

Primjena sušenja raspršivanjem u povećanju topljivosti i brzine otapanja lurasidon-hidroklorida

Varga, Dominik

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:149:248439>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-17**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Dominik Varga

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Dominik Varga

**PRIMJENA SUŠENJA RASPRŠIVANJEM
U POVEĆANJU TOPLJIVOSTI I BRZINE OTAPANJA
LURASIDON-HIDROKLORIDA**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Aleksandra Sander

Prof. dr. sc. Jelena Macan

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 fizikalnu kemiju.*

*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

PRIMJENA SUŠENJA RASPRŠIVANJEM U POVEĆANJU TOPLJIVOSTI I BRZINE OTAPANJA LURASIDON-HIDROKLORIDA

Lurasidon-hidroklorid 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 hidrofilnog polimera, poli(vinil-pirolidona) (PVP).

Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su rendgenskom difrakcijskom analizom praha i pretražnom elektronskom mikroskopijom.

U pripravi raspadljivih tableta promjera 8 mm korištene su pripravljene čvrste disperzije, granulirane mješavine, a kao pomoćne tvari korišteni su manitol, natrijeva kroskarmeloza te mikrokristalna celuloza. Karakterizacija raspadljivih tableta podrazumijevala je ispitivanje ujednačenosti masa raspadljivih tableta, 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 tablete SD 50, SD 75 i GRAN 75 manje je od 3 minute. Profili oslobađanja ukazuju na brže oslobađanje djelatne tvari iz raspadljivih tableta pripremljenih iz čvrstih disperzija u odnosu na one koje sadrže čisti LRS HCl i granuliranu mješavinu djelatne tvari i polimera. Testirana je primjenjivost modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida.

Ključne riječi:

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

SUMMARY

THE USE OF SPRAY DRYING FOR SOLUBILITY AND DISSOLUTION RATE ENHANCEMENT OF LURASIDONE HYDROCHLORIDE

Lurasidone hydrochloride 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 of drug in a matrix of hydrophilic polymer, poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) were prepared using spray drying process technology.

Derived solid dispersions were characterized by X-ray powder diffraction and scanning electron microscopy.

Orally disintegrating tablets with 8 mm in diameter were prepared using solid dispersions, granulated mixtures, and mannitol, sodium croscarmellose and microcrystalline cellulose as excipients. Characterization of orally disintegrating tablets (ODTs) implied testing the mass uniformity, its disintegration and detecting the drug content. Drug solubility and its release profiles from disintegrating tablets were detected as well using *in vitro* dissolution tests. The disintegration time for SD 50, SD 75 and GRAN 75 tablets is less than 3 minutes. Release profiles indicate faster release of the active substance from disintegrating tablets prepared from solid dispersions in comparison to those containing pure LRS HCl and granulated mixture of drug and polymer. The applicability of models was tested to describe release profiles for lurasidone hydrochloride.

Keywords:

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

SADRŽAJ

| | |
|---|-----------|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. OPĆI DIO..... | 3 |
| 2.1 Lijek | 4 |
| 2.1.1 Pomoćne tvari | 4 |
| 2.1.2 Oralni dozirni oblici lijeka..... | 5 |
| 2.1.3 Raspadljive tablete za usta..... | 5 |
| 2.1.4 BCS klasifikacija | 6 |
| 2.2 Čvrste disperzije | 6 |
| 2.3 Sušenje raspršivanjem | 7 |
| 2.4 Granuliranje | 9 |
| 2.4.1 Granuliranje taljenjem | 9 |
| 2.4.2 Granuliranje u fluidiziranom sloju | 10 |
| 2.5 Tabletiranje | 10 |
| 2.6 Matematički opis oslobađanja djelatne tvari | 11 |
| 3. METODIKA..... | 13 |
| 3.1 Djelatna tvar | 14 |
| 3.2 Polimerna matrica..... | 14 |
| 3.3 Pomoćne tvari | 15 |
| 3.4 Provedba eksperimenta..... | 15 |
| 3.4.1 Priprava otopina..... | 15 |
| 3.4.2 Sušenje raspršivanjem | 16 |
| 3.4.3 Granuliranje | 17 |
| 3.4.4 Tabletiranje | 18 |
| 3.4.5 Karakterizacija čvrstih disperzija | 19 |
| 3.4.5.1 Rendgenska difrakcijska analiza praha (XRPD) | 19 |
| 3.4.5.2 Pretražna elektronska mikroskopija (SEM)..... | 19 |
| 3.4.6 Karakterizacija raspadljivih tableta | 20 |
| 3.4.6.1 Ujednačenost masa tableta..... | 20 |
| 3.4.6.2 Ispitivanje raspadljivosti tableta | 20 |
| 3.4.6.3 Određivanje sadržaja lurasidon-hidroklorida u tabletama | 21 |
| 3.4.6.4 Analiza oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta | 22 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA | 23 |
| 4.1 Karakterizacija čvrstih disperzija | 24 |
| 4.1.1 Rendgenska difrakcijska analiza praha..... | 24 |
| 4.1.2 Pretražna elektronska mikroskopija..... | 25 |
| 4.2 Karakterizacija raspadljivih tableta | 26 |
| 4.2.1 Ujednačenost masa tableta..... | 26 |
| 4.2.2 Testovi raspadljivosti..... | 26 |
| 4.2.3 Sadržaj djelatne tvari | 27 |
| 4.2.4 Testovi otapanja lurasidon-hidroklorida..... | 30 |
| 4.2.5 Kinetika oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta | 32 |
| 5. ZAKLJUČAK | 34 |
| 6. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA | 36 |
| 7. LITERATURA..... | 38 |

1. UVOD

Shizofrenija je teška psihička bolest današnjice. Od nje oboljeva 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 II skupine Biopharmaceutical Classification System (BCS) klasifikacije te je karakterizira loša topljivost i posljedično slaba apsorpcija djelatne tvari u organizmu te loša bioraspoloživost (9-19 %) lijeka. 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) uz primjenu procesne tehnologije sušenja raspršivanjem i dodatno granuliranjem. Tako pripravljene čvrste disperzije karakterizirat će se uobičajenim metodama karakterizacije 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 pripraviti 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 granulirane čvrste disperzije prethodno dobivene sušenjem raspršivanjem i fizikalne mješavine pripravljene granuliranjem praškaste djelatne tvari. 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 i polimerne matrice 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. Dodatno, testirat će se primjenjivost postojećih modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta.

2. OPĆI DIO

2.1 Lijek

Zakon o lijekovima, donesen 2013. godine, lijek definira kao „svaku tvar ili kombinaciju tvari prikazanom sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi ili koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze“.¹ Svaki lijek se u svojoj strukturi sastoji od dvije temeljne skupine tvari, djelatne tvari (eng. *Active Pharmaceutical Ingredient, API*) i pomoćnih tvari (eng. *Excipient*). Djelatna tvar je tvar ili smjesa tvari koja je nositelj farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog djelovanja u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze, dok je pomoćna tvar sastojak lijeka koji nije djelatna tvar niti materijal spremnika.¹

2.1.1 Pomoćne tvari

Pomoćne tvari u formulaciji lijeka (ekscipijensi) su tvari koje se dodaju djelatnoj tvari kako bi se dobio određeni oblik lijeka sa zadovoljavajućim i željenim fizičkim svojstvima. Pomoćna tvar mora biti jeftina, fiziološki inertna, kemijski stabilna, ne smije negativno utjecati na bioraspoloživost djelatne tvari te mora zadovoljavati standarde koje je propisala nadležna regulatorna agencija kako bi bila sigurna za korištenje.² Pomoćne tvari se dijele u 6 različitih grupa, a često korištene vrste su naznačene u Tablici 1:

1. Punilo (eng. *Diluent, filler*) – tvar koja osigurava voluminoznost matrice tablete ukoliko djelatna tvar nije dostatna sama osigurati potreban volumen
2. Vezivo (eng. *Binder*) – koriste se kako bi osigurali dostatne kohezivne sile koje će vezivati jedinice u matrici tablete
3. Mazivo sredstvo (eng. *Lubricant*) – smanjuju trenje između elemenata procesne jedinice i mješavine za tabletiranje čime se sprječava neželjeno lijepljenje i olakšava izbacivanje tablete
4. Sredstvo za poboljšanje tecivosti (eng. *Glidant*) – poboljšava reološka svojstva mješavine za tabletiranje što rezultira lakšim punjenjem kalupa za tabletiranje
5. Sredstvo za raspadanje (eng. *Disintegrant*) – doprinosi raspadanju dozirnog oblika kada dođe u kontakt s vodom
6. Stabilizator (eng. *Stabiliser*) – doprinosi stabilnosti djelatne tvari²

Tablica 1. Pomoćne tvari korištene u formulaciji lijeka

| Grupacija | Primjer |
|---|--|
| Punilo | saharoza, manitol, mikrokristalna celuloza |
| Vezivo | poli(vinil-pirolidon), poli(etilen-glikol) |
| Mazivo sredstvo | magnezijev stearat, talk, parafin |
| Sredstvo za poboljšanje tečnosti | Škrob, koloidni silicijev dioksid |
| Sredstvo za raspadanje | natrijeva kroskarmeloza, natrijev glikolat |
| Stabilizator | natrijev karbonat |

2.1.2 Oralni dozirni oblici lijeka

Tablete su dozirni komprimirani pripravci, najčešće okruglog ili elipsoidnog oblika. Sastoje se od jedne ili više ljekovitih tvari, uz dodatak pomoćnih tvari koje im osiguravaju željena svojstva. Pojavljuju se još sredinom 19. stoljeća, a u zadnjih nekoliko desetljeća je ostvaren velik razvitak u tehnologijama njihove proizvodnje. Kemijska stabilnost djelatne tvari, točnost doziranja te fizička i mikrobiološka stabilnost očituju se kao najveće prednosti tableta u odnosu na ostale dozirne oblike.³ Također, lijek se u organizam apsorbira cijelom duljinom probavnog trakta, a budući da je sama primjena lijeka neinvazivna i bezbolna, pacijenti su veoma suradljivi prilikom njegova primjene. Upravo iz tih razloga, oralni put primjene lijekova smatra se „*zlatnim standardom*“ u farmaceutici i najbolje je prihvaćeni način primjene lijeka.⁴

2.1.3 Raspadljive tablete za usta

Raspadljive tablete za usta (eng. *Orally Disintegrating Tablets, ODTs*) definiraju se kao oralni dozirni oblici koji se raspadaju u usnoj šupljini unutar tri minute bez primjene vode.⁵ Raspadljive tablete za usta smatraju se boljim rješenjem od konvencionalnih oralnih dozirnih oblika (tableta ili kapsula) jer oni mogu izazvati probleme kod osoba koje imaju disfagiju (teškoću u gutanju) ili fagofobiju (strah od gutanja), ali i one kojima tablete izazivaju mučninu i povraćanje. Nakon doticaja sa slinom, ova vrsta tableta se raspada, tvoreći suspenziju koju pacijent može bez problema progutati.⁶

2.1.4 BCS klasifikacija

BCS (eng. *Biopharmaceutics classification system*) je znanstveni okvir za sortiranje djelatnih tvari temeljeno na njihovoj topljivosti u vodenom mediju i propusnosti kroz crijevnu membranu. Topljivost i propusnost, u kombinaciji s brzinom oslobađanja djelatne tvari, tri su važna faktora pomoću kojih BCS opisuje količinu apsorbirane djelatne tvari iz oralnih dozirnih oblika.⁷ Prema BCS-u, djelatne tvari se mogu podijeliti u četiri različite skupine, kako je naznačeno u Tablici 2.

Tablica 2. Podjela djelatnih tvari prema BCS klasifikaciji

| BCS skupina | Topljivost | Permeabilnost |
|-------------|------------|---------------|
| I | Visoka | Visoka |
| II | Niska | Visoka |
| III | Visoka | Niska |
| IV | Niska | Niska |

Za djelatnu tvar smatra se da ima vrlo visoku topljivost ukoliko se njena najveća dozirna forma može otopiti u 250 mL vodenog medija u rasponu pH od 1 do 6.8 pri temperaturi od $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Podjela djelatnih tvari s obzirom na permeabilnost je vezana uz udio apsorbirane djelatne tvari u čovjekovu tijelu preko crijevne membrane. Općenito, djelatna tvar se smatra vrlo permeabilnom ukoliko se u ljudskom tijelu apsorbira više od 85% unesene količine djelatne tvari.⁷

2.2 Čvrste disperzije

Već šezdesetih godina prošlog stoljeća utvrđeno je kako umješavanje hidrofilne tvari zajedno s djelatnom tvari može utjecati na povećanje apsorpcije i topljivosti djelatne tvari unatoč njenoj slaboj topljivosti u vodenom mediju.⁸ Takva smjesa slabo topljive djelatne tvari i hidrofilnog nosača naziva se čvrstom disperzijom. U takvim sustavima, hidrofilni nosač modificira i poboljšava profil oslobađanja djelatne tvari. Prva generacija čvrstih disperzija kao hidrofilni nosač koristila je šećere i ureu, međutim, budući da su navedeni spojevi stvarali čvrste disperzije kristaliničnog faznog sastava, oslobađanje djelatne tvari je bilo puno sporije u odnosu na disperzije amornog faznog sastava. Druga generacija čvrstih disperzija kao nosač koristi polimere koji su amornog faznog sastava. Prilikom korištenja polimera, dolazi do stvaranja amornog produkta u kojem je kristalinična djelatna tvar otopljena. Takva vrsta amorfne čvrste disperzije je homogena na

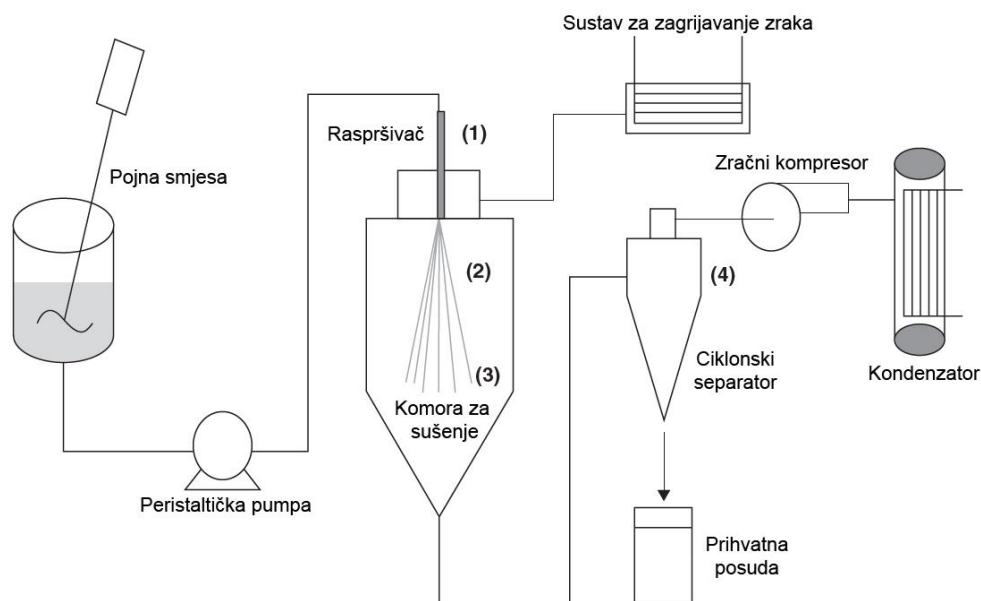
molekularnom nivou što pogoduje oslobađanju djelatne tvari iz matrice polimera. Često korišteni polimeri u pripravi čvrstih disperzija uključuju poli(etilen-glikol) (PEG), poli(vinil-pirolidon) (PVP) te derivate celuloze i škroba. Djelatne tvari koje su veoma pogodne za pripremu čvrstih disperzija su one koje pokazuju veliku permeabilnost kroz biološke membrane, ali slabu topljivost u vodenom mediju. Takve djelatne tvari pripadaju II. skupini BCS klasifikacije te je njihovo otapanje i oslobađanje ograničavajući faktor prilikom apsorpcije u organizmu.⁹ Prednosti pripreme čvrstih disperzija su mnogostruke:

- a) *Smanjenje veličina čestica* – budući da je djelatna tvar uklopljena u matrici polimernog nosača, nakon što se nosač otopi, djelatna tvar je dispergirana na molekulskoj razini unutar medija u kojem se oslobađa. Prilikom formiranja čvrste disperzije, postiže se velika specifična površina koja rezultira povećanom količinom oslobođene tvari, te samim time i poboljšanom bioraspoloživosti.¹⁰
- b) *Čestice s poboljšanom sposobnosti vlaženja* – primjećeno je da čak i u kombinaciji s nosačima koji ne pokazuju nikakvu površinsku aktivnost, poput uree, dolazi do poboljšanja sposobnosti vlaženja djelatne tvari.⁸ Također, nova, treća generacija čvrstih disperzija u svojoj formulaciji koristi i tenzide kako bi se dodatno poboljšala navedena svojstva.¹¹
- c) *Povećanje poroznosti čestica* – primjećeno je da čvrste disperzije koje kao nosač koriste linearne polimere rezultiraju nastajanjem čestica koje su veće poroznosti u odnosu na razgranate polimere. Veća poroznost dovodi do veće brzine otapanja lijeka i ubrzanja oslobađanja djelatne tvari u organizmu.¹⁰

2.3 Sušenje raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem (eng. *Spray drying*) je postupak u kojem se određena tvar unutar pojne smjese u kapljevitom stanju prevodi u kruto stanje pomoću struje toplog plina. Kapljevita smjesa koja ulazi u sušionik s raspršivanjem se podvrgava nizu promjena prije nego što se dobije kruta tvar kao konačan produkt. Promjene koje se odigravaju u procesu, mogu se vidjeti i na Slici 1., a to su:

1. Atomizacija (raspršivanje) ulazne otopine u kolektiv sitnih kapljica
2. Kontakt kapljica otopine s vrućim zrakom
3. Isparavanje kapljevite faze
4. Odvajanje čestica krute faze



Slika 1. Shematski prikaz faza prilikom sušenja raspršivanjem¹²

Prvi korak prilikom procesa sušenja raspršivanjem jest atomizacija. Pojna smjesa se pomoću raspršivača (atomizera) raspršuje u kolektiv sitnih kapljica. Razlog tome pronalazimo u činjenici da se na taj način smanjuje otpor prijenosu tvari, točnije, isparavanju kapljevite faze i njenom prelasku u plinovitu fazu. Kolektiv kapljica ima mnogostruko veću specifičnu površinu u odnosu na neraspršenu otopinu pa je na taj način povećana brzina sušenja same tvari. Nakon raspršivača, idući korak u procesu je dovođenje u kontakt kapljica sa strujom zagrijanog zraka. Prilikom dodira zagrijanog zraka s kapljicama, dolazi do isparavanja kapljevite faze. Sušenje se odigrava vrlo brzo budući da je vrijeme koje kapljice provedu u kontaktu sa zagrijanim zrakom svega nekoliko sekundi. Povećanje temperature zagrijanog zraka na ulazu u sušionik pospješuje uklanjanje vlage iz uzorka te bi stoga temperatura zagrijanog zraka trebala biti što je moguće viša. Pritom treba obratiti pozornost da temperatura ne bude previsoka kako ne bi došlo do termičkog raspada suspendirane tvari. Zrak s krutim česticama izlaze iz komore za sušenje i tangencijalno ulazi u ciklonski separator. U ciklonu se pomoću centrifugalne sile krute čestice odvajaju od plinovite faze. Krute čestice izlaze na dnu ciklona i padaju u prihvatnu posudu dok plinovita faza sustav napušta na vrhu ciklona. Morfologija dobivenih krutih čestica može se modificirati mijenjajući procesne uvjete prilikom sušenja raspršivanjem. Ulazna i izlazna temperatura u procesu, volumni protok zraka za sušenje, koncentracija otopljene tvari u otopini, promjer mlaznice i vrsta otapala mogu utjecati na raspodjelu veličina čestica, njihov udio vlage, aglomeraciju, gustoću i sl. Prednosti sušenja

raspršivanjem kao tehnološkog procesa su veliki broj različitih veličina i vrsta sušionika s raspršivanjem, kontinuiranost procesa, velik raspon radnih temperatura, mogućnost potpune automatizacije kontrolnog sustava što omogućuje neprestan monitoring, mali broj pokretnih dijelova te mogućnost korištenja raznih vrste pojne smjese (otopina, suspenzija, talina, gel) koju je moguće pomoću peristaltičke pumpe unositi u sustav. Sušenje raspršivanjem danas ima vrlo široku primjenu te se koristi u prehrambenoj industriji, farmaceutskoj industriji, proizvodnji sapuna i deterdženata, pesticida, pigmenata, bojila i gnojiva.¹²

2.4 Granuliranje

Granuliranje je proces okrupnjivanja čestica i stvaranja granula na način da se između čestica prašaka stvaraju veze. Veze se stvaraju uz pomoć kompresije ili dodatkom veziva. Granuliranjem se poboljšavaju svojstva tecivosti i kompresibilnosti, smanjuje pojava segregacije te se poboljšava uniformnost veličina čestica što na kraju rezultira poboljšanim iskorištenjem i smanjenjem nepravilnosti na samim tabletama. Tehnologija granuliranja veoma je zastupljena u farmaceutskoj industriji, a sam proces granuliranja često prethodi procesu tabletiranja kako bi se osigurala željena svojstva mješavine za tabletiranje. Nerijetko se zna reći kako tableta dobrih svojstava nastaje prilikom procesa granuliranja, a ne tabletiranja.¹³

2.4.1 Granuliranje taljenjem

Granuliranje taljenjem je proces u kojem se čestice prašaka okrupnjuju uz pomoć tvari koja ima relativno nisku temperaturu taljenja (50 - 80°C). Tvar se može dodati u obliku taline (*spray-on* postupak) ili u obliku krutine koja se tali tijekom procesa (*in situ* postupak). U oba slučaja, rastaljena komponenta služi kao kapljevito premoštenje među česticama prašaka koje, nakon hlađenja, prelazi u kruto agregacijsko stanje i drži novonastale granule na okupu.¹⁴ Glavna prednost granuliranja s taljenjem je nekorištenje otapala te je stoga postupak pogodan za djelatne tvari koje su osjetljive na vlagu. S druge strane, budući da se proces provodi na povišenoj temperaturi, može uzrokovati degradaciju djelatne tvari, tako da se ne preporuča koristiti ukoliko je djelatna tvar termonestabilna. Danas, najkorištenije metode granuliranja taljenjem prilikom pripreve farmaceutskih tvari su smično granuliranje i granuliranje u fluidiziranom sloju.¹⁵

2.4.2 Granuliranje u fluidiziranom sloju

Ukoliko je, prilikom granuliranja, brzina strujanja zraka dovoljno velika, čestice će se uzdići s površine te se naći u fluidiziranom (vrtložnom) sloju. Ovakav tip granuliranja je veoma ekonomičan jer u isto vrijeme osigurava miješanje, kvašenje, aglomeraciju i sušenje tvari. Uz veoma male gubitke sastojaka prilikom procesa, prednost ovakve vrste granuliranja je mogućnost pravilne raspodjele i malih količina djelatne tvari.

2.5 Tabletiranje

Procesu tabletiranja često prethodi cijeli niz operacija, kao što su: sušenje, aglomeracija, usitnjavanje, granuliranje, a poslije samog procesa tabletiranja mogu se provoditi i procesi oblaganja i poliranja tableta. Tabletiranje se najčešće provodi na način da se početni sustav (prah, kristali, granule) komprimira određenom silom te tako kao rezultat nastaje čvrsta forma gotovog lijeka. Prilikom procesa tabletiranja važno je obratiti pažnju da su tablete približno iste mase i sadržaja djelatne tvari, uz dozvoljena odstupanja od 15%. Prilikom tabletiranja često se dodaju lubrikanti koji smanjuju trenje između zida procesne jedinice i mješavine za tabletiranje te se na taj način sprječava neželjeno lijepljenje. O kvaliteti gotove tablete ovisi više čimbenika: primijenjena sila prilikom tabletiranja, veličina čestica mješavine za tabletiranje, sadržaj vlage te udio lubrikanta i pomoćnih tvari.¹⁶

2.6 Matematički opis oslobađanja djelatne tvari

Oslobađanje djelatne tvari iz dozirnog oblika važan je test koji se koristi kako bi se mogla utvrditi kinetika samog procesa. Eksperimentalni podatci dobiveni iz testova otapanja djelatne tvari (eng. *drug dissolution*) mogu se kvantitativno analizirati i aproksimirati koristeći matematičke formule karakteristične za pojedini model. Kinetičkim modelima (tablica 3) opisuje se profil oslobađanja djelatne tvari i procjenjuje brzina oslobađanja djelatne tvari iz testiranog dozirnog oblika.

Tablica 3. Najčešće korišteni kinetički modeli^{17,18,19}

| 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 | $Q_t/Q_\infty = 1 - \left(1 - \frac{k_0 t}{c_0 a_0} \right)^n$ |

Dozirni oblik koji slijedi kinetiku nultog reda oslobađa jednaku količinu djelatne tvari kroz vrijeme što je idealna metoda oslobađanja za dozirne oblike kod kojih se želi postići produženi učinak. Kinetika prvog reda kao varijable navodi konstantu brzine oslobađanja te količinu oslobođene tvari u vremenu nula i vremenu t , a količina oslobođene djelatne tvari se s vremenom smanjuje. Higuchijev model opisuje oslobađanje djelatne tvari kao proces difuzije koji prati Fickov zakon. Weibullov model, iako veoma

koristan prilikom uspoređivanja profila oslobađanja djelatne tvari iz matrice tableta, često je izložen kritikama jer je empirijski model koji nije temeljen na kinetičkim osnovama, tj. nedostaju mu kinetički parametri i ima ograničenu uporabljivost prilikom uspostavljanja *in vivo/in vitro* odnosa. Hixon – Crowellov model pretpostavlja da je ograničavajući faktor oslobađanja djelatne tvari veličina čestica dok Baker – Lonsdaleov model opisuje kontrolirano oslobađanje djelatne tvari iz matrica koje su sferičnog oblika. Korsmeyer – Peppas model koristi se kada mehanizam oslobađanja nije u potpunosti poznat ili ako je oslobađanje određeno s više od jednog mehanizma pa onda eksponent n iz jednadžbe može ukazati koji mehanizam oslobađanja je presudan. Sličan primjer je i u slučaju Peppas – Sahlinova modela gdje je kinetika oslobađanja posljedica dva mehanizma, difuzijskog i relaksacijskog. Gompertz model je koristan prilikom uspoređivanja brzine oslobađanja djelatnih tvari koje imaju dobru topljivost i srednju brzinu oslobađanja. Hopfenbergov model podrazumijeva da je brzina erozije matrice dozirnog oblika mehanizam koji kontrolira kinetiku oslobađanja djelatne tvari.^{17,18,19}

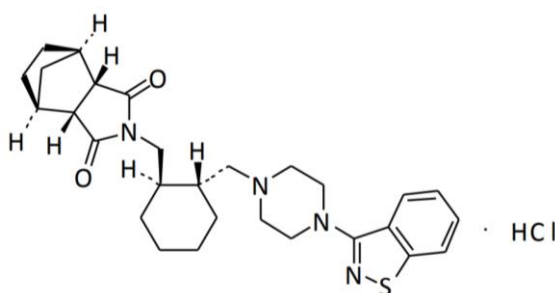
Odabir modela provodi se pomoću vrijednosti srednjeg kvadratnog odstupanja, R^2 . U slučaju kada se uspoređuju modeli koji ne sadrže jednak broj parametara, koristi se prilagođena vrijednost, R_p^2 koja se računa prema izrazu (1) gdje je n broj eksperimentalnih podataka, a p broj parametara modela.¹⁷

$$R_p^2 = 1 - \frac{(n - 1)}{(n - p)}(1 - R^2) \quad (1)$$

3. METODIKA

3.1 Djelatna tvar

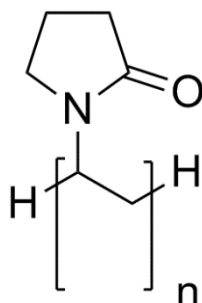
U ovom istraživanju djelatna tvar je lurasidon-hidroklorid (LRS HCl), atipični antipsihotik koji se koristi u liječenju psihičkih poremećaja shizofrenije i bipolarnosti. Pripada II. skupini prema BCS klasifikaciji što znači da ga karakterizira niska topljivost u vodenom mediju i velika propusnost kroz biološke membrane. Uzima se oralno, a komercijalni dozirni oblik prodaje se pod imenom *Latuda*[®]. Pretpostavlja se da se nakon primjene u organizmu apsorbira 9 - 19% unesene tvari, a maksimalnu koncentraciju u krvotoku dostiže između 1 i 3 sata od unošenja.²⁰



Slika 2. Molekulska struktura lurasidon-hidroklorida

3.2 Polimerna matrica

Poli(vinil-pirolidon) (PVP) je polimer koji se dobiva radikalskom polimerizacijom vinil-pirolidona u vodi nakon čega nastaje struktura sa Slike 3. Po izgledu, PVP je bijelo do bijeložuti prah, a temperatura staklastog prijelaza kreće se u rasponu 150 - 180°C. Ističe se svojom univerzalnom topljivošću u hidrofilnim otapalima poput vode, ali i u hidrofobnim otapalima poput butanola. Sam PVP je veoma higroskopna tvar što je veoma velika prednost kada ga se koristi kao polimernu matricu, vezivo ili adheziv.²¹



Slika 3. Molekulska struktura poli(vinil-pirolidona) (PVP)

3.3 Pomoćne tvari

U Tablici 4. naznačeno je koje su se tvari koristile prilikom procesa granuliranja i tabletiranja te njihove mase.

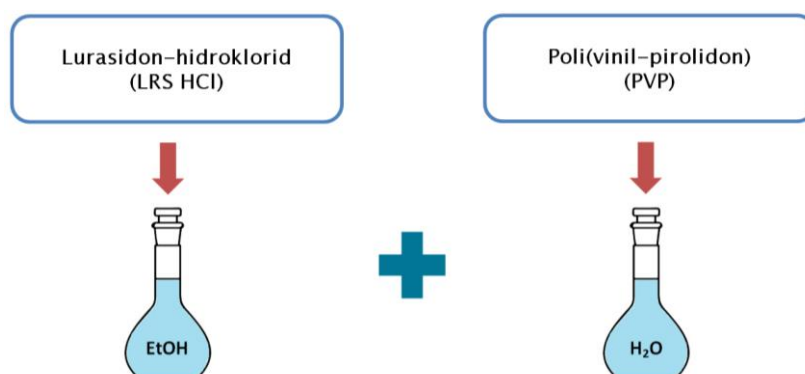
Tablica 4. Pomoćne tvari korištene u pripravi mješavina za tabletiranje.

| Granuliranje | |
|---|----------------|
| Pomoćna tvar | maseni udio, % |
| Manitol | 72,0 |
| Mikrokristalna celuloza | 18,0 |
| Poli(etilen-glikol) (90-125 μm) | 5,0 |
| Natrijeva kroskarmeloza | 5,0 |
| Tabletiranje | |
| Pomoćna tvar | maseni udio, % |
| Magnezijev stearat | 1,0 |

3.4 Provedba ekperimenta

3.4.1 Priprava otopina

U ovome istraživanju kao otapalo korištena je smjesa etanola i vode u omjeru 50:50. Etanol je korišten iz razloga što lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) pokazuje veoma slabu topljivost u vodenom mediju (oko 165 mg/mL) te je zbog toga navedena djelatna tvar otapana u etanolu gdje je topljivost znatno veća. Zbog same izvedbe sušionika s raspršivanjem, nije bilo moguće koristiti isključivo organsko otapalo (etanol) te je stoga poli(vinil-pirolidon) otopljen u demineraliziranoj vodi. Pripremljene su otopine u kojima je maseni odnos djelatne tvari i polimera 1:1 (uzorak SD 50) te 3:1 (uzorak SD 75).



Slika 4. Priprava otopine za proces sušenja raspršivanjem

3.4.2 Sušenje raspršivanjem

Čvrste disperzije u ovom istraživanju pripravljene su postupkom sušenja raspršivanjem na laboratorijskom sušioniku s raspršivanjem koji je prikazan na slici 5.



Slika 5. Laboratorijski sušionik s raspršivanjem (BÜCHI Mini Spray-Dryer B-290)

Uređaj se sastoji od peristaltičke pumpe, mlaznice, komore za sušenje, ciklona te sabirne posude. Prilikom istraživanja bilo je važno pronaći optimalne procesne uvjete sušenja kako bi dobivene čvrste disperzije bile zadovoljavajućih karakteristika te ujedno spremne za daljnju obradbu. Pomoću peristaltičke pumpe može se mijenjati volumni protok pojme smjese na ulazu u sušionik, a koja se dozira na vrh komore za sušenje. Sušenje se provodi medijem za sušenje, koji je u ovom slučaju bio zrak, a njegov protok je bio reguliran pomoću kompresora na koji je procesna jedinica spojena.

Tablica 5. prikazuje uvjete provedbe procesa sušenja. Procesni uvjeti preuzeti su iz ranije provedenih istraživanja u kojima se ispitivao utjecaj svih procesnih varijabli na kvalitetu disperzija i iskorištenje procesa. Istraživanja ukazuju da upravo ovi procesni uvjeti, navedeni u tablici 5, rezultiraju visokim iskorištenjem procesa za ispitivani sustav, a dobivene čvrste disperzije su zadovoljavajućih fizikalnih svojstava.

Tablica 5. Procesni uvjeti tijekom sušenja raspršivanjem

| Makroskopsko svojstvo | Vrijednost |
|--|------------|
| Promjer mlaznice (mm) | 2,0 |
| Ulazna temperatura, $T_{ul.}$ (°C) | 100 |
| Volumni protok pojne smjese ($mL\ min^{-1}$) | 3,0 |
| Volumni protok medija za sušenje ($m^3\ h^{-1}$) | 35,0 |

3.4.3 Granuliranje

Čvrste disperzije, zajedno s pomoćnim tvarima, granulirane su na granulatoru s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Slika 6.). Tijekom eksperimenta pripravljene su dvije različite vrste tableta, označene kao GRAN i SD. Tablete koje nose oznaku GRAN pripravljene su zajedničkim granuliranjem pojedinačnih komponenti (djelatne tvari, hidrofilnog polimera i pomoćnih tvari). S druge strane, tablete s oznakom SD prvotno su podvrgnute procesu sušenja raspršivanjem gdje se djelatna tvar ugradila u matricu hidrofilnog polimera nakon isparavanja otapala u kojem su obje tvari bile otopljene. Priprema otopina koje su korištene kao ulazna procesna struja u sušenju raspršivanjem prikazana je na Slici 4. Tako pripremljenim čvrstim disperzijama dodane su pomoćne tvari te je mješavina tada granulirana.



Slika 6. Granulator s fluidiziranim slojem Uni-Glatt
(Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka)

Tvar koju se želi granulirati se stavlja u procesni prostor koji je konusna oblika. U gornjem dijelu konusa nalazi se filter koji omogućuje odlazak čestica sa strujom zraka van procesnog prostora, a na donjem dijelu se nalazi raspodjelna rešetka kroz koju prolazi zrak iz kompresora, a koji služi za zagrijavanje i omogućuje fluidizaciju.

3.4.4 Tabletiranje

Komprimiranje pripremljenih mješavina provedeno je na uređaju za tabletiranje prikazanom na Slici 7. Ciljana masa svake pojedine tablete bila je 200 mg, a korištena je matrica za tabletiranje promjera 8 mm.



Slika 7. Uređaj za tabletiranje TDP-5T
(Zhejiang Wisely Machinery Co., NR Kina)

3.4.5 Karakterizacija čvrstih disperzija

Karakterizacija disperzija SD 50 i SD 75 podrazumijeva primjenu spektroskopske metode rendgenske difrakcijske analize praha i pretražne elektronske mikroskopije.

3.4.5.1 Rendgenska difrakcijska analiza praha (XRPD)

Identifikacija faznog sastava čistih komponenti i čvrstih disperzija provedena je rendgenskom difrakcijom praha na uređaju Shimadzu XRD 6000 (Shimadzu, Kyoto, Japan) s Cu-K α izvorom zračenja valne duljine, $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$. Primijenjen je napon od 40 kV i jakost struje 30 mA. Podatci su prikupljeni između $2\theta = 5 - 50^\circ$, s korakom od $0,02^\circ$ i zadržavanjem od 0,6 sekundi po koraku.

3.4.5.2 Pretražna elektronska mikroskopija (SEM)

Morfologija ishodne djelatne tvari i pripremljenih čvrstih disperzija istražena je pretražnom elektronskom mikroskopijom (SEM) pomoću uređaja Tescan Vega 3 SEM. Uzorci su nanoseni na vodljivu vrpču te fiksirani na metalne nosače koji su potom stavljeni u komoru naporivača (Quorum SC7620 u atmosferu inertnog plina (Ar).

3.4.6 Karakterizacija raspadljivih tableta

Karakterizacija tableta SD 50, GRAN 50, SD 75 i GRAN 75 podrazumijeva testiranje njihove raspadljivosti i ujednačenosti masa, određivanje sadržaja djelatne tvari u tabletama te ispitivanje oslobađanja djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika, raspadljivih tableta za usta.

3.4.6.1 Ujednačenost masa tableta

Planom eksperimenta definirana je ciljana masa svake tablete od 200 mg te je stoga potrebno provjeriti ujednačenost mase tableta. Ujednačenost mase testira se vaganjem (Slika 8.) na uzorku od 10 tableta.



Slika 8. Analitička vaga Kern ALJ 220-4NM

3.4.6.2 Ispitivanje raspadljivosti tableta

Prema europskoj farmakopeji (*European Pharmacopoeia*, 2.9.1. metoda A) raspadljivost tableta određuje se po metodi prema kojoj se detektira vrijeme potrebno za potpuno raspadanje dozirnog oblika. Tableta se može karakterizirati kao raspadljiva u slučaju da se raspadanje oralnog dozirnog oblika ostvari unutar 3 minute, u usnoj šupljini bez primjene vode. Metoda se provodi na uređaju za ispitivanje raspadljivosti tableta (Slika 9.) koji sadrži 6 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 9. Uređaj za ispitivanje raspadljivosti tableta Erweka ZT 322 (*Dechra Pharmaceuticals PLC Group*)

3.4.6.3 Određivanje sadržaja lurasidon-hidroklorida u tabletama

Sadržaj djelatne tvari određen je UV/Vis spektrofotometrijskom metodom na uzorku od pojedinačnih 10 tableta korištenjem metanola analitičke čistoće kao otapala. Ista procedura korištena je u određivanju sadržaja LRS HCl u samim čvrstim disperzijama. Taj podatak nužan je za proračun mase čvrstih disperzija i pomoćnih tvari koje je potrebno umiješati kako bi se pripravila tableta ciljanog sadržaja djelatne tvari.

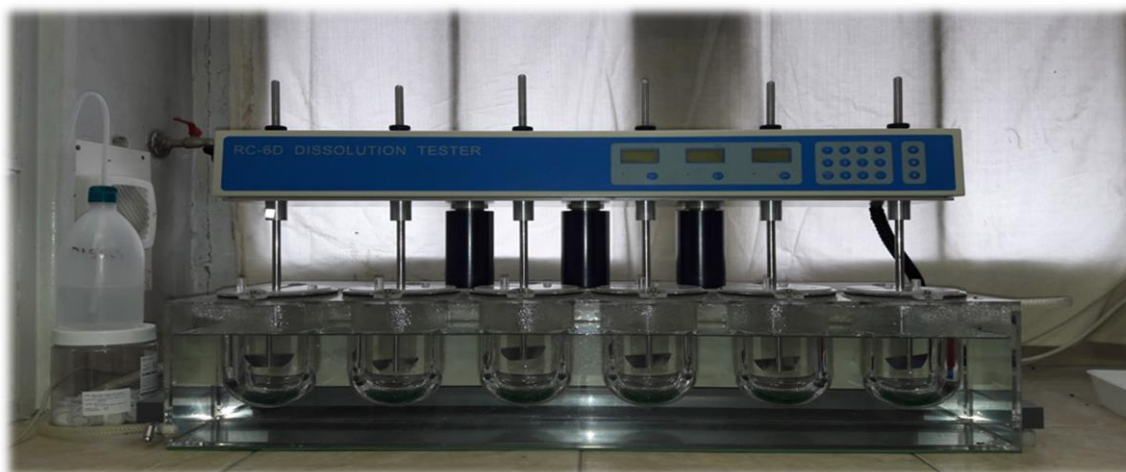


Slika 10. UV/Vis-spektrofotometar Shimadzu UV-1280

3.4.6.4 Analiza oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta

Profil oslobađanja djelatne tvari iz raspadljivih tableta daje uvid u promjenu koncentracije djelatne tvari sa vremenom ($c = f(t)$). Testovi se provode u laboratorijskom okruženju (*in vitro*), točnije, u McIlvaine puferu (900 mL, $pH = 3,8$) pri temperaturi $37,5$ °C, uz broj okretaja miješala s lopaticama od 50 min^{-1} (metoda *USP Apparatus II Paddle*) na uređaju prikazanom na slici 11.

Uzorci se uzimaju iz svake pojedine posude u sljedećim vremenima: 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 minuta. UV/Vis spektrofotometrijskom metodom određene su koncentracije otopljenog lurasidon-hidroklorida u svakom pojedinom vremenu uzorkovanja. Programskim dodatkom *DDSolver* analizirani su profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta za usta. 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.

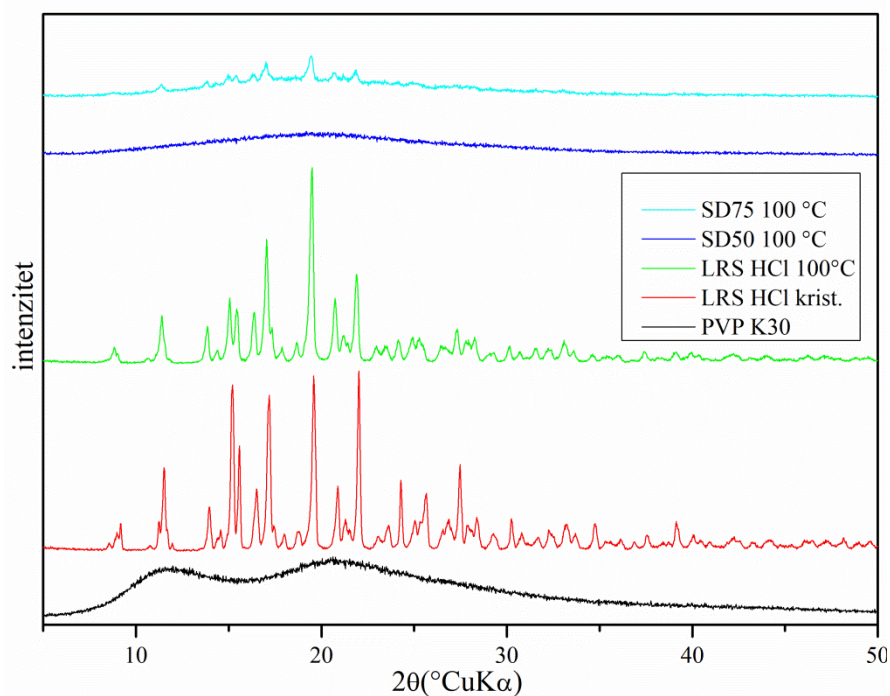


Slika 11. Uređaj za ispitivanje brzine oslobađanja djelatne tvari RC-6D *Zhengzhou Nanbei Instrument* (NR Kina)

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1 Karakterizacija čvrstih disperzija

4.1.1. Rendgenska difrakcijska analiza praha

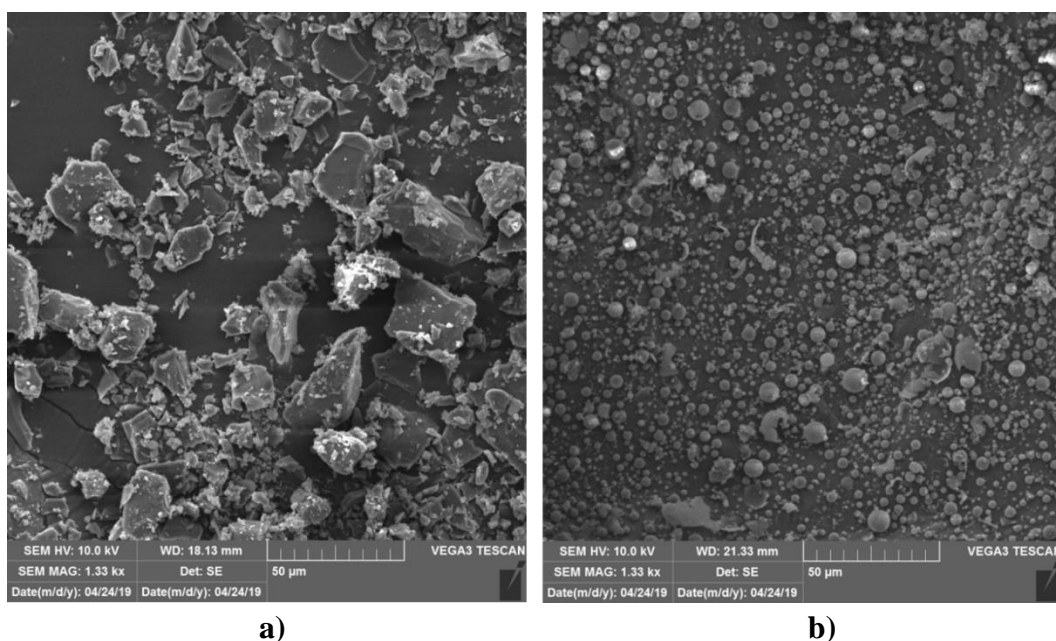


Slika 12. Difraktogrami ishodnih komponenti te djelatne tvari i čvrstih disperzija sušenih raspršivanjem pri 100 °C.

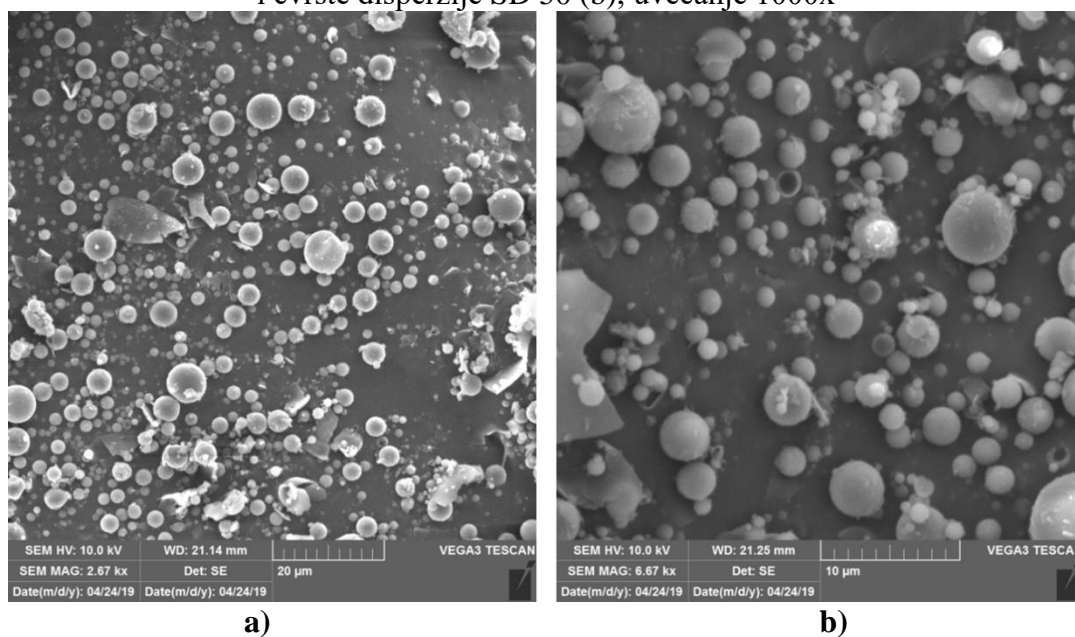
Na prikazanim difraktogramima vidljivi su oštri difrakcijski maksimumi pri vrijednostima kuta difrakcije (2θ) od 15,20 °, 17,18 °, 19,58 ° i 22,00 ° (Slika 12.) svojstveni kristaliničnom obliku LRS HCl (uzorak LRS HCl krist.). Difraktogramom ishodnog PVP-a utvrđena je njegova amorfna struktura. Djelatna tvar sušena pri 100 °C također je kristalnog faznog sastava, no maksimumi su smanjenog intenziteta što je najvjerojatnije posljedica znatno manje veličine čestica djelatne tvari nakon sušenja raspršivanjem (uzorak LRS HCl 100 °C). Uzorak oznake SD 50 100°C u potpunosti je amorfan što je moguće objasniti time da PVP inhibira rast kristala lurasidon-hidroklorida budući da prisutne interakcije djelatne tvari i polimera sprječavaju „pakiranje“ čestica djelatne tvari u željenom smjeru, rezultirajući nastankom amorfne faze.²² Kod uzorka SD 75 100 °C, u kojem je udio polimera najmanji, intenzitet prisutnih interakcija također je najmanji stoga dolazi do nastanka kristalne faze.

4.1.2. Pretražna elektronska mikroskopija

Na slikama 13. i 14. prikazane su SEM mikrografije ishodnog lurasidon-hidroklorida i čvrste disperzije SD 50 snimljene pri uvećanju od 1000, 2000 i 10.000 puta. Jasno se uočavaju ravne plohe nepravilnih kristala ishodnog lurasidon-hidroklorida (Slika 13. a)), dok . pripremom čvrstih disperzija nastaju sferične mikročestice znatno manjih veličina u odnosu na ishodnu djelatnu tvar (Slika 13. b)). Sferičnost mikročestica LRS HCl može se detaljnije proučiti na mikrografijama snimljenima pri većim uvećanjima (Slika 14.).



Slika 13. SEM mikrografije ishodnog lurasidon-hidroklorida (a) i čvrste disperzije SD 50 (b); uvećanje 1000x



Slika 14. SEM Mikrografije čvrste disperzije SD 50 pri uvećanju 2000x (a) i 10000x (b)

4.2. Karakterizacija raspadljivih tableta

4.2.1. Ujednačenost masa tableta

Tablica 6. Ujednačenost masa na uzorku od 10 tableta za sustave SD 50, GRAN 50, SD 75 i GRAN 75

| Redni broj | Uzorak | <i>m</i> (mg) | Uzorak | <i>m</i> (mg) | Uzorak | <i>m</i> (mg) | Uzorak | <i>m</i> (mg) |
|------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|
| 1 | SD 50 | 203,5 | GRAN 50 | 203,2 | SD 75 | 185,2 | GRAN 75 | 207,3 |
| 2 | | 202,2 | | 205,8 | | 188,1 | | 206,1 |
| 3 | | 204,6 | | 203,2 | | 185,9 | | 208,2 |
| 4 | | 202,9 | | 202,0 | | 190,7 | | 208,2 |
| 5 | | 204,6 | | 202,8 | | 189,2 | | 206,9 |
| 6 | | 203,8 | | 202,8 | | 185,8 | | 204,6 |
| 7 | | 204,3 | | 204,2 | | 185,1 | | 203,9 |
| 8 | | 203,2 | | 203,5 | | 187,9 | | 207,4 |
| 9 | | 204,9 | | 201,9 | | 183,3 | | 209,2 |
| 10 | | 206,2 | | 208,1 | | 182,9 | | 207,3 |
| | Prosjek | 204,0 | Prosjek | 203,8 | Prosjek | 186,4 | Prosjek | 206,9 |
| | <i>s</i> | 1,15 | <i>s</i> | 1,89 | <i>s</i> | 2,52 | <i>s</i> | 1,64 |

Ujednačenost masa tableta određena je na uzorku od 10 tableta pri čemu je ciljana masa bila 200 mg. Kako je vidljivo iz Tablice 6., sve četiri vrste raspadljivih tableta zadovoljavajućih su masa te je njihova ujednačenost velika što potvrđuju i male vrijednosti standardne devijacije. Stoga, sve navedene tablete mogle su biti povrgnute daljnjoj karakterizaciji.

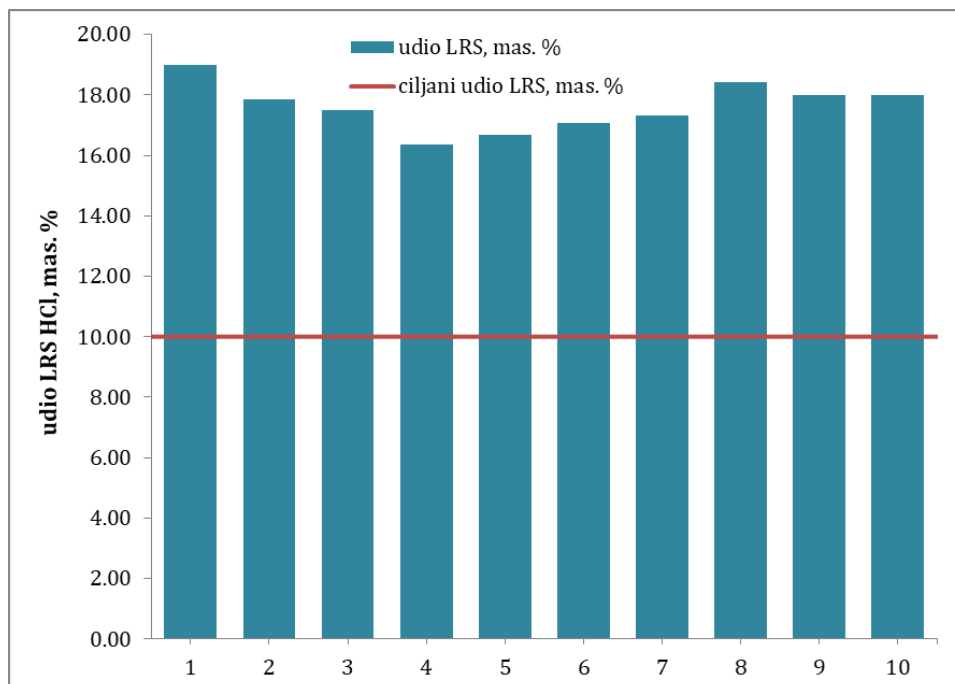
4.2.2. Testovi raspadljivosti

Provedenim testovima raspadljivosti detektirano je vrijeme potrebno za potpuno raspadanje pripremljenih tableta, a rezultati su prikazani u tablici 7. Budući da je srednje vrijeme raspadljivosti za sustave SD 50, SD 75 i GRAN 75 ispod 180 sekundi, te tablete odgovaraju definiciji raspadljivih tableta za usta europske farmakopeje.

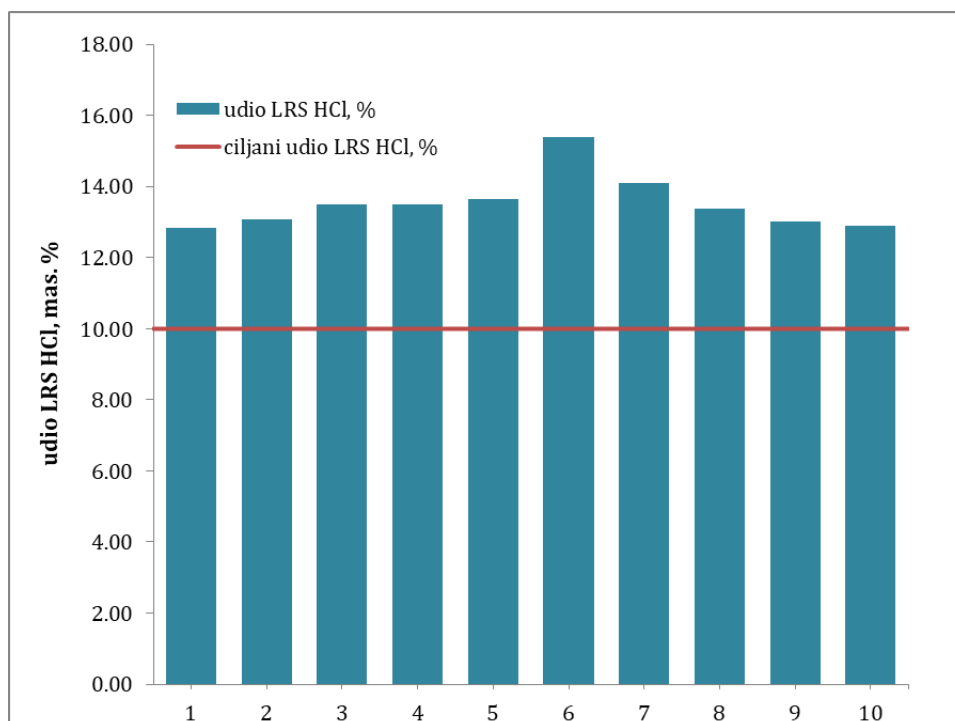
Tablica 7. Rezultati ispitivanja raspadljivosti tableta ($n = 6$)

| | GRAN 50 | SD 50 | GRAN 75 | SD 75 |
|---------------|---------|-------|---------|-------|
| $t_{sr.} / s$ | 610,0 | 53,0 | 39,5 | 10,0 |
| <i>s</i> | x | 5,70 | 1,05 | 1,67 |
| $n = 6$ | | | | |

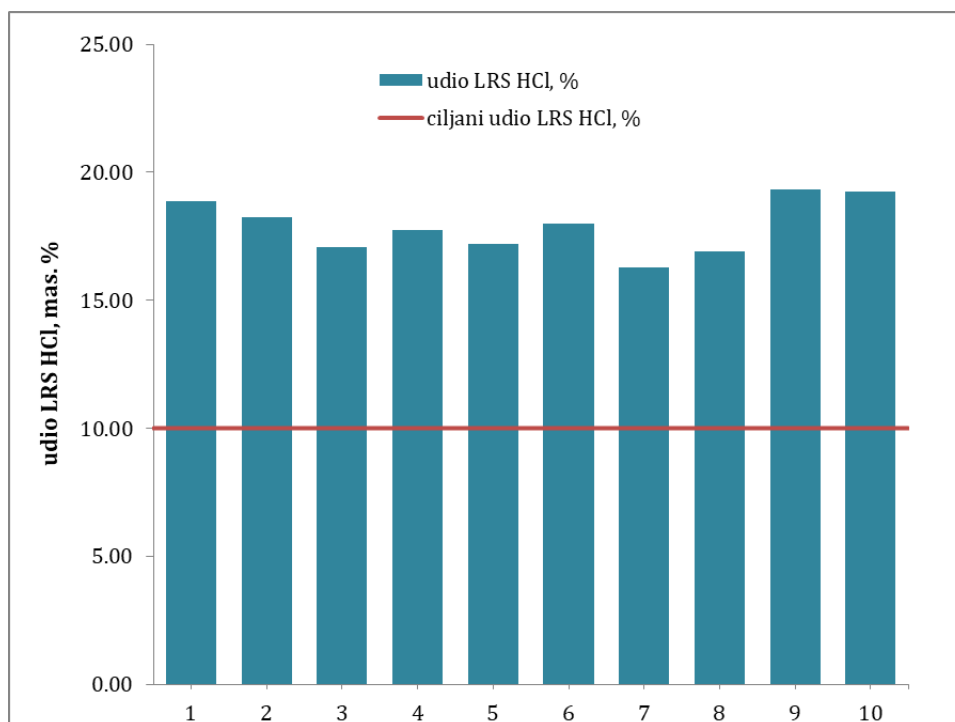
4.2.3. Sadržaj djelatne tvari



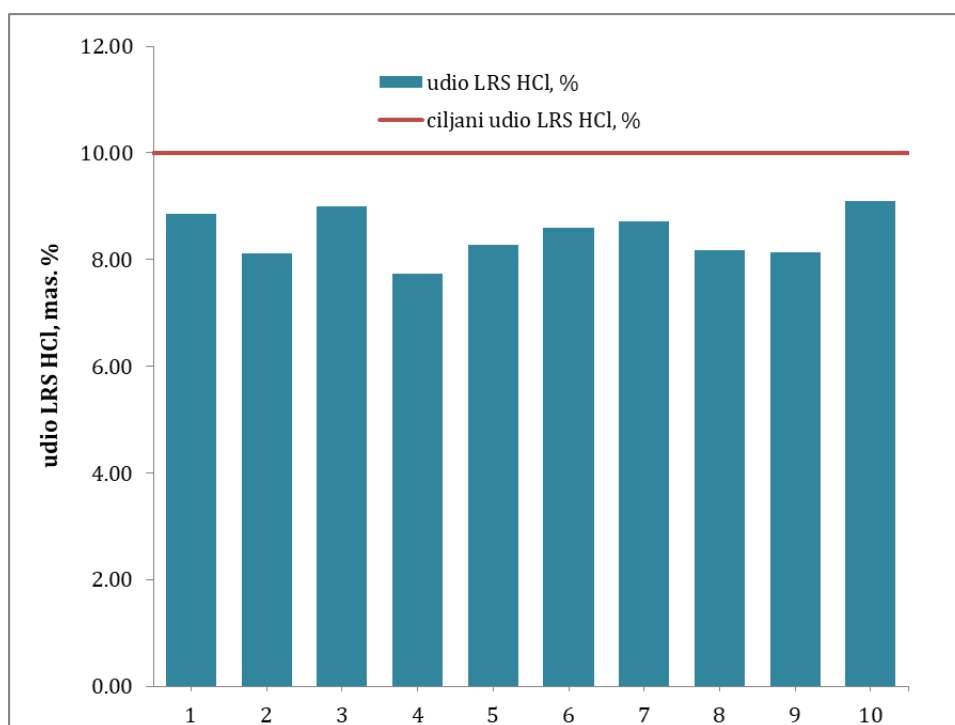
Slika 15. Ujednačenost sadržaja LRS HCl u raspadljivim tabletama GRAN 50 uz prikaz odstupanja od ciljane vrijednosti



Slika 16. Ujednačenost sadržaja LRS HCl u raspadljivim tabletama SD 50 uz prikaz odstupanja od ciljane vrijednosti



Slika 17. Ujednačenost sadržaja LRS HCl u raspadljivim tabletama GRAN 75 uz prikaz odstupanja od ciljane vrijednosti



Slika 18. Ujednačenost sadržaja LRS HCl u raspadljivim tabletama SD 75 uz prikaz odstupanja od ciljane vrijednosti

Ciljani sadržaj djelatne tvari (10 mas.%) nije ostvaren niti u jednom tipu ispitivanih tableta, a vrijednosti najbližije ciljanima ostvarene su u tabletama SD 75 koje sadrže čvrstu disperziju u kojima je odnos djelatne tvari i polimera 3:1. Prosječni sadržaj u deset ispitanih tableta iznosi $8,47 \pm 0,4$ mas. % što predstavlja donju dozvoljenu granicu propisanu europskom farmakopejom.⁵

Srednja vrijednost sadržaja tableta SD 50 iznosi $13,54 \pm 0,7$ mas. %. Niti u ovom slučaju ciljani udio LRS HCl nije ostvaren, no odstupanje je znatno manje u odnosu na tablete koje ne sadrže čvrstu disperziju djelatne tvari već su sve komponente umiješane i okrupnjene granuliranjem (tablete GRAN 50 i GRAN 75). U tim tabletama odstupanja su najveća, odnosno detektirani, prosječni sadržaj LRS HCl u 10 ispitivanih tableta GRAN 50 iznosi $17,58 \pm 0,8$ mas.%, odnosno $17,89 \pm 1,0$ mas.% kod tableta GRAN 75. Uzevši u obzir prosječnu masu tableta GRAN 50, očekivana masa LRS HCl bila bi 20,38 mg, a detektirana masa iznosi 35,81 mg. Slični rezultati dobiveni su i ispitivanjem tableta GRAN 75 u kojima određena prosječna masa LRS HCl po tableti iznosi 37,01 mg. Unatoč tome što su detektirane vrijednosti znatno više od ciljanih, valja istaknuti da je ujednačenost sadržaja djelatne tvari zadovoljavajuća u svim vrstama tableta.

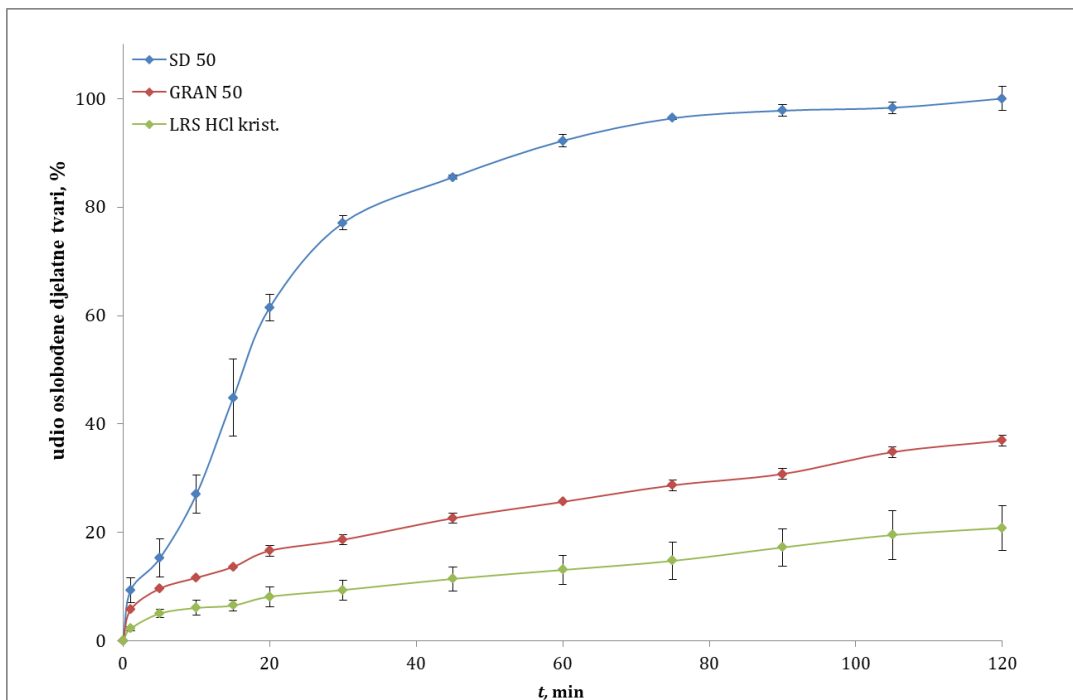
Prosijavanjem je iz pripremljenih mješavina za tabletiranje izdvojena veličinska frakcija od 200 do 500 μm te je ista potom komprimirana u tablete. Izvjesno je da je udio LRS HCl u tom veličinskom razredu znatno veći u mješavinama dobivenima direktnim granuliranjem svih komponenti (djelatne tvari, polimera i pomoćnih tvari). Posljedično, detektirani sadržaj LRS HCl najveći je upravo u tim tabletama, GRAN 50 i GRAN 75. Navedeno je, vjerojatno, posljedica veće veličine čestica djelatne tvari u odnosu na djelatnu tvar formuliranu u obliku čvrstih disperzija, što je i vidljivo na mikrografijama prikazanim na Slici 13.

4.2.4. Testovi otapanja lurasidon-hidroklorida

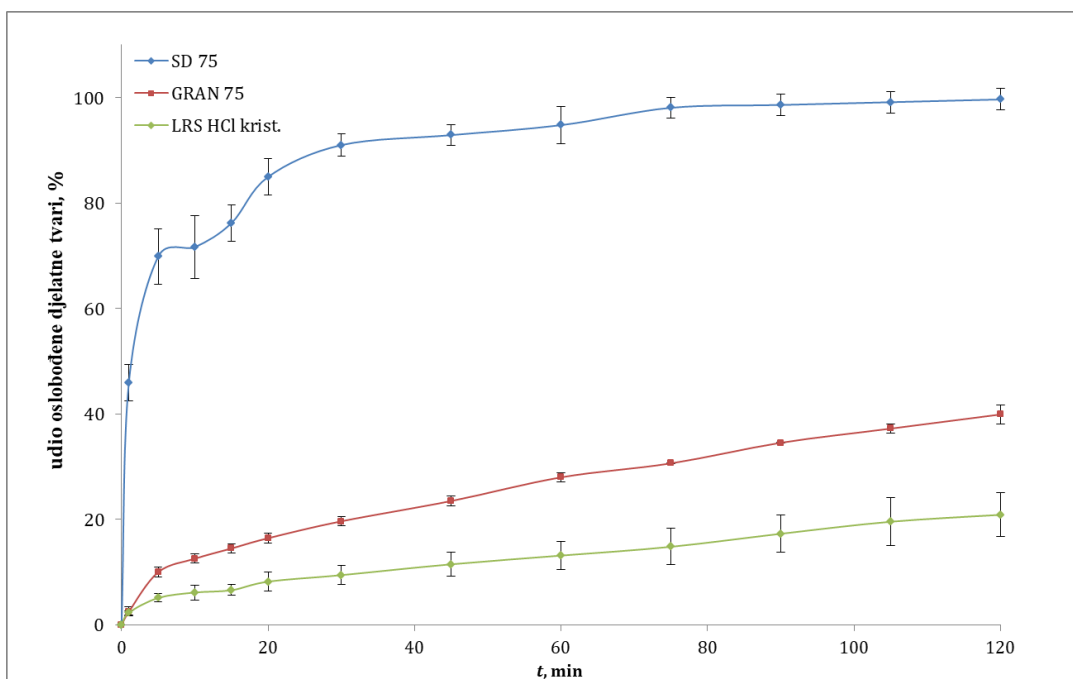
In vitro testovima otapanja (u laboratorijskom okruženju) ispitana je brzina oslobađanja djelatne tvari iz različitih vrsta pripremljenih tableta. Tablete SD 50 i GRAN 50, odnosno SD 75 i GRAN 75, istovjetnog su sastava, no značajno različitih profila oslobađanja. Brzina i doseg otapanja lurasidon-hidroklorida značajno je veća iz tableta koje sadrže čvrstu disperziju u odnosu na one u kojima je prisutna kristalna djelatna tvar bez polimerne matrice. Dodatno, uočava se značajno bolja topljivost djelatne tvari u tabletama koje su pripravljene iz čvrstih disperzija sušenih raspršivanjem (SD 50 i SD 75) u odnosu na tablete koje sadrže granuliranu mješavinu djelatne tvari i hidrofilnog polimera u istom sastavu (GM 50 i GM 75) bez prethodnog formuliranja sušenjem raspršivanjem.

Tako je u vremenu $t = 20$ min oslobođeno više od 60 % inicijalne doze LRS HCl iz tableta SD 50, dok je iz tableta GRAN 50 postotak otopljene djelatne tvari znatno niži te iznosi tek 16,66 %. Razlika je još izraženija kod tableta SD 75 gdje je gotovo 85,0 % početne mase djelatne tvari otopljeno nakon 20 minuta, u odnosu na 16,43 posto iz tableta GRAN 75. Cjelokupna doza djelatne tvari u tabletama SD 50 otopljena je nakon 90 minuta, odnosno 74 minuta u tabletama SD 75. Usporedno, u tabletama GRAN 50 i GRAN 75, nakon završetka provedbe ispitivanja (120 minuta) otopljeno je ≈ 40 % početne mase djelatne tvari.

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 (*molecular-level mixing*). U takvom disperznom sustavu u kojem je djelatna tvar raspodijeljena u masi polimernog nosioca na razini molekula ostvarive su međumolekulske interakcije (*drug-polymer interactions*), poput vodikovih veza, koje doprinose povećanju topljivosti. Molekularna disperzija (*molecular dispersion*) djelatne tvari u matrici polimernog nosača rezultira specifičnim interakcijama među molekulama djelatne i polimerne tvari te mogu značajno doprinijeti povećanju topljivosti djelatne tvari.¹⁰ Tradicionalnim miješanjem, homogeniziranjem te eventualnim granuliranjem, 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 i posljedično ne doprinosi tako izrazitom povećanju topljivosti djelatne tvari.



Slika 19. Usporedni prikaz profila oslobađanja LRS HCl za sustave SD 50, GRAN 50 i LRS HCl krist.



Slika 20. Usporedni prikaz profila oslobađanja LRS HCl za sustave SD 75, GRAN 75 i LRS HCl krist.

4.2.5. Kinetika oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta

Jedna od najvažnijih karakteristika tableta je kinetika oslobađanja djelatne tvari čiji značaj je dodatno prepoznat u zadnjih nekoliko godina otkad postaje predmet iscrpnih znanstvenih ispitivanja. Oslobađanje djelatne tvari može se prilagoditi ovisno o potrebama samog korisnika pa tako postoje tablete kojima je cilj imati brzo oslobađanje djelatne tvari, kontinuirano oslobađanje kroz duži vremenski period ili pak kasnije oslobađanje.

Određivanjem udjela otopljene djelatne tvari spektrofotometrijskom metodom, dobivene su koncentracije oslobođene tvari u ovisnosti o vremenu. Na tim eksperimentalnim podacima testirana je primjenjivost modela (dostupnih u programskom dodatku *DDSolver*) za opis profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta SD 50, SD 75, GRAN 50 i GRAN 75. Testirani su svi kinetički modeli prikazani u tablici 3.

Tablica 8. Kinetički modeli i srednje vrijednosti R_p^2 za sustave GRAN 50 i GRAN 75

| MODEL | GRAN50 | GRAN75 |
|------------------|---------|--------|
| | R_p^2 | |
| Baker-Lonsdale | 0,9923 | 0,9954 |
| Weibull | 0,9937 | 0,9957 |
| Korsmeyer-Peppas | 0,9944 | 0,9961 |
| Higuchi | 0,9947 | 0,9962 |
| Peppas-Sahlin | 0,9964 | 0,9961 |
| Makoid-Banakar | 0,9983 | 0,9965 |

Tablica 9. Kinetički modeli i srednje vrijednosti R_p^2 za sustave SD 50 i SD 75

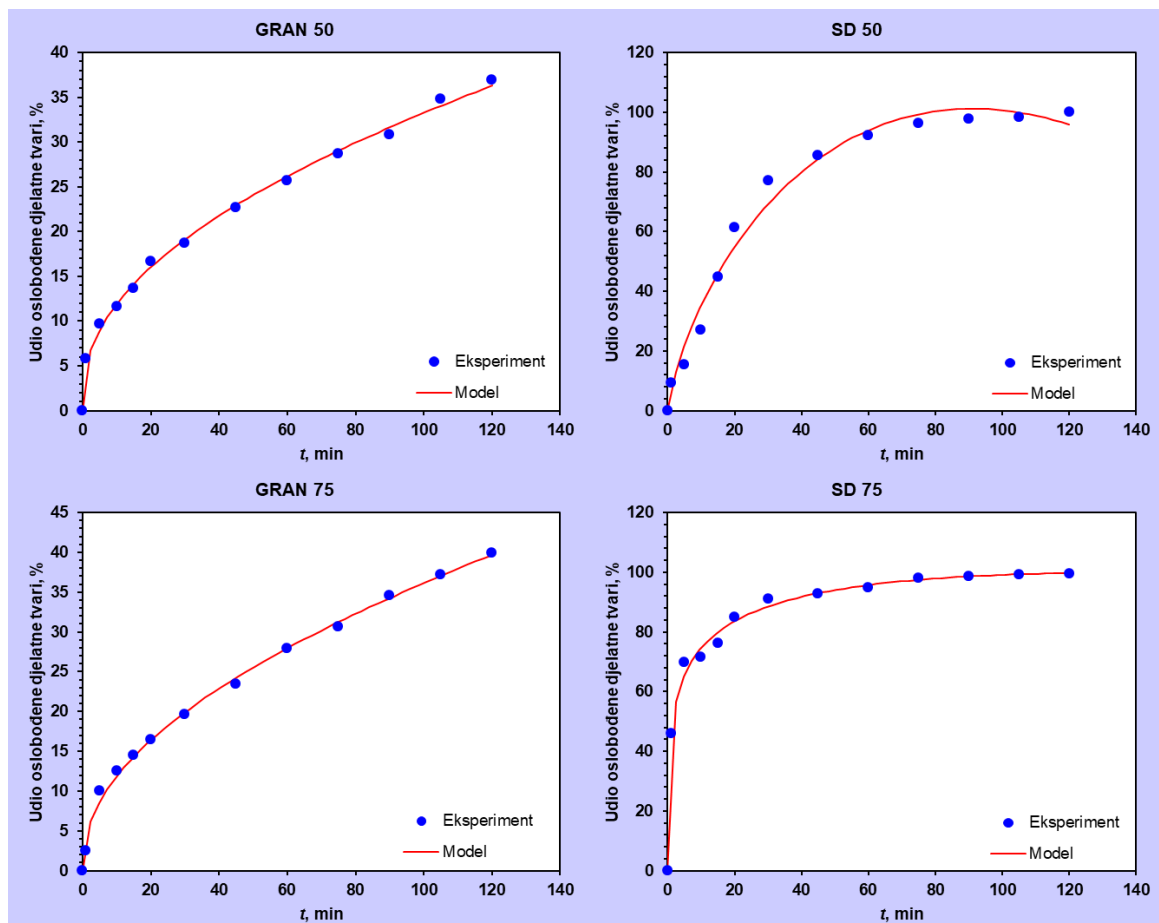
| MODEL | SD50 | SD75 |
|----------------|---------|--------|
| | R_p^2 | |
| Hopfenberg | 0,9914 | 0,8063 |
| Prvog reda | 0,9914 | 0,8225 |
| Peppas-Sahlin | 0,9812 | 0,9937 |
| Makoid-Banakar | 0,9857 | 0,9934 |
| Weibull | 0,9925 | 0,9934 |

Tablica 10. Parametri Peppas-Sahlinova modela za sve ispitivane sustave

| Model | GRAN 50 | GRAN 75 | SD 50 | SD 75 |
|-------|---------|---------|--------|--------|
| K_1 | 4,044 | 4,054 | 6,988 | 54,188 |
| K_2 | 0,740 | 0,129 | -0,121 | -7,344 |

U tablicama 8. i 9. prikazane su R_p^2 vrijednosti za modele koji su pokazali najbolje podudaranje s eksperimentalnim podacima. R_p^2 vrijednosti izračunate su prema jednadžbi (1). Vidljivo je kako sustave GRAN 50 i GRAN 75 najbolje opisuju Makoid-Banakar, Peppas - Sahlin i Higuchi model, dok su kod sustava SD 50 i SD 75 to modeli Weibull, Makoid-Banakar i Peppas-Sahlin. Iako u oba sustava najbolje podudaranje s kinetičkim modelima prikazuje Makoid-Banakar model, sami autori su istaknuli kako je bolje koristiti manje kompleksan model ukoliko je to moguće budući da je navedeni model empirijski pa njegovi parametri nemaju fizikalni smisao.²³

Sustavi GRAN 50 i GRAN 75 pogodni su za opisivanje Higuchijevim i Peppas-Sahlinovim modelom što ukazuje da je oslobađanje djelatne tvari prije svega uvjetovano difuzijom koja prati Fickov zakon, ali i relaksacijskim mehanizmom (erozijom) čiju kombinaciju odlično opisuje Peppas-Sahlin model. Za opis sustava SD 50 i SD 75 pogodno je koristiti Peppas-Sahlinov model budući da može ukazati na mehanizam oslobađanja djelatne tvari. Ovako dobra primjenjivost ovog modela može potencijalno ukazati na prisutnost dvaju mehanizama, difuzijskog i relaksacijskog,²⁴ u oslobađanju lurasidon-hidroklorida iz tableta. Parametri Peppas-Sahlinova modela za sva četiri sustava prikazuju se u Tablici 10.



Slika 21. Testiranje primjenjivosti Peppas-Sahlinova modela u opisu profila oslobađanja

5. ZAKLJUČAK

Sušenjem raspršivanjem pripravljene su čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) u različitim masenim odnosima. Karakterizacija uzoraka ukazuje na fazni sastav čvrstih disperzija.

Dodatno, granuliranjem dobivenih disperzija s praškastim pomoćnim tvarima pripravljene su mješavine za tabletiranje SD 50 i SD 75. Usporedno, pripravljene su fizikalne mješavine djelatne i pomoćnih tvari granuliranjem praškastog lurasidon-hidroklorida (GRAN 50 i GRAN 75).

Tablete SD 50, SD 75 i GRAN 75 udovoljavaju smjernicama *Ph. Eur.* te se mogu klasificirati kao raspadljive tablete za usta.

Testovima otapanja pokazuje se kako je ostvaren značajan porast topljivosti i brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida u tabletama koje sadrže granuliranu čvrstu disperziju u odnosu na one tablete kod kojih prije granuliranja nije bio proveden proces sušenja raspršivanjem. Dodatno, 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 eksperimentalnih podataka topljivosti LRS HCl. Peppas-Sahlin model pokazao se prikladnim u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz svih testiranih oralnih dozirnih oblika.

6. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

| | |
|-----------|---|
| K_1 | - konstanta brzine oslobađanja 1 iz Peppas – Sahlin modela ($s^{-0,5}$) |
| K_2 | - konstanta brzine oslobađanja 2 iz Peppas – Sahlin modela (s^{-1}) |
| R_p^2 | - prilagođena vrijednost srednjeg kvadratnog odstupanja (-) |
| T | - temperatura ($^{\circ}C$) |
| t | - vrijeme oslobađanja djelatne tvari (min) |
| λ | - valna duljina (Å) |
| θ | - kut difrakcije ($^{\circ}$) |

Akronimi korišteni u radu:

| | |
|---------|--|
| API | - <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar |
| BCS | - <i>Biopharmaceutics Classification System</i> , biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari |
| LRS HCl | - lurasidon-hidroklorid |
| PVP | - poli(vinil-pirolidon) |
| SD | - <i>Solid dispersion</i> , čvrsta disperzija |
| SEM | - <i>Scanning Electron Microscopy</i> , pretražna elektronska mikroskopija |
| XRPD | - <i>X-Ray Powder Diffraction</i> , rendgenska difrakcijska analiza praha |

7. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/2013 1522, članak 3.
2. K. Varma, Excipients used in the Formulation of Tablets, *Research and Reviews: Journal of Chemistry* (2016), 5 (2), 143-144.
3. I. Bauman, Tehnologija prahova, Prehrambeno-biotehnološki fakultet (2011), Zagreb, Hrvatska.
4. A. M. Bandov, Raspadljive tablete za usta, Diplomski rad. Farmaceutsko-biokemijski fakultet (2017), Zagreb, Hrvatska.
5. European Pharmacopoeia, 5th ed., Council of Europe, Strasbourg (2006) p. 628.
6. B. Badgajar, A. Mundada, The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review, *Acta Pharm.* (2011), 61, 117-139.
7. Center for Drug Evaluation and Research, Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, Research, Food and Drug Administration (FDA) (2007).
8. K. Sekiguchi, N. Obi, Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man, *Chem Pharm Bull.* (1961), 866-872.
9. N. Saffoon, R. Uddin, N. H. Huda, K. B. Sutradhar, Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* (2011), 13-20.
10. T. Vasconcelos, B. Sarmiento, P. Costa, Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today* (2007), 12 (23/24).
11. A. Ghebremeskel, C. Vemavarapu, M. Lodaya, Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Selection of polymer-surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability. *Int. J. Pharm.* (2007), 328, 119-129.
12. C. Anandharamakrishnan, S. P. Ishwarya, Introduction to spray drying. In *Spray Drying Techniques for Food Ingredient Encapsulation*, John Wiley & Sons, Ltd. 2015; pp 1-31.
13. M. Tousey, The Granulation Process 101: Basic Technologies for Tablet Making. *Pharmaceutical Technology* (2002), 8-12.

14. N. Passerini, G. Calogera, B. Albertini, L. Rodriguez, Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes. *International Journal of Pharmaceutics* (2010), 391 (1-2), 177-186.
15. S. Kukec, F. Vrečer, R. Dreu, A study of in situ fluid bed melt granulation using response surface methodology. *Acta Pharm.* (2012), 62, 497-513.
16. <https://www.scribd.com/doc/110615316/tehnologija-gotovih-lekova-skripta-Zekovi%C4%87> (pristup: 2.9.2020.).
17. P. Costa, J. M. Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (2001), 13, 123-133.
18. K. H. Ramteke, P. A. Dighe, A. R. Kharat, S. V. Patil, Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. *Sch. Acad. J. Pharm* (2014), 3 (5), 388-396.
19. S. Dash, P. N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* (2010), 67, 217-223.
20. Australian Product Information – LATUDA® (lurasidone hydrochloride) www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2014-PI-01715-1&d=202008101016933 (pristup: 10.8.2020.).
21. V. Bühler, Soluble polyvinylpyrrolidone (Povidone), u *Polyvinylpyrrolidone excipients for pharmaceuticals : povidone, crospovidone, and copovidone*, Springer: Berlin, 2005; pp 66-87.
22. K. E. Wu, J. Li, W. Wang, D. A. Winstead, Formation and Characterization of Solid Dispersions of Piroxicam and Polyvinylpyrrolidone Using Spray Drying and Precipitation with Compressed Antisolvent. *J. Pharm. Sci.* (2009), 98 (7), 2422-2431.
23. M. C. Makoid, A. Doufoure, U. V. Banakar, Modelling of dissolution behaviour of controlled release systems. *S.T.P. Pharma Prat.* (1993), 3, 49-58.
24. Đ. Medarević, S. Ibrić, J. Đuriš, Z. Đurić, Primena čvrstih disperzija u farmaceutskoj tehnologiji: postupci izrade i metode karakterizacije. *Arh. farm.* (2013), 63, 473-493.