

Metoda isparavanja otapala u povećanju topljivosti i brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida

Jurec, Bonita

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:149:861720>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Bonita Jurec

**METODA ISPARAVANJA OTAPALA
U POVEĆANJU TOPLJIVOSTI I BRZINE OSLOBAĐANJA
LURASIDON-HIDROKLORIDA**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Irena Škorić

Prof. dr. sc. Dragana Mutavdžić Pavlović

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

METODA ISPARAVANJA OTAPALA U POVEĆANJU TOPLJIVOSTI I BRZINE OSLOBAĐANJA LURASIDON-HIDROKLORIDA

Lurasidon-hidroklorid je djelatna tvar male topljivosti u vodenom mediju što otežava njegovu primjenu u liječenju psihičkih poremećaja. S ciljem povećanja njegove topljivosti, metodom isparavanja otapala pripravljene su čvrste disperzije djelatne tvari u matrici hidrofilnog polimera, poli(vinil-pirolidona) (PVP).

Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha i infracrvenom spektroskopijom.

U pripravi raspadljivih tableta promjera 8 mm korištene su pripravljene čvrste disperzije, fizikalne mješavine, a kao pomoćne tvari korišteni su manitol, natrijeva kroskarmeloza te mikrokristalna celuloza. Karakterizacija raspadljivih tableta podrazumijevala je ispitivanje tvrdoće, testiranje njihove raspadljivosti te određivanje sadržaja djelatne tvari. *In vitro* ispitivanjima određena je topljivost djelatne tvari te su utvrđeni profili njezina oslobađanja iz raspadljivih tableta. Vrijeme raspadljivosti za sve tablete manje je od 3 minute. Profili oslobađanja u laboratorijskom okruženju i uz prisutnosti McIlvaineovog pufera (pH = 3,8) ukazuju na brže oslobađanje djelatne tvari iz raspadljivih tableta pripremljenih iz čvrstih disperzija u odnosu na one koje sadrže čisti LRS HCl i fizikalnu mješavinu djelatne tvari i polimera.

Ključne riječi:

lurasidon-hidroklorid, poboljšanje topljivosti lijeka, čvrsta disperzija, metoda isparavanja otapala, raspadljiva tableta za usta, oslobađanje djelatne tvari

ABSTRACT

SOLVENT EVAPORATION METHOD FOR SOLUBILITY AND RELEASE RATE ENHANCEMENT OF LURASIDONE HYDROCHLORIDE

Lurasidone hydrochloride (LRS HCl) is an active pharmaceutical ingredient with 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 solvent evaporation method in a matrix of hydrophilic polymer, poly(vinyl pyrrolidone)(PVP).

Derived solid dispersions were characterized by differential scanning calorimetry, X-ray powder diffraction and infrared spectroscopy.

Orally disintegrating tablets with 8 mm in diameter were prepared using solid dispersions, physical mixtures, and mannitol, sodium croscarmellose and microcrystalline cellulose as excipients. Characterization of orally disintegrating tablets (ODTs) implied testing hardness, its disintegration and detecting the drug content. Drug solubility and its release profiles were detected as well using *in vitro* dissolution tests. The disintegration time for all tablets is less than 3 minutes. *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 LRS HCl and physical mixtures of drug and polymer.

Keywords:

lurasidone hydrochloride, drug solubility enhancement, solid dispersion, solvent evaporation method, orally disintegrating tablet, drug release

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na ukazanoj pomoći, iznimnom trudu, savjetima, razumijevanju i prenesenom znanju tijekom izrade ovog rada.

Također, asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. zahvaljujem na velikoj pomoći i usmjerenjima tijekom izrade ovog rada.

*Veliko hvala roditeljima, sestri Enei i dečku Ivanu
na moralnoj podršci i razumijevanju tijekom studiranja.*

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	2
3. OPĆI DIO.....	3
3.1. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima: značaj i načini poboljšanja	3
3.2. Čvrsta disperzija.....	5
3.2.1. Prednosti i nedostaci čvrstih disperzija.....	8
3.2.2. Procesi pripreve čvrstih disperzija.....	9
3.3. Metoda isparavanja otapala	9
3.4. Raspadljive tablete za usta.....	11
4. METODIKA	14
4.1. Djelatna tvar - aktivni sastojak lijeka	14
4.2. Polimerna matrica.....	15
4.3. Pomoćne tvari - ekscipijenti.....	16
4.4. Provedba ispitivanja.....	17
4.4.1. Priprava čvrstih disperzija isparavanjem otapala.....	17
4.4.2. Granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju.....	21
4.4.3. Priprava mješavine za tabletiranje.....	22
4.4.4. Tabletiranje	22
4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija	23
4.5.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija	23
4.5.2. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija	24
4.5.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha	25
4.5.4. Sadržaj djelatne tvari u čvrstoj disperziji	26
4.6. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta.....	27
4.6.1. Ujednačenost masa tableta	27
4.6.2. Tvrdća tableta	28
4.6.3. Raspadljivost tableta	29

4.6.4.	Sadržaj djelatne tvari u tabletama	30
4.6.5.	Oslobađanje djelatne tvari iz tableta.....	30
4.6.6.	Matematički opis profila oslobađanja djelatne tvari.....	31
5.	REZULTATI I RASPRAVA.....	32
5.1.	Karakterizacija čvrstih disperzija	32
5.1.1.	Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza.....	32
5.1.2.	Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR i XRPD analiza.....	34
5.1.3.	Sadržaj lurasidon-hidroklorida u čvrstoj disperziji.....	37
5.2.	Karakterizacija raspadljivih tableta za usta.....	39
5.2.1.	Ujednačenost masa tableta	39
5.2.2.	Testovi tvrdoće	40
5.2.3.	Testovi raspadljivosti	41
5.2.4.	Sadržaj lurasidon-hidroklorida u raspadljivim tabletama.....	42
5.2.5.	Oslobađanje lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta	44
5.2.6.	Matematički opis profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta 46	
6.	ZAKLJUČAK	48
7.	LITERATURA	49
8.	POPIS SIMBOLA I AKRONIMA.....	51

1. UVOD

Shizofrenija je najčešća psihička bolest današnjice. Od nje obolijeva 1 % svjetske populacije, a liječi se psihoterapijom i lijekovima koji se nazivaju antipsihoticima. Osobe koje redovito uzimaju propisanu terapiju mogu dobro funkcionirati u društvu, a bolest im neće narušiti kvalitetu života.

Danas, na tržištu lijekova postoje mnogi antipsihotici ovisno o djelotvornosti i profilu nuspojava, od onih starijih, antipsihotika prve generacije do novijih koji se nazivaju antipsihotici druge generacije. Jedan od antipsihotika druge generacije je lurasidon-hidroklorid (LRS HCl), dostupan kao čvrsti oralni dozirni oblik komercijalnog imena Latuda® (*Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd*). Lurasidon-hidroklorid je djelatna tvar loše topljivosti u vodenom mediju i posljedično slabe apsorpcije u organizmu te loše bioraspoloživosti lijeka (9-19 %). Time, djelovanje ovog lijeka nije pogodno u liječenju epizodnih poremećaja shizofrenije.

U ovom istraživanju, nastoji se povećati topljivost djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida, pripravom čvrste disperzije s hidrofilnom polimernom matricom, poli(vinil-pirolidonom), primjenom metode isparavanja otapala. Tako pripravljene čvrste disperzije karakterizirat će se metodama analize koje mogu potencijalno ukazati i objasniti pomak u topljivosti djelatne tvari.

Budući da kapsule i konvencionalne tablete stvaraju određene poteškoće kod raznih profila pacijenata, uključujući i psihijatrijske, nastojat će se pripremiti raspadljive tablete za usta (*orally disintegrating tablets, ODT's*) koje će omogućiti lakše gutanje, bez primjene vode te koje će se raspasti u usnoj šupljini i time biti pogodniji dozirni oblik za ovakvu vrstu lijeka.

U pripravi raspadljivih tableta koristit će se čvrste disperzije, fizikalne mješavine djelatne i pomoćne tvari te dodatno pomoćne tvari koje će doprinijeti stabilnosti i raspadanju dozirnog oblika. Dobivene tablete analizirat će se metodama karakterizacije karakterističnim za ovakav tip tableta. Analizirat će se profili oslobađanja djelatne tvari i uvidjeti kako postupci ugradnje djelatne tvari utječu na topljivost odnosno brzinu oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta.

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. Dodatno, testirat će se primjenjivost postojećih modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta.

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Pripravom čvrstih disperzija u hidrofilnom polimeru moguće je povećati topljivost i brzinu oslobađanja djelatne tvari i potencijalno doprinijeti njenoj boljoj apsorpciji u organizmu. Postupak isparavanja otapala može značajno doprinijeti topljivosti i osigurati brže oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Pripraviti disperzije lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) u čvrstom amorfnom polimeru poli(vinil-pirolidonu) (PVP).

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

3. OPĆI DIO

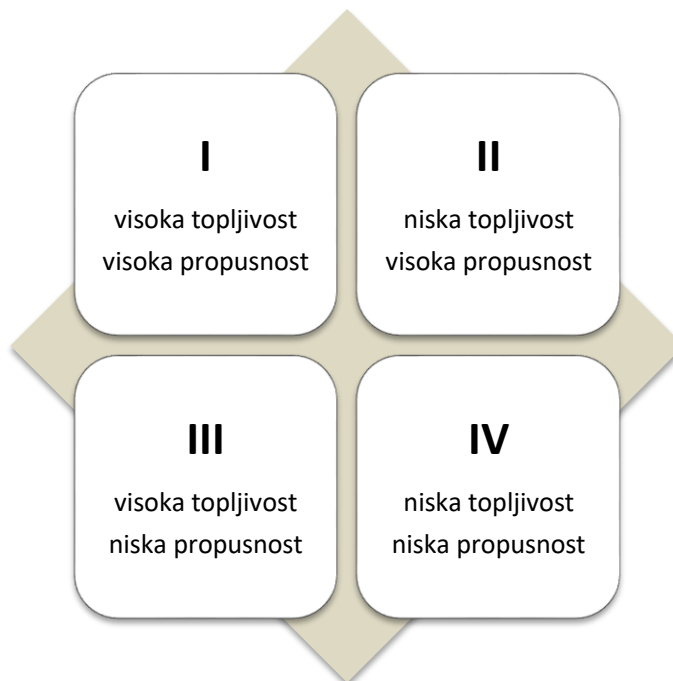
3.1. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima: značaj i načini poboljšanja

Oralna primjena je najpovoljniji i najčešće korišten put dostave lijeka u organizam zbog jednostavne primjene, visoke prihvatljivosti pacijenata i fleksibilnosti prilikom pripreve dozirnih oblika. Glavni problem u pripravi oralnih dozirnih oblika je bioraspoloživost. Oralna bioraspoloživost lijeka ovisi o nekoliko čimbenika uključujući topljivost u vodi, propusnost kroz crijevnu membranu, brzinu otapanja, metabolizam prvog prolaza kroz jetru i vrijeme apsorpcije u probavnom traktu. Ipak, najčešći uzorci niske oralne bioraspoloživosti su slaba topljivost u vodenom mediju i niska propusnost kroz crijevnu membranu.¹

Topljivost je važan parametar za postizanje željene koncentracije lijeka u sustavnoj cirkulaciji kako bi se postigao potreban farmakološki odgovor. Za lijekove koji nisu topljivi u vodi potrebna je visoka doza da bi se postigla terapijska koncentracija u plazmi nakon oralne primjene. Niska topljivost u vodi predstavlja glavni problem kod razvoja novih kemijskih entiteta i generičkog razvoja. Čak više od 40 % novih kemijskih entiteta razvijenih u farmaceutskoj industriji netopljivo je u vodi. U kombinaciji sa sporom apsorpcijom lijeka dovode do nedovoljne i promjenjive bioraspoloživosti, a mogu biti i toksični za sluznicu probavnog sustava.²

Biofarmaceutski sustav klasifikacije (*Biopharmaceutical Classification System/ BCS*) je općepriznati znanstveni okvir prema kojem su sve djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima podijeljene u četiri skupine (Slika 1.). Dijele se na temelju topljivosti u vodi i propusnosti kroz crijevnu membranu, dva glavna čimbenika koja utječu na apsorpciju djelatne tvari u organizmu i na koncentraciju lijeka te posljedično na bioraspoloživost djelatne tvari. Zbog toga se BCS klasifikacija smatra temeljnim sredstvom u razvoju oralnih dozirnih oblika.

Djelatna tvar ima visoku topljivost kada se njena najveća doza otapa u 250 ml ili manje vodenog medija pH vrijednosti u području od 1,0 do 7,5. Ukoliko nije zadovoljen ovaj uvjet, djelatna tvar ima nisku topljivost u vodenom mediju. Visoka propusnost djelatne tvari zadovoljena je kad opseg apsorpcije djelatne tvari kroz crijevnu membranu iznosi 90 % ili više.¹



Slika 1. Podjela djelatnih tvari; Biofarmaceutski sustav klasifikacije

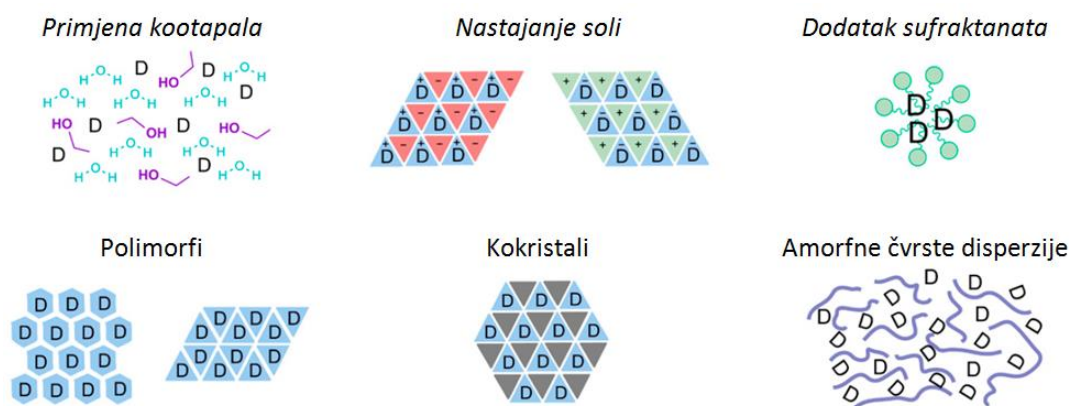
Djelatne tvari prve BCS skupine dobro su topljive i dobro propusne. U drugu BCS skupinu svrstavaju se djelatne tvari koje nisu dobro topljive, ali imaju visoku propusnost. Za djelatne tvari u trećoj skupini karakteristična je dobra topljivost, ali niska propusnost, a u četvrtoj skupini bioraspoloživost je ograničena s oba faktora, niskom topljivošću i niskom propusnošću. Djelatnim tvarima koje spadaju u drugu BCS skupinu, a koje karakterizira niska topljivost i visoka propusnost, bioraspoloživost se može poboljšati povećanjem topljivosti. Povećanjem topljivosti povećat će se i brzina otapanja lijeka u gastrointestinalnim tekućinama jer je upravo topljivost ograničavajući faktor bioraspoloživosti u navedenoj skupini.¹

Brojni su pristupi kojima se poboljšava topljivost slabo topljivih djelatnih tvari. Tehnike se odabiru na temelju određenih aspekata, kao što su svojstva djelatne tvari, priroda pomoćnih tvari i/ili priroda namijenjenog dozirnog oblika. Mogu se podijeliti na fizikalne modifikacije, kemijske modifikacije i na ostale metode (Slika 2.).

Fizikalne modifikacije: smanjenje veličine čestica (mikronizacija, priprava nanosuspenzija), modifikacija kristalnog oblika djelatne tvari (polimorfi), priprava kokristala, čvrste disperzije, čvrste otopine i kriogene tehnike.

Kemijske modifikacije: promjena pH, korištenje pufera, derivatizacija, kompleksiranje, nastajanje soli.

Ostale metode: proces sa superkritičnim fluidom, dodatak površinski aktivnih tvari, otapala, kootapala, hidrotropija, korištenje novih pomoćnih tvari.^{2,3}



Slika 2. Shematski prikazi najčešće korištenih metoda za poboljšanje topljivosti³

3.2. Čvrsta disperzija

Priprava čvrstih disperzija korisna je farmaceutska tehnika za poboljšanje topljivosti, apsorpcije i učinkovitosti oralnih doziranih oblika lijeka. Čvrsta disperzija se sastoji od najmanje dvije različite komponente, uglavnom hidrofilne matrice i hidrofobnog lijeka.²

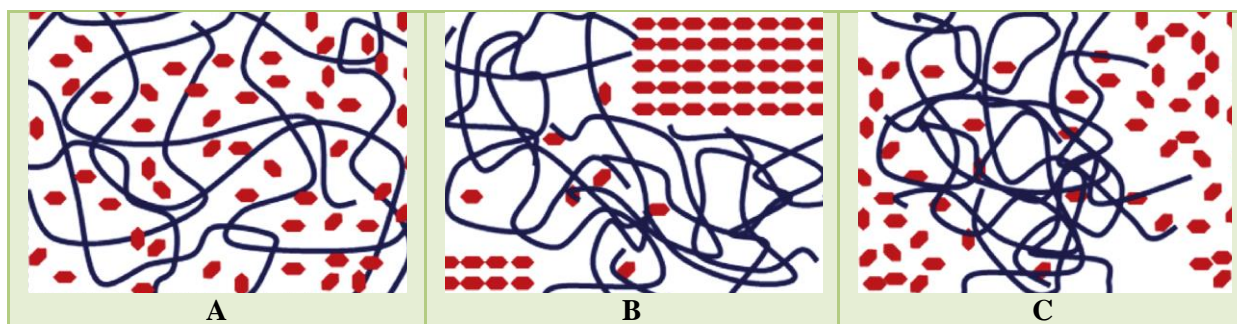
Upotrebu čvrstih disperzija u svrhu poboljšanja topljivosti i oralne apsorpcije slabo topljivih lijekova u vodi prvi su opisali Sekiguchi i Obi 1961. godine. Predložili su stvaranje eutektičke smjese slabo topljive djelatne tvari s fiziološki inertnim, lako topljivim nosačem. Chiou i Riegelman su 1971. čvrstu disperziju definirali kao disperziju jedne ili više djelatnih tvari u matrici inertnog nosača u čvrstom stanju. Matrica može biti kristalna ili amorfnа. Unutar matrice djelatna tvar može se dispergirati na molekularnoj razini, može tvoriti amorfne nakupine ili postojati u obliku kristalnih čestica.⁴

U pripravi prvih čvrstih disperzija korištene su kristalne matrice poput uree i šećera te se takve čvrste disperzije zovu čvrste disperzije prve generacije. Kristalne čvrste disperzije termodinamički su stabilne i nemaju utjecaj na značajno poboljšanje topljivosti. Stoga su razvijene čvrste disperzije druge generacije koje koriste amorfne matrice umjesto kristalnih. Djelatna tvar molekularno je dispergirana unutar amorfne matrice, najčešće polimera. Polimerni nosači pokazali su se najuspješnijim u kreiranju amornih čvrstih disperzija. Koriste se sintetički polimeri poput poli(vinil-pirolidona) (PVP), poli(etilen-glikola) (PEG) i polimetakrilata te prirodni polimeri koji uglavnom sadrže derivate celuloze (hidroksipropilmetilceluloza (HPMC) i etilceluloza (EC)) ili derivate škroba, npr.

ciklodekstrini. Molekule djelatne tvari koje ostanu u stanju više energije, u metastabilnom amorfnom obliku, za otapanje ne trebaju postići energiju potrebnu za razaranje kristalne rešetke. Poželjno je da se miješanjem djelatne tvari i polimera stvori molekularna disperzija, odnosno da je dispergiranost djelatne tvari u polimernoj matrici ostvarena na molekularnoj razini. Time se ometa stvaranje kristalne rešetke djelatne tvari i povećava brzina otapanja djelatne tvari te posljedično njena bioraspoloživost. Specifične interakcije polimera i djelatne tvari (npr. vodikove veze) ostvaruju se miješanjem na molekularnom nivou. Pripremom fizikalnih mješavina polimera i djelatne tvari mješljivost je ostvarena samo na makro-razini, ne postiže se takva razina dispergiranosti (mješljivosti) kao u čvrstih disperzija i ne postoje specifične interakcije između polimera i djelatne tvari.

Profil oslobađanja djelatne tvari moguće je poboljšati korištenjem površinski aktivnih ili samoemulgirajućih nosača pa se tako pripravljene čvrste disperzije zovu čvrste disperzije treće generacije. Nosač djelatne tvari je površinski djelatna tvar ili mješavina amorfnih polimera i surfaktanata. Čvrste disperzije treće generacije najbolje utječu na poboljšanje bioraspoloživosti slabo vodotopljivih djelatnih tvari i stabiliziraju čvrstu disperziju, čime se izbjegava rekristalizacija djelatne tvari.^{4,5,6}

Čvrsta disperzija je dvokomponentni sustav u kojem djelatna tvar i polimer djeluju kao otopljena tvar i otapalo. Unatoč prividnoj jednostavnosti, ovi dvokomponentni sustavi mogu tvoriti više struktura, ovisno o sastavu i povijesti pripreme uzoraka. Kada je koncentracija djelatne tvari niža od njene ravnotežne topljivosti u polimeru, djelatna tvar se molekulski dispergira unutar polimerne matrice i tvori termodinamički stabilnu, homogenu otopinu (Slika 3.A). Ovakva struktura čvrste disperzije je najpoželjnija. Međutim, kod većine parova djelatna tvar-polimer ovakva se struktura javlja pri niskim koncentracijama djelatne tvari i/ili pri visokoj temperaturi. Kako se temperatura snižava, otopina postaje zasićena te se djelatna tvar počinje taložiti. Kao rezultat, može se javiti struktura u kojoj je prisutna disperzija kristalnih domena djelatne tvari unutar polimerne matrice pri čemu koncentracija djelatne tvari odgovara njenoj ravnotežnoj topljivosti u polimeru (Slika 3.B). S obzirom na to da je kristalizacija djelatne tvari spor proces, potrebno je dovesti više energije jer je energetska barijera viša u usporedbi s amorfnim tvarima, može doći do stvaranja intermedijarne metastabilne strukture u kojoj su amorfnii agregati djelatne tvari dispergirani u polimernoj matrici (Slika 3.C).



Slika 3. Tri moguće strukture čvrste disperzije djelatna tvar/polimerna matrica.

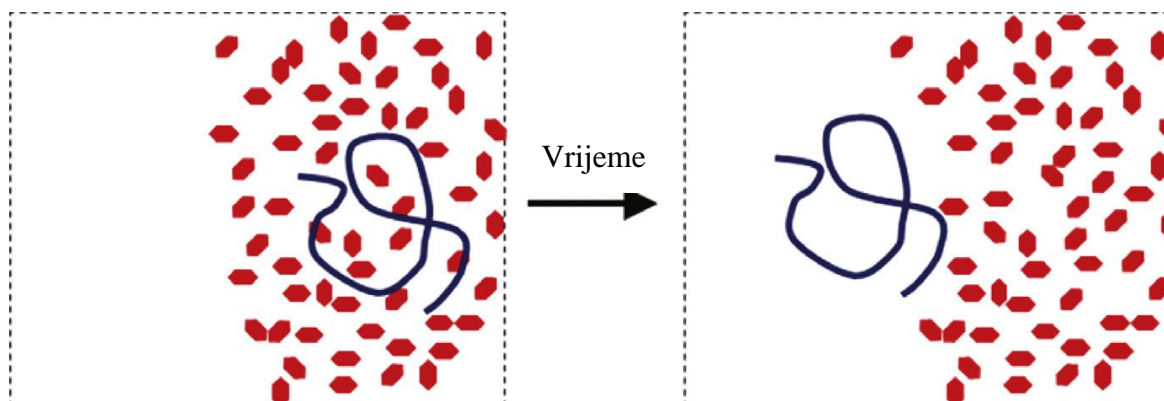
A. čvrsta disperzija u kojoj je djelatna tvar dispergirana u polimernoj matrici,

B. čvrsta disperzija u kojoj dolazi do kristalizacije djelatne tvari i

C. čvrsta disperzija koja sadrži domene amorfne djelatne tvari dispergirane unutar polimerne matrice

U homogenoj otopini koja sadrži djelatnu tvar i polimer, polimerni lanci su statistička klupka koja se međusobno isprepliću i protežu kroz cijelu otopinu, dok se djelatna tvar nasumično raspodjeljuje između polimernih segmenata. Procijenjeno je da bilo koja kontinuirana domena djelatne tvari unutar polimernih klupka nije veća od 2.5 nm. Stoga za početak kristalizacije djelatne tvari, tj. za stvaranje nukleusa, određena količina polimera mora difundirati kako bi se domene djelatne tvari nalazile jedna do druge. Vrijeme koje je potrebno da dođe do difuzije polimera iz domene koja sadrži djelatnu tvar (Slika 4.) može se izračunati iz difuzijskog koeficijenta polimera, čija se donja granica može izračunati na temelju sljedeće dvije pretpostavke:

- 1) Medij kroz koji polimer difundira sadrži čistu djelatnu tvar (u stvarnosti, medij sadrži druge polimerne lance i viskoznost je viša u odnosu na viskoznost čiste djelatne tvari),
- 2) Srednja vrijednost viskoznosti bliska je viskoznosti na temperaturi staklastog prijelaza (ponovno, temperatura skladištenja lijeka je uglavnom ispod temperature staklastog prijelaza i viskoznost je viša).



Slika 4. Shematski prikaz čvrste disperzije u kojoj polimerni lanac difundira iz domene koja sadrži djelatnu tvar

Velika viskoznost čvrste disperzije u staklastom stanju stabilizira disperziju djelatne tvari u polimeru. Međutim, pri višim temperaturama viskoznost čvrste disperzije je niža i difuzija polimera se zbog toga može desiti unutar nekoliko sekundi. Dakle, kod pripreve čvrstih disperzija, prilikom koje se komponente nalaze u rastaljenom stanju i pri višim temperaturama, difuzija obje komponente (i djelatne tvari i polimera) može biti brza te može doći do separacije faza.⁷

3.2.1. Prednosti i nedostaci čvrstih disperzija

Vasconcelos i sur.⁵ navode četiri prednosti pripreve čvrstih disperzija:

- i. Pripravom čvrstih disperzija smanjuje se veličina čestica djelatne tvari, posljedično se povećava njena specifična površina i time se povećava brzina oslobađanja djelatne tvari. Krajnji rezultat je poboljšana bioraspodivnost lijeka.
- ii. Poboljšava se vlaženje (*wettability*), a time i topljivost djelatne tvari. Odabir polimernog nosača djelatne tvari najviše utječe na vlaženje iste.
- iii. Pripravom čvrste disperzije postiže se veća poroznost čestica koja vodi do povećanja brzine oslobađanja djelatne tvari. Također na poroznost znatno utječe odabir polimernog nosača.
- iv. Djelatne tvari u čvrstim disperzijama su prezasićene otopine koje se smatraju metastabilnim polimornim oblikom, a tako pripravljene djelatne tvari u amorfnom stanju povećavaju topljivost čestica.⁵

Nadalje, za postizanje iste učinkovitosti lijeka potrebna je manja količina djelatne tvari kod pripreve čvrstih disperzija nego što je kod ostalih komercijalnih metoda pripreve lijekova.⁸

Nedostaci čvrste disperzije ograničavaju komercijalnu primjenu takvih oblika, a uglavnom uključuju probleme vezane uz metodu pripreve, reproducibilnost fizikalno-kemijskih svojstava, formuliranje u dozirne oblike, *scale-up* s laboratorijskog na industrijsko mjerilo i fizičku te kemijsku stabilnost djelatne tvari i matrice. Problem kristalizacije komponenata iz amorfnog stanja prilikom prerade ili skladištenja dodatan je uzrok ograničenom korištenju čvrstih disperzija u komercijalne svrhe.⁴

3.2.2. Procesi pripreve čvrstih disperzija

Dvije najznačajnije metode pripreve čvrstih disperzija su metode taljenja i metode uklanjanja otapala (Tablica 1.). Metoda taljenja korištena je za pripravu prvih čvrstih disperzija. Djelatna tvar tali se zajedno s nosačem nakon čega se dobivena talina hladi i usitnjava. Proces ima određena ograničenja. Korištenje visokih temperatura na kojima će se obje komponente taliti mogu izazvati razgradnju djelatne tvari, a miješanje djelatne tvari i nosača može biti nepotpuno. U svrhu poboljšanja, metoda taljenja proširena je te se u nju može uvrstiti nekoliko procesa, od kojih su najvažniji navedeni u tablici 1. Metode uklanjanja otapala uključuju otapanje djelatne tvari i nosača u pogodnom otapalu koje se zatim uklanja na način koji ovisi o procesu koji se koristi.⁴

Tablica 1. Procesi pripreve čvrstih disperzija

Metode taljenja	Metode uklanjanja otapala
<ul style="list-style-type: none">• kalupljenje kompresijom• ekstruzija• ekstruzija s taljenjem• granuliranje s taljenjem• <i>in situ</i> granuliranje	<ul style="list-style-type: none">• liofilizacija• sušenje raspršivanjem• ekstruzija s otopinom• parno granuliranje• <u>metoda isparavanja otapala</u>

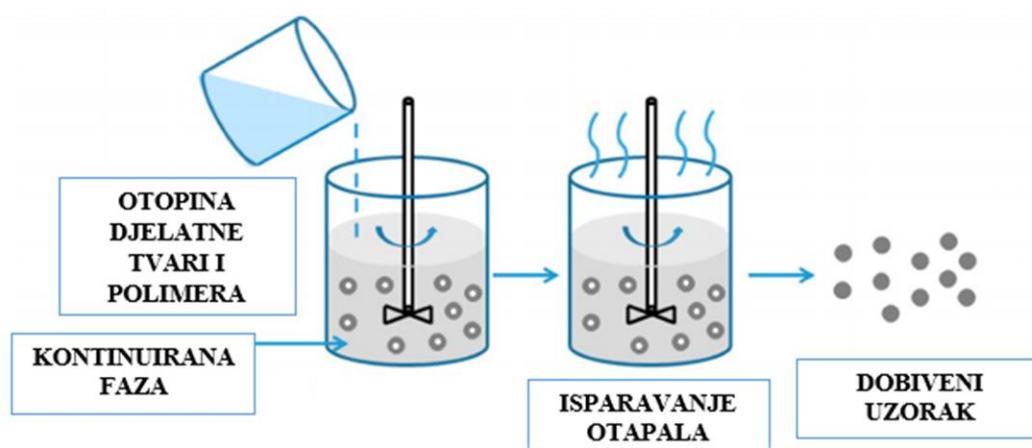
3.3. Metoda isparavanja otapala

Metoda isparavanja otapala jednostavan je način pripreve čvrstih disperzija. Najčešće se koristi za poboljšanje topljivosti lijekova koji sadrže djelatne tvari skupine II prema BCS-u. Djelatna tvar i nosač otapaju se u pogodnom otapalu koje se kasnije ispari i disperzija se dodatno suši u vakuum sušioniku. Nakon uklanjanja organskog otapala dobivena čvrsta disperzija se usitnjava i prosijava kako bi se postigla definirana veličina čestica. Kako se u formulacijama čvrstih disperzija najčešće koriste djelatne tvari hidrofobne prirode i pomoćne tvari hidrofilne prirode, izbor odgovarajućeg otapala često predstavlja problem. Najčešće se kao otapala koriste etanol različitih koncentracija, metanol, aceton, kloroform, diklor metan, kao i smjese različitih otapala, a moguće je i koristiti različita otapala za otapanje djelatne i pomoćne tvari.⁹ Shematski prikaz procesne tehnologije isparavanja otapala prikazan je na slici 5.

Metoda isparavanja otapala se zbog prednosti nad metodom taljenja koristila dugi niz godina kao glavni izbor kod pripreve čvrstih disperzija koje kao nosače djelatne tvari koriste polimere. Otkrićem metode bilo je moguće pripremiti čvrste disperzije koje sadrže termolabilne tvari. Također, omogućeno je korištenje mnogih polimera koji se zbog visokog tališta (npr.PVP) nisu mogli koristiti u metodi taljenja. S vremenom su ekološki i naknadni ekonomski problemi povezani s uporabom organskih otapala rezultirali sve slabijim korištenjem metode.³

Kod pripreve čvrstih disperzija (Slika 5.) poželjno je postići miješanje na molekularnoj razini kojim će se ostvariti optimalno oslobađanje djelatne tvari. Korištenje metode isparavanja otapala pred znanstvenike postavlja dva izazova. Prvi je postići mješljivost djelatne tvari i nosača unutar jedne otopine što zbog značajne razlike u polarnosti nije lako postići. Drugi izazov je spriječiti faznu separaciju, npr. kristalizaciju djelatne tvari ili nosača prilikom uklanjanja otapala.⁸

Korištenje niskih temperatura, obično u području od 23-65 °C, potrebnih za isparavanje otapala predstavlja najveću prednost ove metode. Na taj način sprječava se termička razgradnja djelatne tvari ili nosača. Nedostaci vezani uz metodu su veći troškovi pripreve, poteškoće prilikom uklanjanja otapala, moguć štetan utjecaj male količine zaostalog otapala na kemijsku stabilnost lijeka, odabir pogodnog otapala te poteškoće u reproducibilnosti kristalnih oblika. Budući da male količine otapala mogu izazvati kemijske promjene lijeka i djelovati toksično na organizam, najviše pažnje treba posvetiti potpunom uklanjanju otapala iz čvrste disperzije.^{3,10}



Slika 5. Shematski prikaz metode isparavanja otapala

3.4. Raspadljive tablete za usta

Raspadljiva tableta za usta (*Orally Disintegrating Tablet/ ODT*) definira se kao čvrsti oralni dozirni oblik lijeka koji se brzo raspada u usnoj šupljini bez primjene vode. Europska farmakopeja opisuje ovaj dozirni oblik kao neobložene tablete koje se prilikom primjene u usnoj šupljini brzo raspadaju (unutar 3 minute) prije nego što se progutaju. Raspadljive tablete za usta smatraju se boljim rješenjem od konvencionalnih tableta za ciljanu populaciju: djeca, ljudi starije životne dobi, psihijatrijski pacijenti koji boluju od poremećaja shizofrenije i bipolarnosti, žrtve srčanih i moždanih udara te pacijenti koji boluju od poremećaja disfagije, fagofobije i pnigofobije. Raspadljiva tableta formulacija je koja se proučava u svrhu poboljšanja bioraspoloživosti lijekova čija je djelatna tvar slabo topljiva u vodi.¹¹

Pojavile su se na tržištu 1980.-ih i postale dozirni oblik koji preferira velik broj pacijenata i izvan navedene ciljane populacije. Potražnja za ovih dozirnih oblikom neprestano raste, a povećava se i broj lijekova dostupnih u obliku raspadljivih tableta. Također, formuliranje novog dozirnog oblika već postojećih lijekova omogućava značajnu dobit farmaceutskim tvrtkama u odnosu na istraživanje i razvoj novih djelatnih tvari.

Idealna raspadljiva tableta za usta ne zahtijeva primjenu vode i raspada se u usnoj šupljini unutar nekoliko sekundi, ima dovoljnu mehaničku čvrstoću da podnese procese proizvodnje i pakiranja, ugodnog je okusa, otporna na temperaturu i vlagu, prilagodljiva postojećim strojevima za proizvodnju i pakiranje te isplativa tvrtci koja ju proizvodi.¹²

Raspadljive tablete imaju sve prednosti koje nude i čvrsti oralni dozirni oblici: stabilnost, točnost doziranja, jednostavna proizvodnja, kompaktno pakiranje i jednostavno korištenje. Također imaju i prednost tekućih dozirnih oblika: jednostavna primjena bez opasnosti od gušenja. Budući da se tablete raspadaju u usnoj šupljini, lijek se može dostaviti u organizam bukalno (između sluznice usne šupljine i desni), faringealno (kroz ždrijelo) ili želučano. Apsorpcijom lijeka prije dospijeca u želudac postiže se njegova bolja bioraspoloživost. Izbjegava se metabolizam prvog prolaska kroz jetru gdje se gubi značajna količina djelatne tvari pa se stoga značajno može smanjiti i doza djelatne tvari u lijeku.¹³ Nakon primjene, tableta se raspada u usnoj šupljini i guta se zajedno sa slinom. Iako se brzo raspada, ne znači da je uvijek omogućeno trenutno oslobađanje djelatne tvari.

Za registraciju raspadljive tablete za usta dovoljan je dokaz bioekvivalencije s referentnim proizvodom, odnosno originalnim lijekom, tj. bioraspoloživost raspadljive tablete mora biti slična nakon primjene iste doze pod istim eksperimentalnim uvjetima. Testovi otapanja za raspadljive tablete slični su testovima otapanja za uobičajene tablete, a identični su ukoliko se ne provodi maskiranje okusa raspadljivih tableta. Zbog identičnosti, testovi

otapanja predstavljaju jednostavan način dokazivanja bioekvivalencije raspadljive tablete i originalnog lijeka.¹⁴

Priprava raspadljivih tableta podrazumijeva korištenje različitih konvencionalnih ili patentiranih tehnologija kojima se znanstvenici služe u rješavanju brojnih izazova prilikom formuliranja ovih dozirnih oblika. Izazovi s kojima se susreću su:

- i. postizanje dovoljne mehaničke čvrstoće,
- ii. osiguranje svojstva brze raspadljivosti,
- iii. pravilan odabir i koncentracija polimera za oblaganje tableta i postizanje optimalne debljine obloge kako se ne bi utjecalo na profil oslobađanja djelatne tvari,
- iv. formuliranje tablete na način da nakon primjene i nakon gutanja u ustima ne ostaju ostaci tablete,
- v. tehnikama maskiranja postići prihvatljiv okus djelatne tvari.
- vi. tehnika maskiranja okusa mora biti kompatibilna s raspadljivom formulacijom.¹¹

Tehnologije su uglavnom grupirane prema metodi koja se koristi prilikom pripreve raspadljivih tableta, npr. liofilizacija, lijevanje ili komprimiranje. Neke metode su fokusirane na postupak pripreve, neke na odabir specifičnih pomoćnih tvari, disintegranata ili šećera, a neke su fokusirane na postupke nakon komprimiranja poput sublimacije ili sinteriranja. Prvi nositelj patentirane tehnologije je tvrtka Lek. Patentirali su raspadljive tablete za usta dihidroergotoksina i cimetidina za koje je pokazano da se, nakon što dođu u doticaj sa slinom, raspadaju u roku od jedne minute. Komercijalno dostupne raspadljive tablete i postupci pripreve sadržani su u tablici 2.¹³

Tablica 2. Komercijalno dostupne raspadljive tablete

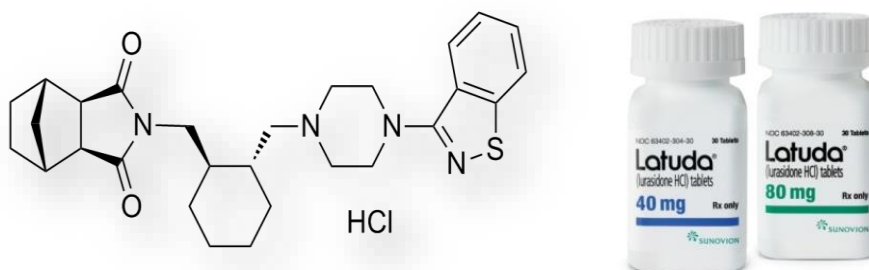
Zaštićeno ime	Djelatna tvar	Farmakološka skupina	Tvrtka	Tehnologija
Claritin RediTabs®	Loratadin	Antihistaminik	Schering Corporation	Zydis®
Feldene Melt®	Piroksikam	NSAID	Pfizer	
Maxalt - MLT®	Rizatriptan benzoat	Antimigrenik	Merck	
Pepcid ODT®	Famotidin	Antiulkusni lijek	Merck	
Zyprexa®	Olanzapin	Neuroleptik	Eli Lilly	
Zofran ODT®	Ondansetron	Antiemetik	GSK	
Risperidal M-Tab®	Risperidon	Neuroleptik	Jassen	

Zubrin®	Tepoksalin	NSAID	Schering Corporation	
Zelapar®	Selegilin	Antiparkinsonik	Elan	
KlonopinWafers®	Klonazepam	Sedativ	Roche	
Dimetapp®	Loratadin	Antihistaminik	Wyeth ConsumerHealthcare	
Alavert®	Loratadin	Antihistaminik	Wyeth ConsumerHealthcare	
NuLev®	Hiosciamin sulfat	Antispazmolitik	Schwarz Pharma	
Kemstro®	Baklofen	Analgetik	Schwarz Pharma	
RemeronSolTab®	Mirtazapin	Antidepresiv	OrganonInc.	OraSolv®
TriaminicSoftchews®	Različite kombinacije	Lijek za alergiju, kašalj, prehladu	Novartis	
Zomig-ZMT®	Zolmitriptan	Antimigrenik	AstraZeneca	DuraSolv®
Alavert®	Loratadin	Antihistaminik	Wyeth ConsumerHealthcare	
NuLev®	Hiosciamin sulfat	Antispazmolitik	Schwarz Pharma	
Kemstro®	Baklofen	Analgetik	Schwarz Pharma	
BenadrylFastmelt®	Difenhidramincitrat	Antihistaminik	Pfizer	WOWTAB®
Nausea OD	Ramosetron HCl	Antiemetik	Yamanouchi	
Gaster D	Famotidin	Antiulkusni lijek	Yamanouchi	
RaliviaFlashDose®	Tramadol HCl	Analgetik	Biovail	FlashDose®
Zolpidem ODT	Zolpidemtartarat	Lijek za spavanje	Biovail	
Fluoksetin ODT	Fluoksetin	Antidepresiv	Biovail	
Nurofen Flashtab®	Ibuprofen	NSAID	BootsHealthcare	Flashtab®
Hiosciamin sulfat ODT	Hiosciamin sulfat	Antispazmolitik	ETHEX Corporation	OraQuick®
Cibalginaduefast®	Ibuprofen	NSAID	Novartis	AdvaTab®

4. METODIKA

4.1. Djelatna tvar - aktivni sastojak lijeka

Djelatna tvar najvažniji je sastojak svake tablete, nositelj je njene farmakološke aktivnosti i direktno utječe na dijagnozu oboljenja, sprječavanje, liječenje i izlječenje bolesti. Lurasidon-hidroklorid je atipični antipsihotik odnosno antipsihotik druge generacije. Primjenjuje se u liječenju psihičkih bolesti shizofrenije i bipolarnog poremećaja. Razvijen je od strane japanske tvrtke *Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.* Na tržištu je dostupan kao čvrsti oralni dozirni oblik komercijalnog imena *Latuda*[®] (*Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd*). Molekulska struktura lurasidon-hidroklorida i njegov komercijalni dozirni oblik prikazani su na slici 6.



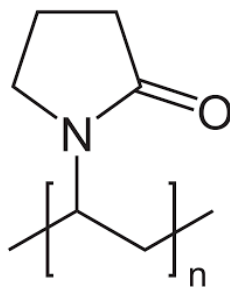
Slika 6. Molekulska struktura LRS HCl-a i njegov komercijalni oblik

Lurasidon-hidroklorid pripada II.skupini BCS klasifikacije što znači da ga karakterizira visoka propusnost kroz crijevnu membranu i niska topljivost u vodenom mediju. Za komercijalni dozirni oblik, LATUDU, bioraspoloživost je svega 9-19 % što je posljedica niske topljivosti u vodenom mediju. Kako bi mu se poboljšala topljivost, a time i povećala bioraspoloživost, brojni znanstvenici, posebice oni koji se bave formulacijama lijekova, pokušavaju pripremiti čvrste disperzije lurasidona s hidrofilnom polimernom matricom.¹⁵

4.2. Polimerna matrica

Poli(vinil-pirolidon), koji se još naziva polividon ili povidon, je biorazgrađiv polimer topljiv u vodi, načinjen od monomera N-vinilpirolidona. Hidrofilni je polimer, otapa se dobro u otapalima različitih polariteta, ima dobra vezivna svojstva i stabilizira suspenzije i emulzije. PVP je biokompatibilan i netoksičan te je stoga prepoznat kao siguran za korištenje u farmaceutske i biomedicinske svrhe. Ima jedinstvena fizička i kemijska svojstva: kemijski je inertan, bezbojan, otporan na temperaturu i pH stabilan. K vrijednostima izražava se srednja molekulska masa polimera, npr. K12 (3100-5700 Da), K25 (23000-32000 Da), K30 (35000-51000 Da) i K90 (900000-1300000 Da). Pogodan je za korištenje u izradi čvrstih disperzija zbog visoke vrijednosti staklišta (preko 150 °C), dobre topljivosti u većini organskih otapala, te dobrog vlaženja djelatne tvari što omogućuje njeno brže oslobađanje iz čvrstih disperzija.^{9,16}

U ovom radu koristi se poli(vinil-pirolidon) PVP K30 srednje molekulske mase 58 kDa. Na slici 7. prikazana je molekulska struktura poli(vinil-pirolidona).



Slika 7. Molekulska struktura poli(vinil-pirolidona)

4.3. Pomoćne tvari - ekscipijenti

Pomoćna tvar je sastojak lijeka koji nije djelatna tvar niti materijal spremnika.¹⁷ Pomoćne tvari moraju biti farmakološki neaktivne tvari, a mogu biti prirodnog ili sintetskog porijekla. Ovisno o ulozi u formuliranju tableta, mogu se podijeliti u nekoliko skupina prikazanih u tablici 3. Pomoćne tvari korištene u ovome istraživanju prilikom postupka granuliranja su mikrokristalna celuloza i manitol kao punila, natrij kroskarmeloza kao sredstvo koje doprinosi raspadljivosti tableta te poli(etilen-glikol) kao vezivno sredstvo, dok je prilikom postupka tabletiranja korišten magnezijev stearat u svrhu sprečavanja lijepljenja mješavine za tabletiranje.

Tablica 3. Pregled pomoćnih tvari i njihova uloga u formulacijama tableta

Grupacija	Uloga	Primjeri pomoćne tvari
Punilo (Diluent)	Osigurava dostatan volumen matrice tablete, uglavnom čini do 90% matrice	Mikrokristalna celuloza Manitol Dibazični kalcijev fosfat Laktoza monohidrat
Veživo (Binder)	Uglavnom polimeri, doprinose vezivanju jedinica u tableti	Hipromeloza Poli(etilen-glikol) Gelatinirani škrob Hidroksipropilceluloza
Sredstvo za raspadanje (Disintegrant)	Poboljšava raspadanje matrice tablete, bitno kada tableta sadrži visoke udjele komponenata niske topljivosti	Natrij glikolat Gelatinirani škrob Natrijeva kroskarmeloza Umreženi poli(vinil-pirolidon)
Mazivo sredstvo (Lubricant)	Sprječavaju lijepljenje mješavine za tabletiranje na elemente uređaja prilikom tabletiranja	Magnezijev stearat Natrij stearil fumarat Talk
Sredstvo za poboljšanje tečivosti (Glidant)	Poboljšava tečivost mješavine za tabletiranje	Koloidalni silicij dioksid
Stabilizator (Stabiliser)	Stabilizira aktivnu tvar djelujući na sadržane ravnoteže	Natrij karbonat

4.4. Provedba ispitivanja

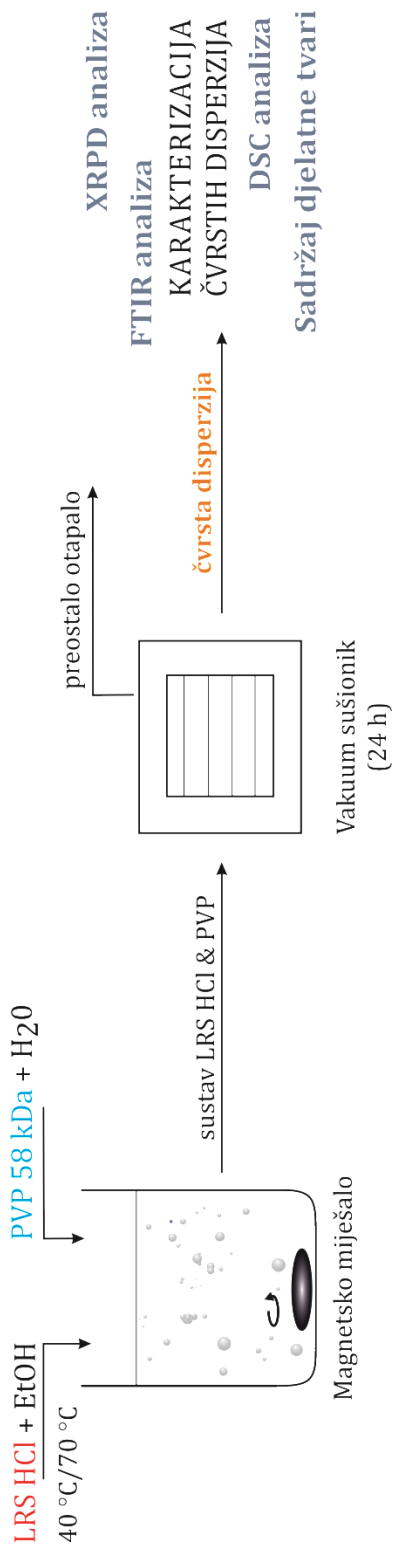
Istraživanje je podijeljeno u dvije faze. Prva faza istraživanja (Slika 8.) podrazumijeva pripremu i karakterizaciju čvrstih disperzija. U drugoj fazi istraživanja pripravljaju se i karakteriziraju raspadljive tableta za usta kao konačni dozirni oblik lurasidon-hidroklorida (Slika 9.).

4.4.1. Priprava čvrstih disperzija isparavanjem otapala

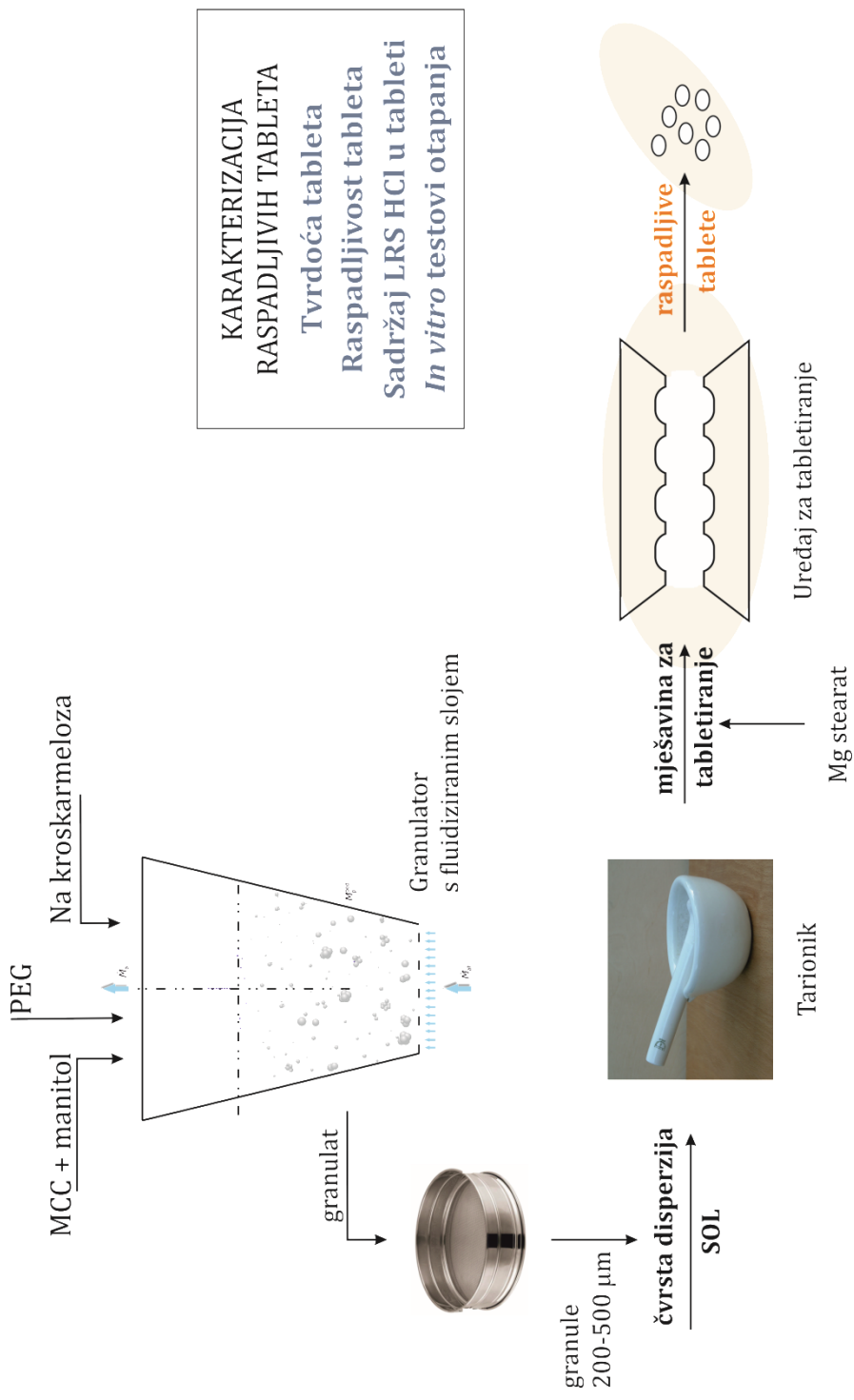
Pripravljene su otopine koje sadrže LRS HCl i PVP (Slika 10.) u različitim masenim omjerima i to 1:3, 1:1 te 3:1. Radi potpuno različitih profila topljivosti djelatne tvari i polimera, kao otapalo korištena je 50%-tna vodena otopina etanola. Naime, hidrofobni LRS HCl dobro je topljiv u etanolu, a izrazito loše topljivosti u vodi. Situacija je obrnuta u slučaju PVP-a.

Isparavanje otapala iz pripremljenih otopina provedeno je na magnetskoj miješalici pri 70 °C koja približno odgovara temperaturi vrenja korištenog otapala (Slika 11.). Nakon završetka isparavanja, uzorci su sušeni u vakuum sušioniku u trajanju 24 sata s ciljem potpunog uklanjanja svog zaostalog otapala. Nastala čvrsta faza (uzorci čvrstih disperzija) sastrugana je te homogenizirana u laboratorijskom tarioniku kako bi se dovela u oblik pogodan za daljnje korištenje.

Treba napomenuti da je čvrsta disperzija u kojoj je odnos LRS HCl i PVP 1:3 (uzorak SOL 25 PVP) pripravljena i karakterizirana, no nije korištena u daljnjim ispitivanjima. Manji udio djelatne tvari, a znatno veći polimera, uvjetuje dodatak znatno manje količine pomoćnih tvari prilikom pripreme mješavine za tabletiranje. Takva mješavina izrazito je loše tecivosti i komprimiranje u tablete željenih karakteristika nije bilo ostvarivo.

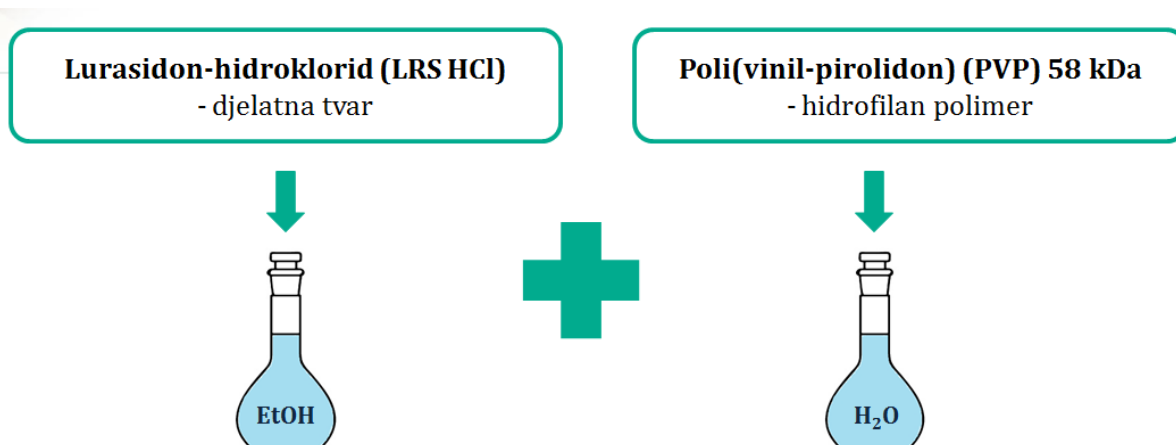


Slika 8. Shematski prikaz prve faze istraživanja



KARAKTERIZACIJA
RASPADLJIVIH TABLETA
 Tvrdoća tableta
 Raspadljivost tableta
 Sadržaj LRS HCl u tableti
In vitro testovi otapanja

Slika 9. Shematski prikaz druge faze istraživanja



Slika 10. Shematski prikaz priprave otopina



Slika 11. Priprava čvrste disperzije metodom isparavanja otapala

4.4.2. Granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju

Granuliranje je jedinstven i neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta. Ovim postupkom postiže se tražena funkcionalnost mješavine za tabletiranje. Granuliranje pomoćnih tvari provedeno je u procesnoj jedinici laboratorijskog mjerila (in-situ), granulatoru s fluidiziranim slojem (Slika 12.). Procesni prostor je konusnog oblika s prozorom od pleksiglasa preko kojeg se vizualno prati tijek granuliranja. U gornjem dijelu konusa nalazi se filter koji sprječava izlazak sitnih čestica van procesnog prostora, a u donjem dijelu se nalazi raspođjelna rešetka koja istovremeno zadržava čvrste čestice u procesnom prostoru i omogućuje ulaz komprimiranog zraka.

Ulazni procesni tok čine pomoćne tvari prikazane u tablici 4. Dosadašnjim istraživanjima pokazuje se da optimalan omjer manitola i mikrokristalne celuloze iznosi 4:1. Pomoćne tvari ubacuju se u granulator, nakon čega se podešava ulazna temperatura zraka i tlak zraka. Ulazna temperatura zraka podešava se na 90 °C, a stvarna temperatura unutar konusa mjeri se digitalnim osjetilom temperature. Unutar konusa mora se postići temperatura iznad 63 °C pri kojem se poli(etilen-glikol) tali i djeluje kao tekuće vezivo ostalih komponenata. Sav poli(etilen-glikol) prelazi u čvrsto stanje pri 29 °C. Očvršćivanje formiranih kapljeviti premoštenja ostvaruje se hlađenjem. Ulazna struja zraka podešava se na 20 °C i ponovno se digitalnim osjetilom temperature prati temperatura u konusu. Izlazni procesni tok granuliranja čine granule pomoćnih tvari. Pomoću sita odvajaju se granule pomoćnih tvari veličine 200-500 µm.

Tablica 4. Ulazni procesni tok

Pomoćna tvar	Grupacija	Masa, g
Manitol	Punilo	145,46
Mikrokristalna celuloza	Punilo	36,36
Poli(etilen-glikol) 4 kDa, 90-125 µm	Vezivo	9,09
Natrijeva kroskarmeloza	Sredstvo za raspadanje	9,09
		Σ 200,00



Slika 12. Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka)

4.4.3. Priprava mješavine za tabletiranje

Dobiveni granulat pomoćnih tvari postupno se miješa i homogenizira s čvrstom disperzijom u tarioniku. Takvoj smjesi dodaje se magnezijev stearat, mazivo sredstvo koje sprječava neželjeno lijepljenje mješavine za elemente uređaja za tabletiranje. Dodaje se 1 % ukupne mase smjese i dodatno se pomiješa. Time je pripravljena mješavina pogodna za tabletiranje.

4.4.4. Tabletiranje

Procesnom tehnologijom tabletiranja pripravljene su raspadljive tablete ciljane mase 200 mg. Tabletiranje je provedeno na uređaju TDP-5T, Zhejiang Wisely Machinery Co. Ltd, prikazanom na slici 13. Uređaj pripada u skupinu ekscentričnih tabletirki i sadrži jedan par alata za izradu tablete. Za tabletiranje korištena je okrugla matrica promjera 8 mm.



Slika 13. Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co., Ruian, NR Kina)

4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija

Provedena je karakterizacija pripremljenih čvrstih disperzija sljedećim metodama: diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha te je određen sadržaj djelatne tvari u čvrstim disperzijama.

4.5.1. 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. Provođenjem kalorimetrijskih mjerenja određuje se količina topline oslobođena reakcijom. Izvagani i referentni uzorak podvrgavaju se kontroliranom programu temperature te se mjeri diferencijalna toplina potrebna za održavanje uzorka i referentnog uzorka pri istoj temperaturi. DSC analizom moguće je pratiti transformacije u čvrstom stanju, fazne promjene i odrediti termodinamičke parametre. Prednosti DSC analize pred ostalim toplinskim analizama su vrlo mala količina uzorka za analizu, jednostavna priprema materijala i brza izvedba mjerenja. Osnovni dio diferencijalnog pretražnog kalorimetra predstavlja tzv. DSC ćelija.^{18,19}

U karakterizaciji čvrstih disperzija ova tehnika se koristi za ispitivanje fizičkog stanja djelatne tvari u disperziji, za procjenu stupnja miješanja ili topljivosti djelatne tvari u matrici. Izostanak pika koji je karakterističan za taljenje djelatne tvari na DSC termogramu upućuje na to da je djelatna tvar prisutna u amorfnom obliku. Mala promjena u poziciji pika taljenja može ukazati na postojanje interakcija između djelatne tvari i polimerne matrice. Izostanak, značajan pomak temperature taljenja komponenata ili pojava novog egzotermnog/endotermnog prijelaza i/ili promjena odgovarajućih reakcijskih entalpija fizikalne mješavine upućuje na nekompatibilnost. Metoda je korisna i za otkrivanje potencijalnih problema ispitivanog sustava pa se pomoćne tvari mogu u početnoj fazi korigirati ili zamijeniti. Unatoč količini dobivenih podataka, zaključci koji se temelje samo na rezultatima DSC analize mogu biti pogrešni pa ih se stoga mora pažljivo tumačiti i kombinirati s ostalim metodama.^{8,20}

Ispitivanja toplinskih svojstava dobivenih čvrstih disperzija provedena su na diferencijalnom pretražnom kalorimetru Mettler Toledo 822° prikazanom na slici 14. Mjerenja su provedena u struji dušika protoka $60 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ brzinom od $10 \text{ }^\circ\text{Cmin}^{-1}$ u temperaturnom području od 0 do $360 \text{ }^\circ\text{C}$. Kao rezultat mjerenja dobiva se DSC termogram

koji prikazuje ovisnost signala, koji je proporcionalan razlici dovedene topline ispitivanog i referentnog uzorka, o temperaturi i vremenu.



Slika 14. Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822^e (Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Švicarska)

4.5.2. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija

Infracrvena (IR) spektroskopija je instrumentalna metoda za detekciju, odnosno identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekuli. IR spektar je snimka apsorbiranog svjetla kao funkcija valne duljine. Da bi došlo do apsorpcije svjetla frekvencija radijacije mora biti jednaka frekvenciji vibracije veze u molekuli. Apsorpcijski položaj određuju jačina veze, masa atoma u vezi i vrsta vibracije (rastezanje, kojem odgovaraju veće vrijednosti valnog broja, i svijanje, kojima odgovaraju niži valni brojevi). Pomoću matematičke metode FOURIER TRANSFORM, signal se iz vremenske prevodi u domenu frekvencije. Kao rezultat mjerenja dobiva se infracrveni spektar koji prikazuje karakteristične vrpce funkcionalnih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva, pri čemu je na apscisi uvijek valni broj (cm^{-1}), a na ordinati apsorbancija (%).²¹

Iako je ovom tehnikom moguće detektirati određene promjene u kristalnoj strukturi molekula, u svrhu ovog istraživanja tehnika se koristi za otkrivanje interakcija između djelatne tvari i polimerne matrice čvrstih disperzija. U dosadašnjim istraživanjima pokazano je da međumolekulske interakcije djelatne tvari i polimerne matrice od izuzetne važnosti za stabilizaciju čvrstih disperzija.⁹

FTIR spektri čistih komponenata i realnih uzoraka snimljeni su pomoću FTIR spektrofotometra Vertex 70 s platinastim detektorom u području valnih brojeva od 4500 do 500 cm^{-1} uz spektralnu rezoluciju od 2 cm^{-1} (Slika 15).



Slika 15. Fotografija FTIR spektrofotometra Vertex 70 s platinastim detektorom (Bruker, Billerica, SAD)

4.5.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha

Rendgenska difrakcija praha (XRD) je metoda pri kojoj se zraka karakterističnog rendgenskog zračenja usmjerava na ravnu površinu fino usitnjenog materijala smještenog u nosač uzorka. Intenzitet rendgenskog zračenja difraktiranog s uzorka mjeri se u ovisnosti o kutu difrakcije. Dobiveni podaci pružaju informacije o strukturi materijala od kojih se uzorak sastoji. Najjednostavnija primjena rendgenske difrakcije je identifikacija kristalnih faza (kvalitativna analiza). Kvantitativnu analizu je također moguće provesti iako postupak nije jednostavan. Metoda se može primijeniti i za određivanje parametara elementarne ćelije kristala, određivanje veličine kristalita, stupnja kristaliničnosti uzorka i detekciju naprezanja u strukturi.²²

Ovom tehnikom pouzdano se može ustanoviti je li djelatna tvar u čvrstoj disperziji prisutna u kristalnom ili amorfnom obliku te koji polimorfni oblik posjeduje. Na difraktogramu dobivenom rendgenskom difrakcijskom analizom kristalne tvari pokazuju karakteristične pikove specifične za svaki kristalni oblik te tvari, dok kod amorfni tvari karakteristični pikovi izostaju. Rendgenskom difrakcijom nije moguće pouzdano detektirati kristalne tvari ako je njihov udio manji od 5 %.⁹

Rendgenska difrakcija praha provedena je na uređaju Shimadzu XRD-6000 prikazanom na slici 16. Osnovni dijelovi uređaja su visokonaponski generator, široko-fokusna rendgenska cijev s CuK_α zračenjem i Ni filtrom, okomiti goniometar visoke preciznosti, grafitni monokromator, scintilacijski detektor te računalo sa sistemskim softverom.



Slika 16. Uređaj za rendgensku difrakciju praha XRD-6300
(Shimadzu, Kyoto, Japan)

4.5.4. Sadržaj djelatne tvari u čvrstoj disperziji

Sadržaj djelatne tvari određuje se UV/Vis spektrofotometrijom kako bi se ispitalo sadrži li disperzija ciljanih 20 mg djelatne tvari. Korišten je UV/Vis-spektrofotometar prikazan na slici 17.



Slika 17. UV/Vis-spektrofotometar Shimadzu UV-1280
(Shimadzu, Kyoto, Japan)

Lurasidon-hidroklorid pokazuje dva karakteristična apsorpcijska maksimuma u UV/Vis području, na valnim duljinama 230 i 314 nm. Odabir valne duljine spektrofotometrijskog mjerenja u ovom istraživanju ovisi o osjetljivosti metode. Sva spektrofotometrijska mjerenja u ovom radu provedena su pri valnoj duljini $\lambda = 230,0$ nm za koju se osjetljivost metode pokazuje većom.

Pripremljena je standardna otopina lurasidon-hidroklorida iz koje su razrjeđivanjem pripravljene radne standardne otopine koncentracija 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 i 50 ppm djelatne tvari. Te otopine korištene su za izradu umjernog pravca na osnovu kojeg je određena koncentracija djelatne tvari u pripremljenim uzorcima.

Mase čvrstih disperzija koje sadrže ekvivalent 20 miligrama LRS HCl odvagane su u niz odmjernih tikvica volumena 50 ml te su do oznake nadopunjene metanolom. Pripremljeni uzorci stavljeni su u ultrazvučnu kupelj s ciljem osiguravanja potpunog otapanja čestica djelatne tvari. Uzorci su nakon sat vremena filtrirani pomoću PTFE membranskih filtera promjera pora 0,45 μm te su razrjeđivani. Mjerenja svih uzoraka obavljena su u triplikatima.

Iz umjernog pravca izračunate su stvarne koncentracije LRS HCl-a u navedenim uzorcima. Stvarna koncentracija LRS HCl-a u pripremljenim uzorcima služi za izračunavanje korekcijskog faktora. Korekcijski faktor koristi se za korekciju mase čvrstih disperzija prilikom pripreve mješavine za tabletiranje. Time je omogućeno da se masa LRS HCl-a u pripremljenim tabletama približi ciljanoj vrijednosti 20 mg odnosno 10 % mase tablete.

4.6. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta

4.6.1. Ujednačenost masa tableta

Definirana je ciljana masa svake tablete od 200 mg te je stoga potrebno provjeriti ujednačenost masa tableta. Ujednačenost masa tableta određuje se vaganjem 10 uzoraka nasumično odabranih tableta.



Slika 18. Fotografija analitičke vage KERN ALJ 220-4NM
(KERN, Balingen, SR Njemačka)

4.6.2. Tvrdoća tableta

Ispitivanje tvrdoće tablete je laboratorijska metoda koja se koristi za mjerenje točke loma tableta, a podrazumijeva sposobnost tablete da zadrži integritet nakon komprimiranja. Bitan je aspekt proizvodnje čvrstih dozirnih oblika, a ispitivanje se provodi u svrhu vođenja razvoja proizvoda i kao uvjet kontrole kvalitete. Ispitivanje osigurava da su tablete dovoljno tvrde da podnose mehanička naprezanja prilikom pakiranja, skladištenja, isporuke i rukovanja od strane korisnika. Tvrdoća tablete ovisi o veličini i raspodjeli veličina zrna granulata, o njegovoj gustoći i poroznosti, o prostoru između žigova, veličini i obliku tablete te o tlaku tijekom komprimiranja.^{23,24}

Raspadljiva tableta za usta mora biti dovoljno tvrda da podnosi mehanička naprezanja i u isto vrijeme dovoljno porozna da se zadovolji uvjet brze raspadljivosti. Tableta koja ima nisku tvrdoću mekana je, lomljiva i neprikladna za pakiranje. Poroznost je obrnuto proporcionalna tvrdoći tako da je izazov osigurati visoku mehaničku čvrstoću uz dovoljnu poroznost koja omogućuje brzu raspadljivost tablete.¹³

Mjerenje se provodi na 10 tableta. Tableta se stavlja u ležište između dva dijela uređaja i mjeri se sila potrebna da ju slomi. Tableta se uvijek isto orijentira na ležište. Nakon mjerenja se izračuna prosječna vrijednost sila potrebnih za lomljenje, a izražava se u njutnima (N). Ispitivanja su provedena u tvrtci Dechra Pharmaceuticals. Uređaj za mjerenje tvrdoće prikazan je na slici 19.



Slika 19. Fotografija uređaja za mjerenje tvrdoće tableta

4.6.3. Raspadljivost tableta

Raspadljive tablete trebale bi se u ustima raspasti bez primjene vode unutar 3 minute, a poželjno je da vrijeme raspadljivosti bude što kraće. Raspadljivost tableta određuje se prema metodi definiranoj farmakopejom (*European Pharmacopoeia*, 2.9.1. metoda A) prema kojoj se detektira vrijeme potrebno za potpuni raspad oralnog dozirnog oblika. Koristi se uređaj za ispitivanje raspadljivosti tableta (Slika 20.) koji sadrži 6 otvorenih kiveta. U svaku se kivetu dodaje demineralizirana voda i po jedna tableta (6 tableta ukupno) te se istovremeno određuje njihova raspadljivost. Uzorci se održavaju na temperaturi $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ i mjerenje se provodi s 29-32 ciklusa u jednoj minuti. Kako bi test bio zadovoljavajući, sve tablete se moraju raspasti, a u slučaju raspadljivih tableta sve se moraju raspasti unutar 3 minute.



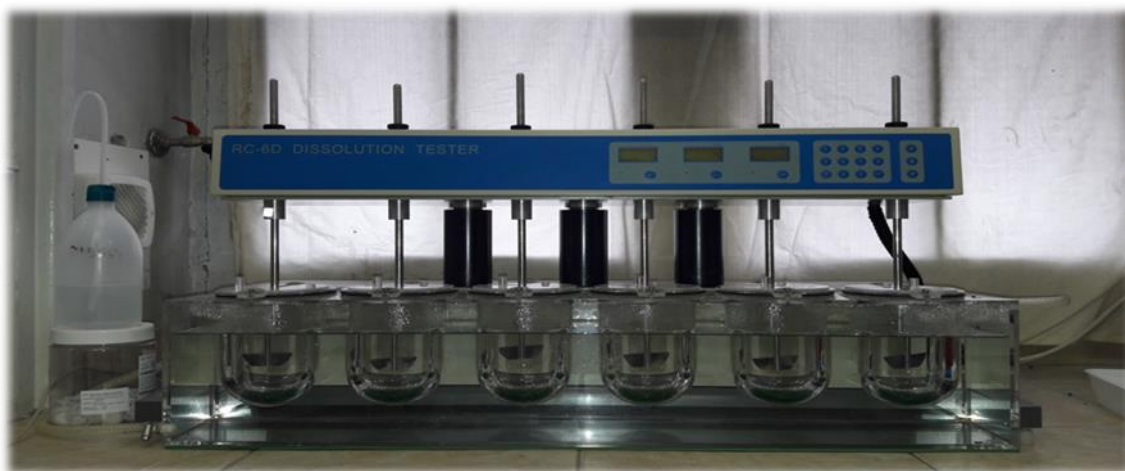
Slika 20. Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta ZT 322 (Erweka GmbH, Langen, SR Njemačka)

4.6.4. Sadržaj djelatne tvari u tabletama

Sadržaj djelatne tvari u tabletama određuje se kako bi se ispitalo sadrži li tableta ciljanih 20 mg lurasidon-hidroklorida. Sadržaj djelatne tvari određuje se UV/Vis spektrofotometrijom na način kako je to opisano u poglavlju 4.5.4. Sadržaj djelatne tvari u čvrstoj disperziji. Korišten je UV/Vis-spektrofotometar prikazan na slici 16. Sadržaj se određuje na uzorku od deset tableta i od velikog je značaja za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari. Naime, koncentracija oslobođene djelatne tvari u vremenu $t = 0$ odgovara srednjem sadržaju djelatne tvari na uzorku od 10 tableta.

4.6.5. Oslobađanje djelatne tvari iz tableta

Ispitivanje brzine oslobađanja (otapanja) djelatne tvari provedeno je na uređaju RC-6D Dissolution tester prikazanom na slici 21. Ispitivanje je provedeno u 900 mL citratno-fosfatnog McIlvaineova pufera pH vrijednosti 3,8 pri temperaturi od 37,0 °C i brzini okretaja lopatastog miješala 50 min⁻¹ (metoda *USP II*). Mjerenja uzoraka SOL 50 PVP i SOL 75 PVP provedena su u duplikatima. Nakon što su uzorci stavljeni u posude (tzv. želuce) u kojima je otopina pufera, uzorkovanje je provedeno je vremenima 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 minuta. Uzorci su filtrirani korištenjem PTFE membranskih filtera promjera pora 0,45 µm, analizirani na UV/Vis spektrofotometru te je izračunata koncentracija u svakom pojedinom vremenu uzorkovanja. Rezultat ispitivanja su profili oslobađanja (otapanja) kojima se prikazuje promjena koncentracije LRS HCl-a u vremenu. Dobiveni profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida analizirani su programskim dodatkom *DDSolver*. U obradi podataka topljivosti (*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 21. Fotografija uređaja za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)

4.6.6. Matematički opis profila oslobađanja djelatne tvari

Na eksperimentalnim podacima topljivosti (*dissolution data*), dobivenim *in vitro* testovima otapanja, nastoji se dodatno testirati primjenjivost modela za opis profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta. Testirani su svi modeli sadržani u programskom dodatku *DDSolver* (tablica 5).

Tablica 5. Kinetički modeli; opis profila oslobađanja djelatne tvari

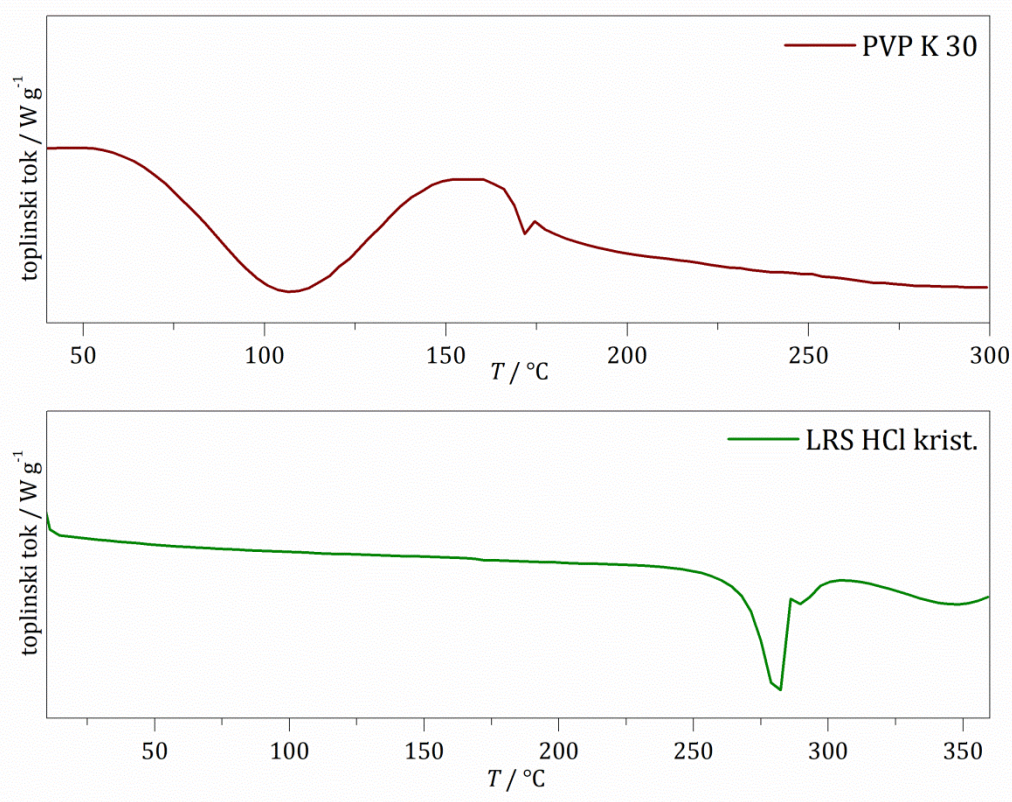
Model	Matematički zapis
Nulti red	$Q_t = Q_0 + K_0 t$
Prvi red	$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 t$
Drugi red	$Q_t/Q_\infty = (Q_\infty - Q_0)K_2 t$
Higuchi	$Q_t = K_H \sqrt{t}$
Weibull	$Q_t/Q_\infty = 1 - \exp\left[\frac{-(t^b)}{a}\right]$
Hixon – Crowell	$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_s t$
Baker - Lonsdale	$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{Q_t}{Q_\infty} = K t$
Korsmeyer – Peppas	$Q_t/Q_\infty = K_k t^n$
Peppas – Sahlin	$Q_t = K_1 t^m + K_2 t^{2m}$
Gompertz	$Q_t = A e^{-e^{-K(i-y)}}$
Makoid - Banakar	$Q_t = K_{MB} t^n \cdot \exp[-kt]$
Hopfenberg	$Q_t/Q_\infty = 1 - \left(1 - \frac{k_0 t}{c_0 a_0} \right)^n$

5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Karakterizacija čvrstih disperzija

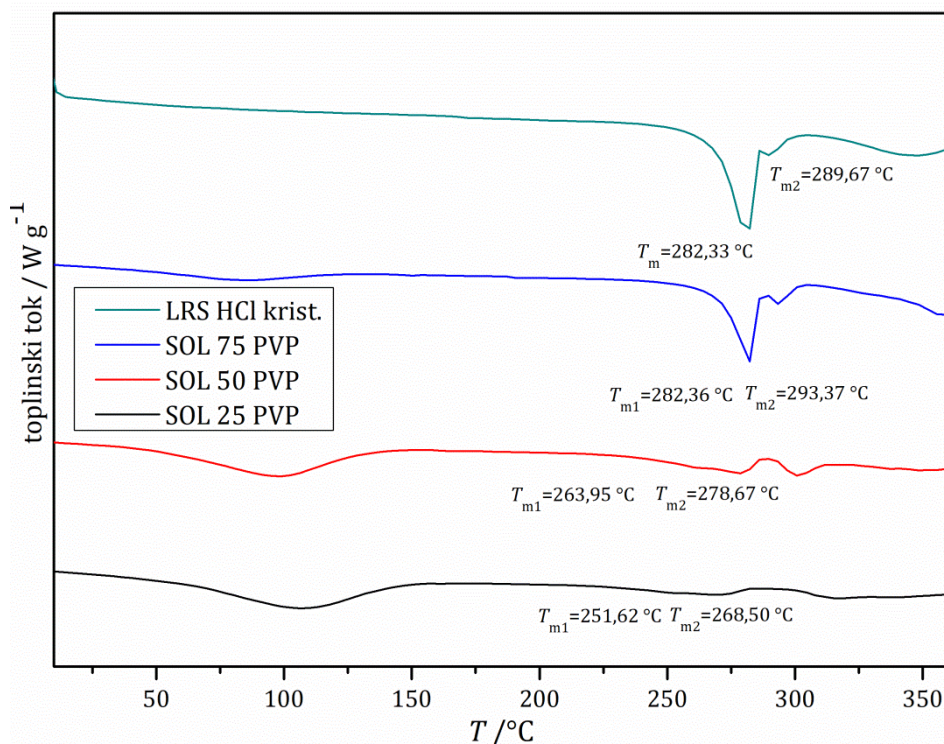
5.1.1. Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza

Diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom ispitana su toplinska svojstva ishodnih komponenti i pripremljenih čvrstih disperzija s različitim omjerima djelatne tvari LRS HCl-a i amornog PVP-a (1:3, 1:1, 3:1). Uzorci se zagrijavaju unaprijed definiranim temperaturnim režimom, od 0 °C do 360 °C. DSC termogrami čistih komponenata: lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) i pripremljenih čvrstih disperzija prikazani su na slikama 22. i 23.



Slika 22. DSC termogrami (1.ciklus zagrijavanja) ishodnog lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona)

Na krivulji zagrijavanja PVP-a (Slika 22.) vidljiv je širok endotermni prijelaz u rasponu temperatura od približno 80 °C do 130 °C koji odgovara gubitku vlage uslijed zagrijavanja uzorka. Prisutnost vlage posljedica je izrazite higroskopsnosti amornog poli(vinil-pirolidona). Detektiran je staklasti prijelaz (T_g) na temperaturi od 170,01 °C svojstven amornim polimerima. Navedeno je u skladu s literaturnim navodima.



Slika 23. DSC termogrami (1.ciklus zagrijavanja) pripremljenih čvrstih disperzija

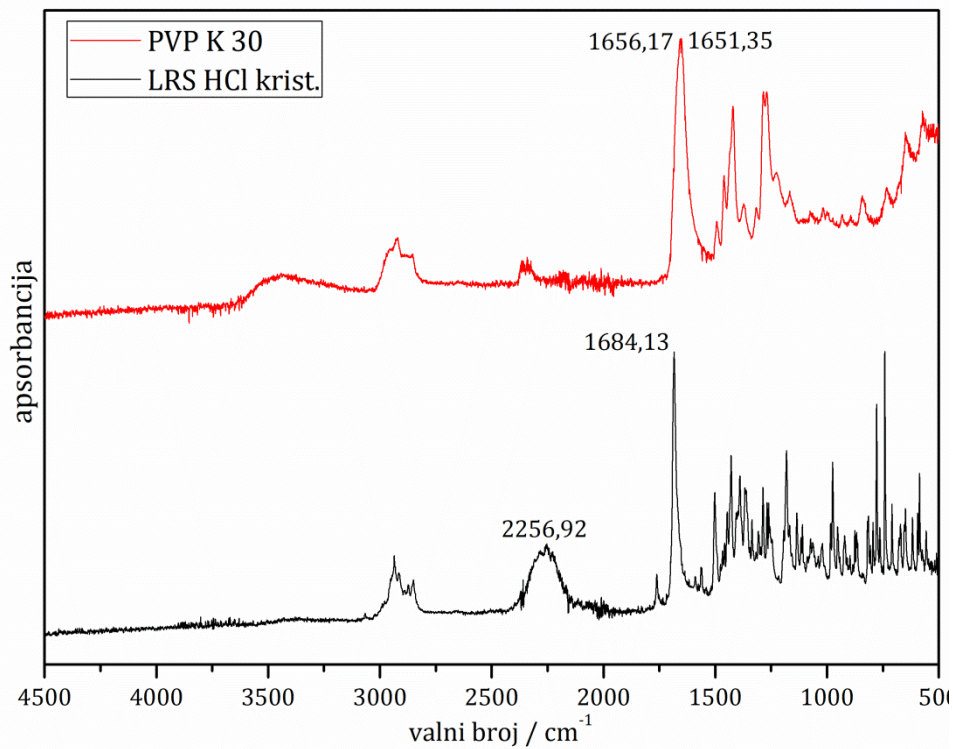
DSC termogram ishodnog, kristalnog lurasidon-hidroklorida (Slika 22.) prikazuje višestruki endotermni prijelaz taljenja u području temperatura od 250 °C do 300 °C s dva izražena minimuma pri 282,33 °C te 289,67 °C. Pikovi taljenja karakteristika su kristalnih tvari. Širok endotermni prijelaz iznad 300 °C posljedica je toplinske degradacije ispitivanog uzorka.

Endotermni prijelazi u rasponu temperatura od približno 80 °C do 130 °C na krivuljama zagrijavanja čvrstih disperzija (Slika 23.) odgovaraju gubitku vlage, ali i zaostalog otapala koje nije u potpunosti uklonjeno prilikom pripreve čvrstih disperzija. Povećanjem udjela poli(vinil-pirolidona) u čvrstoj disperziji navedeni prijelaz je izraženiji.

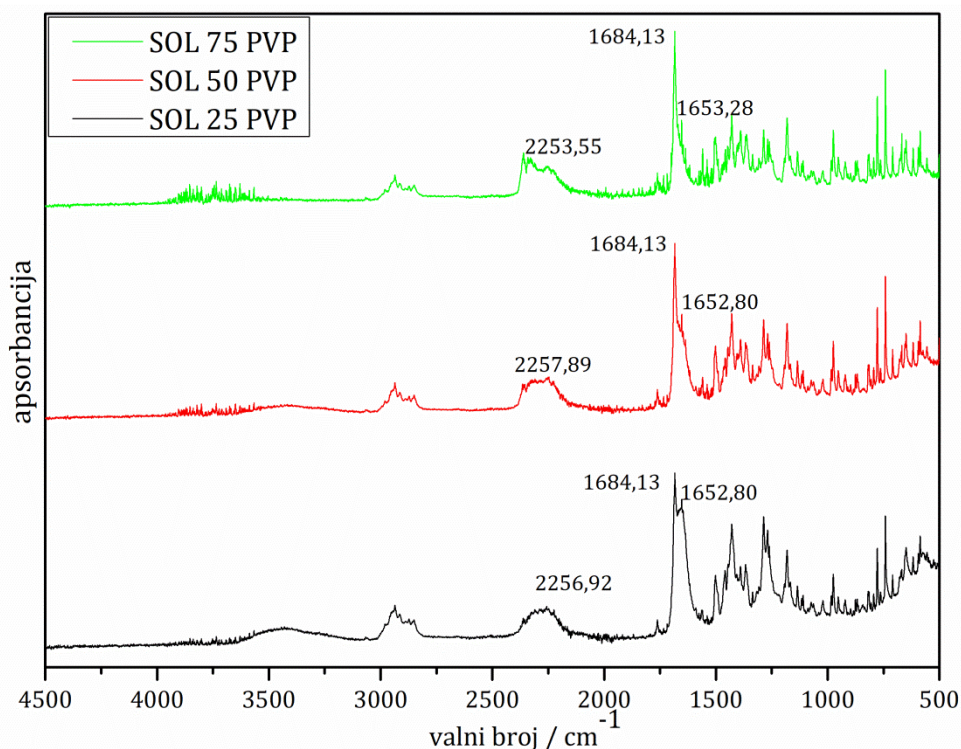
U čvrstim disperzijama uočava se pomak tališta LRS HCl-a prema nižim temperaturama (Slika 23.). Taj pomak najizraženiji je kad je maseni udio polimera najveći (uzorak SOL 25 PVP). Također, uočava se i razlika u intenzitetu i širini pikova taljenja LRS HCl-a. Taljenje djelatne tvari na nižim temperaturama može biti posljedica otapanja djelatne tvari u amorfnom polimeru uslijed pripreve čvrstih disperzija i/ili indikacija potencijalnih interakcija dviju komponenti.

5.1.2. Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR i XRPD analiza

Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija korištena je s ciljem detektiranja potencijalnih interakcija između djelatne tvari i amornog polimera. U tom slučaju bit će vidljiv pomak apsorpcijskih vrpca specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji. Na slici 24. prikazani su FTIR spektri čistih komponenata: lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona), a na slici 25. FTIR spektri pripremljenih čvrstih disperzija.

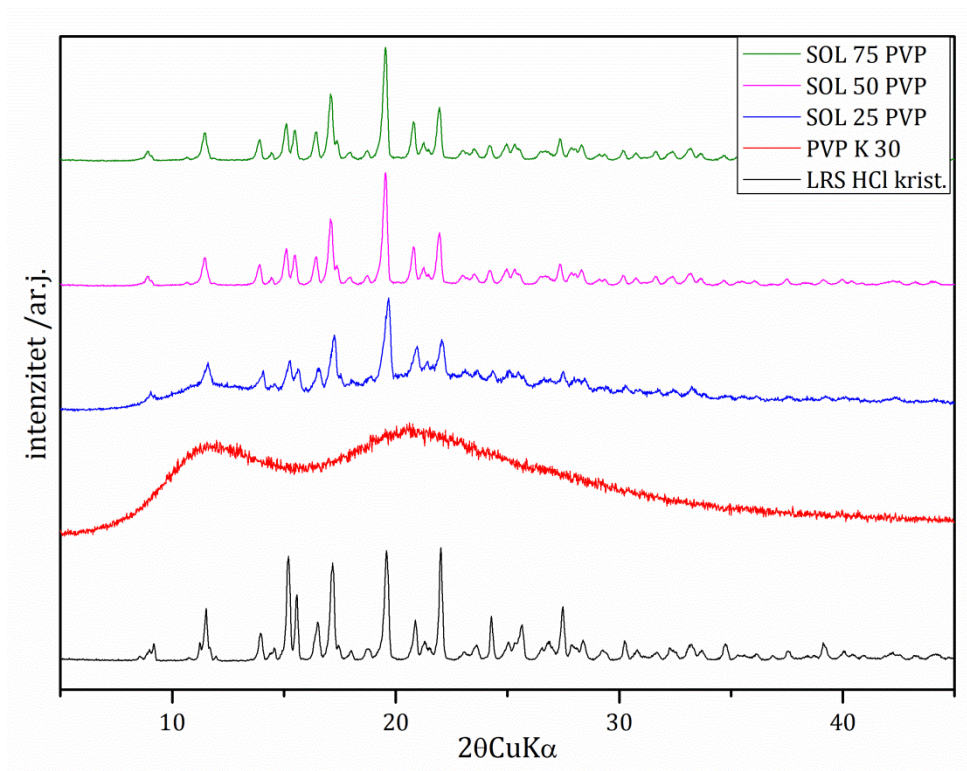


Slika 24. FTIR spektri čistih komponenti, lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona)



Slika 25. FTIR spektri pripremljenih čvrstih disperzija

Na FTIR spektru ishodnog, kristalnog LRS HCl uočavaju se karakteristične apsorpcijske vrpce na $1684,13\text{ cm}^{-1}$ (C=O rastezanje) i $2256,92\text{ cm}^{-1}$ (N⁺-H rastezanje) te na $1502,37$ i $1563,60\text{ cm}^{-1}$ (C=C rastezanje u aromatskom prstenu). Pomak apsorpcijskog maksimuma svojstvenog karbonilnoj skupini prema većim vrijednostima valnih brojeva svojstven je amorfnom obliku LRS HCl-a.²⁵ U pripremljenim čvrstim disperzijama (Slika 25.) navedeni pomak nije uočen što ukazuje da pripremom čvrstih disperzija isparavanjem otapala nije nastupila amorfizacija djelatne tvari. Budući da PVP u svojoj strukturi također ima karbonilnu skupinu, detektiran je apsorpcijski maksimum u području valnih brojeva $1650\text{--}1660\text{ cm}^{-1}$ (C=O rastezanje). Njegov potencijalni pomak, kao i pomak maksimuma svojstvenog vibraciji rastezanja N⁺-H veze u molekuli LRS HCl ukazao bi na moguće interakcije (pr. vezivanja vodikovom vezom) djelatne tvari i polimera. Na spektrima čvrstih disperzija prikazanim na slici 25. spomenuti pomaci nisu detektirani te time interakcije nisu dokazane. Nadalje, u rasponu valnih brojeva od 3000 do 4000 cm^{-1} uočava se široka apsorpcijska vrpca karakteristična za -OH funkcionalnu skupinu. Ista može ukazivati na vezivanje vodikovom vezom, no u ovom slučaju posljedica je higroskopnosti primijenjenog polimera. Dokaz toj tvrdnji je činjenica da je ta vrpca postaje izraženija s porastom udjela PVP-a u ispitivanim uzorcima.



Slika 26. Difraktogrami ishodnih komponenti i čvrstih disperzija

Rendgenskom difrakcijskom analizom inicijalnog, kristalnog lurasidon-hidroklorida dobiveni su difraktogrami na kojima se uočavaju oštri difrakcijski maksimumi pri vrijednostima kuta difrakcije (2θ) od $15,20^\circ$, $17,18^\circ$, $19,58^\circ$ i $22,00^\circ$ (Slika 26.) čime je potvrđena kristaliničnost njegove strukture, dok je difraktogramom PVP-a utvrđena njegova amorfna struktura.

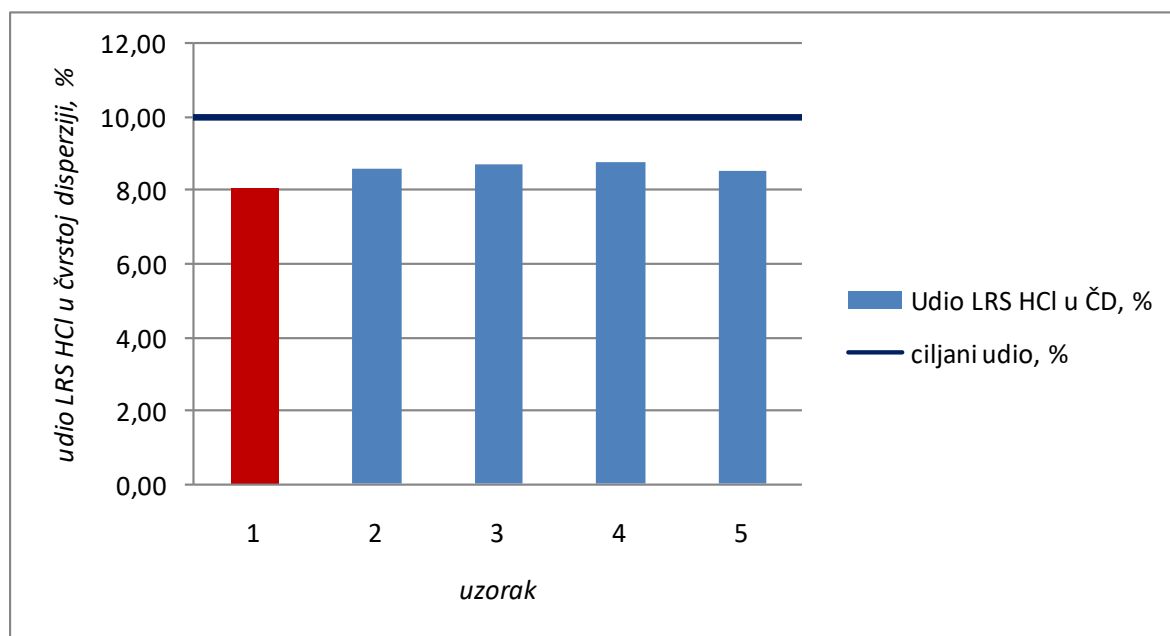
Spomenuti maksimumi detektirani su i u čvrstim disperzijama čime je potvrđena prisutnost kristaliničnog oblika LRS HCl. Smanjeni intenziteti uočenih difrakcijskih maksimuma vjerojatno su posljedica smanjenja veličine čestica djelatne tvari u pripremljenim disperzijama u odnosu na inicijalni oblik LRS HCl-a.

5.1.3. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u čvrstoj disperziji

Na slikama 27. i 28. prikazan je sadržaj lurasidon-hidroklorida u uzorcima čvrstih disperzija SOL 50 PVP i SOL 75 PVP s dozvoljenim odstupanjima. U tablicama 6. i 7. prikazan je određeni sadržaj lurasidon-hidroklorida te izračun korekcijskog faktora.

Tablica 6. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u čvrstoj disperziji SOL 50 PVP i izračun korekcijskog faktora

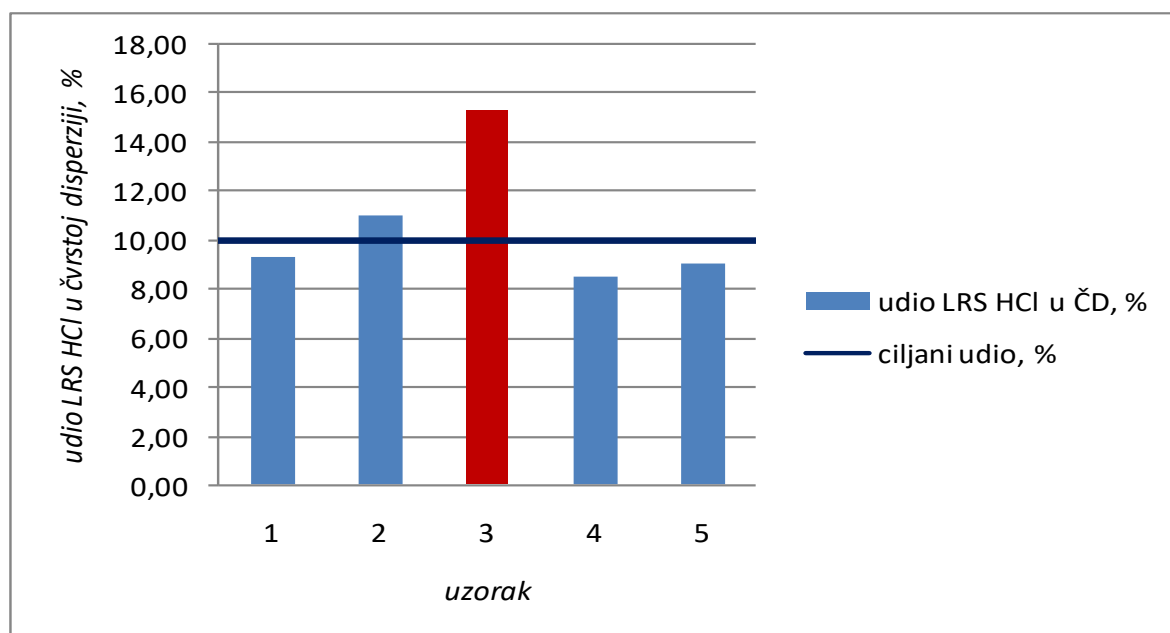
uzorak	c (stvarna), ppm	c (očekivana), ppm	ostvareni sadržaj, %	m (očekivana), mg	m (stvarna), mg	udio LRS HCl-a u ČD, %
1	32,20		80,50		3,22	8,05
2	34,32		85,80		3,432	8,58
3	34,83	40,00	87,08	4,00	3,483	8,71
4	35,17		87,93		3,517	8,79
5	34,15		85,38		3,415	8,54
		Korekcijski faktor	85,34			



Slika 27. Sadržaj LRS HCl u čvrstim disperzijama SOL 50 PVP uz prikaz odstupanja od ciljane vrijednosti

Tablica 7. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u čvrstoj disperziji SOL 75 PVP i izračun korekcijskog faktora

uzorak	<i>c</i> (stvarna), ppm	<i>c</i> (očekivana), ppm	ostvareni sadržaj, %	<i>m</i> (očekivana), mg	<i>m</i> (stvarna), mg	udio LRS HCl-a u ČD, %
1	36,69		91,73		2,45	9,32
2	43,31		108,28		2,89	11,00
3	60,34	40,00	150,85	2,67	4,03	15,33
4	33,56		83,90		2,24	8,53
5	35,59		88,98		2,38	9,04
Korekcijski faktor			93,22			



Slika 28. Sadržaj LRS HCl u čvrstim disperzijama SOL 75 PVP uz prikaz odstupanja od ciljane vrijednosti

UV/Vis spektrofotometrijom određen je sadržaj LRS HCl-a u čvrstim disperzijama SOL 50 PVP i SOL 75 PVP. Ciljani udio LRS HCl-a u disperzijama je 10 % mase čvrste disperzije. Dobiveni rezultati pokazuju zadovoljavajući sadržaj LRS HCl-a sa izuzetkom prvog uzorka za SOL 50 PVP (Slika 27.) i trećeg uzorka za SOL 75 PVP (Slika 28.). Srednja vrijednost ostvarenog sadržaja LRS HCl-a za uzorke SOL 50 PVP iznosi 85,34 % (Tablica 5.), a za uzorke SOL 75 PVP iznosi 93,22 % (Tablica 6.). Srednja vrijednost ostvarenog sadržaja LRS HCl-a u disperzijama služi kao korekcijski faktor prilikom pripreme mješavine za tabletiranje kako bi se sadržaj LRS HCl-a u tableti približio ciljanoj vrijednosti 10% ukupne mase tablete.

5.2. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta

5.2.1. Ujednačenost masa tableta

Procesnom tehnologijom tabletiranja pripravljene su raspadljive tablete ciljane mase 200 mg. Prvi korak u karakterizaciji pripremljenih raspadljivih tableta je određivanje ujednačenosti masa tableta. Ujednačenost masa tableta provedena je na uzorku od 10 tableta, a rezultati su prikazani u tablici 8.

Tablica 8. Ujednačenost masa na uzorku od 10 tableta SOL 50 PVP i SOL 75 PVP

SOL 50 PVP		SOL 75 PVP	
Uzorak	Masa tablete, mg	Uzorak	Masa tablete, mg
1	206,4	1	202,4
2	206,3	2	200,7
3	206,4	3	200,5
4	207,6	4	198,5
5	209,0	5	200,3
6	205,9	6	199,2
7	208,1	7	198,7
8	205,2	8	201,1
9	207,8	9	199,3
10	208,0	10	201,3
Srednja vrijednost	207,1	Srednja vrijednost	200,2
Standardna devijacija	1,19	Standardna devijacija	1,25

Za sve ispitivane tablete postignuta je dobra ujednačenost masa, a mase tableta svojim vrijednostima približavaju se ciljanoj vrijednosti od 200 mg. Srednja vrijednost masa tableta SOL 50 PVP iznosi $207,1 \pm 1,19$ mg, a tableta SOL 75 PVP $200,2 \pm 1,25$ mg.

5.2.2. Testovi tvrdoće

Testovi tvrdoće provedeni su na uzorcima od 10 tableta SOL 50 PVP i 10 tableta SOL 75 PVP. Dobivene vrijednosti sa pripadajućim srednjim vrijednostima tvrdoća dane su u tablici 9.

Tablica 9. Tvrdoće ispitivanih raspadljivih tableta

Raspadljiva tableta SOL 50 PVP		Raspadljiva tableta SOL 75 PVP	
Uzorak	Tvrdoća, N	Uzorak	Tvrdoća, N
1	44	1	28
2	43	2	23
3	45	3	29
4	46	4	24
5	32	5	29
6	46	6	28
7	31	7	21
8	47	8	30
9	39	9	25
10	36	10	28
Srednja vrijednost	41	Srednja vrijednost	27
Standardna devijacija	6	Standardna devijacija	3

Srednja vrijednost tvrdoće tableta koje sadrže SOL 50 PVP iznosi 41 ± 6 N i veća je od srednje vrijednosti tvrdoće tableta koje sadrže SOL 75 PVP koja iznosi 27 ± 3 N.

Preporučene vrijednosti mehaničke tvrdoće raspadljivih tableta za usta su između 20 i 30 N. Ona mora biti dostatna kako bi tableta bila otporna na trošenje, a zadržala svojstvo brze raspadljivosti.²⁶

5.2.3. Testovi raspadljivosti

Testovima raspadljivosti detektira se vrijeme potrebno za potpuni raspad ispitivane tablete. Raspadljive tablete za usta moraju se, propisano prema europskoj farmakopeji, raspasti unutar 3 minute odnosno 180 sekundi. Vrijeme raspadljivosti ispitivanih raspadljivih tableta prikazano je u tablici 10.

Tablica 10. Vrijeme raspadljivosti ispitivanih tableta

Raspadljiva tableta SOL 50 PVP		Raspadljiva tableta SOL 75 PVP	
Uzorak	Vrijeme raspadljivosti, s	Uzorak	Vrijeme raspadljivosti, s
1	45	1	30
2	85	2	30
3	65	3	33
4	90	4	35
5	134	5	34
6	75	6	30
7	90	7	32
Srednja vrijednost	83	Srednja vrijednost	32
Standardna devijacija	27	Standardna devijacija	2

Sve ispitivane tablete prema europskoj farmakopeji zadovoljavaju uvjet raspadljivosti unutar 180 sekundi. Raspadljive tablete koje sadrže SOL 50 PVP u prosjeku se raspadnu za 83 ± 27 sekundi, dok se raspadljive tablete koje sadrže SOL 75 PVP raspadnu i 2,5 puta brže, u prosjeku za 32 ± 2 sekunde. Očekuje se da tablete manje tvrdoće imaju i kraće vrijeme raspadljivosti što je u skladu sa dobivenim rezultatima.

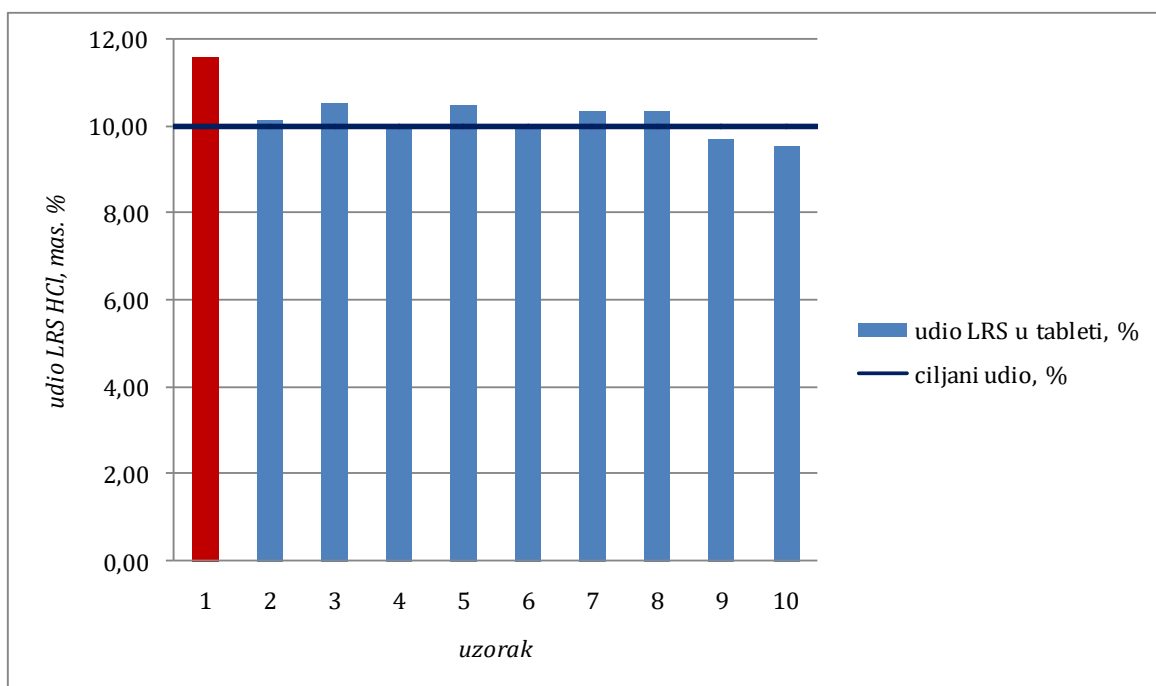
5.2.4. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u raspadljivim tabletama

UV/Vis spektrofotometrijom određen je sadržaj djelatne tvari na uzorku od 10 nasumično odabranih tableta. Ciljani sadržaj djelatne tvari je 10% ukupne mase tablete. Dobiveni rezultati prikazani su tablično (tablice 11. i 12.) i grafički (Slike 29. i 30.) pri čemu su na grafovima plavom bojom označeni uzorci tableta koji zadovoljavaju, a crvenom koji ne zadovoljavaju smjernice propisane europskom farmakopejom ($\pm 15\%$ odstupanja od ciljane vrijednosti).

Odstupanje od ciljanog sadržaja djelatne tvari pojavilo se kod prvog uzorka tablete SOL 50 PVP (Slika 29.), dok je za sve ostale uzorke tableta SOL 50 PVP i SOL 75 PVP ostvaren zadovoljavajući sadržaj djelatne tvari. Iz tablice 10. vidljivo je da tablete SOL 50 PVP u prosjeku sadrže $10,26 \pm 0,58$ mg djelatne tvari, dok je iz tablice 11. vidljivo da tablete SOL 75 PVP sadrže prosječno $9,49 \pm 0,55$ mg lurasidon-hidroklorida.

Tablica 11. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u raspadljivim tabletama koje sadrže čvrstu disperziju SOL 50 PVP

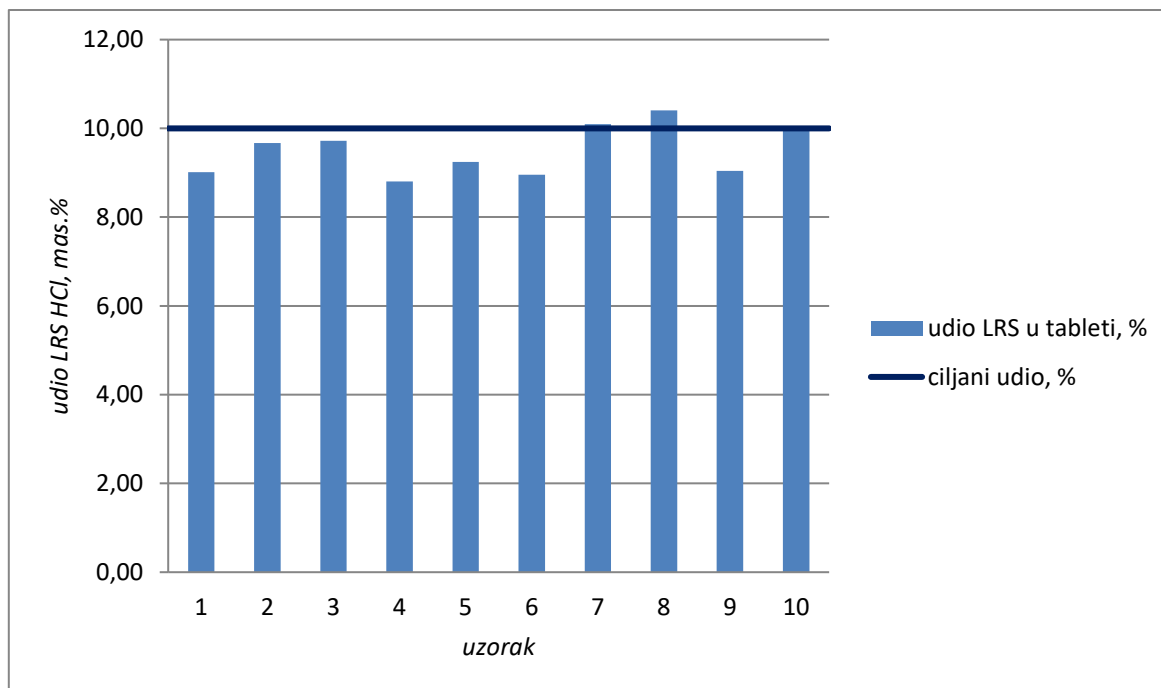
uzorak	<i>m</i> (uzorka), mg	<i>m</i> (očekivana), mg	<i>m</i> (stvarna), mg	udio LRS HCl-a u tableti, %
1	206,4	20,64	23,93	11,59
2	206,3	20,63	20,93	10,15
3	206,4	20,64	21,74	10,53
4	207,6	20,76	20,56	9,91
5	209,0	20,90	21,94	10,50
6	205,9	20,59	20,56	9,99
7	208,1	20,81	21,51	10,34
8	205,2	20,52	21,23	10,35
9	207,8	20,78	20,13	9,69
10	208,0	20,80	19,79	9,52
Srednja vrijednost		20,71	21,23	10,26
Standarna devijacija			1,17	0,58



Slika 29. Sadržaj LRS HCl u raspadljivim tabletama SOL 50 PVP s plavo označenim uzorcima koji zadovoljavaju dozvoljena odstupanja ($\pm 15\%$)

Tablica 12. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u raspadljivim tabletama koje sadrže čvrstu disperziju SOL 75 PVP

uzorak	$m(\text{uzorka}), \text{mg}$	$m(\text{očekivana}), \text{mg}$	$m(\text{stvarna}), \text{mg}$	udio LRS HCl-a u tableti, %
1	202,4	20,24	18,25	9,02
2	200,7	20,07	19,41	9,67
3	200,5	20,05	19,50	9,72
4	198,5	19,85	17,48	8,80
5	200,3	20,03	18,52	9,24
6	199,2	19,92	17,83	8,95
7	198,7	19,87	20,06	10,10
8	201,1	20,11	20,92	10,40
9	199,3	19,93	18,03	9,05
10	201,3	20,13	20,01	9,94
Srednjavrijednost		20,02	19,00	9,49
Standardna devijacija			1,08032	0,55



Slika 30. Sadržaj LRS HCl u raspadljivim tabletama SOL 75 PVP s plavo označenim uzorcima koji zadovoljavaju dozvoljena odstupanja ($\pm 15\%$)

5.2.5. Oslobađanje lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta

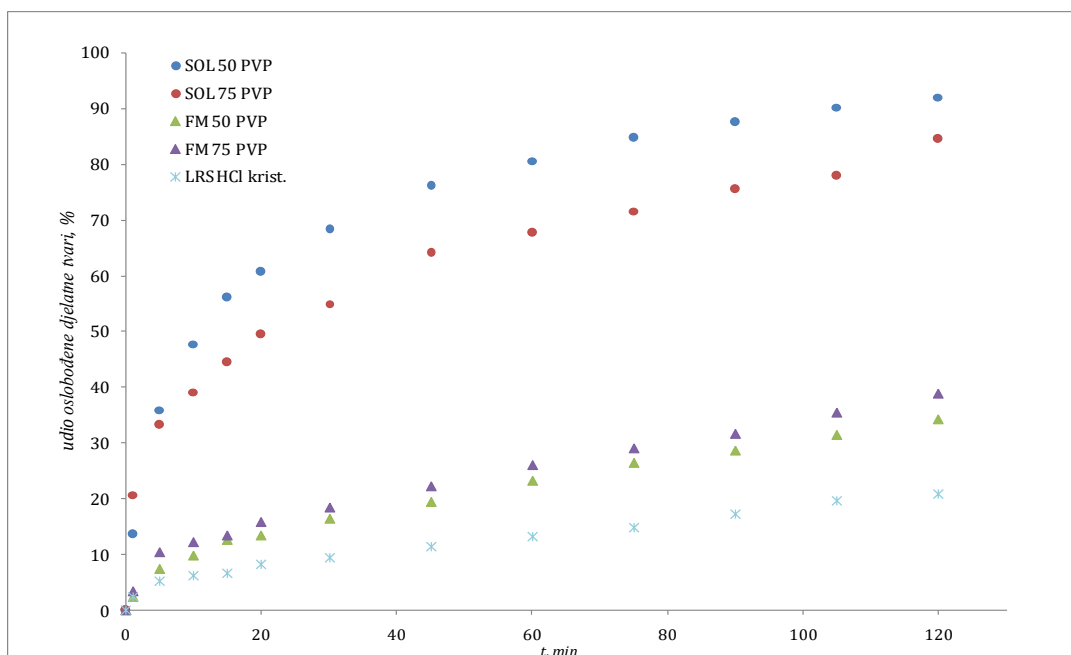
Profili oslobađanja LRS HCl-a iz raspadljivih tableta detektirani su *in vitro* testovima otapanja. Rezultati provedenih testova otapanja potvrđuju pretpostavljenu hipotezu o povećanju brzine oslobađanja djelatne tvari iz tableta koje sadrži čvrstu disperziju. Metodom isparavanja otapala u pripravi čvrstih disperzija moguće je pripremiti disperzni sustav u kojem je mješljivost odnosno raspodijeljenost (dispergirano) djelatne tvari u polimernoj matrici ostvarena na molekularnoj razini (*molecular-level mixing*). 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 te je mješljivost u takvim disperznim sustavima ostvarena na makro razini.

Usporedba profila oslobađanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže čisti LRS HCl, fizikalne mješavine FM 50 i FM 75 te čvrste disperzije SOL 50 PVP i SOL 75 PVP prikazana je na slici 31. Tablete koje sadrže fizikalnu mješavinu, FM50 i FM75, pokazuju veći udio oslobođene djelatne tvari nego one koje sadrže LRS HCl. Već samo prisutstvo polimera utječe na povećanje brzine oslobađanja LRS HCl-a budući da poboljšava kvašenje čestica djelatne tvari, ali porast brzine otapanja značajno je veći kada se poli(vinil-pirolidon) koristi kao polimerni nosač za djelatnu tvar u pripravi čvrste disperzije. Znatno veća brzina oslobađanja djelatne tvari ostvarena je za oba ispitivana sustava, iako tablete koje sadrže SOL

50 PVP postižu veće udjele oslobođene djelatne tvari u odnosu na one koje sadrže SOL 75 PVP.

U vremenu $t = 20$ min iz tableta koje sadrže samo LRS HCl oslobođeno je tek 8,19% djelatne tvari, dok je iz tableta koje sadrže FM 50 i FM 75 oslobođeno 13,51 % odnosno 15,73 % inicijalne doze LRS HCl. Detektirani udjeli u navedenom vremenu znatno su veći u tabletama koje sadrže SOL 50 PVP i SOL 75 PVP te iznose 60,69 % odnosno 49,53 % LRS HCl-a. Također, konačni udjel oslobođene djelatne tvari iznosi samo 20,86 % za tabletu sa čistim LRS HCl, za tablete FM 50 i FM 75 iznosi 34,22 % odnosno 38,85 %, dok za tablete koje sadrže čvrste disperzije SOL 50 PVP i SOL 75 PVP taj udjel je značajno veći i iznosi 92,04 % odnosno 84,55 %.

Veličina čestica LRS HCl u čvrstim disperzijama manja je u odnosu na ishodnu djelatnu tvar. Posljedično, specifična površina djelatne tvari u kontaktu s ispitivanim medijem je veća. Kvašenje čestica djelatne tvari je bolje budući da je ovom metodom pripreve ostvarena, pretpostavlja se, znatno bolja raspodijeljenost djelatne tvari unutar polimernog nosača.



Slika 31. Usporedni prikaz profila oslobađanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže čisti LRS HCl, fizikalne mješavine FM 50 i FM 75 te čvrste disperzije SOL 50 PVP i SOL 75 PVP

5.2.6. Matematički opis profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta

Dobiveni profili oslobađanja djelatne tvari dodatno su opisani matematičkim modelima. Podatci su obrađeni u programskom dodatku za Microsoft Excel, *DDSolver*, namijenjenom upravo analizi kinetike oslobađanja djelatne tvari s već unaprijed ugrađenim modelima koji se koriste u farmaceutskoj industriji. U svrhu opisivanja dobivenih profila ispitano je slaganje eksperimentalnih podataka s različitim modelima prikazanim u tablici 5.

Profile oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tablete koja sadrži SOL 50 PVP najbolje opisuje Weibullovo model (slika 32.), a iz tablete koja sadrži SOL 75 PVP najbolje opisuje Korsmejer-Peppasov model (slika 33). Parametri modela navedeni su u tablici 13. Vrijednosti prilagođenog koeficijenta korelacije, prikazani u tablici 13., pokazuju izrazito dobro slaganje eksperimentalnih vrijednosti s modelima.

Tablica 13. Opis profila oslobađanja modelom; prilagođene R_p^2 vrijednosti i parametri modela

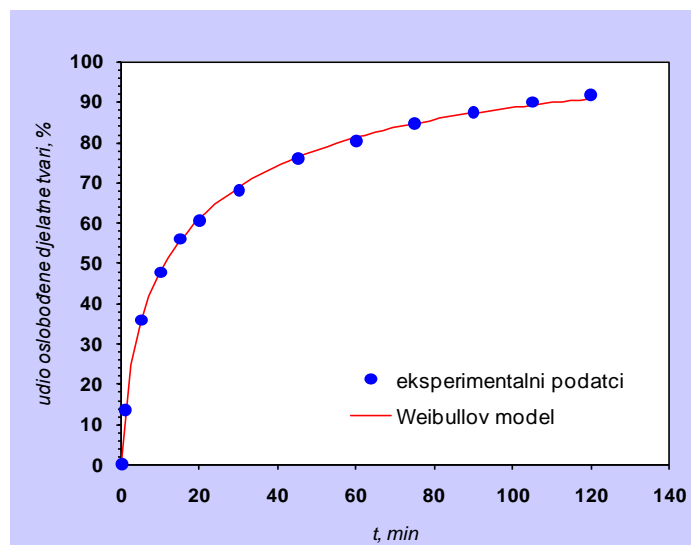
SOL 50 PVP (Weibull model)		SOL 75 PVP (Korsmejer-Peppas model)	
Parametri			
α	4,88	k_{KP} (% min ⁻ⁿ)	20,57
β	0,51	n	0,29
T_i	0,52	R_p^2	0,9982
R_p^2	0,9995		

Weibull model

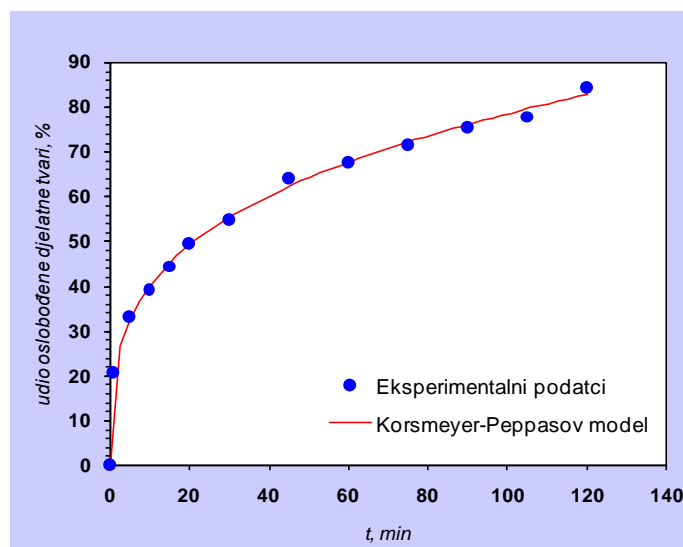
$$Q_t/Q_\infty = 1 - \exp\left[\frac{-(t^b)}{a}\right]$$

Korsmejer-Peppas model

$$Q_t/Q_\infty = k_{KP}t^n$$



Slika 32. Testiranje primjenjivosti Weibullova modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta SOL 50 PVP



Slika 33. Testiranje primjenjivosti Korsmeyer-Peppas modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta SOL 75 PVP

6. ZAKLJUČAK

Postupkom isparavanja otapala pripravljene su čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) u različitim masenim omjerima.

Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su rendgenskom difrakcijom na praškastom uzorku, infracrvenom spektroskopijom s Fourierovom transformacijom te diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom. Rezultati analiza pokazuju da u pripremljenim čvrstim disperzijama ne dolazi do fazne pretvorbe lurasidon-hidroklorida u amorfni oblik. Interakcije između lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) nisu potvrđene FTIR spektrima.

Dobivene tablete zadovoljavajućih su svojstava (dobra ujednačenost masa tableta i sadržaja lurasidon-hidroklorida u tabletama, zadovoljavajuća tvrdoća i kratko vrijeme raspadljivosti) te se prema smjernicama *Ph. Eur.* mogu klasificirati kao raspadljive tablete za usta.

Ostvaren je značajan porast topljivosti i brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida u tabletama koje sadrže čvrstu disperziju u odnosu na tablete koje sadrže fizikalnu mješavinu djelatne tvari i polimera. Svi sustavi pokazuju poboljšanu topljivost i oslobađanje djelatne tvari u odnosu na tablete koje sadrže kristalni i netretirani lurasidon-hidroklorid.

Korištenjem programskog dodatka *DDSolver* testirana je primjenjivost modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta. Profile oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta koje sadrže SOL 50 PVP najbolje opisuje Weibullov model, a iz tableta koja sadrže SOL 75 PVP najbolje opisuje Korsmeyer-Peppasov model.

7. LITERATURA

1. P. Khadka, J. Ro, H. Kim, I. Kim, J.T. Kim, H. Kim, J.M. Cho, G. Yun, J. Lee, Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability, *Asian Journal of Pharmaceutical sciences* (2014) 304-305
2. K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, *Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques*, ISN Pharm (2012) 2-4
3. H.D. Williams, N.L. Trevaskis, S.A. Charman, R.M. Shanker, W.N. Charman, C.W. Pouton, C.J.H. Porter, Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development, *Pharmacol. Rev* 65 (2013) 321, 416-420, 430
4. N. Saffoon, R. Uddin, N. H. Huda, K. B. Sutradhar, Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review, *J. Appl. Pharm. Sci.* 01 (07); 2011: 13-20
5. T. Vasconcelos, B. Sarmento, P. Costa, Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, *Drug Discov. Today* 12(23/24) (2007) 1068-1075
6. H. Liu, L.S. Taylor, K.J. Edgar, The role of polymers in oral bioavailability enhancement; a review, *Polymer* 77 (2015) 399-415
7. Y. Huang, W.G. Dai, Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs, *Acta Pharm.* 4(1) (2014) 18-21
8. S. Gurunath, S.P. Kumar, N.K. Basavaraj, P.A. Patil, Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs, *J. Pharm. Res.* 6 (2013) 477,479
9. Đ. Medarević, S. Ibrić, J. Đuriš, Primena čvrstih disperzija u farmaceutskoj tehnologiji: postupci izrade i metode karakterizacije; *Arh. farm.* 2013; 63, 481-482, 487-488
10. C. Leuner, J. Dressman, Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions, *Eur. J. Pharm. Biopharm* 50 (2000) 51
11. P. Bhatu, S. Badgujar, A. Tish, S.S.D.J. Mundada, The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review, *Acta Pharmaceut.* 61 (2011) 117-119
12. J.J. Hirani, D.A. Rathod, K.R. Vadalia, Orally disintegrating tablets: a review, *Tropic. J. Pharm. Res.* 8 (2) (2009) 161-163
13. Y. Fu, S. Yang, S.H. Jeong, S. Kimura, K. Park, Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies, *Therapeutic Drug Carrier Systems* 21(6) (2004) 433-439
14. J. Klancke, Dissolution Testing of Orally Disintegrating Tablets, *Dissolut. Technol.*, 2003; 10(2) 6-7
15. Mrežna stranica
<https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-lurasidone-hydrochloride> (pristup 11. 8. 2020.)
16. P. Franco, I. De Marco, The Use of Poly(N-vinyl pyrrolidone) in the Delivery of Drugs: A Review, *Polymers* 2020, 12, 1114; doi:10.3390/polym12051114, 1-2
17. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18
Mrežna stranica
https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html (pristup 12. 8. 2020.)
18. D. Mutavdžić Pavlović, Procesna i instrumentalna analiza, predavanje 10, Zavod za analitičku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, 2014.
19. T. Holjevac Grgurić, Struktura i svojstva materijala-nastavni materijal, Zavod za polimerno inženjerstvo i organski kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb

20. P. Patel, K. Ahir, V. Patel, L. Manani, C. Patel, Drug- Excipient compatibility studies: First step for dosage form development, *Pharm. J.* 4(5) (2015.) 17
21. I.Škorić, Molekulska spektroskopija, nastavni tekst, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, 3-6, 67
22. Mrežna stranica
https://www.fkit.unizg.hr/znanost/znanstvena_oprema#XRD%20Shimadzu%206000
(pristup 13. 8. 2020.)
23. Mrežna stranica
<http://ba.cofpack.com/info/tablet-hardness-tester-the-complete-guide-37286284.html>
(pristup 16. 8. 2020.)
24. M. Gretić, Utjecaj sastava mješavina na svojstva gotovih tableta, diplomski rad (2015.) 43
25. S. Qian et al., Charge-assisted bond N+-H mediates the gelation of amorphous lurasidone hydrochloride during dissolution, *Int. J. Pharm.*, 2016, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.12.059
26. S. M. Chillas, The Formulation and Evaluation of Orally Disintegrating Tablets: Diphenhydramine HCl, The University of Toledo, (2013.) 41

8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

c - koncentracija djelatne tvari (ppm)

k_{KP} - konstanta brzine oslobađanja iz Korsmejer-Peppas modela (% min⁻ⁿ)

m - masa tablete (mg)

n - eksponent oslobađanja; parametar Korsmejer-Peppas modela (-)

R_p^2 - prilagođeni koeficijent korelacije (-)

T_g - temperatura staklastog prijelaza (°C)

T_i - vremenski pomak oslobađanja djelatne tvari (min)

Grčki simboli:

α - parametar skale koji opisuje vremensku ovisnost; parametar Weibull modela (-)

β - oblik krivulje topljivosti; parametar Weibull modela (-)

λ - valna duljina zračenja (nm)

θ - kut difrakcije (°)

Indeksi:

° - stupanj

Akronimi korišteni u radu:

BCS	- <i>Biopharmaceutics Classification System</i> , biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima
DSC	- <i>Differential Scanning Calorimetry</i> , diferencijalna pretražna kalorimetrija
FM	- fizikalna mješavina
FTIR	- <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> , Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija
IR	-infracrveni spektar
LRS HCl	- lurasidon-hidroklorid
ODT	- <i>Orally disintegrating tablet</i> , raspadljiva tableta za usta
PEG	- poli(etilen-glikol)
<i>Ph. Eur.</i>	- <i>European Pharmacopoeia</i> , Europska farmakopeja
PTFE	- politetrafluoretilen
PVP	- poli(vinil-pirolidon)
SOL	- <i>Solvent</i> , uzorci dobiveni metodom isparavanja otapala
XRD	- <i>X-ray powder diffraction</i> , rendgenska difrakcija praha