnih tvari. Kristalna struktura jest struktura u kojoj su atomi ili molekule poredani pravilnim redosljedom, međumolekulska privlačenja su vrlo jaka i cjelokupna energija kristala je niska što rezultira dodatnom stabilizacijom cijelog kompleksa. Zbog navedenih razloga potrebno je utrošiti više energije za otapanje lijeka ako se on nalazi u kristalnom obliku. Međutim, postizanje amorfne strukture lijeka može dodatno poboljšati topljivost istog što dovodi do povećanja stope otpuštanja djelatne tvari (engl. *dissolution rate*) u GI traktu i naposljetku do povećanja bioraspoloživosti. Amorfnu farmaceutici se definiraju kao tvari koje nemaju uređenu strukturu, nalaze se u visokom metastabilnom stanju i sastoje se od već postojećih strukturnih redova koji se nalaze na približno jednakim udaljenostima između susjednih molekula.⁶ Tijekom procesa otapanja, amorfni oblik lijeka se "lakše raspada" zbog manje količine energije koja je potrebna za narušavanje takve strukture i to je ono čemu teže znanstvenici. Budući da je amorfno stanje metastabilno stanje, ono ima termodinamičku tendenciju preći u stanje manje energije (stabilnije stanje) tj. u kristalnu formu. U slučajevima kada je cilj procesa lijek kristalnog oblika prevesti u amorfni, česta je praksa pripremiti čvrstu disperziju dotičnog lijeka u prihvatljivoj polimernoj matrici koja ima ulogu stabilizacije lijeka prema kristalizaciji.⁶



Slika 1. Shematski prikaz kristalne strukture u usporedbi s amorfnom strukturom

3.3. Čvrste disperzije

Priprava čvrstih disperzija postala je utvrđena tehnologija solubilizacije za djelatne tvari slabe topljivosti. Čvrste disperzije se definiraju kao disperzni sustavi u kojima je dispergirana tvar bolje ili lošije raspodijeljena u čvrstom disperznom sredstvu. Disperzno sredstvo, odnosno matrica predstavlja ili malu molekulu ili molekulu polimera. Čest pristup u pripremi čvrstih disperzija jest korištenje inertnih polimera koji su jako dobro topljivi u vodenom mediju kao što su poli(etilen-glikol) (PEG) i poli(vinil-pirolidon) (PVP).

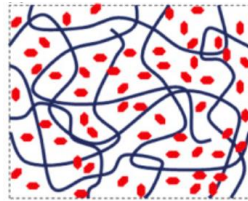
Disperzni sustavi mogu doći u raznim formama kao što su eutektičke smjese (homogene smjese tvari čija je temperatura tališta niža od temperature tališta pojedinačnih komponenti u smjesi), kristalinične/staklene suspenzije i amorfne/kristalinične suspenzije. Najčešći postupak pripravljanja čvrstih disperzija jest dvokomponentni sustav djelatna tvar/polimer. Tako pripremljeni sustavi nazivaju se binarne čvrste disperzije. Interakcije između polimerne matrice i djelatne tvari od temeljne su važnosti za razumijevanje ponašanja tako pripremljenog disperznog sustava. Faznim prijelazima otapanja i taljenja, kakvi se koriste u pripravi čvrstih disperzija, moguće je pripremiti disperzni sustav u kojem je mješljivost odnosno raspodijeljenost (dispergirano) djelatne tvari u polimernoj matrici ostvarena na molekularnoj razini (engl. *molecular-level mixing*). U takvom disperznom sustavu u kojem je djelatna tvar raspodijeljena u masi polimernog nosioca na razini molekula ostvarive su međumolekulske interakcije (engl. *drug-polymer interactions*), poput vodikovih veza, koje doprinose povećanju topljivosti. Molekularna disperzija (engl. *molecular dispersion*) djelatne tvari u matrici polimernog nosača rezultira specifičnim interakcijama među molekulama djelatne i polimerne tvari te značajno doprinose povećanju topljivosti. Tradicionalnim miješanjem, homogeniziranjem te eventualnim usitnjavanjem, koji se koriste u pripravi fizikalnih mješavina djelatne i polimerne tvari, nije moguće postići takvu razinu raspodijeljenosti odnosno disperzije. Mješljivost je u ovakvim disperznim sustavima ostvarena na makro-razini.

Međutim, djelatna tvar i polimer mogu formirati brojne različite strukture tijekom procesa ovisno o njihovom sastavu. U homogenoj otopini polimer-djelatna tvar, polimerni lanci stvaraju zavojnice koje međudjeluju jedna s drugom i protežu se kroz cijeli sustav, dok je djelatna tvar dispergirana nasumice kroz cijeli sustav.

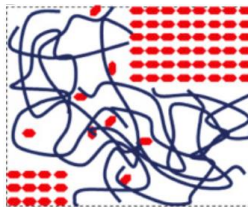
Kada je raspoloživost lijeka (engl. *drug loading*) manja od ravnotežne topljivosti djelatne tvari unutar lijeka, tada će cijela djelatna tvar biti dispergirana u polimernoj matrici te će se formirati termodinamički stabilna, homogena smjesa. Ovakva forma prikazana na slici 2.(A) jest najpoželjnija forma čvrste disperzije.⁷

Drugi slučaj formacije događa se prilikom smanjenja temperature sustava kada otopina postaje prezasićena djelatnom tvari što ju potiče na izlazak iz polimerne matrice. Ovo može rezultirati procesom kristalizacije jednog djela djelatne tvari unutar polimerne matrice te koncentracija djelatne tvari odgovara njenoj ravnotežnoj topljivosti pri zadanoj temperaturi (slika 2.(B)).

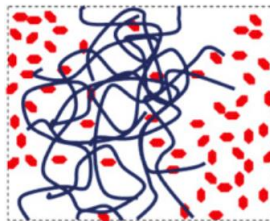
Treći slučaj je pojava međuspoja tj. metastabilne strukture kada su amorfni agregati (skupine) djelatne tvari dispergirani u polimeru te održavaju amorfnu topljivost lijeka na zadanoj temperaturi (slika 2.(C)).



Slika.2 A) Prikaz idealne strukture čvrste disperzije unutar kojeg je čitava djelatna tvar dispergirana u polimernoj matrici



B) Prikaz disperznog sustava u kojem je došlo do kristalizacije djelatne tvari



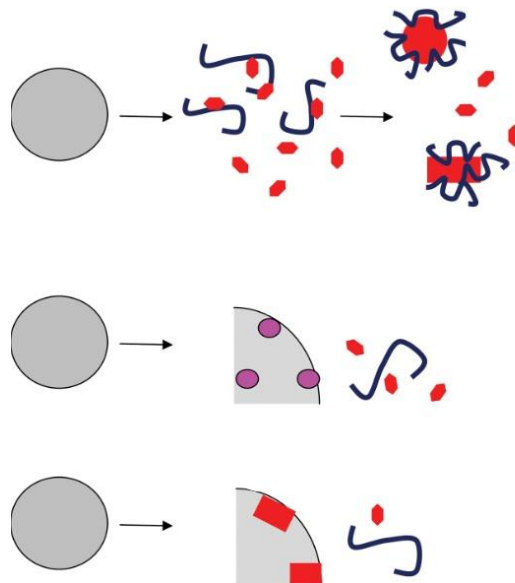
C) Prikaz disperznog sustava gdje su amorfni agregati dispergirani u polimernoj matrici

U idealnom slučaju, pripremljena čvrsta disperzija trebala bi biti kinetički stabilna na sobnoj temperaturi što ima veliki utjecaj na profil otpuštanja djelatne tvari (engl. *dissolution profil*). Takva stabilnost može se postići vrlo pažljivim odabirom polimerne pomoćne tvari, odgovarajućim omjerom polimer/djelatna tvar u čvrstoj disperziji te odabirom najpovoljnijih procesnih parametara i uvjeta. Dodatnoj stabilizaciji čvrste disperzije doprinosi i njena viskoznost. Ukoliko je viskoznost sustava velika, njegova stabilnost raste. Međutim, na povišenim temperaturama, viskoznost sustava polimer-djelatna tvar gubi na svojoj vrijednosti te dolazi do odvajanja faza tj. do difuzije djelatne tvari i polimerne matrice iz sustava. Apsorpcija vlage iz zraka značajno smanjuje vrijednost temperature staklastog prijelaza (T_g) čvrste disperzije što konstantno povećava mobilnost polimerne matrice i djelatne tvari. Za takvu stabilizaciju koristi se voda kao vrlo učinkovit "plastifikator" ili "omekšivač".

Krajnji uspjeh pripreme čvrste disperzije određuje se njegovom izvedbom u dissolution procesu i dobivenim dissolution profilom nakon oralne aplikacije. Glavna strategija koja stoji iza gotovo svih tehnologija za poboljšanje topivosti lijeka naziva se "*spring-and-parachute*" koncept. Riječ "*spring*" stoji za fazu gdje bi se djelatna tvar trebala otopiti zajedno s polimernom matricom tvoreći prezasićenu otopinu, a riječ "*parachute*" označava vremenski period tijekom kojeg otopina ostaje dovoljno dugo prezasićena kako bi apsorpcija djelatne tvari bila moguća. Na slici 3. prikazani su mogući raspleti otapanja lijeka nakon adsorpcije.

U prvom slučaju čestice djelatne tvari i polimera oslobađaju se vrlo brzo iz sustava i tvore prezasićenu otopinu. Zatim se polimerni lanci apsorbiraju i omotaju oko djelatne tvari bila ona u kristalnom ili amorfnom obliku kako bi ju stabilizirali. U drugom slučaju polimerni lanci i djelatna tvar se postepeno otpuštaju iz disperznog sustava koji u svojoj strukturi ostaje amorfan.

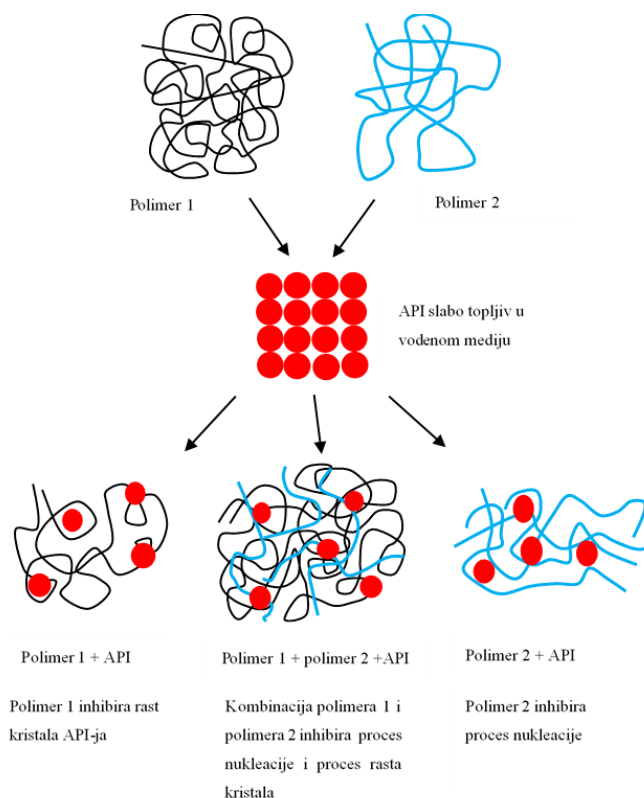
U trećem slučaju polimerni materijal i djelatna tvar se postepeno otpuštaju iz sustava. Djelatna tvar unutar sustava nalazi se u kristalnoj formi relativno blizu njegove površine. Koncentracija otpuštene, odnosno slobodne djelatne tvari ovisi o topljivosti ili amorfne forme ili kristalne forme sustava, o omjeru količina polimerne tvari i djelatne, te ovisi o stopi otpuštanja djelatne tvari i o stopi kristalizacije.



Slika 3. Prikaz tri moguća raspleta tijekom otapanja čvrste disperzije.

Jedan od izazova povezanih s razvojem ternarne čvrste disperzije jest odabir odgovarajućih polimera, pomoćnih tvari i njihovih kombinacija. U tim se slučajevima mogu primijeniti studije o topljivosti za uspješno razlikovanje pojedinog polimera u odnosu na kombinirane polimere za sinergistički učinak u smislu poboljšanja topljivosti ili amorfnu stabilizaciju ili oboje.⁸ Na slici 4. prikazani su mogući rezultati pripreve ternarne čvrste disperzije.

U prvom slučaju dolazi do interakcija između djelatne tvari i polimera 1 koji u novonastaloj čvrstoj disperziji sprječava rast kristala, odnosno kristalizaciju. U drugom slučaju dolazi do interakcija između djelatne tvari i oba polimera. To je idealni slučaj pripreme ternarne disperzije. Polimeri imaju ulogu sprječavanja kristalizacije i nukleacije. U trećem slučaju dolazi do stvaranja interakcija između djelatne tvari i polimera 2 gdje polimer 2 ima ulogu sprječavanja procesa nukleacije.



Slika 4. Mogući rezultati pripreve ternarne čvrste disperzije

Čvrste disperzije smatra se pristupom kojim se poboljšava topljivost slabo topljivih djelatnih tvari, samim time i bioraspoloživost lijeka, koriste od 1961. godine kada su Sekiguchi i Obi prvi predložili formulaciju u obliku eutektičke smjese slabo topljive djelatne tvari i inertnog, hidrofilnog nosača. 1971. godine Chiou i Riegelman definiraju čvrste disperzije kao disperzije jedne ili više aktivnih tvari u inertnom, čvrstom nosaču pripremljene metodom otapanja (engl. *melting method*), metodom s otapalom (engl. *solvent method*) ili metodom otapanja i otapala (engl. *melting/solvent method*).⁹ Definicija dana od strane Chioua i Riegelmana adaptirana je i preformulirana u grupu ili skupinu čvrstih tvari koja se sastoji od najmanje dvije različite komponente, najčešće hidrofobne djelatne tvari i hidrofilne matrice. Matrica može biti u kristalnom ili amorfnom obliku. Djelatna tvar može biti dispergirana na molekularnoj razini, u amorfnoj fazi (klasteri) ili u obliku kristalnih čestica.

Tehnologija pripreme čvrstih disperzija uključuje aktivne farmaceutske supstance koje su loše topljive u vodenom mediju, a visoko permeabilne za biološke membrane. Ograničavajući korak prilikom apsorpcije lijeka predstavlja otapanje lijeka u organizmu i loša stopa otpuštanje djelatne tvari.

Navedene karakteristike odgovaraju djelatnim tvarima skupine II BCS klasifikacije što ih čini idealnim kandidatima kada je riječ o pripremi čvrstih disperzija.

Chiou i Riegelman su dali klasifikaciju čvrstih disperzija u šest kategorija obzirom na glavni mehanizam brzog otpuštanja (engl. *fast-release mechanisms*), a Dhirendra i suradnici su adaptirali postojeću klasifikaciju te istu preoblikovali na temelju molekularnog rasporeda. Dana klasifikacija prikazana je u tablici 3. Vasconcelo i suradnici su 2007. godine u preglednom radu klasificirali čvrste disperzije u 3 generacije.¹¹

Tablica 3. Klasifikacija čvrstih disperzija dana od strane Dhirendra i suradnika¹⁰

| | Tip čvrste disperzije | Matrica* | Djelatna tvar** | Napomena | Broj faza |
|------------------------------|---|----------|--|---|-----------|
| I | Eutektičke smjese | C | C | Prvi pripravljeni tip čvrste disperzije | 2 |
| II | Amorfne istaložene tvari u kristalnoj matrici | C | A | Rijetko susretljive | 2 |
| III | Čvrste otopine | C | M | Mješljive u bilo kojem sastavu, nikad pripravljene | 1 |
| | Kontinuirane čvrste otopine | | | | |
| | Diskontinuirane čvrste otopine | | | | |
| | Zamjenske čvrste otopine | | | | |
| Međuprostorne čvrste otopine | C | M | Molekularni promjer djelatne tvari se razlikuje za manje od 59% molekularnog promjera matrice. Primjer: djelatna tvar spiralnog oblika u PEG-u | 2 | |
| IV | Staklene suspenzije | A | C | Veličina čestica dispergirane faze ovisi o stopi hlađenja i isparavanja. Dobivene nakon kristalizacije djelatne tvari u amorfnoj matrici. | 2 |
| V | Staklene suspenzije | A | A | Veličina čestica dispergirane faze ovisi o stopi hlađenja i isparavanja. Većina čvrstih disperzija pripada ovoj kategoriji. | 2 |
| VI | Staklene otopine | A | M | Zahtijevaju miješanje, kompleksno formiranje ili brzim hlađenjem ili isparavanjem tijekom preparacije. Mnogobrojni primjeri s PVP-om | 1 |

* A: matrica u amorfnom obliku; C: matrica u kristalnom obliku

** A: djelatna tvar u obliku amorfnihi klastera dispergirana kroz matricu; C: djelatna tvar dispergirana u obliku kristalnih čestica kroz matricu; M: djelatna tvar molekularno dispergirana kroz matricu

Prva generacija čvrstih disperzija uključuje eutektičke smjese sulfatiazola, konglomerata kloramfenikola i uree pripravljene koristeći manitol kao matricu. Sve čvrste disperzije prve generacije pripremljene su koristeći kristalne matrice kao što su šećeri i urea. Međutim, nedostatak čvrstih disperzija prve generacije leži u njihovoj težnji k formiranju kristalne forme disperzije (termodinamičko stabilnije stanje) što rezultira sporijim otpuštanjem djelatne tvari iz disperzije.

U drugoj generaciji čvrstih disperzija djelatne su tvari molekularno dispergirane nepravilnim rasporedom unutar amornog nosača, najčešće polimer. Nosači tj. matrice čvrstih disperzija se nalaze u amornom, a ne kristalnom obliku. Koriste se i sintetizirani i prirodni polimeri kao nosači. Najpoznatiji predstavnici sintetiziranih polimera su poli(vinil-pirolidon) (PVP), poli(etilen-glikol) (PEG), poli(metakrilati). Najpoznatiji predstavnici prirodnih polimera su hidroksipropil-metilceluloza, etilceluloza, ciklodekstirni hidroksipropil-celuloze i ostali.

U treću generaciju čvrstih disperzija pripadaju one disperzije pripravljene pomoću površinski aktivnih nosača ili nosača sa samoemulgirajućim svojstvima. Takve čvrste disperzije sadrže surfaktantsku matricu ili mješavinu amornog polimera i surfaktanta kao matricu. Primjeri matrica treće generacije uključuju inulin, inutek SP1 (površinsko aktivni derivat inulina), kompritol 888 ATO, HPMC i ostale. Smatra se da će treća generacija čvrstih disperzija najznačajnije povećati topljivost slabo topljivih djelatnih tvari, samim time i bioraspoloživost lijekova, te da neće dolaziti do neželjenih procesa kao što je rekristalizacija djelatne tvari unutar matrice.

Brojne su prednosti pripreme čvrstih disperzija kao tehnologije za poboljšanje bioraspoloživosti lijekova, a najvažnije su ovdje navedene:

- Priprema čvrstih disperzija rezultira u smanjenju veličine čestica djelatnih tvari. Smanjenje veličine čestica rezultira većom aktivnom površinom, što rezultira povećanom brzinom otapanja. Krajnji rezultat je poboljšana bioraspoloživost.
- Mogućnost vlaženja (engl. *wettability*) djelatne tvari je poboljšanja tijekom procesa pripreme čvrste disperzije. Poboljšanja vlažnost rezultira poboljšanom topljivošću. Matrica igra glavnu ulogu u poboljšanju vlažnosti čestica djelatne tvari.
- Čestice djelatne tvari unutar čvrste disperzije imaju veći stupanj poroznosti. Veća poroznost uzrokuje ubrzanje otpuštanja djelatne tvari. Povećana poroznost također ovisi o prirodi matrice.

Što se tiče nedostataka pripreme čvrstih disperzija, nedostaci postoje. Utvrđeni su neki problemi koji ograničavaju komercijalnu primjenu čvrstih disperzija, te oni uključuju način i metodu pripreme čvrste disperzije, ponovljivost njenih fizikalno-kemijskih svojstava, formulacija čvrste disperzije u dozirni oblik, povećanje proizvodnih procesa (engl. *scale-up*), fizikalna i kemijska stabilnost djelatne tvari. Čvrste disperzije nisu široko korištene u komercijalnim proizvodima uglavnom zbog problema kristalizacije komponenata iz amornog oblika u periodu skladištenja. Visoke temperature i visoka stopa vlage u zraku uzrokuju mobilnost djelatne tvari i promoviraju njenu kristalizaciju. Odvajanje faza, rast

kristala i pretvorba disperzije iz metastabilne forme u stabilniju kristalnu strukturu predstavljaju velike prepreke za komercijalizaciju čvrstih disperzija. Metode koje se koriste za pripremu čvrstih disperzija su vrlo razvijene i raširene diljem svijeta. Od mnogobrojnih metoda, dolje su navedene i objašnjene najčešće korištene.

Metoda fuzije (engl. *fusion method*) jest metoda kojom su se pripravile prve čvrste disperzije za farmaceutsku primjenu. Često se naziva i metoda taljenja, što je ispravno tek kada su početne komponente u kristalnom obliku.¹² Glavna prednost metode leži u direktnom taljenju komponenta disperzije koje je vrlo jednostavno i ekonomično. Nadalje, taljenje u uvjetima vakuuma ili u struji inertnog plina može spriječiti oksidaciju djelatne tvari i nosača čvrste disperzije. Međutim, prilikom korištenja ove metode mora se voditi računa o kompatibilnosti djelatne tvari i materijala nosača. Ukoliko komponente nisu kompatibilne tijekom procesa taljenja može doći do odvajanja faza ili do formiranja nehomogene čvrste disperzije.

Metoda s otapalom (engl. *solvent method*) provodi se u dva koraka. Prvi korak uključuje otapanje svih komponenta u odabranom otapalu. Drugi korak uključuje uklanjanje otapala što rezultira formiranjem čvrste disperzije.¹² Znanstvenici prilikom korištenja ove metode nailaze na probleme koji uključuju odabir odgovarajućeg otapala u kojem se i djelatna tvar i materijal matrice moraju otopiti, poteškoće u potpunom uklanjanju otapala iz čvrste disperzije i druge.

Metoda korištenja superkritičnih fluida (engl. *supercritical fluid method*) se temelji na korištenju ugljikovog dioksida (CO₂) kao otapala ili za djelatnu tvar ili za materijal matrice ili za oboje. Komponente su maksimalno dispergirane u superkritičnom CO₂, raspršuju se kroz mlaznicu u ekspanzijsku posudu s niskim tlakom gdje odmah dolazi do formiranja čestica čvrste disperzije. Adijabatsko širenje smjese tijekom procesa rezultira brzim hlađenjem čestica. Metoda je još poznata pod nazivom brza ekspanzija superkritične otopine (engl. *rapid expansion of supercritical solution*).¹²

Liofilizacija (engl. *lyophilization techniques*), odnosno metoda sušenja smrzavanjem koristi se za sušenje materijala osjetljivog na toplinu. To je proces dehidracije na niskim temperaturama koji uključuje otapanje komponenta u zajedničkom otapalu, zamrzavanje sustava, snižavanje tlaka, a zatim uklanjanje otapala procesom sublimacije.¹²

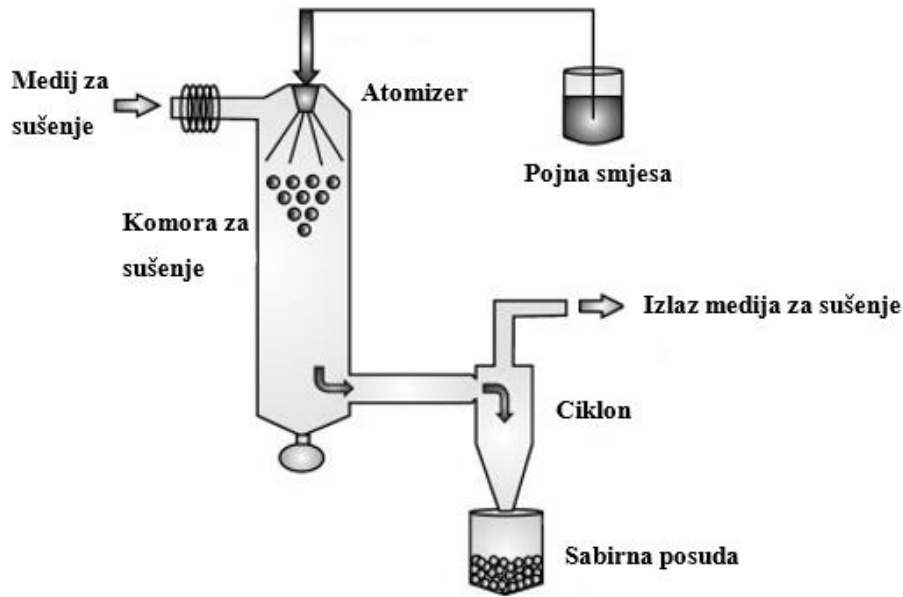
Sušenje raspršivanjem (engl. *spray drying, SD*) jest metoda kojom se ulazna smjesa iz tekućeg stanja transformira u suho, čvrsto, praškasto stanje. Uključuje otapanje komponenta u odgovarajućem otapalu, raspršivanje ulazne smjese kroz komoru za sušenje te sakupljanje nastale čvrste disperzije.

3.4. Sušenje raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem (engl. *spray drying*, SD) predstavlja široko primijenjenu tehniku za sušenje vodene otopine ili otopine s organskim otapalom, suspenzije i emulzije u kemijskoj, farmaceutskoj, prehrambenoj i elektroničkoj industriji. Jedna od prednosti ove tehnike sušenja su dobivene čestice s željenim i ciljanim svojstvima. U farmaceutskoj i biofarmaceutskoj industriji sušenje s raspršivanjem se koristi za pretvorbu aktivnih farmaceutskih supstancija (API-ja) u praškaste uzorke, za proizvodnju čvrstih disperznih sustava koji sadrže peptide, proteine ili slabo topljive API-je. Kemijska industrija koristi tehniku sušenja raspršivanjem za proizvodnju amonijevog fosfata, amonijevog nitrata, magnezijevog hidroksida, cinkovog oksida, pigmentata, katalizatora za organske i anorganske reakcije. U prehrambenoj industriji metoda se koristi za dobivanje širokog spektra proizvoda kao što su dječja hrana i hrana za novorođenčad, instant kave, mlijeko u prahu i ostalo. Najveći razvitak metoda sušenjem s raspršivanjem doživjela je tijekom Drugog svjetskog rata kada je potreba za hranom naglo porasla. Transport hrane je trebao biti brži i prenosile su se ogromne količine što je zahtijevalo razvitak nove metode kojom se reduciraju volumen i težina hrane, te kojom se stvaraju uvjeti za konzerviranje hrane.¹³

Metoda uključuje raspršivanje otopine, suspenzije ili emulzije s otopljenim komponentama kroz komoru za sušenje unutar koje struji vrući medij za sušenje (zrak, dušik). Kapljice formirane u prvoj fazi procesa (faza atomizacije) suše se tako što otapalo isparava iz samih kapljica, kapljice postaju suhe te dolazi do formiranja suhog praškastog uzorak koji se na kraju procesa skuplja. Jedna od najveće prednosti ove metode jest formiranje kapljica otapala i njihovo istovremeno sušenje unutar jednog procesa. Nisu potrebni razdvojeni procesni instrumenti i nije potrebno obavljati dva različita procesa kako bi se dobila željena čvrsta disperzija.

Procesni uvjeti kao što su ulazna i izlazna temperatura medija za sušenje, pritisak pumpe u procesu atomizacije, relativna zasićenost zraka vodenom parom, koncentracija čvrste tvari u otopini, protok medija za sušenje, protok pojne smjese i dr. uvelike utječu na fizikalno-kemijske karakteristike dobivenog praškastog uzorka ili čvrstog disperznog sustava. Znanstvenici su u mogućnosti kontrolirati te karakteristike i proizvesti uzorak s točno definiranim svojstvima koristeći različite vrijednosti procesnih parametara.¹⁴



Slika 5. Shematski prikaz procesa sušenja raspršivanjem

Proces sušenja raspršivanjem može biti otvorenog tipa, zatvorenog tipa i poluzatvorenog tipa.

Otvoreni sistem koristi se prilikom sušenja pojnih smjesa u kojim je voda glavno otapalo. Velika većina industrijskih procesnih instrumenata koristi vodu kao glavno otapalo i služi se otvorenim tipom sušenja raspršivanjem.¹⁴ Kao medij za sušenje koristi se zrak iz atmosfere koji nakon upotrebe prolazi kroz kombinaciju ciklona i filtera te potom odlazi nazad u atmosferu.

Zatvoreni sistem se koristi se prilikom uporabe lako zapaljivih otapala, visoko toksičnih produkata i lako oksidirajućih tvari kako ne bi došlo do zagađenja atmosfere.¹⁴ Temelji se na recikliranju i ponovnom korištenju inertnog plina kao medija za sušenje (najčešće je to dušik).

Poluzatvoreni sistem sušenja može se klasificirati u parcijalno reciklirajući model gdje dolazi do recikliranja 60 % ispuštenog zraka ili u inertan model.¹⁴

Proces sušenja raspršivanjem možemo podijeliti u 4 faze:

- I. Faza atomizacije (raspršivanja),
- II. Protok pojne smjese kroz komoru za sušenje,
- III. Faza sušenja,
- IV. Odvajanje dobivenog uzorka.

Faza atomizacije uključuje formiranje vrlo malih kapljica iz početne otopine i reduciranje veličine čestica. U ovoj fazi mora doći do formiranja kapljica koje u kontaktu s medijem za sušenje stvaraju optimalne uvjete za željeno isparavanje otapala iz kapljica. Smanjenjem veličine čestica formiraju se vrlo velike površine koje su izložene mediju za sušenje. Dobivene velike aktivne površine olakšavaju prijenos topline od medija za sušenje do samih čestica što rezultira bržim isparavanjem. Kao rezultat brzog prijenosa topline, materijal u komori za sušenje nikada neće doseći temperaturu medija

za sušenje. Ova faza procesa čini metodu sušenja raspršivanjem metodom koja, uz sušenje tvari osjetljivih na temperaturu, omogućava formiranje čestica s točno definiranim fizikalno-kemijskim i morfološkim karakteristikama.¹³ Dio procesnog instrumenta koji je odgovoran za formiranje kapljica naziva se mlaznica. Koriste se tri vrste mlaznica u procesu atomizacije. Odabiru se s obzirom na željenu veličinu kapljica za daljnje dobivanje praha određenih specifikacija. Korištenjem rotirajućih atomizacijskih mlaznica formiraju se kapljice čija veličina čestica iznosi u prosjeku 10-200 μm . Korištenjem pneumatskih mlaznica formiraju se kapljice čija veličina čestica iznosi u prosjeku 5-100 μm . Korištenjem mlaznica pod tlakom formiraju se kapljice čija veličina čestica iznosi 30-350 μm .

U ovom eksperimentalnom radu koristili smo pneumatske mlaznice. Poznate su kao više tekućinske mlaznice. Osnovni koncept njihova rada temelji se na raspršivanju (atomizaciji) tekuće pojne smjese u struju komprimiranog plinskog nosača. Navedeni komprimirani plinski nosač stvara velike sile trenja na površini tekuće faze koja se zbog toga raspada na sitne kapljice. Navedeni proces ovisi o svojstvima pojne smjese (površinska napetost, gustoća, viskoznost), kao i o svojstvima plina nosača.¹³ Na slici 6. prikazana je konstrukcija pneumatskih mlaznica. Vidljivo je da medij za raspršivanje susreće pojnu smjesu točno povrhu mlaznice, odmah na svom izlazu, te kao rezultat dolazi do križanja protoka pojne smjese i medija za raspršivanje na centralnoj poziciji sudara. Konstrukcija pneumatskih mlaznica dopušta atomizaciju dviju pojnih smjesa istovremeno neovisno jedna o drugoj. Korištenje dvofluidne mlaznice (engl. *two-fluid nozzle*) omogućuje efektivnu proizvodnju različitih farmaceutskih proizvoda kao što su mikro i nanokapsule, čvrste disperzije, lijekovi s modificiranim otpuštanjem djelatne tvari, proteinski praškasti uzorci i drugi.



Slika 6. Konstrukcija pneumatskih mlaznica

Tijekom izvođenja procesa, mlaznice mogu postati začepljene uslijed velikog nakupljanja zasićene pojne smjese, ali proces čišćenja mlaznica je automatiziran i jednostavan. Za ovakve namjere, unutar mlaznice ugrađena je igla upravljana od strane impulsa komprimiranog zraka. Kada dođe do začepljenja komprimirani zrak vodi iglu do točnog mjesta začepljenja gdje se ona rješava nakupljenih

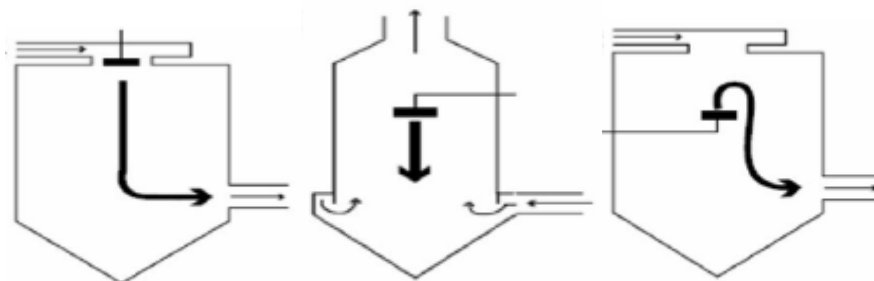
čestica te mlaznica opet funkcioniira. Pneumatske mlaznice imaju mnoge prednosti, ali i nedostatke u korištenju, te su isti navedeni u tablici 4.

Tablica 4. Prednosti i nedostaci korištenja pneumatskih mlaznica

| PREDNOSTI | NEDOSTACI |
|---|---|
| Veliki raspon mogućih preinaka u karakteristikama čestica | Velike količine komprimiranog plina potrebne za atomizaciju pojne smjese |
| Zadovoljavajuća efikasnost | Tlak fiksnog plina nosača preduvjet je za dobro obavljanje procesa i njegovu ponovljivost |
| Proizvodnja homogenih disperzija | Ograničena upotreba visoko viskoznih tekućina |

Druga faza procesa sušenja s raspršivanjem uključuje protok prethodno formiranih kapljica pojne smjese kroz komoru za sušenje. Kapljice dolaze u kontakt s zagrijanim medijem za sušenje što rezultira isparavanjem otapala i sušenjem kapljica.¹⁴ Izraz medij za sušenje se najčešće referira na atmosferski zrak. Postoje tri različita načina izvođenja druge faze s obzirom na smjer protoka medija za sušenje i kapljica pojne smjese:

- I. Istostrujni način sušenja (engl. *cocurrent dryers*)
- II. Protustrujni način sušenja (engl. *counter-current dryers*)
- III. Kombinacija istostrujnog i protustrujnog načina sušenja (engl. *combines flow dryers*)



Slika 7. Prikaz (A) istostrujnog načina sušenja, (B) protustrujnog načina sušenja, (C) kombinacije istostrujnog i protustrujnog načina sušenja

U ovom eksperimentalnom radu koristi se istostrujni način rada sušionika prikazan na slici 7(A). Proces uključuje raspršenje atomizirane pojne smjese u komoru za sušenje (engl. *drying chamber*) u istom smjeru kojim se kreće zagrijani medij za sušenje tj. atmosferski zrak koji se crpi izravno iz atmosfere kroz sustave filtera. Ulaz medija za sušenje i pneumatske mlaznice nalaze se na gornjoj strani komore. Važno je naglasiti da se dispergirane kapljice kreću u različitim strujama zraka, stoga je svaka pojedinačna kapljica izložena različitim uvjetima temperature i relativne zasićenosti zraka vodenom parom. To je zbog nelaminarnog strujanja zraka kroz komoru. Zbog različitih uvjeta sušenja, svaka pojedinačna kap može formirati različite strukture suhog uzorka.¹³ Izlazna temperatura u procesu isparavanja otapala iz kapljice pojne smjese od velikog je značaja za krajnji sastav suhog proizvoda.

Najčešći oblik komore za sušenje koji se koristi u industriji jest vertikalna komora cilindričnog oblika koja konvergira pri kraju u konus tj. završetak komore. S obzirom na njihovu visinu, komore se mogu podijeliti u velike i male. Velike komore za sušenje karakterizira omjer njihove visine i širine 5:1, dok kod malih komora taj omjer iznosi 2:1. Komore s istostrujnim načinom sušenja najrasprostranjenije su i najčešće se koriste. Vrlo dobro je poznata i kinetika sušenja i ponašanje čestica unutar istih.

Faza sušenja uključuje isparavanje otapala iz formiranih kapljica. Ona slijedi odmah nakon prvog kontakta raspršenih kapljica i medija za sušenje. Difuzija otapala iz unutrašnjosti kapljice održava površinu kapljice zasićenu istim otapalom, sve do trenutka kada količina otapala na površini ne bude preniska da održava površinu zasićenom te tada dolazi do formiranja suhog sloja na površini i formiranja suhih čestica.¹⁴ Što je početna otopina s otopljenim tvarima koncentriranija, proces sušenja i formiranja suhog uzorka je efikasniji jer je količina otapala u kapljicama pojne smjese koje je potrebno ispariti manja.

Nakon procesa isparavanja otapala slijedi proces odvajanja suhog uzorka od struje medija za sušenje. Tijekom procesa sušenja, čestice se kreću prema dnu komore zajedno s zrakom (medijem za sušenje). Mogu se smjestiti na dnu komore, ali mogu i izaći iz komore u struji zraka za sušenje. Čestice koje direktno izađu u sabirnu posudu (dodatna posuda za sakupljanje uzorka) najčešće su 100 % suhe čestice vrlo malih dimenzija. Međutim, kapljice većih dimenzija iz kojih otapalo nije isparilo do kraja ne mogu dospjeti do sabirne posude samo na struji izlaznog zraka. Potrebni su dodatni dijelovi za separaciju koji crpe ispušni zrak s većim česticama iz komore za sušenje. Najčešće korišteni takvi dijelovi nazivaju se cikloni.¹³ Odvajanje čvrstih čestica od struje zraka temelji se na centrifugalnoj sili koja se javlja unutar ciklona zbog vrlo brzog rotacijskog kretanja zraka. Čestice su gurane prema stjenkama ciklona, odvajaju se u sabirnu posudu dok struja izlaznog zraka prolazi kroz sustav filtera i vraća se u atmosferu.

Nadalje, kinetika procesa sušenja i karakteristike dobivenog suhog proizvoda uvelike ovise o uvjetima provedbe procesa sušenja, o svojstvima početne pojne smjese i izvedbi sušionika. Operator izvođenja procesa ima direktan utjecaj na neke od procesnih parametara kao što su ulazna temperatura medija za sušenje, protok pojne smjese, protok zraka za raspršivanje itd., dok su ostali procesni parametri posljedica kombinacije zadanih parametara, relativne zasićenosti zraka vlagom i svojstava pripremljene otopine.¹³ Parametre na koje operator ima direktan utjecaj, a utječu na kinetiku sušenja, možemo podijeliti na parametre procesa raspršivanja i parametre kontakta raspršenih kapljica pojne smjese i medija za sušenje. U tablici 5. su prikazani međusobni odnosi navedenih parametara tijekom procesa sušenja s raspršivanjem.

Parametri prve faze sušenja (faza atomizacije) su parametri koji se mogu mijenjati tijekom samog procesa.

- I. Povećanjem tlaka na mlaznici, uz jednak promjer dizne, smanjuje se veličina čestica. Što je veći tlak na atomizeru, kapljice će biti finije raspršene

- II. Povećanjem protoka pojne smjese, uz konstantan tlak na mlaznici, povećava se veličina čestica.
- III. Veća viskoznost otopine znači da je potrebno dovesti više energije atomizeru da savlada viskozne sile kako bi se formirale manje kapljice. Jake viskozne sile uzrokuju smanjenje energije koja je dostupna za razbijanje pojne smjese u kapljice, što rezultira formiranjem većih kapljica, a samim tim i većim suhim česticama.
- IV. Veća koncentracija otopljenih komponenata u otopini znači da je potrebno ispariti manju količinu otapala iz sustava te dolazi do efikasnijeg sušenja
- V. Korištenje organskog otapala umjesto vode rezultira manjom količinom energije koja je potrebna za isparavanje korištenog otapala uslijed niže vrijednosti temperature vrelišta organskih otapala

Parametri druge faze sušenja (protok formiranih kapljica kroz medij za sušenje), koji utječu na svojstva krajnjeg proizvoda, se također se mogu kontrolirati od strane operatora.

- I. Protok na aspiratoru odgovara energiji koju je potrebno uložiti kako bih se određena količina medija za sušenje, pri određenom tlaku, dovela u komoru. Jednostavnije, protok na aspiratoru odgovara brzini kojom se zagrijani medij dovodi u komoru. Veći protok osigurava veću količinu medija za sušenje što povećava temperaturu na izlazu pri čemu se smanjuje sadržaj vlage konačnog produkta i povećava stupanj razdvajanja čestica u ciklonu.
- II. Povećanje protoka zraka za raspršivanje rezultira manjom veličinom kapljica iz kojih kasnije otapalo lakše isparava pri čemu se smanjuje sadržaj vlage konačnog produkta
- III. Povećanjem temperature na ulazu raste temperatura na izlazu iz sušionika, smanjuje se relativna vlažnost medija za sušenje pri čemu se smanjuje i sadržaj vlage u konačnom produktu. Iskorištenje procesa je veće.

Tablica 5. Prikaz međuodnosa procesnih parametara tijekom procesa sušenja raspršivanjem

| parametar \ ovisnost | Protok zraka na aspiratoru | Ulazna temperatura | Protok medija za sušenje | Protok pojne smjese | Koncentracija čvrstih tvari | Primjena organskog otapala |
|------------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|
| ovisnost | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Izlazna temperatura | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ |
| Veličina čestica | - | - | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ |
| Sadržaj vlage u konačnom proizvodu | ↓ | ↓ | - | ↑ | ↓ | ↓ |
| Efikasnost procesa | ↑ | ↑ | - | ↓ ↑ | ↑ | ↑ |

3.5. Raspadljive tablete za usta

Raspadljive tablete za usta (engl. *orally disintegrating tablets*, ODTs ili *fast disintegrating tablets*, FDTs) definiraju se kao čvrsti dozirni oblik koji se unutar 180 sekundi topi i raspada u usnoj šupljini bez potrebe za davanjem vode.

Europska farmakopeja (engl. *European Pharmacopoeia*, EP) daje definiciju raspadljivih tableta za usta kao neobložene tablete namijenjene za stavljanje u usnu šupljinu gdje dolazi do njihovog raspadanja prije nego što su progutane.¹⁵

FDA (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) također daje definiciju koja glasi da su raspadljive tablete za usta čvrsti dozirni oblik koji sadrži aktivnu farmaceutsku supstancu koja se unutar nekoliko sekundi raspada nakon aplikacije na jezik.

Imaju jedinstveno svojstvo da se unutar sekunde raspadnu u usnoj šupljini bez žvakanja i potrebe za vodom. Smatra se da su ODTs prikladnija i bolja solucija od konvencionalnih čvrstih oralnih oblika (tablete i kapsule) koji imaju tendenciju stvaranja problema za pedijatrijske, gerijatrijske, krevetne i nekonzistentne bolesnike. Nakon prvog kontakta sa slinom, ODTs se odmah raspadaju i formira se suspenzija koju pacijent može lako progutati. Djelatne se tvari iz suspenzije brže apsorbiraju predželučanim putem iz usta, ždrijela i jednjaka te kroz gastrointestinalni trakt (GI trakt) da bi se postigao željeni efekt. ODTs se preferiraju za ljude koji pate od disfagije, za psihijatrijske pacijente u institucijama, hospitalizirane pacijente koji pate od različitih poremećaja poput poremećaja štitnjače, moždanog udara, Parkinsonove bolesti i drugih neuroloških poremećaja poput multiple skleroze i cerebralne paralize. Disfagija jest stanje obilježeno poteškoćama u gutanju te nastaje zbog smetnji u prolazu tekuće ili krute hrane, ili oboje, iz ždrijela u želudac. Zabilježeno je da oko 35 % opće populacije, pored 30-40 % starijih institucionaliziranih pacijenata i 18-20 % svih korisnika dugotrajne njege određene ustanove pati od disfagije.¹⁶ Također je ustanovljeno da su ODTs prihvatljivi i odabrani čvrsti dozirni oblik od strane pacijenata koji pate od mučnina, povraćanja i bolesti kretanja. Razlozi za pozitivno prihvaćanje i aplikaciju ovog dozirnog oblike od strane pacijenata uključuju oralno raspadanje, dobar osjećaj u usnoj šupljini, lako gutanje, bez potrebe za vodom i učinkovito prikrivanje okusa.



Slika 8. Prikaz raspadljive tablete za usta prilikom aplikacije

Formulacija ODTs je proučavana sa aspekta poboljšanja biorasploživosti lijekova sa slabo topljivim djelatnim tvarima te je ista hipoteza potvrđena. Raspadljive tablete za usta poboljšavaju biorasploživost lijekova. Iako postoje različite prepreke uključene u razvoj i formulaciju ODTs, utvrđene su mnogobrojne tehnike pripreme ODTs.¹⁶ Jedni od najbitnijih izazova sa kojima su se znanstvenici susreli uključuju:

- i. Postizanje zadovoljavajuće mehaničke čvrstoće ODTs
- ii. Postizanje brzo raspadanje tablete
- iii. Odabir odgovarajućeg polimera i njegove koncentracije za oblaganje čestica djelatne tvari
- iv. Postizanje bolje prilagodljivosti s pacijentima, očekuje se da nakon gutanja nema ostataka tablete u usnoj šupljini
- v. Postizanje boljeg i zadovoljavajućeg okusa lijeka procesom maskiranja okusa, neke djelatne tvari imaju gorak okus te je veliki izazov formulacijskim znanstvenicima postići prihvatljivi okus

Maskiranje okusa tablete prvi je i jedan od najvažnijih koraka prilikom pripreme ODTs. Najpoznatije tehnike maskiranja okusa su nabrojane ovdje.

- i. Nanošenje slojeva djelatne tvari na inertne kuglice koristeći vezivo te naknadno premazivanje polimerom za maskiranje okusa
- ii. Granuliranje djelatne tvari te naknadno premazivanje polimerom za maskiranje okusa
- iii. Osušiti raspršivanjem djelatnu tvar otoplenu u polimernom otapalu za dobivanje čestica maskiranog okusa
- iv. Kompleksiranje s ciklodekstrinima
- v. Koacervacija kako bi djelatna tvar postala mikrokapsulirana u polimeru
- vi. Stvaranje peleta masovnom ekstruzijom ili ekstruzijom sferonizacijom

Kako bih se patentiranom proizvodu, čiji rok trajanja patenta uskoro istječe, dao novi životni vijek, formulacija i razvoj lijeka u novi dozirni oblik poput raspadljivih tableta za usta omogućava farmaceutskim tvrtkama uživanje na tržišnoj ekskluzivnosti.

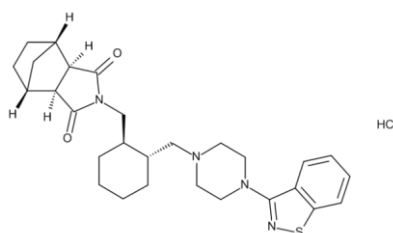
4. METODIKA

4.1. Ispitivani sustav

U ovom eksperimentalnom radu, ulazna se struja (engl. *feed*) tijekom procesa sušenja raspršivanjem sastojala od pet komponenata: djelatna tvar (lurasidon-hidroklorid), poli(etilen-glikol) (PEG), poli(vinil-pirolidon) (PVP), demineralizirana voda (H₂O) i etanol (C₂H₅OH). Izlazna se struja sastojala od pripravljene čvrste disperzije. Čvrsti disperzni sustav dobiven u ovom eksperimentalnom radu sastoji se od djelatne tvari (lurasidon-hidroklorid) bolje ili lošije dispergirane u čvrstom disperznom sredstvu, polimernoj matrici polietilen glikola (PEG) i polivinilpirolidina (PVP) u masenom omjeru 20:80.

4.1.1. Djelatna tvar – lurasidon-hidroklorid

Lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) pripada skupini antipsihotičkih lijekova i primjenjuje se za liječenje shizofrenije i bipolarnih poremećaja. Dostupan je kao čvrsti oralni dozirni oblik komercijalnog imena Latuda[®] (*Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.*). Molekulska formula lurasidon-hidroklorida glasi C₂₈H₃₆N₄O₂S·HCl (slika 9.)



Slika 9. Strukturni prikaz lurasidon-hidroklorida

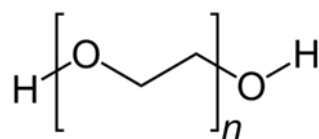
LRS HCl jest djelatna tvar koja pripada II skupini BCS klasifikacije. Karakterizira ga dobra permeabilnost, ali slaba topljivost u vodenom mediju (vrijednosti fizikalnih veličina su prikazane su tablici 6.) Posljedično slaboj topljivosti, lurasidon-hidroklorid okarakteriziran je sporom apsorpcijom i lošom bioraspoloživosti, stoga nije kompatibilan prilikom hitnih slučajeva napada shizofrenije. Bioraspoloživost lurasidon-hidroklorida može se povećati ukoliko se lijek konzumira s hranom.

Tablica 6. Svojstva lurasidon-hidroklorida ¹⁷

| Svojstvo | Opis |
|------------------------|--|
| Izgled | Bijeli do prljavobijeli prašak |
| Točka taljenja | 198 – 205 °C |
| Permeabilnost (logP) | 4,89 |
| Topljivost u vodi | 5,32 x 10 ⁻² mg ml ⁻¹ |
| Biološka raspoloživost | 9 – 19 % |
| BCS klasifikacija | Skupina II |
| Stabilnost | Stabilan pri preporučenim uvjetima skladištenja (4 °C) |

4.1.2. Polimerne matrice

Poli(etilen-glikol) je polimerni materijal nastao reakcijom etilen oksida u vodi. Primjena mu je vrlo raširena. Koristi se u medicini, tekstilnoj, farmaceutskoj, keramičkoj, drvnoj i drugim industrijama. U farmaceutskoj se industriji koristi kao pomoćna tvar, najčešće kao vezivo. Osigurava povezivanje finih čestica djelatne tvari i sredstva za dopunjavanje u veće granule (aglomerate). Na sobnoj temperaturi nalazi se u čvrstom stanju. Broj ponavljajućih jedinica najčešće iznosi $n = 5-182$, dok se molekulska masa kreće između 200 i 8000 daltona (Da). U ovom eksperimentalnom radu koristio se PEG 4000. Jedna jedinica daltona odgovara 1g/mol-u te označava duljinu polimernog lanca, odnosno broj ponavljajućih jedinica. Ima izraženo svojstvo hidrofilnosti. Ne samo da je dobro topljiv u vodenom mediju, nego i u organskim otapalima kao što su aceton, benzen, alkoholi, glicerini i drugi. Bitno je naglasiti da je PEG polimer u kristalnom stanju. U ovom eksperimentalnom radu PEG se koristio kao čvrsto disperzno sredstvo unutar kojeg je bolje ili lošije dispergirana djelatna tvar lurasidon-hidroklorid kako bi joj se poboljšalo svojstvo topljivosti u vodenom mediju. Nadalje, PEG se koristio kao pomoćna tvar, točnije kao vezivo zbog optimalne temperature taljenja koja iznosi 60 – 63 °C. Na slici 10. je prikazana strukturna formula ponavljajuće jedinice poli(etilen-glikola).



Slika 10. Strukturna formula ponavljajuće jedinice poli(etilen-glikola)

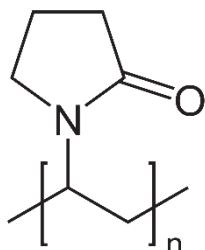
Poli(vinil-pirolidon) je polimerni materijal sastavljen od monomera N-vinilpirolidona. Na slici 11. je prikazana struktura ponavljajuće jedinice monomera N-vinilpirolidona. Po IUPAC-ovoj nomenklaturi poli(vinil-pirolidon) je imenovan 1-etenilpirolidin-2-on. Od ostalih imena pod kojim je poli(vinil-pirolidon) poznat su kraćenica PVP, povidon, polividon, krosopovidon i druga. U tablici 7. su prikazana najvažnije fizikalne i kemijske karakteristike polimera. Primjena PVP-a je raznolika, koristi se u farmaceutskoj industriji, kozmetičkoj, prehrambenoj i metalnoj industriji. Nadalje, koristi se u tehnologijama pripreme baterija, keramike, tinte i printera kao aditiv, u tehnologijama proizvodnje membrana (filteri za pročišćavanje vode i filteri za dijalizu), u procesu vodenog kaljenja metala itd. Kada govorimo o primjeni PVP-a u farmaceutskoj industriji, on se koristi kao vezivo u tabletama.

Tablica 7. Svojstva poli(vinil-pirolidona)

| Svojstvo | Opis |
|----------------------------|---------------------------------------|
| Kemijska formula | $(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$ |
| Molekulska masa | 2 500 – 2 500 000 g mol ⁻¹ |
| Izgled | Bijeli do svijetložuti prašak |
| Gustoća | 1,2 g cm ⁻³ |
| Točka staklastog prijalaza | 150 – 180 °C |

Za PVP karakteristična je amorfna polimerna struktura. Zbog svoje polarne strukture ima izražena svojstva hidrofilnosti (dobro je topljiv u vodenom mediju) i higroskopnosti (svojstvo čvrstih ili tekućih tvari da upijaju ili zadržavaju vodu iz okoline).

U ovom eksperimentalnom radu koristio se PVP 58 000 Da kao čvrsto disperzno sredstvo unutar kojeg je bolje ili lošije dispergirana djelatna tvar lurasidon-hidroklorid. Maseni omjer PVP-a i PEG-a korištenih kao polimerni nosači u čvrstoj disperziji iznosi 80:20.



Slika 11. Kemijska struktura ponavljajuće jedinice monomera N-vinilpirolidona

4.2. Priprava čvrste disperzije sušenjem raspršivanjem

U pripravi čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida, poli(etilen-glikola) i poli(vinil-pirolidona) korištena je procesna jedinica laboratorijskog mjerila – sušionik s raspršivanjem (BÜCHI Mini Spray-Dryer B-290) prikazan na slici 12.

Procesni prostor je cilindričnog oblika te se sastoji od peristaltičke pumpe, komore na sušenje konusnog oblika, senzora za mjerenje izlazne temperature medija za sušenje, ciklona i sabirne posude. Materijal koji se koristio za izradu komore, ciklona i sabirne posude je staklo kako bi se olakšalo praćenje procesa raspršivanja, sušenja i sakupljanja uzorka vizualnim načinom. Ulazni ispitivani sustav povezan je silikonskom cjevčicom na peristaltičku pumpu pomoću koje se isti ispitivani sustav dozira na vrh kolone za sušenje. Cjevasti se prostor silikonske cjevčice sužuje zbog pritiska vanjskih elemenata te stvoreni podtlak omogućuje pokretanje njegovog sadržaja. Nadalje, korištena je pneumatska mlaznica tj. dvofluidni raspršivač, opremljena diznom promjera 0,8 mm. Cijev kojom se dovodi medij za sušenje (atmosferski zrak) u sušionik direktno je spojena na kompresor, a dovod zraka osigurava se okretanjem sigurnosnog ventila kojim se ujedno i podešava tlak na kompresoru.



Slika 12. Fotografija sušionika s raspršivanjem Mini Spray Dryer B-290 (BÜCHI Labortechnik AG, Flawil, Švicarska)

Svaki provedeni eksperimentalni proces sušenja raspršivanjem sastojao se od slijeda koraka:

- I. Priprema homogene otopine djelatne tvari i polimernih materijala u različitim masenim omjerima
- II. Doziranje ulazne otopine peristaltičkom pumpom prigodnim protokom
- III. Prikupljanje suhe čvrste disperzije iz sabirne posude

Prije provedbe svakog eksperimentalnog rada odvagane su točno određene mase djelatne tvari i polimernih materijala koje odgovaraju masenim omjerima 50:50 i 75:25. Obzirom na dobru topljivost polimera u vodenom mediju i vrlo lošu topljivost LRS HCl-a u vodi, proces otapanja komponenata se izvodio u različitim procesnim jedinicama. Cijela količina djelatne tvari se pri povišenoj temperaturi (50-60 °C) otopila u 500 mL etanola, dok se cijela masa PEG-a i PVP-a otopila u 500 mL vode. Dobivene otopine naknadno su se pomiješale što je rezultiralo homogenom otopinom LRS HCl-a, PEG-a i PVP-a u ukupnom volumenu od 1000 mL otapala kojeg čine demineralizirana voda i etanol u omjeru 50:50. Ulazni ispitivani sustav doziran je peristaltičkom pumpom pogodnog protoka, a ostali uvjeti provedbe procesa (tablica 8. i 9.) podešeni su na definirane vrijednosti. Potrebno je naglasiti da se proces sušenja raspršivanjem nikada nije vodio pri temperaturama višim od temperature tališta PEG-a (53-58 °C), u suprotnom bi došlo do njegovog taljenja i stvaranja taknog filma na stijenkama ciklona i sabirne posude. Proces se provodio dok cijela otopina željenih komponenti nije prošla kroz sušionik. Izlazna struja materijala prikupljala se iz sabirne posude i sa stjenke ciklona.

Tablica 8. Konstantni procesni uvjeti procesa sušenja raspršivanjem

| Procesno svojstvo | Vrijednost | Mjerna jedinica |
|--|------------|-----------------|
| Promjer dizne | 0,8 | mm |
| Pumpa/protok ulazne ispitivane otopine | 8 | - |
| Protok zraka na aspiratoru | 100 | % |
| Protok zraka za raspršivanje | 60 | - |

Tablica 9.1. Promjenjivi procesni uvjeti procesa sušenja raspršivanjem

| Eksperiment | Masa LRS HCl (g) | Masa polimerne matrice, PVP i PEG (80:20) (g) | Maseni udio (LRS HCl: polimeri) | Volumen otapala (H ₂ O:EtOH) (mL) | T _{ul} (°C) | T _{iz} (°C) | Masa čvrste disperzije (g) |
|-------------------------------|------------------|---|---------------------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------------|
| 1 | 4,714 | 3,7712; 0,9428 | 50:50 | 1000 (500+500) | 60 | 25 | 5,7271 |
| 2 | 4,714 | 3,7712; 0,9428 | 50:50 | 1000 (500+500) | 60 | 25 | 5,6442 |
| 3 | 4,714 | 3,7712; 0,9428 | 50:50 | 1000 (500+500) | 60 | 25 | 5,3187 |
| 4 | 4,714 | 3,7712; 0,9428 | 50:50 | 1000 (500+500) | 60 | 25 | 5,8855 |
| 5 | 4,714 | 3,7712; 0,9428 | 50:50 | 1000 (500+500) | 60 | 25 | 6,0512 |
| 6 | 4,714 | 3,7712; 0,9428 | 50:50 | 1000 (500+500) | 60 | 25 | 7,0365 |
| 7 | 4,714 | 3,7712; 0,9428 | 50:50 | 1000 (500+500) | 60 | 25 | 6,538 |
| Ukupna masa čvrste disperzije | | | | | | | 47,6984 |

Tablica 9.2. Promjenjivi procesni uvjeti procesa sušenja raspršivanjem

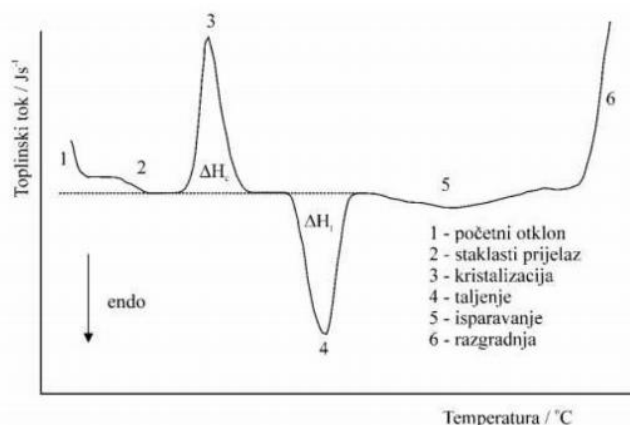
| Eksperiment | Masa LRS HCl (g) | Masa polimerne matrice, PVP i PEG (80:20) (g) | Maseni udio (LRS HCl: polimeri) | Volumen otapala (H ₂ O:EtOH) (mL) | t _{ul} (°C) | t _{iz} (°C) | Masa čvrste disperzije (g) |
|--------------------------------------|------------------|---|---------------------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------------|
| 1 | 4,714 | 1,2568; 0,3142 | 75:25 | 1000 (500+500) | 60 | 25 | 4,3789 |
| 2 | 4,714 | 1,2568; 0,3142 | 75:25 | 1000 (500+500) | 60 | 25 | 3,9441 |
| 3 | 4,714 | 1,2568; 0,3142 | 75:25 | 1000 (500+500) | 60 | 25 | 3,5276 |
| 4 | 4,714 | 1,2568; 0,3142 | 75:25 | 1000 (500+500) | 60 | 25 | 3,921 |
| 5 | 4,714 | 1,2568; 0,3142 | 75:25 | 1000 (500+500) | 60 | 25 | 2,8876 |
| 6 | 4,714 | 1,2568; 0,3142 | 75:25 | 1000 (500+500) | 60 | 25 | 4,5788 |
| Ukupna masa čvrste disperzije | | | | | | | 23,238 |

4.3. Karakterizacija čvrstih disperzija

U ovom eksperimentalnom radu koristile su se dvije metode karakterizacije dobivene čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida, PEG-a i PVP-a. Diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC) pripada u toplinske metode određivanja temperature i toplinskih tokova povezanih s faznim prijelazima u materijalima. Rendgenska difrakcijska analiza praha (engl. *X-Ray Powder Diffraction*, XRPD) jest analitička instrumentalna metoda za određivanje kristalne strukture materijala.

4.3.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC) je analitička tehnika kojom se kontinuirano prati razlika toplinskog toka između uzorka i referentnog materijala, u funkciji vremena ili temperature, tijekom programiranog zagrijavanja uzorka u uvjetima kontrolirane atmosfere.¹⁸ Mjerenja daju kvalitativne i kvantitativne podatke o fizikalnim i kemijskim procesima koji uključuju promjenu toplinskog kapaciteta ili endotermne i egzotermne efekte. Primjenjuje se pri karakterizaciji polimernih materijala, organskih i anorganskih materijala, keramike i metala. Mjere se karakteristične temperature taljenja, kristalizacije, staklastog prijelaza, entalpije, oksidacijska stabilnost, specifični toplinski kapacitet itd. Na slici 13. prikazan je DSC termogram na kojem su zabilježene toplinske promjene u uzorku.



Slika 13. Shematski prikaz DSC termograma s pripadajućim toplinskim promjenama u uzorku

U ovom eksperimentalnom radu, ispitivanja toplinskih svojstava dobivene čvrste disperzije istražena su na DSC uređaju Mettler Toledo prikazan na slici 14. Uzorci mase oko 5 mg vagani su u aluminijske posudice s probušenim poklopcem. Mjerenja su provedena u struji dušika $60 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ brzinom od $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ u dva ciklusa zagrijavanja i hlađenja. 1. ciklus zagrijavanja proveden je od $0 \text{ }^\circ\text{C}$ do $130 \text{ }^\circ\text{C}$ kako bih se uočio endotermni pik isparavanja vode iz higroskopskog PVP-a. Zatim je uzorak hlađen od $130 \text{ }^\circ\text{C}$ do $0 \text{ }^\circ\text{C}$. U 2. ciklusu zagrijavanja uzorak je zagrijavan od $0 \text{ }^\circ\text{C}$ do $370 \text{ }^\circ\text{C}$, te ponovno podvrgnut ciklusu hlađenja od $370 \text{ }^\circ\text{C}$ do $0 \text{ }^\circ\text{C}$. Kao rezultati dobiveni su DSC temperaturni profili iz kojih se dobiva uvid u temperature karakterističnih faznih prijelaza čvrsto-kapljevito i kapljevito-čvrsto.

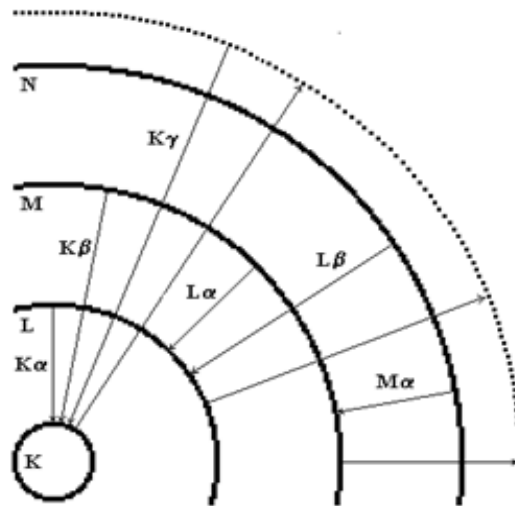


Slika 14. Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822° (Mettler Toledo, Columbus, Sjedinjene Američke Države)

4.3.2. Rendgenska difrakcijska analiza praha

Rendgenska difrakcijska analiza praha (engl. *X-ray Powder Diffraction*, XRPD) je metoda koja se koristi za određivanje kristalne strukture materijala, za kvalitativnu (identifikacija kristalnih faza) i kvantitativnu (određivanje relativnih udjela različitih faza u uzorku) analizu, određivanje parametara elementarne (jedinične) ćelije, mjerenja veličine kristalita i drugo.

Rendgenske su zrake, kao i vidljiva svjetlost, elektromagnetsko zračenje, ali kraćih valnih duljina od 0,1 nm do 1 nm. To su nevidljive zrake koje izazivaju fluorescenciju, prolaze kroz materiju, zacrne fotografsku ploču, a magnet ih ne otklanja. Rendgensko zračenje nastaje u rendgenskoj cijevi kada elektroni katode, zbog velike razlike u potencijalu, ubrzavaju i udaraju u protukatodu (anodu). Prilikom sudara, brzi elektroni s katode izbijaju elektrone s anode, koji povratkom u osnovno stanje oslobađaju višak energije u obliku rendgenskog zračenja. Nadalje, prilikom sudara, oslobađaju se dvije vrste spektra rendgenskih zraka, kontinuirani i linijski spektar. Kontinuirani spektar emitira se naglim kočenjem elektrona u metalu anode različitim valnim duljinama. Intenzitet kontinuiranog spektra ovisi o materijalu anode, a raspodjela valnih duljina ovisi o brzini elektrona. Linijski spektar nastaje kada brzi elektroni sudarom izbiju elektrone iz atoma anode koji vraćanjem u osnovno (ravnotežno) stanje oslobađaju višak energiju u vidu rendgenskih zraka. Zrake koje se tako emitiraju tvore karakteristično zračenje, odnosno linijski spektar, a njihova valna duljina ovisi i materijalu anode. Linije karakterističnog zračenja označavaju se prema ljuskama u koje se elektroni vraćaju (prikaz na slici 15.). Elektroni koji iz K ljuske skaču u L ljusku emitiraju $K\alpha$ zračenje, elektroni koji iz K ljuske skaču u M ljusku emitiraju $K\beta$ zračenje itd.



Slika 15. Shematski prikaz emitiranog zračenja u karakterističnom spektru

Max von Laue difrakcijom na kristalnoj rešetci dokazao je valnu prirodu rendgenskih zraka. William Henry Bragg i njegov sin William Lawrence Bragg difrakcijom rendgenskih zraka na kristalima prvi su odredili nekoliko jednostavnih kristalnih struktura i definirali jednadžbu kojom se na jednostavan način korelira valna duljina, kut pri kojem dolazi do difrakcije i strukturalna značajka (međuplošni razmak), tzv. Braggovu jednadžbu:

$$n \lambda = 2 d \sin \theta$$

n – cijeli broj

λ – valna duljina rendgenskih zraka

d – razmak između međuplošnih ravnina (ploha na kojima se nalaze atomi)

θ - Braggov kut

Pomoću Braggove jednadžbe uz poznavanje valne duljine rendgenskih zraka, λ i eksperimentalnim određivanjem Braggova kuta, θ može se odrediti razmak među plohama atoma, d u kristalnoj rešetci. Isto tako uz poznat kut θ i razmak d , moguće je izračunati valnu duljinu upotrijebljenih zraka, λ . U slučaju rendgenske difrakcije praška, rendgensko zračenje se propušta na površinu fino usitnjenog materijala u nosaču uzorka. Uzorak se rotira goniometrom mijenjajući upadni kut, θ . Na detektoru se mjeri intenzitet rendgenskog zračenja, a dobiveni električni signal u obliku difraktograma očitava se na računaru.

, U ovom eksperimentalnom radu identifikacija kristalnih faza u uzorcima provedena je rendgenskom difrakcijom praha na uređaju Shimadzu XRD 6000 (prikazan na slici 16.). Osnovne komponente sustava su visokonaponski generator, široko-fokusna rendgenska cijev s $\text{CuK}\alpha$ zračenjem i Ni filtrom, okomiti goniometar visoke preciznosti, grafitni monokromator, scintilacijski detektor te računalo sa sistemskim softverom. Identifikacija je provedena s $\text{CuK}\alpha$ zračenjem valne duljine $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$ uz napon od 40 kV i jakost struje od 30 mA. Podaci su prikupljeni između 5° i $50^\circ 2\theta$ s korakom od $0,02^\circ$ i zadržavanjem od 0,6 s po svakom koraku.



Slika 16. Fotografija uređaja za rendgensku difrakciju XRD 600 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

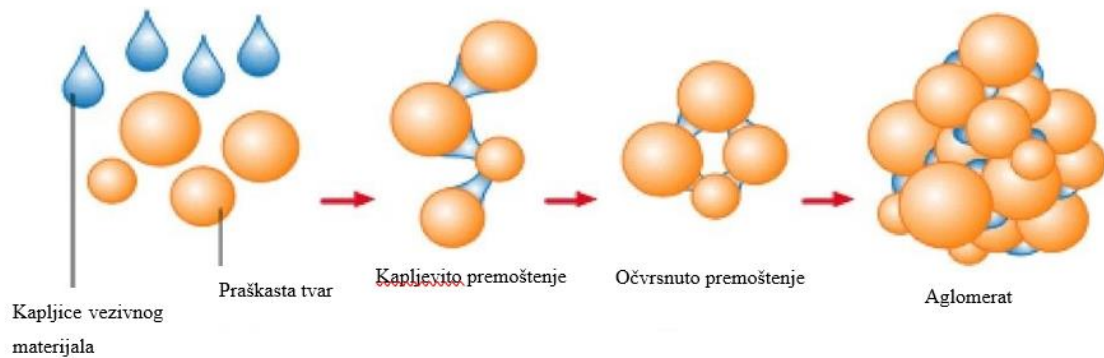
4.4. Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem

U farmaceutskoj industriji i proizvodnji konvencionalnih tableta granuliranje je jedinstven i neizostavan procesni korak. Granuliranjem se postiže tražena funkcionalnost mješavine za tabletiranje tako što se praškastom sustavu poboljšava kompresivnost i homogenost, ostvaruje se pomak raspodjele veličine čestica u područje većih veličina što posljedično poboljšava tecivost praška, osigurava se ujednačenost sadržaja djelatne tvari u matricama tableta te se postiže kontrolirano otpuštanje djelatne tvari. Navedene karakteristike osiguravaju da tablete imaju dobra primjenska svojstva.

Granuliranje je kompleksan proces fizičke pretvorbe praškaste tvari praćen rastom primarnih jedinki uslijed neophodnog stohastičkog gibanja praškastog materijala unutar procesnog prostora. Stohastičko gibanje je nasumično gibanje tijekom kojega se ne može predvidjeti položaj čestice unutar procesnog prostora u određenom vremenu. Cilj procesa granuliranja je dobiti formulaciju željenih primjenskih svojstava koja će služiti kao konačni proizvod ili međuproizvod. Ulaznu struju ove tehnologije čine djelatna tvar i pomoćne tvari u praškastom obliku dok izlaznu struju čini kolektiv okrupnjenih čestica definiranih svojstava te neokrupnjena tvar, ona koja nije doživjela fizičku pretvorbu.

Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem (engl. *Fluidized Bed Melt Granulation*) bazira se na korištenju materijala niske temperature taljenja (između 50 °C i 100 °C) kao vezivo.¹⁹ Prednost ove tehnologije jest izbjegnuto korištenje otapala za otapanje materijala veziva, čime je proces ekološki i ekonomski prihvatljiviji. Kod granuliranja taljenjem mogu se koristiti hidrofilna, amfifilna i liofilna sredstva. Hidrofilna i amfifilna veziva se koriste za trenutno oslobađanje djelatne tvari iz tablete, dok se liofilna veziva koriste za formulacije s produženim oslobađanjem djelatne tvari. Odabirom prikladnog veziva, granuliranje taljenjem se može primijeniti u pripremi dozirnih oblika s trenutnim ili produljenim otpuštanjem djelatne tvari, ali i u svrhu poboljšanja biorasploživosti slabo topljivih lijekova.

U procesni prostor granulatora, vezivo može biti dodatno u obliku taline tehnikom raspršivanja ili u čvrstoj formi pri čemu uslijed zagrijavanja procesnog prostora prelazi u talinu (*in-situ* metoda). Kod *in-situ* metode, vezivo se u čvrstoj formi u procesni prostor unese zajedno s masom koju se nastoji okrupniti (pomoćna i djelatna tvar). Proces granuliranja materijala koji se giba stohastički započinje onog trenutka kada je temperatura unutar procesnog prostora dovoljno visoka da osigura potpuno taljenje veziva. Vezivo doživljava fazni prijelaz iz čvrstog u kapljevitost stanje pritom stvarajući kapljevitost, međučestične mostove. Naknadnim hlađenjem sustava vezivna tvar očvrstne, formirajući okrupnjene čestice, granule. Na slici 17. nalazi se shematski prikaz nastanka aglomerata tijekom procesa granuliranja.



Slika 17. Shematski prikaz pojedinačnih koraka u procesu nastajanja granulata

U okviru ovog eksperimentalnog rada korištena je procesna jedinica laboratorijskog mjerila – granulator s fluidiziranim slojem Uni-Glatt prikazan na slici 18. Procesni prostor je konusnog oblika sa staklenim dijelom za vizualno praćenje fluidizacije. Vezivna tvar (PEG 4000) i tvari koje se nastoje okrupniti direktno su dodane u procesni prostor. Vrlo je važno postići željenu temperaturu unutar procesnog prostora da bi došlo do taljenja vezivne tvari. Iz toga razloga je korišteno temperaturno osjetilo unutar procesnog prostora. U donjem dijelu konusa nalazi se raspodjelna rešetka vrlo sitnih pora. Ona omogućuje da ulazni tok zraka uzrokuje stohastičko, nasumično gibanje praškaste tvari te da ni u jednom dijelu procesnog prostora zrak ne struji istom brzinom. Na gornjem dijelu konusa nalazi se filter koji onemogućava odlazak jedinki van procesnog prostora.



Slika 18. Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka)

U okviru ovog eksperimentalnog rada pripremljena su dvije vrste granulata – granulat pomoćnih tvari s čvrstom disperzijom u kojoj je udio djelatne tvari 50 % i granulat pomoćnih tvari s čvrstom disperzijom u kojoj je udio djelatne tvari 75 %. Količine pomoćnih tvari i čvrste disperzije u granulatu su proračunate na temelju željenog udjela djelatne tvari u granulatu koji iznosi 10 %. Čvrste praškaste tvari umetnute su u procesni prostor granulatora te potaknute u stohastičko gibanje fluidizacijom. Dosegom željene temperature taljenja veziva u procesnom prostoru (63 °C) omogućuje se nastanak kapljevitih premoštenja nužnih za rast čestica. Zatim se sustav hladi na temperaturu suprotnog faznog prijelaza vezivne tvari (kapljevito u čvrsto stanje) čime dolazi do očvršćivanja kapljevitih premoštenja, odnosno do nastanka granula.

Od pomoćnih tvari u procesu granuliranja korištene su natrijeva kroskarmeloza, mikrokristalna celuloza, manitol, poli(etilen-glikol) i magnezijev stearat. U tablici 10. su prikazane količine djelatne i pomoćnih tvari korištenih za pripremu granulata.

Mikrokristalna celuloza (MCC) je polisaharid koji se sastoji od molekula glukoze povezanih glikozidnom vezom. Dobiva se iz pulpe drveta. Primjenjuje se kao sredstvo koje sprječava zgrudnjavanje, emulgator te kao punilo. Moguće ju je dovesti u stanje stohastičkog miješanja što je temeljni uvjet za mehanizam rasta granula u procesu granuliranja. U ovom eksperimentalnom radu mikrokristalna celuloza se koristila kao punilo.

Manitol je šećerni alkohol koji se na sobnoj temperaturi nalazi u obliku bijelog ili prozirnog kristalnog praha. Koristi se kao prirodni zaslađivač, sredstvo koje sprječava zgrudnjavanje te punilo. Gotovo je duplo manje slatkoće od saharoze i ne povisuje razinu glukoze u krvi. U ovom eksperimentalnom radu manitol se koristio kao punilo.

Natrijeva kroskarmeloza je prašak bijele do prljavobijele boje. Higroskopna je, netopljiva u vodi, ali u dodiru s vodom vrlo brzo nabubri (4-8 puta u odnosu na početni volumen) što pospješuje raspadanje tablete i ubrzano oslobađanje djelatne tvari. Zbog navedenih razloga, u ovom eksperimentalnom radu natrijeva kroskarmeloza se koristila kao sredstvo za raspadanje.

Poli(etilen-glikol) kruti polimerni materijal topljiv u vodenom mediju. Inicijalno je zaprimljen u obliku pločica te ga je prije izvođenja procesa granuliranja bilo potrebno usitniti na željeni raspon veličina. Prijašnjim istraživanjima pokazalo se da je raspon veličina 90 – 125 µm najpogodniji i rezultira granulatom najboljih karakteristika. U ovom eksperimentalnom radu PEG 4000 se koristio kao vezivo.

Magnezijev stearat je kemijski spoj formule $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$. Sastoji se od dva ekvivalentna stearata (anioni stearinske kiseline) i magnezijevog kationa (Mg^{2+}). Na sobnoj temperaturi nalazi se u obliku bijelog praha. U ovom eksperimentalnom radu magnezijev stearat se koristio kao mazivo sredstvo.

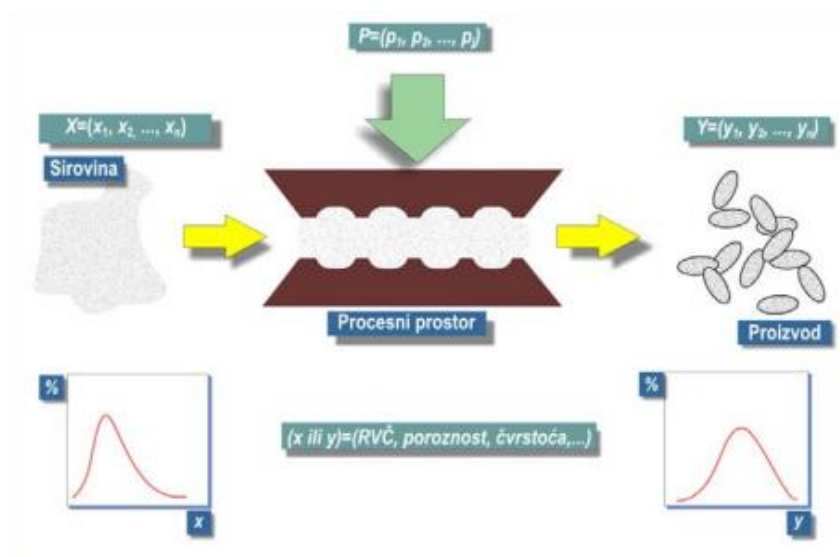
Tablica 10. Količine djelatne i pomoćnih tvari korištenih za pripremu granulata

| Tvar | Čvrsta disperzija s 50% LRS HCl-a (SD50) | | Čvrsta disperzija s 75 % LRS HCl-a (SD75) | |
|-------------------|--|----------|---|----------|
| | | masa (g) | | masa (g) |
| Čvrsta disperzija | Polimerni nosači | 20,00 | | 4,5 |
| | LRS HCl | 20,00 | | 13,5 |
| MCC | | 28,8 | | 21,06 |
| Manitol | | 115,2 | | 84,24 |
| Na kroskarmeloza | | 8,00 | | 8,00 |
| PEG 4000 | | 8,00 | | 8,00 |

Nakon procesa granuliranja, dobiveni granulat se odvojio na veličinske razrede uporabom sita točno određenih veličina pora. Prijašnjim istraživanjima se pokazalo kako granulat reda veličine 200 – 500 μm pokazuje najpoželjnija i najbolja svojstva u daljnjem procesu tabletiranja.

4.5. Tabletiranje

Tabletiranje je metoda okrupnjavanja čije je karakteristično svojstvo primjena vanjske sile, odnosno opterećenja u ograničenom prostoru (kalupu). Procesnom tehnologijom tabletiranja nastaju okrupnjene matrice tableta. Matricu tablete čine djelatna tvar i pomoćne tvari. Shematski prikaz procesa tabletiranja prikazan je na slici 19. Za ovu metodu karakterističan je mehanizam spajanja aglomerata, odnosno mehaničko spajanje.



Slika 19. Shematski prikaz procesne tehnologije tabletiranja

U ovom eksperimentalnom radu, proces tabletiranja proveden je pomoću tabletirke TDP-5T, Zhejiang Wisely Machinery Co. Ltd koja je prikazana na slici 20. Tabletirka pripada u skupinu ekscentričnih tabletirki te sadrži jedan par klipova za izradu tableta.



Slika 20. Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co.)

4.6. Karakterizacija raspadljive tablete za usta

4.6.1. Ujednačenost masa tableta

Definirana je ciljana masa raspadljivih tableta za usta te ona iznosi 200 mg. Iz navedenih razloga je potrebno provjeriti ujednačenost masa raspadljivih tableta. Ujednačenost masa tableta provodi se vaganjem (slika 21.) na uzorku od 10 tableta.



Slika 21. Fotografija analitičke vage KERN ALJ 220-4NM
(KERN, Balingen, SR Njemačka)

4.6.2. Raspadljivost tableta

Raspadljivost tableta određuje se prema metodi definiranoj Europskom Farmakopejom (European Pharmacopoeia, 2.9.1. metoda A) prema kojoj se detektira vrijeme potrebno za potpuno raspadanje dozirnog oblika. Nastoji se ostvariti raspadanje oralnog dozirnog oblika u usnoj šupljini bez primjene vode unutar 3 minute. Koristi se uređaj za ispitivanje raspadljivosti tableta (slika 22.) koji sadrži 7 otvorenih kiveta. U svaku se kivetu dodaje demineralizirana voda i po jedna tableta te se istovremeno određuje njihova raspadljivost. Uzorci se održavaju na temperaturi 37 ± 2 °C i mjerenje se provodi s 29-32 ciklusa u jednoj minuti.



Slika 22. Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta ZT 322
(Erweka GmbH, Langen, SR Njemačka)

4.6.3. Tvrdoća tableta

Ispitivanje tvrdoće raspadljivih tableta provodi se u svrhu dobivanja uvida u ujednačenost svojstava tableta te kako bi se ispitala otpornost tableta prema drobljenju. Test je proveden na uređaju prikazanog na slici 23.



Slika 23. Fotografija uređaja za ispitivanje tvrdoće tableta (Erweka GmbH, Langen, SR Njemačka)

4.6.4. Sadržaj LRS HCl u tabletama

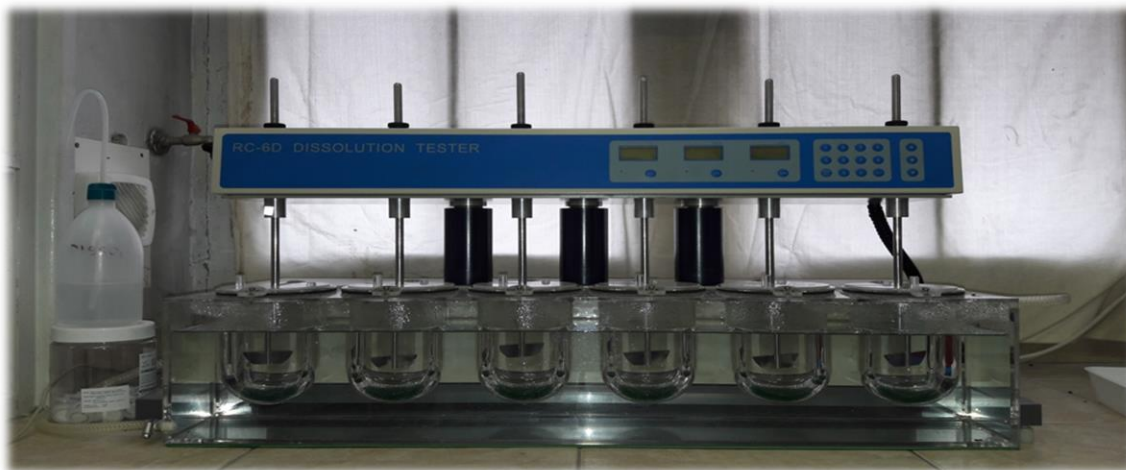
Ciljani udio LRS HCl-a u raspadljivim tabletama definiran je kao udio od 10 %, odnosno 20 mg u tableti od 200 mg. Vrlo je važno odrediti sadržaj LRS HCl-a u tabletama kako bi se mogla deklarirati gore navedena masa. Sadržaj djelatne tvari u raspadljivim tabletama određuje se UV/Vis spektrofotometrijom na uzorku od 10 tableta. Korišteni UV/Vis spektrofotometar je prikazan na slici 24.



Slika 24. Fotografija UV/Vis spektrofotometra UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

4.6.5. Oslobađanje djelatne tvari iz tableta

Profil oslobađanja djelatne tvari iz raspadljive tablete (engl. *release profile*) prikazuje se promjenom koncentracije otopljenog LRS HCl-a s vremenom ($c = f(t)$). Profili se određuju za pripravljene oralne dozirne oblike koji sadrže čvrstu disperziju SD i čistu netretiranu djelatnu tvar. Testovi se provode u laboratorijskom okruženju (*in-vitro*), u McIlvaine puferu (900 mL, pH = 3,8) pri temperaturi $T = 37,5\text{ °C}$, uz broj okretaja miješala s lopaticama od 50 min^{-1} (metoda *USP Apparatus II Paddle*) na uređaju prikazanom na slici 25. Uzorkuje se svakih 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 minuta te se UV/Vis spektrofotometrijom određuju koncentracije LRS HCl-a u svakom pojedinom trenutku uzorkovanja. Programskim dodatkom DDSolver analizirani su profili oslobađanja LRS HCl-a iz raspadljivih tableta za usta. U obradi podataka topljivosti (engl. *dissolution data*) koristi se mogućnost analize s korekcijom volumena budući da se svakim uzorkovanjem mijenja volumen medija, a ne dodaje se nova količina pufera.



Slika 25. Fotografija uređaja za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)

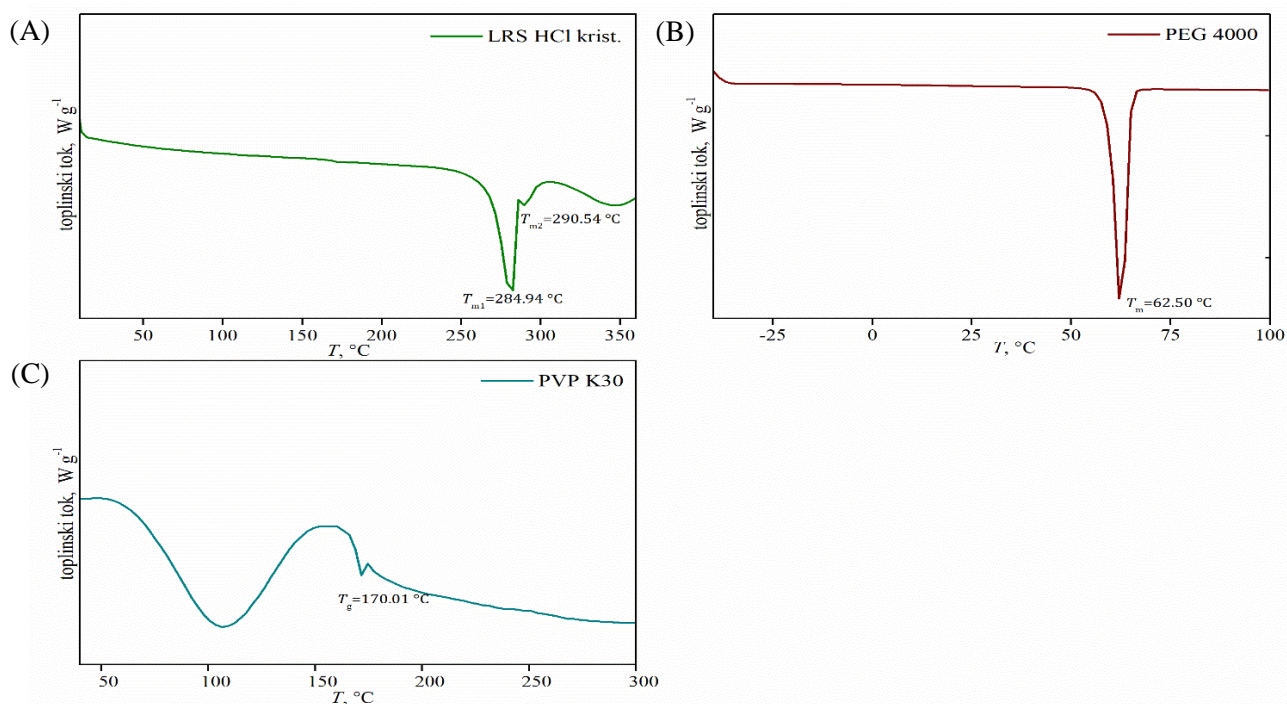
5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Rezultati karakterizacija čvrstih disperzija

5.1.1. Rezultati diferencijalne pretražne kalorimetrije

Rezultati diferencijalne pretražne kalorimetrije za čiste komponente LRS HCl, PEG i PVP, za čvrstu disperziju SD50 i za čvrstu disperziju SD75 prikazani su na slikama 26., 27. i 28. Iz termograma čistog, kristalnog LRS HCl-a prikazanog na slici 26.(A) uočava se endotermni prijelaz u temperaturnom području od ~280 °C do ~300 °C s minimumima pri 284,94 °C i 290,54 °C koji odgovaraju temperaturi taljenja LRS HCl-a. U području temperatura >300 °C uočava se široki endotermni prijelaz koji odgovara toplinskoj razgradnji, odnosno degradaciji čistog LRS HCl-a.

Na slici 26.(B) prikazan je termogram za čisti PEG. Iz termograma uočava se endotermni prijelaz u temperaturnom području ~60 °C s minimumima pri 62,5 °C koji odgovara talištu PEG-a. Na slici 26.(C) prikazan je termogram za čisti PVP. Iz termograma uočava se široki endotermni prijelaz u temperaturnom području od ~80 °C do ~130 °C. Navedeni endotermni prijelaz odgovara isparavanju vode iz higroskopskog PVP-a. Nadalje, uočava se manji endotermni prijelaz na 170,01 °C koji odgovara temperaturi staklastog prijelaza PVP-a. Staklasti prijelaz, odnosno prijelaz drugoga reda, odgovara amorfnim materijalima, dok je temperatura taljenja karakteristična za kristalne materijale.

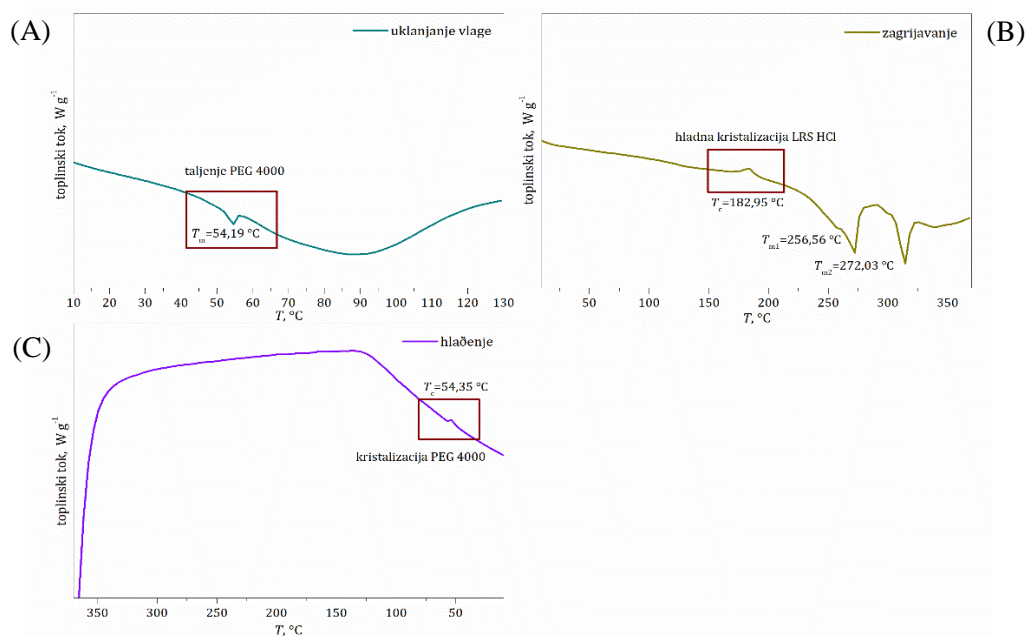


Slika 26. (A) Termogram karakterističan za čistu komponentu lurasidon-hidroklorid
(B) Termogram karakterističan za čistu komponentu poli(etilen-glikol)
(C) Termogram karakterističan za čistu komponentu poli(vinil-pirolidon)

Termogram prikazan na slici 27.(A) pripada 1. ciklusu zagrijavanja uzorka SD50 od 0 °C do 100 °C. Svrha 1. ciklusa zagrijavanja bila je ukloniti vlagu iz uzorka kako se u idućem ciklusu zagrijavanja ne bi pojavio endotermni prijelaz isparavanja vlage. Nadalje, uočava se endotermni prijelaz s pripadajućim minimumom na 54,19 °C koji odgovara temperaturi taljenja PEG-a.

Termogram prikazan na slici 27.(B) pripada 2. ciklusu zagrijavanja uzorka od 0 °C do 370 °C. Ne primjećuje se široki endotermni prijelaz u području ~80 °C do ~130 °C što upućuje da je uzorak u potpunosti suh. Primjećuje se endotermni prijelaz u temperaturom području od ~250 °C do ~280 °C s pripadajućim minimumima na 256,56 °C i 272,03 °C koji odgovaraju temperaturi taljenja LRS HCl-a. Na temperaturama iznad 300 °C uočava se široki endotermni prijelaz koji odgovara toplinskoj razgradnji LRS HCl-a. Nadalje, pri temperaturi od 182,95 °C uočava se egzotermni prijelaz koji odgovara hladnoj kristalizaciji LRS HCl-a. DSC je toplinska metoda analize kojom se uzorak zagrijava unaprijed definiranim temperaturnim režimom. Uslijed dovođenja topline, amorfni materijal prelazi u svoj termodinamički stabilniji (kristalni) oblik, a taj prijelaz se u termogramu manifestira kao pik hladne kristalizacije. Zbog navedenih razloga zaključujemo da se LRS HCl u uzorku SD50 djelomično nalazi u amorfnom obliku.

Termogram prikazan na slici 27.(C) pripada 2. ciklusu hlađenja od 370 °C do 0 °C. Primjećuje se egzotermni prijelaz s maksimumom pri 54,35 °C koji odgovara temperaturi kristalizacije PEG-a. Ne primjećuje se pik kristalizacije LRS HCl-a, što je i očekivano, zbog prethodne toplinske razgradnje komponente.



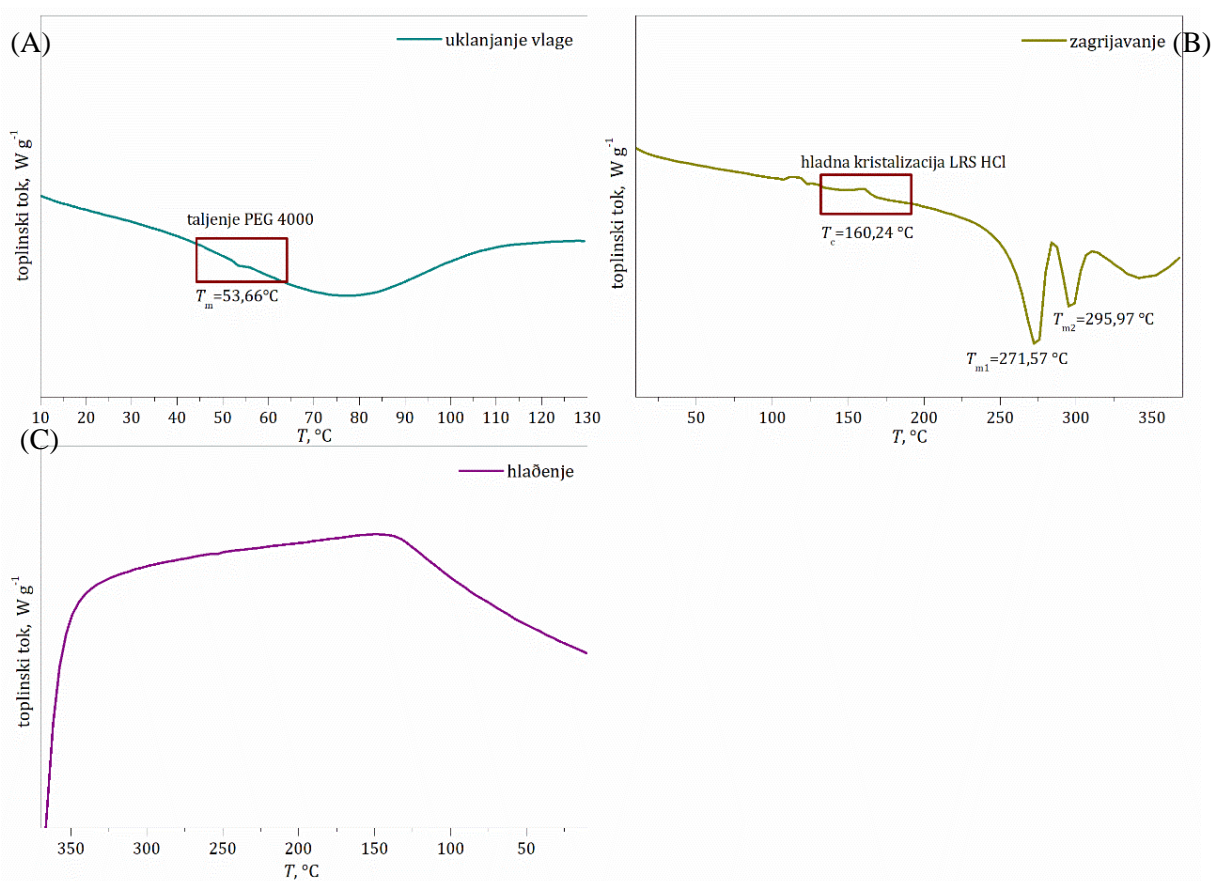
Slika 27. (A) Termogram 1. ciklusa zagrijavanja uzorka SD50
 (B) Termogram 2. ciklusa zagrijavanja uzorka SD50
 (C) Termogram 2. ciklusa hlađenja uzorka SD50

Na slici 28. prikazani su termogrami za čvrstu disperziju SD75.

Termogram prikazan na slici 28.(A) pripada 1. ciklusu zagrijavanja uzorka od 0 °C do 100 °C. Svrha 1. ciklusa zagrijavanja bila je ukloniti vlagu iz uzorka. Nadalje, uočava se endotermni prijelaz s pripadajućim minimumom na 53,66 °C koji odgovara temperaturi taljenja PEG-a.

Na slici 28.(B) prikazan je termogram za 2. ciklus zagrijavanja uzorka od 0 °C do 370 °C. Primijećen je endotermni prijelaz s pripadajućim minimumima na 271,57 °C i 295,97 °C koji odgovaraju temperaturi taljenja LRS HCl-a. Primijećen je široki endotermni prijelaz iznad 300 °C koji odgovara toplinskoj degradaciji LRS HCl-a. Također, primijećen je pik hladne kristalizacije pri 160,24 °C koji je svojstven amorfnom LRS HCl-u.

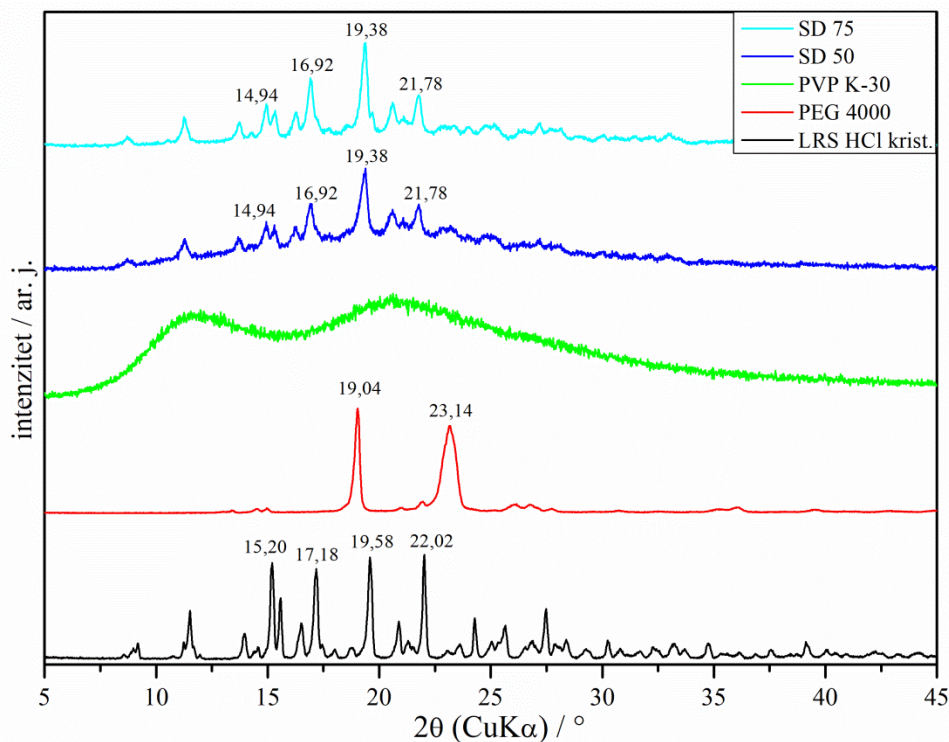
Na slici 28.(C) prikazan je termogram za 2. ciklus hlađenja od 370 °C do 0 °C. Ne primjećuje se egzotermni pik kristalizacije PEG-a kao u slučaju uzorka SD50. To se može objasniti iz činjenice da je količina PEG-a u uzorku premala kako bi se navedeni pik detektirao.



Slika 28. (A) Termogram 1. ciklusa zagrijavanja uzorka SD75
(B) Termogram 2. ciklusa zagrijavanja uzorka SD75
(C) Termogram 2. ciklusa hlađenja uzorka SD75

5.1.2. Rezultati rendgenske difrakcijske analize praha

Provedena XRD analiza inicijalnih komponenti te uzorka čvrste disperzije pruža informacije o njihovom faznom sastavu. Difrakogram dobiven XRD analizom prikazan je na slici 29.



Slika 29. Difrakogrami ishodne djelatne tvari i polimera (LRS HCl, PEG 4000 i PVP K-30) te pripremljenih čvrstih disperzija (SD50 i SD75)

Na difraktogramu ishodnog lurasidon-hidroklorida uočavaju se oštri difrakcijski maksimumi pri vrijednostima kuta difrakcije (2θ) od 15,20°, 17,18°, 19,58° i 22,00° koji ukazuju na kristalni sastav. Poli(etilen-glikol) također je kristalne strukture (difrakcijski maksimumi pri 19,04° i 23,14°), dok se na difraktogramu PVP-a uočava tzv. amorfni halo.

Spomenuti difrakcijski maksimumi LRS HCl-a detektirani su i u čvrstim disperzijama čime je dokazano da sušenjem raspršivanjem nije narušena njegova kristalna struktura. Smanjeni intenziteti uočenih difrakcijskih maksimuma vjerojatno je posljedica smanjenja veličine čestica djelatne tvari u pripremljenim disperzijama u odnosu na inicijalni oblik lurasidon-hidroklorida.

5.2. Rezultati karakterizacija raspadljivih tableta za usta

5.2.1. Rezultati ispitivanja ujednačenosti masa tableta

Nakon provedenog tabletiranja, uslijedila je karakterizacija dobivenih raspadljivih tableta za usta. Određena je ujednačenost masa na uzorku od 10 tableta. Definirana ciljana masa iznosila je 200 mg. Izvagane su tablete koje sadrže čvrstu disperziju djelatne tvari i polimernih matrica u omjeru 50:50, te tablete koje sadrže čvrstu disperziju djelatne tvari i polimernih matrica u omjeru 75:25. Dobiveni rezultati su prikazani u tablici 11.1. i tablici 11.2.

Tablica 11.1. Ujednačenost masa na uzorku od 10 tableta za SD50

| | SD50 | | | | | | | | | |
|------------------------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <i>m</i> (mg) | 199,9 | 200,6 | 201,1 | 201,6 | 196,3 | 198,9 | 201,4 | 198,0 | 200,1 | 200,7 |
| prosje (mg) | 199,9 | | | | | | | | | |
| <i>s</i> (mg) | 1,68 | | | | | | | | | |

Iz gore navedenih podataka vidimo da prosječna masa raspadljive tablete s SD50 iznosi 199,9 mg. Izračunata standardna devijacija iznosi 1,68 mg. Naime, standardna devijacija jest statistička mjera raspršenosti podataka u skupu, odnosno mjera prosječnog odstupanja od prosjeka. U ovom slučaju, prosječno odstupanje od prosjeka iznosi 1,68 mg.

Zaključno, možemo definirati da masa raspadljivih tableta sa SD50 iznosi $199,9 \pm 1,68$ mg.

Tablica 11.2. Ujednačenost masa na uzorku od 10 tableta za SD75

| | SD75 | | | | | | | | | |
|------------------------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <i>m</i> (mg) | 199,8 | 200,5 | 200,2 | 196,4 | 198,3 | 197,3 | 196,9 | 199,5 | 199,9 | 201,2 |
| prosje (mg) | 199,0 | | | | | | | | | |
| <i>s</i> (mg) | 1,66 | | | | | | | | | |

Iz dobivenih i izračunatih podataka navedenih u tablici 11.2. vidimo da prosječna masa raspadljive tablete s SD75 iznosi 199,0 mg. Prosječno odstupanje od prosjeka iznosi 1,66 mg.

Možemo definirati da masa raspadljivih tableta sa SD75 iznosi $199,0 \pm 1,66$ mg.

5.2.2. Rezultati ispitivanja raspadljivosti tableta

Testom raspadljivosti detektiralo se vrijeme potrebno za potpuno raspadanje dozirnog oblika u ustima. Dobiveni rezultati prikazani su u tablicama 12.1. i 12.2.

Tablica 12.1. Vrijeme raspadljivosti tableta s SD50

| | SD50 | | | | | | |
|----------------------------------|-------------|----|----|----|----|----|----|
| <i>t</i> (s) | 28 | 35 | 24 | 28 | 26 | 29 | 30 |
| <i>t</i>_{sr} (s) | 28,6 | | | | | | |

Tablica 12.2. Vrijeme raspadljivosti tableta s SD75

| | SD75 | | | | | | |
|----------------------------------|-------------|----|----|----|----|----|----|
| <i>t</i> (s) | 26 | 25 | 27 | 25 | 31 | 28 | 28 |
| <i>t</i>_{sr} (s) | 27,1 | | | | | | |

Budući da su vremena raspadljivosti tableta ispod 180 sekundi, može se zaključiti da sve tablete odgovaraju definiciji raspadljivih tableta za usta.

5.2.3. Rezultati ispitivanja tvrdoće tableta

Tvrdoća raspadljivih tableta za usta predstavlja vrlo važnu karakteristiku samih tableta. Ukoliko se vrijednost tvrdoće ne nalazi u optimalnom rasponu vrijednosti, vrlo su vjerojatne negativne posljedice. Vrijednosti ispitane tvrdoće na uzorku od 10 tableta nalaze se u tablicama 13.1. i 13.2.

Tablica 13.1. Tvrdoća tableta s SD50

| | SD50 | | | | | | | | | |
|--------------------|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Tvrdoća (N) | 22 | 19 | 20 | 18 | 20 | 15 | 18 | 19 | 21 | 20 |

Tablica 13.2. Tvrdoća tableta s SD75

| | SD75 | | | | | | | | | |
|--------------------|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| tvrdoća (N) | 16 | 14 | 14 | 17 | 18 | 12 | 11 | 12 | 13 | 15 |

Premala vrijednost tvrdoće raspadljivih tableta može negativno utjecati na formulaciju tablete, na transport i skladištenje. Prevelika vrijednost tvrdoće tableta može utjecati na samu raspadljivost, odnosno može produljiti vrijeme raspadljivosti koje po definiciji Europske Farmakopeje mora iznositi ≤ 180 sekundi.

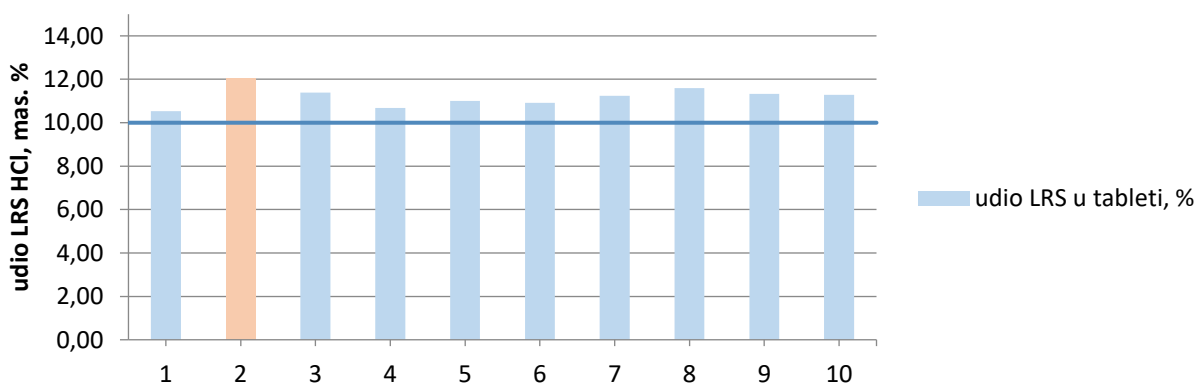
Iz prikazanih rezultata može se zaključiti da se vrijednosti tvrdoće raspadljivih tableta nalaze unutar optimalnog raspona. U dodiru sa rukom ne dolazi do lomljenja i raspiranja tablete što bi se dogodilo u slučaju premale vrijednosti tvrdoće. Potrebno je uložiti dodatni napor, odnosno silu kako bi se postiglo lomljenje tablete. Nadalje, obzirom na vrlo dobre rezultate raspadljivosti tableta može se zaključiti da vrijednosti tvrdoće nisu prevelike. Zaključno, vrijednosti tvrdoće ispitivanih tableta nalaze se u preporučenom rasponu.

5.2.4. Rezultati ispitivanja sadržaja lurasidon-hidroklorida u tabletama

UV/Vis spektrofotometrijom određen je sadržaj djelatne tvari u svakoj pojedinoj tableti. Ciljani udio LRS HCl-a je bio 10% ukupne mase tablete, odnosno 20 mg. U tablicama 14.1. i 14.2. prikazani su podaci dobiveni snimanjem UV/Vis spektra za raspadljive tablete koje sadrže čvrstu disperziju SD50 i SD75. Na slici 30.1. i 30.2. nalaze se grafički prikazi udjela LRS HCl-a u odnosu na ciljani udio od 10 %.

Tablica 14.1. Izmjereni podaci UV/Vis spektrofotometrijom za tablete SD50

| uzorak | masa tablete (mg) | A | c (LRS HCl) (ppm) | Cstvarna LRS HCl (ppm) | m _{očekivano} LRS HCl (mg) | Cočekivano LRS HCl (ppm) | % do ciljanog udjela | m _{stvarno} LRS HCl (mg) | udio LRS HCl (%) |
|--------|-------------------|-------|-------------------|------------------------|-------------------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------------|------------------|
| 1 | 200,0 | 1.481 | 42.14 | 421.37 | 20.00 | 400.00 | 105,34 | 21.07 | 10.53 |
| 2 | 198,7 | 1.683 | 47.84 | 478.36 | 19.87 | 397.40 | 120,37 | 23.92 | 12.04 |
| 3 | 198,7 | 1.590 | 45.23 | 452.29 | 19.87 | 397.40 | 113.81 | 22.61 | 11.38 |
| 4 | 201,4 | 1.513 | 43.04 | 430.39 | 20.14 | 402.80 | 106.85 | 21.52 | 10.68 |
| 5 | 198,9 | 1.539 | 43.78 | 437.77 | 19.89 | 397.80 | 110.05 | 21.89 | 11.00 |
| 6 | 199,2 | 1.530 | 43.51 | 435.12 | 19.92 | 398.40 | 109.22 | 21.76 | 10.92 |
| 7 | 201,1 | 1.589 | 45.18 | 451.81 | 20.11 | 402.20 | 112.33 | 22.59 | 11.23 |
| 8 | 199,7 | 1.628 | 46.30 | 462.97 | 19.97 | 399.40 | 115.92 | 23.15 | 11.59 |
| 9 | 198,4 | 1.581 | 44.95 | 449.50 | 19.84 | 396.80 | 113.28 | 22.48 | 11.33 |
| 10 | 200,9 | 1.594 | 45.32 | 453.19 | 20.09 | 401.80 | 112.79 | 22.66 | 11.28 |

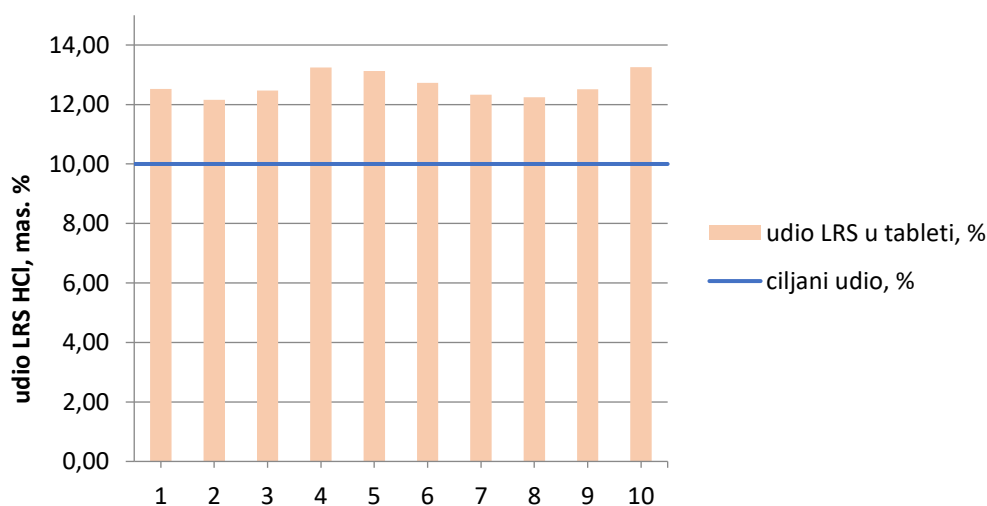


Slika 30.1. Grafički prikaz stvarnog udjela LRS HCl-a u tabletama SD50 obzirom na ciljani udio od 10%

Dobiveni rezultati sadržaja LRS HCl-a za raspadljive tablete SD50 prikazuju zadovoljavajući sadržaj djelatne tvari s izuzetkom druge tablete čiji udio prelazi dozvoljenih ± 15 % odstupanja. Naime, masa LRS HCl-a u drugoj tableti iznosi 23,92 mg. U odnosu na ciljanu masu od 20 mg, to je 20,37 % od očekivanog udjela što izlazi van granica dopuštenog odstupanja.

Tablica 14.2. Izmjereni podatci UV/Vis spektrofotometrijom za tablete SD75

| uzorak | masa tablete (mg) | A | C (LRS HCl) (ppm) | C _{stvarna} LRS HCl (ppm) | m _{očekivano} LRS HCl (mg) | C _{očekivano} LRS HCl (ppm) | % do ciljanog udjela | m _{stvarno} LRS HCl (mg) | udio LRS HCl (%) |
|--------|-------------------|-------|-------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|------------------|
| 1 | 199.4 | 1.757 | 49.92 | 499.22 | 19.94 | 398.80 | 125.18 | 24.96 | 12.52 |
| 2 | 198.4 | 1.697 | 48.23 | 482.31 | 19.84 | 396.80 | 121.55 | 24.12 | 12.15 |
| 3 | 200.7 | 1.761 | 50.05 | 500.46 | 20.07 | 401.40 | 124.68 | 25.02 | 12.47 |
| 4 | 198.0 | 1.846 | 52.43 | 524.27 | 19.80 | 396.00 | 132.39 | 26.21 | 13.24 |
| 5 | 199.1 | 1.840 | 52.26 | 522.61 | 19.91 | 398.20 | 131.24 | 26.13 | 13.12 |
| 6 | 198.8 | 1.782 | 50.62 | 506.15 | 19.88 | 397.60 | 127.30 | 25.31 | 12.73 |
| 7 | 198.7 | 1.724 | 48.98 | 489.83 | 19.87 | 397.40 | 123.26 | 24.49 | 12.33 |
| 8 | 200.3 | 1.726 | 49.04 | 490.40 | 20.03 | 400.60 | 122.42 | 24.52 | 12.24 |
| 9 | 198.8 | 1.751 | 49.76 | 497.55 | 19.88 | 397.60 | 125.14 | 24.88 | 12.51 |
| 10 | 200.6 | 1.873 | 53.20 | 531.97 | 20.06 | 401.20 | 132.59 | 26.60 | 13.26 |



Slika 30.2. Grafički prikaz stvarnog udjela LRS HCl-a u tabletama SD75 obzirom na ciljani udio od 10%

Dobiveni rezultati sadržaja LRS HCl-a za raspadljive tablete SD75 ne prikazuju zadovoljavajući sadržaj djelatne tvari. Odstupanja udjela LRS HCl-a u svakoj pojedinoj tableti su veća od dopuštenog odstupanja od $\pm 15\%$.

5.2.5. Oslobađanje lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta

In vitro testovima otapanja detektirani su profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta. Dobivenim profilima otpuštanja, prikazanim na slici 31., potvrđuje se hipoteza istraživanja. Pripravom čvrstih disperzija sušenjem raspršivanjem povećava se topljivost hidrofobne djelatne tvari u vodenom mediju i doprinosi se bioraspoloživosti lijeka u organizmu.

U tablicama 15.1., 15.2. i 15.3. prikazani su eksperimentalni podatci *in-vitro* testova otapanja.

Tablica 15.1. Eksperimentalni podatci testa oslobađanja djelatne tvari za tabletu čistog LRS HCl

| LRS HCl krist. | | | | |
|----------------|-----------------|----------------|---|----------|
| <i>t</i> (min) | % oslobođenog 1 | %oslobođenog 2 | srednja vrijednost postotka oslobođene djelatne tvari | <i>s</i> |
| 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 1 | 2,69 | 1,90 | 2,30 | 0,39 |
| 5 | 5,90 | 4,30 | 5,10 | 0,79 |
| 10 | 7,53 | 4,72 | 6,13 | 1,40 |
| 15 | 7,57 | 5,55 | 6,56 | 1,01 |
| 20 | 10,00 | 6,37 | 8,19 | 1,81 |
| 30 | 11,25 | 7,61 | 9,43 | 1,82 |
| 45 | 13,71 | 9,24 | 11,47 | 2,23 |
| 60 | 15,78 | 10,49 | 13,13 | 2,64 |
| 75 | 18,25 | 11,34 | 14,80 | 3,45 |
| 90 | 20,75 | 13,80 | 17,27 | 3,47 |
| 105 | 24,05 | 15,07 | 19,56 | 4,49 |
| 120 | 24,98 | 16,74 | 20,86 | 4,11 |

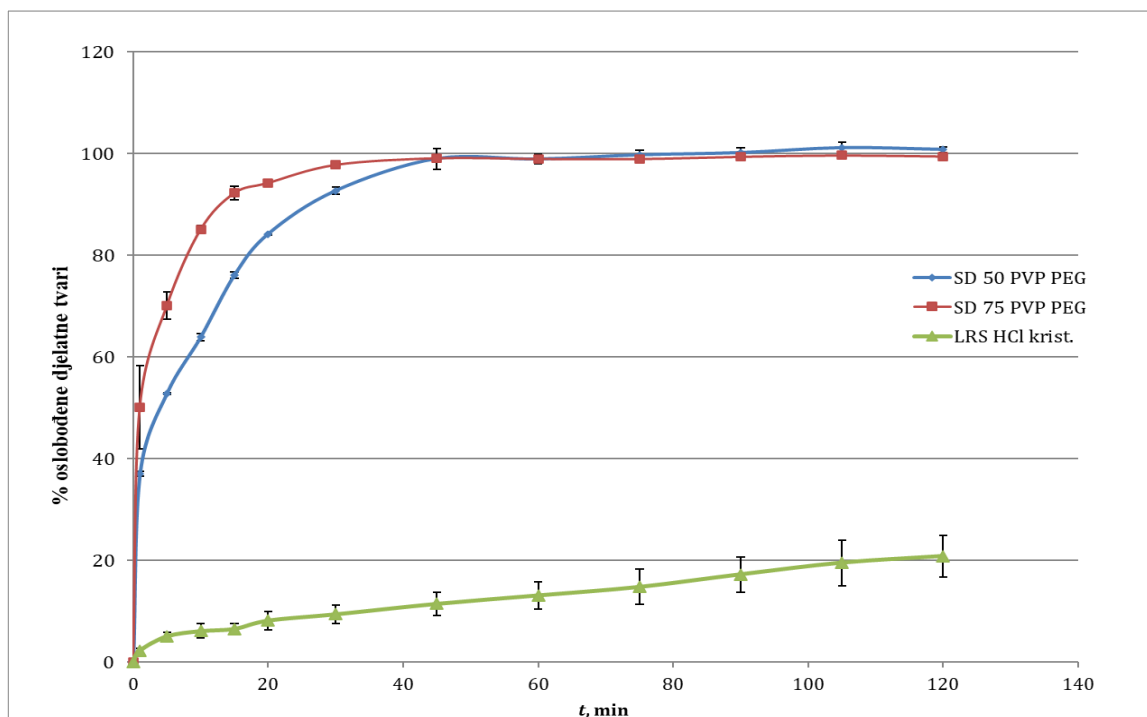
Tablica 15.2 Eksperimentalni podatci testa oslobađanja djelatne tvari za tabletu s disperzijom SD50

| SD50 | | | | |
|----------------|-----------------|----------------|---|----------|
| <i>t</i> (min) | % oslobođenog 1 | %oslobođenog 2 | srednja vrijednost postotka oslobođene djelatne tvari | <i>s</i> |
| 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 1 | 37,58 | 36,51 | 37,05 | 0,54 |
| 5 | 52,69 | 52,97 | 52,83 | 0,14 |
| 10 | 63,20 | 64,66 | 63,93 | 0,73 |
| 15 | 75,53 | 76,70 | 76,11 | 0,59 |
| 20 | 84,22 | 84,23 | 84,22 | 0,01 |
| 30 | 93,44 | 91,99 | 92,72 | 0,72 |
| 45 | 96,97 | 101,06 | 99,02 | 2,05 |
| 60 | 98,00 | 99,86 | 98,93 | 0,93 |
| 75 | 98,81 | 100,69 | 99,75 | 0,94 |
| 90 | 99,14 | 101,23 | 100,19 | 1,05 |
| 105 | 100,07 | 102,26 | 101,16 | 1,09 |
| 120 | 100,30 | 101,34 | 100,82 | 0,52 |

Tablica 15.3. Eksperimentalni podatci testa oslobađanja API-ja za tabletu s disperzijom SD75

| SD75 | | | | |
|----------------|-----------------|----------------|---|----------|
| <i>t</i> (min) | % oslobođenog 1 | %oslobođenog 2 | srednja vrijednost postotka oslobođene djelatne tvari | <i>s</i> |
| 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 1 | 41,99 | 58,40 | 50,19 | 8,20 |
| 5 | 67,51 | 72,78 | 70,14 | 2,63 |
| 10 | 85,93 | 84,33 | 85,13 | 0,80 |
| 15 | 93,66 | 90,96 | 92,31 | 1,35 |
| 20 | 94,72 | 93,91 | 94,31 | 0,41 |
| 30 | 98,14 | 97,59 | 97,87 | 0,27 |
| 45 | 99,12 | 99,21 | 99,17 | 0,04 |
| 60 | 99,21 | 98,84 | 99,03 | 0,18 |
| 75 | 99,11 | 98,92 | 99,01 | 0,09 |
| 90 | 99,73 | 99,17 | 99,45 | 0,28 |
| 105 | 99,53 | 99,88 | 99,71 | 0,18 |
| 120 | 99,70 | 99,32 | 99,51 | 0,19 |

Na slici 31. prikazani su profili otpuštanja djelatne tvari za sustave LRS HCl krist., SD50 i SD75. Dobiveni koncentracijski profili ukazuju na značajno povećanu topljivost djelatne tvari te veću brzinu otpuštanja djelatne tvari u tabletama s čvrstom disperzijom SD50 i SD75 u odnosu na tabletu s čistim kristalnim LRS HCl.



Slika 31. Usporedni prikaz profila oslobađanja LRS HCl-a za sustave LRS HCl krist., SD50 i SD75

U slučaju tablete sa čvrstom disperzijom SD75, nakon 30 minuta je otpuštena gotovo cijela količina djelatne tvari (97,87 %). U tableti sa čvrstom disperzijom SD50, gotovo cijela količina djelatne tvari (99,02 %) se otpustila iz matrice tablete nakon 45 minuta. Međutim, u tableti čistog lurasidon-hidroklorida došlo je do otpuštanja ~10 % ukupne mase LRS HCl-a u navedenim vremenima.

Prikazani rezultati ukazuju na značajan utjecaj sastava čvrste disperzije i mješavine za tabletiranje na brzinu i doseg oslobađanja djelatne tvari iz ispitivanih tableta. U vremenu $t = 10$ min uočena je značajna razlika između tableta pripremljenih od čvrste disperzije SD50 i SD75. U slučaju tablete SD50 došlo je do otpuštanja 63,93 % djelatne tvari u navedenom vremenu, dok je u slučaju tablete SD75 došlo do otpuštanja 85,13 % djelatne tvari. Zaključuje se kako tvrdoća tableta ima utjecaj na otapanje same tablete i brzinu otpuštanja djelatne tvari. Tablete SD75 imaju značajno manje vrijednosti tvrdoće, time i vrijeme raspadljivosti i brzinu otpuštanja djelatne tvari.

Primjećuje se da je udio otpuštene djelatne tvari za vrijeme $t = 105$ min i tabletu SD50 veći od 100 % što može potencijalno ukazati da se u toj tableti nalazi više djelatne tvari od vrijednosti koja se utvrđuje eksperimentima (poglavlje 5.2.4.).

6. ZAKLJUČAK

Procesnom tehnologijom sušenja raspršivanjem pripravljene su čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida, poli(vinil-pirolidona) i poli(etilen-glikola) u različitim masenim odnosima. Dobivene su disperzije kristalnog sastava i povećane topljivosti.

Procesnom tehnologijom tabletiranja dobivene su tablete zadovoljavajućih i ujednačenih svojstava. Sve tablete odgovaraju smjernicama *Ph. Eur.* te se mogu klasificirati kao raspadljive tablete za usta.

Dobivene raspadljive tablete za usta mogu se smatrati dobro oslobađajućim lijekom jer zadovoljavaju kriterij dan od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) koji glasi da se ≥ 85 % djelatne tvari mora osloboditi iz matrice tablete tijekom *in vitro* ispitivanja oslobađanja djelatne tvari unutar 30 minuta.

Ostvaren je značajan porast topljivosti i brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida u tabletama koje sadrže čvrstu disperziju u odnosu na tablete čistog, kristalnog lurasidon-hidroklorida. Ovime je potvrđena hipoteza i cilj istraživanja.

7. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html (pristup 9. kolovoza 2020.)
2. N.K. Sachan, A. Bhattacharya, S. Pushkar, A. Mishra, Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology, *Asian J. Pharm.* 3(2) (2009) 76-80
3. Mrežna stranica: <https://www.fda.gov/media/70963/download> (pristup 22. rujna 2020.)
4. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)
5. K. T. Savjani, A. K. Gajjar, J. K. Savjani, Drug solubility: Importance and Enhancement Techniques, *ISRN Pharmaceutics*, 2012, 1-3
6. A. Kavanagh, I. McConvey, J. McCabe, H. Blade, S. Cosgrove, Developing amorphous pharmaceuticals: opportunity and necessity, *AstraZeneca Pharmaceuticals*, 2012, 1-4
7. Y. Huang, W.G. Dai, Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs, *Acta Pharm.* 4(1) (2014) 18-25
8. D. Prasad, J. Lande, H. Chauhan, H. Chauhan, Ternary Amorphous Solid Dispersions, *J Develop Drugs*, Vol 6 (2017)
9. W. L. Chiou, S. Riegelman, Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 60, 1971, 1283-1284
10. K. Dhirendra, S. Lewis, N. Udupa, K. Atin, Solid Dispersions: a review, *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 22, 2009, 234-246
11. N. Saffoon, R. Uddin, N. Hasan Huda, K. Bishwajit Sutradhar, Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01(07), 2011, 13-20
12. P. K. Ghosh, H. Kumar Sharma, N. Boruah, Different Methods Used In Solid Dispersion, *IOSR Journal Of Pharmacy*, Vol 8, 28-38
13. K. Cal, K. Sollohub, Spray drying technique I: Hardware and process parameters, *Poland* (2009)
14. S.J. Manu, B. Lohare Ganesh, M. Bari Manoj, B.C. Randhir, D. Barhate Shashikant, B. Shah Chirag, Spray drying in pharmaceutical industry: a review, (2011) 74-79
15. European Pharmacopoeia, 5th edition, Council of Europe, Strasbourg, 2006, str. 628
16. B. P. Badgajar, A. S. Mundada, The technologies used for developing orally disintegrating tablets, *Acta Pharm.* 61 (2011), 117-119
17. Mrežna stranica PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurasidone#section=Top> (pristup 4.9.2020.)
18. E. G. Bajsić, Karakterizacija materijala, Interna skripta, Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb
19. I. Aleksić, J. Đuriš, S. Cvijić, S. Ibrić, J. Parojčić, Granulacija topljenjem – alternativni postupak u izradi čvrstih farmaceutskih oblika, *Arh. farm.* (2015) 159 – 177

8. SIMBOLI

| | |
|----------|---|
| A | -absorbancija (-) |
| c | -koncentracija djelatne tvari (ppm) |
| m | - masa (mg) |
| s | -standardna devijacija s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti sadržaja |
| T | -temperatura, pri <i>in vitro</i> testovima otapanja (°C) |
| T_g | - temperatura staklastog prijelaza (°C) |
| T_{iz} | - procesna temperatura na izlazu (°C) |
| T_{ul} | - procesna temperaturu na ulazu (°C) |
| t | -vrijeme raspadljivosti tablete (s) |
| t_{sr} | -srednje vrijeme raspadljivosti tableta (s) |
| θ | - kut difrakcije (°) |