

Uloga čvrstih disperzija u povećanju topljivosti i brzine oslobođanja djelatne tvari

Sokač, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:149:742761>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-06**



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Katarina Sokač

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Katarina Sokač

**ULOGA ČVRSTIH DISPERZIJA
U POVEĆANJU TOPLJIVOSTI I BRZINE OSLOBAĐANJA
DJELATNE TVARI**

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva:
izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek
prof. dr. sc. Vesna Tomašić
prof. dr. sc. Irena Škorić

Zagreb, rujan 2021.

*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 provedena je 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 za usta provedena je u
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu
i tvrtki Dechra Pharmaceuticals PLC Group.*

Zahvala

Zahvaljujem mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku, na velikoj susretljivosti, savjetima i velikoj količini prenesenog znanja kojima mi je omogućio izradu ovog rada u veoma poticajnom okruženju.

Također, zahvaljujem asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. na suradnji i pomoći tijekom provedbe eksperimentalnog dijela rada.

Hvala kolegici i prijateljici Teodori Prebeg na suradnji prilikom provedbe dijela istraživanja u okviru nastavnog kolegija Vježbe iz inženjerstva materijala.

Zahvaljujem svim članicama i članovima Studentske sekcije Hrvatskog društva kemijskih inženjera i tehnologa na pomoći prilikom organizacije mnogih projekata i radionica u svrhu popularizacije znanosti. Kad se male ruke slože, sve se može!

I na kraju najvažnije, veliko hvala mojim roditeljima, sestri, bratu, ostatku obitelji, prijateljima i dečku na velikoj i bezuvjetnoj podršci tijekom studiranja. Gdje god odem, kojim god putem krenem, znam da ćete uvijek biti uz mene. Vama posvećujem ovaj rad.

SAŽETAK

ULOGA ČVRSTIH DISPERZIJA U POVEĆANJU TOPLJIVOSTI I BRZINE OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI

Lurasidon-hidroklorid je antipsihotik novije generacije koji pokazuje svojstvo izrazito male topljivosti u vodenom mediju. Navedeno rezultira usporenim farmakološkim djelovanjem i nedovoljnom efikasnošću pri liječenju psihičkih bolesti. S ciljem povećanja njegove topljivosti pripravljene su čvrste disperzije djelatne tvari u matrici hidrofilnog polimera, poli(etilen-glikola), metodom isparavanja otapala.

Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su rendgenskom difrakcijom na praškastom uzorku, infracrvenom spektroskopijom s Fourierovom transformacijom te diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom.

Pripravljene čvrste disperzije korištene su u pripravi raspadljivih tableta za usta. Kao pomoćne tvari korišteni su manitol, mikrokristalna celuloza, natrijeva kroskarmeloza, poli(etilen-glikol) i magnezijev stearat. Karakterizacija raspadljivih tableta podrazumijevala je ispitivanje njihove tvrdoće, raspadljivosti te sadržaja lurasidon-hidroklorida. *In vitro* ispitivanjima određena je topljivost djelatne tvari te profili njezina oslobađanja iz raspadljivih tableta.

Dobivene tablete posjeduju zadovoljavajuća svojstva jer imaju tvrdoću i raspadljivost u skladu s preporukama Europske farmakopeje te se mogu klasificirati kao raspadljive tablete za oralnu primjenu.

Profili oslobađanja u laboratorijskom okruženju i prisutnosti McIlvaineovog pufera (pH = 3,8) ukazuju na značajno poboljšanje topljivosti i brzine oslobađanja djelatne tvari iz raspadljivih tableta pripravljenih iz čvrstih disperzija u odnosu na one koje sadrže čisti LRS HCl i fizikalnu mješavinu djelatne tvari i polimera. Testirana je primjenjivost matematičkih modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida.

Ključne riječi:

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

ABSTRACT

THE ROLE OF SOLID DISPERSIONS FOR IMPROVING SOLUBILITY AND RELEASE RATE OF DRUG

Lurasidone hydrochloride is an antipsychotic of a newer generation that shows the property of extremely low solubility in an aqueous medium. This results in a delayed pharmacological effect and insufficient efficacy in the treatment of mental illnesses. In order to increase its solubility, solid dispersions of drug were prepared in a matrix of hydrophilic polymer, poly(ethylene glycol), by the solvent evaporation method.

The obtained solid dispersions were characterized by X-ray powder diffraction, Fourier-transform infrared spectroscopy and differential scanning calorimetry.

Prepared solid dispersions were used in the preparation of orally disintegrating tablets. Mannitol, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, poly(ethylene glycol) and magnesium stearate were used as excipients. Characterization of disintegrating tablets involved testing their hardness, disintegration and the content of lurasidone hydrochloride. Drug solubility and its release profiles from disintegrating tablets were detected as well using *in vitro* dissolution tests.

The obtained tablets have satisfactory properties because they have hardness and disintegration in accordance with the recommendations of the European Pharmacopoeia and can be classified as disintegrating tablets for oral administration.

In vitro release profiles in the presence of McIlvaine buffer (pH = 3.8) indicate a significant improvement in the solubility and release rate of drug from disintegrating tablets prepared from solid dispersions in comparison to those containing pure LRS HCl and physical mixtures of drug and polymer. The applicability of mathematical models was tested to describe release profiles for lurasidone hydrochloride.

Keywords:

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

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	3
3.	OPĆI DIO	4
	3.1. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima: značaj i načini poboljšanja.....	4
	3.2. Čvrsta disperzija.....	5
	3.3. Metoda isparavanja otapala.....	8
	3.4 Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem	9
	3.5. Raspadljive tablete za usta.....	10
4.	METODIKA	13
	4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka	13
	4.2. Makromolekulna tvar – polimer	14
	4.3. Pomoćne tvari – ekscipijenti	14
	4.4. Provedba ispitivanja	15
	4.4.1. Priprava otopina.....	18
	4.4.2. Postupak isparavanja otapala	18
	4.4.3. Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem	19
	4.4.4. Priprava mješavina za tabletiranje.....	20
	4.4.5. Tabletiranje	21
	4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija	21
	4.5.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija.....	21
	4.5.2. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija	22
	4.5.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha	25
	4.6. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta	26
	4.6.1. Ujednačenost masa	26
	4.6.2. Tvrdoća tableta	26
	4.6.3. Raspadljivost tableta.....	27
	4.6.4. Sadržaj djelatne tvari u tabletama.....	28
	4.6.5. Profil oslobođanja djelatne tvari iz tableta	29
	4.6.6. Matematički opis oslobođanja djelatne tvari iz tableta.....	30

5.	REZULTATI I RASPRAVA.....	34
5.1.	Karakterizacija čvrstih disperzija	34
5.1.1.	Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza.....	34
5.1.2.	Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR i XRPD analiza.....	35
5.2.	Karakterizacija raspadljivih tableta za usta	37
5.2.1.	Ujednačenost masa.....	37
5.2.2.	Testovi tvrdoće.....	38
5.2.3.	Testovi raspadljivosti	39
5.2.4.	Sadržaj lurasidon-hidroklorida u raspadljivim tabletama.....	40
5.2.5.	Profil oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta	42
5.2.6.	Matematički opis oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta.....	44
6.	ZAKLJUČAK.....	49
7.	LITERATURA.....	50
8.	POPIS SIMBOLA I AKRONIMA	52

1. UVOD

Najčešće psihičke bolesti današnjice su shizofrenija i bipolarni poremećaj s maničnim ili depresivnim epizodama. Ukoliko pacijenti redovito uzimaju propisanu terapiju, bolest im ne narušava kvalitetu života te dobro funkcioniraju u društvu. Iz tog se razloga za liječenje psihičkih bolesti upotrebljavaju antipsihotici prve i druge ili novije generacije. U ovom radu istražuje se lurasidon-hidroklorid, antipsihotik novije generacije. Komercijalno dostupan oblik ovog antipsihotika je čvrsti oralni dozirni oblik *Latuda®* (*Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd*).

Nepridržavanje uputa o redovitom konzumiranju propisane terapije podrazumijeva mnoge neželjene posljedice. Također, primjena konvencionalnih tableta i kapsula može stvoriti poteškoće kod psihijatrijskih pacijenata. Iz navedenih razloga znatnu pažnju privlače raspadljive tablete za usta (engl. *Orally disintegrating tablets, ODTs*), relativno nov čvrsti dozirni oblik lijeka koji se brzo (unutar 3 minute) raspada u usnoj šupljini bez primjene vode.¹ Ovakav dozirni oblik lijeka pokazuje se kao pogodnije terapijsko rješenje od tradicionalnih oralnih dozirnih oblika.

Da bi apsorpcija lijeka iz gastrointestinalnog trakta čovjeka bila omogućena, lijek treba imati dobru topljivost u vodenom mediju. Povećanjem topljivosti lijekova koje karakterizira slaba topljivost u vodenom mediju posljedično se povećava i brzina apsorpcije djelatne tvari lijeka. Veća brzina apsorpcije djelatne tvari ključna je za poboljšanje bioraspoloživosti, odnosno udjela date doze lijeka koji dospijeva u sistemsku cirkulaciju čovjeka i pogodan je za djelovanje.

Lurasidon-hidroklorid, djelatna tvar korištena u ovom istraživanju, pokazuje svojstvo niske topljivosti u vodenom mediju kao i mnogi drugi novosintetizirani kemijski entiteti. Niska bioraspoloživost lijeka (9-19 %) rezultat je njegove slabe topljivosti i posljedično slabe apsorpcije djelatne tvari, a u konačnici rezultira usporenim farmakološkim djelovanjem i nedovoljnom efikasnošću pri liječenju psihičkih bolesti.² Jedan od načina poboljšanja topljivosti djelatne tvari u vodenom mediju je priprava čvrste disperzije hidrofobnog lijeka s hidrofilnom polimernom matricom. Ova metoda predstavlja najperspektivniji način poboljšanja topljivosti djelatne tvari zbog jednostavnosti pripreme i optimizacije te ponovljivosti metode.

U ovom istraživanju nastoje se pripraviti čvrste disperzije različitih omjera djelatne tvari lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) i polimernog nosača poli(etilen-glikola) (PEG 4000) postupkom isparavanja otapala u svrhu povećanja topljivosti i brzine oslobođanja djelatne tvari kao značajnih parametara kvalitete lijeka. Navedeno može potencijalno doprinijeti boljoj apsorpciji djelatne tvari u organizmu. Metodom isparavanja otapala priprema se otopina

djelatne tvari i polimernog nosača u isparljivom otapalu, a uklanjanjem otapala nastaje čvrsta disperzija. Ova metoda može značajno doprinijeti topljivosti i osigurati brže oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika. Pripravljene čvrste disperzije karakteriziraju se metodama analize koje potencijalno mogu ukazati i objasniti pomak u topljivosti djelatne tvari. To su toplinska metoda analize (diferencijalna pretražna kalorimetrija) i spektroskopske metode analize (Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija i rendgenska difrakcijska analiza praha).

Prethodno dobivene čvrste disperzije koriste se u pripravi raspadljivih tableta za usta uz dodatak granulata pomoćnih tvari koje doprinose stabilnosti i raspadanju dozirnog oblika. Dobivene tablete analiziraju se metodama karakterizacije karakterističnim za ovakav dozirni oblik. Analizira se tvrdoća tableta, raspadljivost i sadržaj djelatne tvari u tabletama. Dodatno, ispituje se i profil oslobađanja djelatne tvari kako bi se potencijalno objasnio utjecaj ugradnje polimerne matrice na topljivost i brzinu oslobađanja djelatne tvari iz dozirnog oblika. Očekuju se raspadljive tablete za usta s povećanom topljivosti djelatne tvari i bržim oslobađanjem lurasidon-hidroklorida iz konačnog dozirnog oblika koje će doprinijeti boljoj apsorpciji lurasidon-hidroklorida u organizmu i na taj način biti pogodnije za lijeчењe psihičkih bolesti. Dodatno, oslobađanje lurasidon-hidroklorida iz pripravljenih raspadljivih tableta za usta nastoji se opisati pogodnim matematičkim modelima.

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 hidrofilnom polimeru poli(etilen-glikolu) (PEG).

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

3. OPĆI DIO

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

Topljivost je svojstvo tvari da se otapa u pogodnom otapalu te time daje homogenu smjesu: otopinu. Topljivost tvari u nekom otapalu ovisi o svojstvima otapala, faznom sastavu uzorka, hidrofilnosti uzorka, raspodijeli veličina čestica, prisutnosti površinski aktivnih tvari, o temperaturi i tlaku i drugim čimbenicima. Izražava se najčešće kao masena ili molarna koncentracija.³

Oko 85 % lijekova koji se izdaju u SAD-u i Europi pripadaju oralnim dozirnim oblicima jer su najjednostavniji za primjenu, prilikom konzumacije nema opasnosti od kontaminacije ili infekcije kao kod nekih drugih dozirnih oblika te su relativno jednostavnii za dizajniranje i proizvodnju. Međutim, najveći nedostatak oralnih dozirnih oblika je njihova niska bioraspoloživost. Bioraspoloživost nekog lijeka ovisi o više čimbenika, a najvažniji su topljivost lijeka u vodenom mediju te propusnost kroz crijevnu membranu. S obzirom na ova dva čimbenika, sve djelatne tvari mogu se podijeliti prema općem priznatom znanstvenom okviru, Biofarmaceutskom sustavu klasifikacije (engl. *Biopharmaceutical Classification System*), u četiri skupine. Skupini I pripadaju djelatne tvari visoke topljivosti i propusnosti, skupini II djelatne tvari niske topljivosti i visoke propusnosti, skupini III djelatne tvari visoke topljivosti i niske propusnosti, a skupini IV djelatne tvari niske topljivosti i niske propusnosti. Ovdje se prirodno nameće pitanje zašto baš ova dva čimbenika toliko utječu na bioraspoloživost i kako možemo na njih utjecati.³



Slika 1. Klasifikacija lijekova prema Biofarmaceutskom sustavu klasifikacije

Kako bi neka djelatna tvar dospjela u krvotok iz oralnog dozirnog oblika, nužno je da je otopljena u vodenom mediju jer tek u takvom obliku može proći kroz semipermeabilnu stijenku tankog crijeva i dospjeti u krvotok. Ako djelatna tvar nije dobro topljiva u vodenom mediju, većina njezine mase zaostat će u jetri i gastrointestinalnom traktu te može imati toksičan učinak ili će se izlučiti iz tijela. Time će i ukupan farmakološki učinak lijeka biti nedovoljan. Stoga se topljivosti djelatnih tvari pridaje velika pozornost, pogotovo onima koje spadaju u skupinu II prema BCS klasifikaciji.⁴

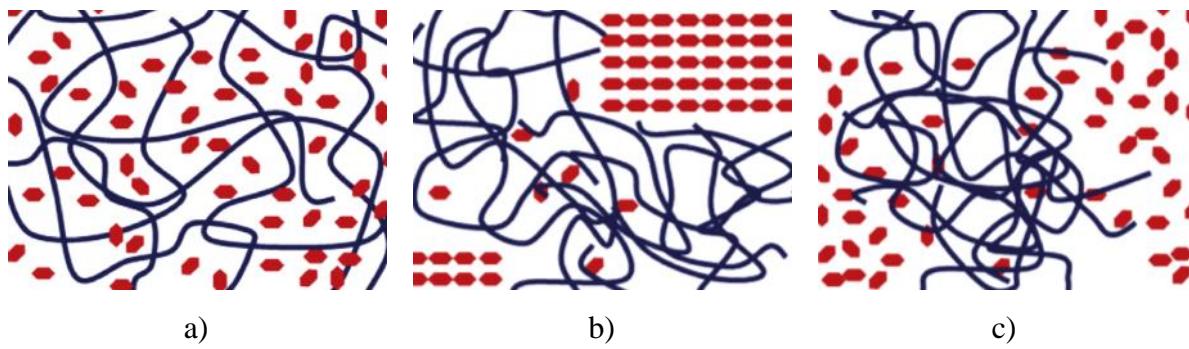
Danas su u literaturi dostupne brojne metode poboljšanja topljivosti djelatnih tvari, a mogu se podijeliti na fizikalne i kemijske modifikacije te ostale metode. Pod fizikalne modifikacije podrazumijevaju se postupci redukcije veličine čestica, u kojima se smanjenjem veličine čestica povećava njihova specifična površina, a time i topljivost djelatne tvari. U ovu skupinu ubrajaju se i metode priprave nanosuspenzija koje su se pokazale efektivnima u slučaju djelatnih tvari koje su slabo topljive u vodi i uljima, metode inženjerstva kristala, kriogene metode te mnoge druge. Jedna od vrlo korisnih fizikalnih metoda poboljšanja topljivosti je i priprava čvrstih disperzija. Kemijske modifikacije podrazumijevaju regulaciju pH vrijednosti, kompleksiranje, tvorbu soli i druge, dok pod ostale metode spadaju procesi superkritičnih fluida te uporaba surfaktanata, suotapala i ostalih pomoćnih tvari.³

3.2. Čvrsta disperzija

Veliki broj djelatnih tvari razvijenih u posljednjih nekoliko godina ima slabu topljivost, odnosno nisku bioraspoloživost, stoga se puno pažnje pridaje poboljšanju topljivosti. Značajna farmaceutska metoda koja se pokazala korisnom za ovu namjenu je priprava čvrste disperzije. Svrha njezine priprave je postizanje veće brzine oslobođanja djelatne tvari, a time i bolje bioraspoloživosti lijeka.^{5,6}

Čvrste disperzije (engl. *solid dispersions*) su čvrste smjese koje se sastoje od najmanje dvije komponente u kojima je jedna, djelatna tvar, bolje ili lošije raspodijeljena u drugoj tvari, inertnom polimernom nosaču, odnosno polimernoj matrici. Matrica može biti kristalne ili amorfne strukture, a dispergirana tvar može egzistirati u nakupinama (agregatima), kao kristal ili molekula. Ovisno o raspodjeli komponenata u čvrstoj disperziji, one se mogu podijeliti u nekoliko skupina.⁷ Komponente čvrste disperzije naizgled se doimaju kao otopljena tvar i otapalo, no njihov odnos je mnogo kompleksniji, a njihova struktura ovisi o sastavu i načinu priprave. Kada je djelatna tvar otopljena u nosaču u koncentraciji manjoj od ravnotežne, postiže se disperzija na molekulskoj razini te je takva čvrsta disperzija homogena i termodinamički

stabilna. Ovaj je slučaj prikazan je na Slici 2. a) te je to najpoželjnija struktura, no vrlo rijetka jer ju je uglavnom moguće postići pri visokim temperaturama i vrlo malim koncentracijama djelatne tvari. U slučaju čvrste disperzije s ravnotežnom koncentracijom djelatne tvari, obično dolazi do formacije sitnih kristala koji su dispergirani u polimernom nosaču (Slika 2. b)). No, budući da je kristalizacija spor proces koji zahtjeva dodatnu energiju, može se dogoditi da se djelatna tvar nakuplja u amorfne aggregate (Slika 2. c)).⁵



Slika 2. Tri moguće strukture čvrstih disperzija djelatna tvar/polimerna matrica

Prvu pripravu čvrste disperzije proveli su Sekiguchi i Obi još 1960.-ih. Nakon njih, prve priprave čvrstih disperzija provodile su se s kristalnim nosačima poput šećera te se nazivaju čvrstim disperzijama prve generacije. Zbog svoje dobre termodinamičke stabilnosti, nisu značajno pridonosile poboljšanju topljivosti te su stoga razvijene čvrste disperzije druge generacije. Pripravljane su s amorfnim nosačem te je djelatna tvar bila u njemu molekulski dispergirana. Za amorfne nosače najpogodnijima su se pokazali polimeri poli(vinil-pirolidon) (PVP), poli(etilen-glikol) (PEG), polimetakrilat te razni derivati celuloze i škroba kao polimeri prirodnog porijekla. Molekule djelatne tvari koje su dispergirane u amorfnoj fazi u metastabilnom su stanju te je stoga i potrebna manja energija za njihovo otapanje nego u slučaju kada su dispergirane u kristalnoj fazi jer je tada potrebno razoriti kristalnu rešetku. Zbog toga čvrste disperzije druge generacije puno više doprinose poboljšanju topljivosti od prve generacije. No, važno je postići disperziju na molekulskoj razini kako djelatna tvar ne bi tvorila kristale koji će otežavati topljivost svojom stabilnošću. Tek kada je ostvarena disperzija na molekulskoj razini, prisutne su vodikove veze između polimernog nosača i djelatne tvari. Dodatno poboljšanje topljivosti djelatnih tvari postiglo se uporabom površinski aktivnih nosača

ili mješavine amorfnih polimera i surfaktanata. Ovako pripravljene čvrste disperzije nazivaju se čvrstim disperzijama treće generacije te se pomoću njih postiže najveće poboljšanje topljivosti.⁶

Utjecaj polimernog nosača na topljivost djelatne tvari određen je brzinom otapanja samog nosača. Budući da je djelatna tvar dispergirana u nosaču, otapanjem nosača dolazi do oslobođanja djelatne tvari u molekulskom obliku, raste površina djelovanja te dolazi do njezinog otapanja.⁸

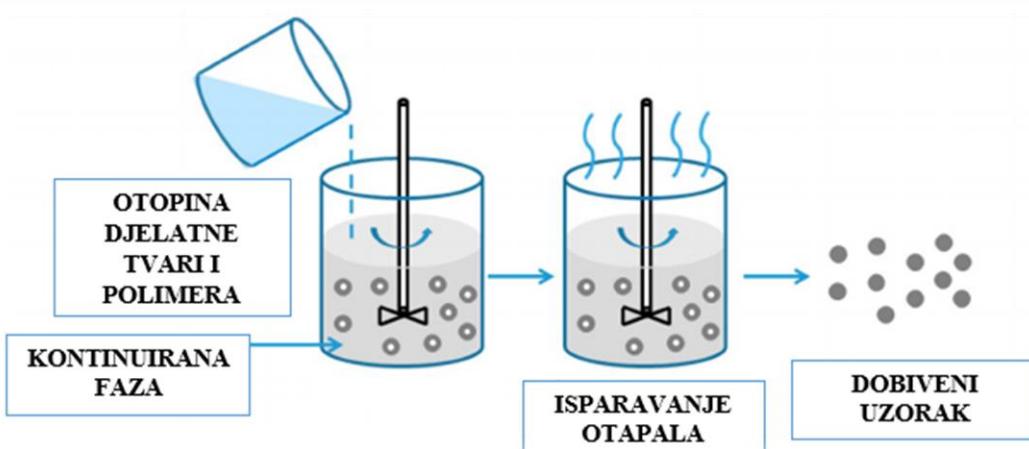
Metode priprave čvrstih disperzija mogu se podijeliti u dvije skupine: metode taljenja i metode uklanjanja otapala. Metode taljenja jednostavnije su i ekonomične, ali su im najveći nedostatci mogućnost degradacije nosača ili djelatne tvari pri visokoj temperaturi. Ova se metoda može provoditi i ekstruzijom kada je pogodna za proizvodnju velikih količina čvrste disperzije. Problem degradacije komponenata uslijed visokih temperatura riješen je razvojem metoda uklanjanja otapala. Podjela metoda prikazana je u Tablici 1.^{3, 7}

Tablica 1. Metode priprave čvrstih disperzija

Metoda taljenja	Metode uklanjanja otapala
kalupljenje kompresijom	liofilizacija
ekstruzija	sušenje raspršivanjem
ekstruzija s taljenjem	ekstruzija s otopinom
granuliranje s taljenjem	parno granuliranje
<i>in situ</i> granuliranje	metoda isparavanja otapala

3.3. Metoda isparavanja otapala

Metoda isparavanja otapala (engl. *solvent evaporation method*) pokazala se pogodnom metodom za pripravu čvrstih disperzija kojima djelatna tvar pripada skupini II prema BCS klasifikaciji zbog relativno jednostavnog postupka te mogućnosti korištenja polimera koji nisu termički stabilni na višim temperaturama ili imaju previsoku temperaturu tališta za uporabu u metodama taljenja. Postupak priprave sastoji se od otapanja djelatne tvari i polimera u nekom organskom otapalu. Zbog hidrofobnosti djelatne tvari i hidrofilnosti polimernog nosača, pronalazak odgovarajućeg otapala predstavlja izazov. Najčešće se koriste etanol, metanol, aceton i drugi, no moguće je koristiti i smjese otapala. Nakon otapanja, otapalo se otpari i dodatno suši u vakuum sušioniku, a dobivena čvrsta disperzija usitnjava se i prosijava kako bi se dobile čestice definirane veličine. Shema metode prikazana je na Slici 3.^{3,7}



Slika 3. Shematski prikaz metode isparavanja otapala

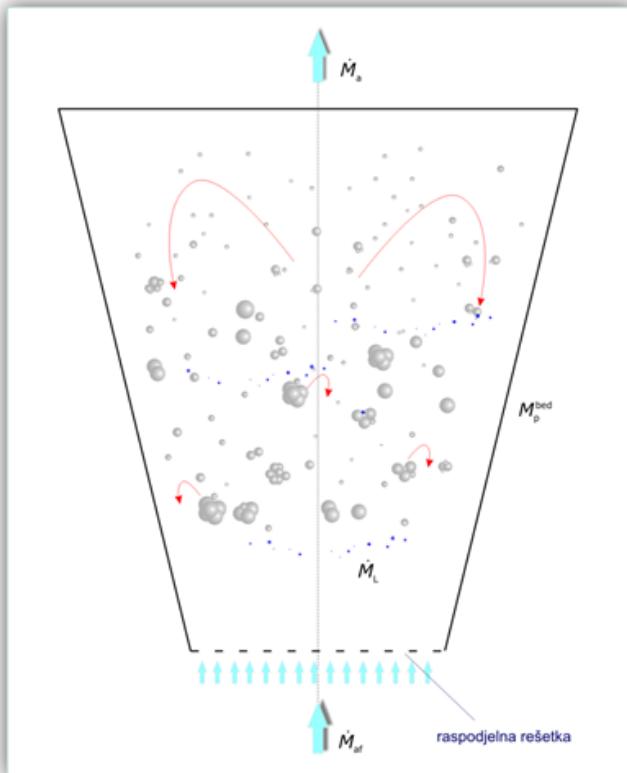
Niske temperature potrebne za provedbu najveća su prednost ove metode jer se tako sprječava degradacija i termička razgradnja komponenata. Unatoč tome, u posljednje vrijeme metode taljenja češće se koriste od metode isparavanja otapala. Razlozi tome su uporaba organskih otapala koja nisu ekološki prihvatljiva, previsoka cijena te mogućnost zaostajanja otapala u čvrstoj disperziji koje može imati toksičan učinak na pacijente koji konzumiraju lijek.^{6,9}

3.4. Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem

Granuliranje je neizostavan procesni korak u farmaceutskoj industriji prilikom proizvodnje oralnih dozirnih oblika. Opisuje se kao kompleksan proces fizičke pretvorbe praškaste tvari praćen rastom primarnih jedinki uslijed stohastičkog gibanja unutar procesnog prostora. Tijekom ovakvog gibanja nemoguće je predvidjeti položaj čestice unutar procesnog prostora u određenom vremenu. Granuliranje se provodi u svrhu poboljšanja reoloških svojstava praškastih sustava, što u konačnici rezultira dobivanjem formulacije željenih primjenskih svojstava. Naime, ovom procesnom tehnologijom postiže se funkcionalnost na sljedeće načine:

- poboljšanje kompresivnosti i homogenosti praškastih sustava;
- pomak raspodjele veličina čestica u područje većih veličina;
- poboljšanje tecivosti praškastih sustava;
- osigurana ujednačenost sadržaja djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima;
- kontrolirano oslobođanje djelatne tvari.¹⁰

Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem (engl. *Fluidized Bed Melt Granulation*) procesna je tehnologija kod koje se kao vezivo koriste materijali niske temperature taljenja (između 50 °C i 100 °C). Upotrebom taline veziva izbjegnuto je korištenje otapala, stoga je ovaj proces ekološki i ekonomski prihvatljiviji, a pogodan je prilikom korištenja djelatnih tvari osjetljivih na vlagu. Vezivo je u procesni prostor granulatora moguće dodati u obliku taline tehnikom raspršivanja (engl. *spray on method*) ili u čvrstom obliku pri čemu prelazi u talinu uslijed zagrijavanja procesnog prostora (engl. *in-situ method*). U oba slučaja rastaljena tvar djeluje kao tekuće vezivo stvarajući kapljevite međučestične mostove, dok granule nastaju očvršćivanjem rastaljenog veziva koje hlađenjem prelazi u čvrsto stanje iz kapljevitog. Temperaturu je potrebno održavati iznad temperature taljenja veziva kako bi se spriječilo prijevremeno očvršćivanje veziva, posljedično i izostajanje nastanka granula. Čvrsto vezivo se kod in-situ metode u procesni prostor unosi zajedno s masom koju se nastoji okrupniti (djelatna i pomoćna tvar). Kada temperatura procesnog prostora postane dovoljno velika da osigura potpuno taljenje veziva, započinje proces granuliranja materijala koji se stohastički giba. Potreba za postizanjem visokih temperatura smatra se glavnim nedostatkom ove procesne tehnologije jer direktno može dovesti do degradacije ili oksidacijske nestabilnosti čestica, posebice u farmaceutskoj industriji. Na Slici 4. prikazuje se procesni prostor granulatora s fluidiziranim slojem prilikom primjene *in-situ* metode doziranja veziva.¹⁰



Slika 4. Prikaz procesnog prostora u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem

3.5. Raspadljive tablete za usta

Raspadljive tablete za usta (engl. *Orally Disintegrating Tablets, ODTs*, rjeđe *Fast Disintegrating Tablets, FDTs*) pripadaju skupini relativno novih čvrstih dozirnih oblika. Karakterizirane su brzim otapanjem ili raspadanjem u usnoj šupljini bez primjene vode. Prema Europskoj farmakopeji, ovi dozirni oblici opisani su kao neobložene tablete namijenjene oralnoj primjeni gdje se brzo raspršuju prije gutanja, također kao tablete koje se raspadaju u usnoj šupljini u roku od 3 minute bez primjene vode.¹ Njihova prva pojava na tržištu 1980.-ih ubrzo je dovela do toga da postanu korištene i izvan navedene ciljane populacije. Naime, uočen je neprestani porast potražnje za ovim dozirnim oblikom, a raste i broj lijekova na tržištu koji su dostupni u obliku raspadljivih tableta za usta.¹¹

Raspadljive tablete za usta smatraju se boljim rješenjem od konvencionalnih čvrstih oralnih dozirnih oblika koji stvaraju probleme pacijentima starije životne dobi, pedijatrijskim bolesnicima, teško bolesnim pacijentima vezanim uz krevet, pacijentima koji boluju od poremećaja disfagije, fagofobije i pnigofobije itd. Važnu ciljanu skupinu također čine i psihijatrijski pacijenti koji boluju od poremećaja shizofrenije i bipolarnosti, a interesna su

skupina u ovom istraživanju. Sklonost pacijenata prema ovakvoj vrsti dozirnog oblika, izrazito lako rukovanje, gutanje i učinkovito maskiranje okusa samo su neki od razloga koji su doveli do naglog porasta u popularnosti raspadljivih tableta za usta. Također, primijećeno je da ovakva formulacija lijeka pridonosi povećanju bioraspoloživosti slabo topljivih lijekova.¹¹

Tehnologije priprave raspadljivih tableta za usta obično su grupirane prema metodi koja se koristi za njihovo dobivanje. Neke od tih metoda su liofilizacija, lijevanje i komprimiranje kao najčešće korištena metoda. Postoje metode koje su usredotočene na jedinstvene metode granulacije, npr. sušenje raspršivanjem i zagrijavanje pepela. Druge su pak usredotočene na odabir specifičnih pomoćnih tvari (npr. u vodi netopljiva kalcijeva sol, kombinacija specifičnih sredstava za raspadanje ili šećera) ili na poseban tretman nakon komprimiranja (sublimacija, sinteriranje).¹²

Prilikom formuliranja i razvoja ovakvog dozirnog oblika moguće je naići na neke izazove:

- teško postizanje dovoljne mehaničke čvrstoće tablete;
- teško postizanje brzog raspadanja tablete;
- složen zadatak u odabiru polimera i njegovoj koncentraciji za oblaganje čestica lijeka;
- mogućnost zaostatka dijelova u ustima nakon gutanja tablete;
- pronalaženje načina za adekvatno maskiranje okusa gorkih djelatnih tvari.¹¹

Ukoliko proizvođač odluči registrirati raspadljivu tabletu za usta, potreban je dokaz bioekvivalencije s originalnim lijekom. Bioraspoloživost raspadljive tablete mora imati sličnu vrijednost nakon primjene iste doze pod istim eksperimentalnim uvjetima. Dokaz bioekvivalencije raspadljive tablete za usta i originalnog lijeka moguće je dobiti testovima otapanja na jednostavan način. Naime, testovi otapanja raspadljivih tableta za usta vrlo su slični onima u slučaju konvencionalnih tableta. Ukoliko se ne provodi maskiranje okusa raspadljivih tableta za usta, tada su identični. U Tablici 2. prikazane su neke komercijalno dostupne raspadljive tablete za usta.¹³

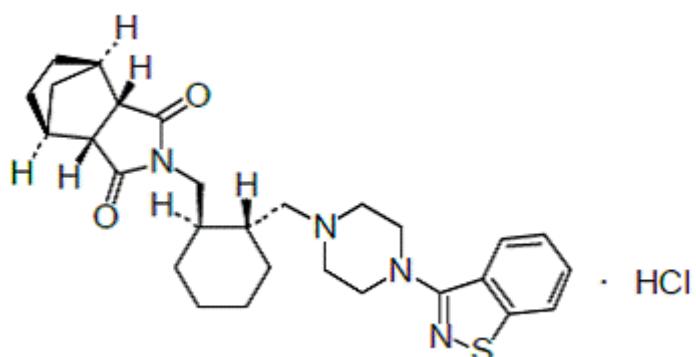
Tablica 2. Neke komercijalno dostupne raspadljive tablete za usta

Proizvod	Tvrтka/partner
Alavert™ Loratadine ODT	CIMA/Wyeth Consumer Health
Benadryl® Fastmelt™	Yamanouchi/Pfizer
Claritin® RediTabs®	R. P. Scherer/Schering-Plough
Tempra® FirsTabs	CIMA/Mead Johnson
Excedrin® QuickTabs™	Entypharm/BMS
Maxalt® MLT	R. P. Scherer/Merck
NuLev™	CIMA/Schwarz Pharma
Remeron® SolTabs™	CIMA/Organon
Triaminic® SoftChews®	CIMA/Novartis Consumer Health
Zofran ODT®	R. P. Scherer/Glaxo SmithKline
Zomig ZMT® and Rapimelt	CIMA/Astra Zeneca
Zyprexa® Zydis®	R. P. Scherer/Eli Lilly

4. METODIKA

4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka

Lurasidon-hidroklorid je atipični antipsihotik koji se koristi u liječenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja, a prema kemijskom sastavu spada u derivate tiazola. Njegovo dobivanje temelji se na reakciji lurasideona s jednim ekvivalentom klorovodične kiseline. Pripadnik je novije generacije antipsihotika sa svojstvima veće djelotvornosti i podnošljivosti od strane pacijenata, također i smanjene mogućnosti stvaranja ovisnosti.¹⁴ Niske je bioraspoloživosti (9-19 %), a karakterizira ga i visoko vezanje proteina (98 %). Pripada u klasu II Biofarmaceutskog sustava klasifikacije zbog svojstava niske topljivosti u vodenom mediju (topljivost u vodi jednaka $0,165 \text{ mg ml}^{-1}$) i visoke propusnosti ($\log P = 5,6$) kroz gastrointestinalni trakt čovjeka.¹⁵ Iako svojstvo visoke propusnosti omogućuje pravovremenu difuziju kroz crijevnu membranu čime lijek stiže do krvotoka, lurasideon-hidroklorid je praktički netopljiv u vodenom mediju. Niska topljivost za posljedicu ima izrazito spor početak djelovanja pa se u hitnim kliničkim situacijama ne daje pacijentima. Navedena ograničenja uvjetuju mnogo veće potrebne doze lijeka nego što je s farmakološkog stajališta potrebno, a kao posljedica mogu se pojaviti mnoge štetne nuspojave kod pacijenata.¹⁶

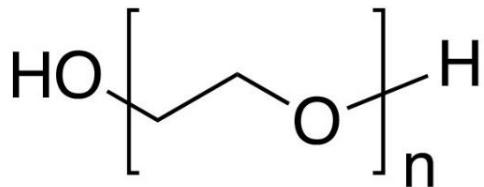


Slika 5. Prikaz strukturne formule lurasideon-hidroklorida

Niska topljivost lurasideon-hidroklorida, posljedično slaba apsorpcija i izrazito niska bioraspoloživost lijeka kao rezultat niske topljivosti poslužile su kao motivacija prilikom ovog istraživanja. Priprava čvrstih disperzija različitih omjera djelatne tvari i inertnog polimernog nosača potencijalno može utjecati na povećanje topljivosti i brzine oslobađanja djelatne tvari iz raspadljivih tableta za usta, konačnog dozirnog oblika.

4.2. Makromolekulna tvar – polimer

Poli(etilen-glikol) (PEG) 4000 je polimer nastao reakcijom etilen oksida u vodi. Nalazi se u obliku pločica bijele boje. Krut je i hidrofilan, polukristalnog faznog sastava, a karakterizira ga iznimno dobro svojstvo topljivosti. Naime, dobro je topljiv i u vodenom mediju i u organskim otapalima (aceton, benzen, alkoholi, glicerin i drugi). Često se primjenjuje kao pomoćna tvar u farmaceutskoj industriji, najčešće kao vezivo jer pospješuje vezanje čestica ljekovitih tvari i sredstava za dopunjavanje u veće aglomerate, odnosno granule. Također osigurava dobra mehanička svojstva i smanjuje mogućnost mrvljjenja tableta. U čvrstom je stanju pri sobnoj temperaturi. Broj 4000 označava srednju molekulsku vrijednost u daltonima. Jedna jedinica daltona odgovara 1 g mol^{-1} te označava broj ponavljajućih jedinica, odnosno duljinu polimernog lanca. Talište poli(etilen-glikola) varira između 53°C i 58°C , staklište mu je pri temperaturi od otprilike 62°C , a izraženo svojstvo topljivosti iznosi $50 \text{ g PEG}/100 \text{ g H}_2\text{O}$. Osim u farmaceutskoj industriji, koristi se i u drvnoj, metaloprerađivačkoj, keramičkoj i tekstilnoj industriji te brojnim drugima.¹⁷



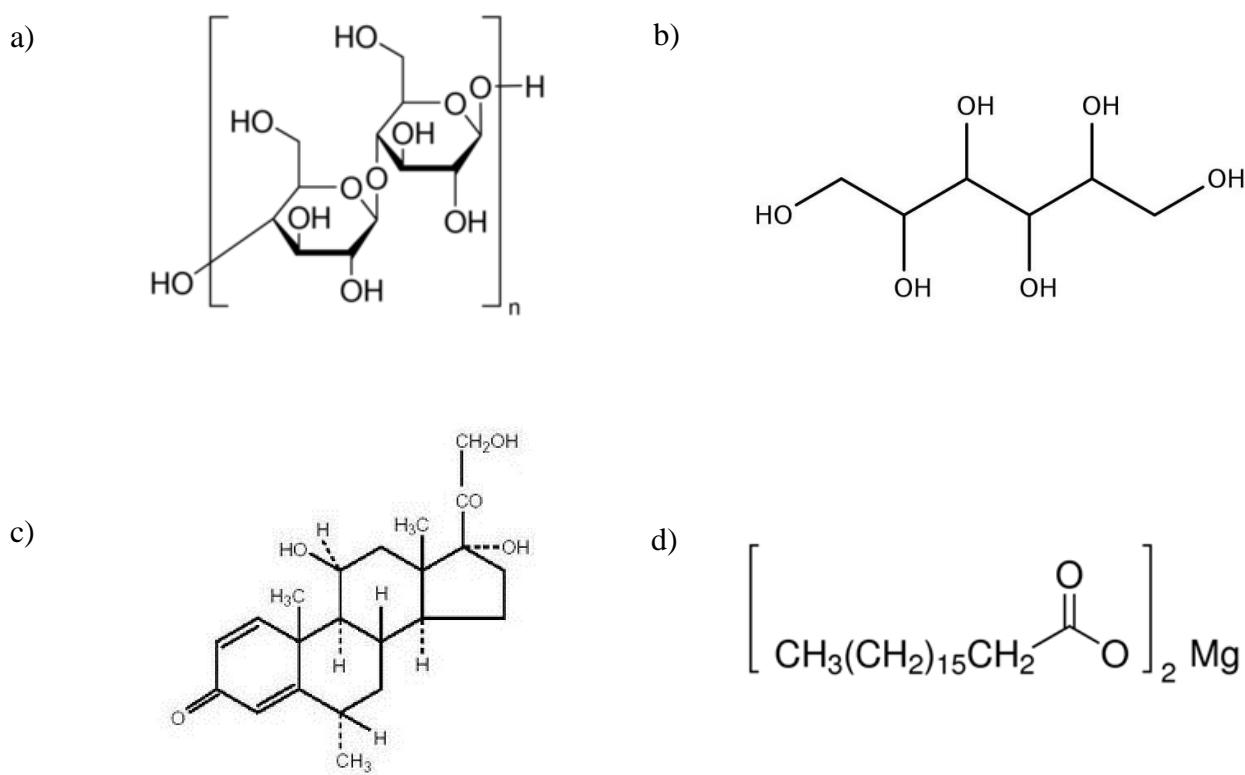
Slika 6. Prikaz strukturne formule poli(etilen-glikola)

4.3. Pomoćne tvari – ekscipijenti

Za pripravu raspadljivih tableta za usta koriste se sljedeće pomoćne tvari: mikrokristalna celuloza i manitol, natrij kroskarmeloza, poli(etilen-glikol) i magnezijev stearat.

Mikrokristalna celuloza je kristalni prah bez mirisa i okusa koji se u farmaceutskoj i prehrabrenoj industriji koristi kao sredstvo za povećanje mase. Uz mikrokristalnu celulozu, za povećanje voluminoznosti tablete koristi se i manitol, nehigroskopni, bijeli ili bezbojni kristalni prah. Manitol je šećerni alkohol te je prirodno sredstvo za zaslađivanje, protiv zgrudnjavanja i punilo u pripravcima. Također se koristi u farmaceutskoj i prehrabrenoj industriji. Natrij kroskarmeloza je prašak bijele do prljavobijele boje koji se koristi kao sredstvo za raspadanje.

Higroskopna je tvar, netopljiva u vodi, međutim u dodiru s vodom bubri 4-8 puta u odnosu na početni volumen te na taj način olakšava dezintegraciju tableta u dodiru s vodom, odnosno pospješuje raspadanje tablete. Posljedično se odvija ubrzano oslobađanje lijeka. Osim u pripravi čvrstih disperzija, poli(etilen-glikol) koristi se i kao vezivo prilikom priprave raspadljivih tableta za usta. Magnezijev stearat je prašak bijele boje koji se koristi kao mazivo sredstvo u kapsulama i tabletama radi sprječavanja neželenog lijepljenja mješavine za tabletiranje za elemente procesne jedinice.¹⁸

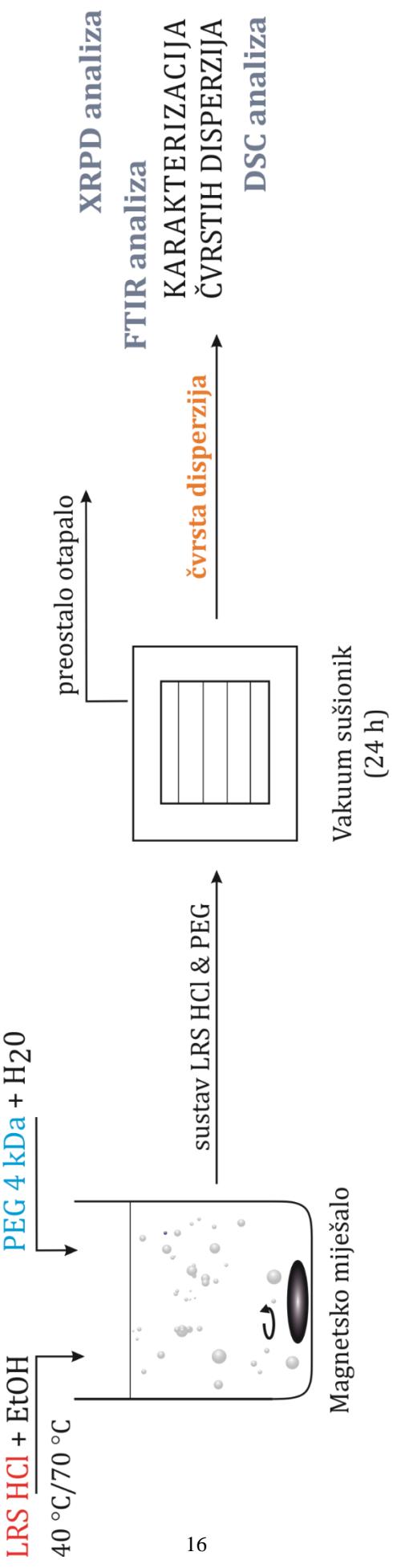


Slika 7. Pomoćne tvari:

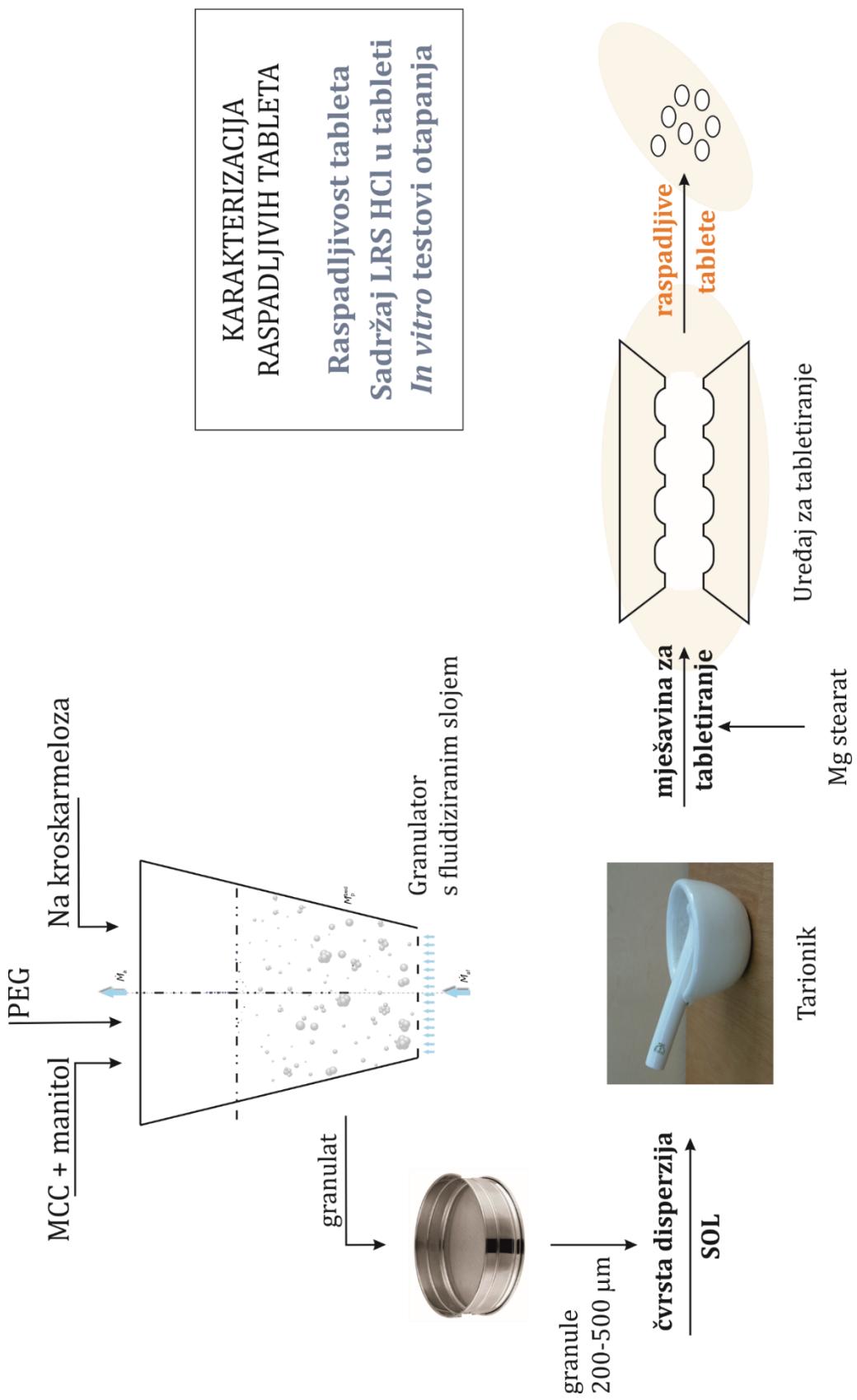
- a) mikrokristalna celuloza, b) manitol, c) natrij kroskarmeloza, d) magnezijev stearat

4.4. Provedba ispitivanja

Metodologija istraživanja prikazuje se Slikama 8. i 9. Istraživanje se provodi u dvije faze. Prva faza podrazumijeva pripravu i karakterizaciju čvrstih disperzija, dok druga faza podrazumijeva pripravu i karakterizaciju raspadljivih tableta za usta.



Slika 8. Shematski prikaz prve faze istraživanja



Slika 9. Shematski prikaz druge faze istraživanja

4.4.1. Priprava otopina

Prvi korak u provedbi ovog istraživanja je priprava otopina djelatne tvari (LRS HCl) i inertnog polimernog nosača (PEG 4000) u različitim omjerima. Djelatna tvar otapa se u etanolu, pogodnjem otapalu, budući da je praktički netopljiva u vodenom mediju. Polimerni nosač otapa se u demineraliziranoj vodi.

Pripravljene su otopine dva različita omjera LRS HCl i PEG 4000 i to 50:50 i 75:25. Priprava otopina započela je vaganjem određenih masa LRS HCl i PEG 4000. Odvagane mase djelatne tvari pomiješane su s određenim volumenom etanola, dok je polimerni nosač pomiješan s određenim volumenom destilirane vode. Obje otopine miješane su na magnetskim miješalicama kako bi se postigla što bolja homogenizacija otopina. Sustav LRS HCl – etanol prilikom miješanja zagrijavan je na 40 °C kako bi se djelatna tvar što brže otopila u tom pogodnom otapalu. U Tablici 3. su prikazani omjeri, mase i volumeni korišteni za pripremu navedenih otopina.

Tablica 3. Omjeri, mase i volumeni korišteni za pripravu otopina

Uzorak	Omjer LRS HCl : PEG 4000	m (LRS HCl), g	V (etanol), ml	m (PEG 4000), g	V (demi voda), ml
SOL 50	50 : 50	4,70	500	4,70	500
SOL 75	75 : 25	4,70	500	1,57	500

4.4.2. Postupak isparavanja otapala

Kao otapalo korištena je 50 %-tna vodena otopina etanola. Niska topljivost djelatne tvari u vodenom mediju razlog je korištenja etanola. Pripravljene otopine djelatne tvari i polimernog nosača zagrijane su na približno 80 °C (temperatura bliska vrelištu etanola) uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici. Otopine su pripravljene s različitim udjelima LRS HCl i PEG 4000 u svrhu ispitivanja utjecaja njihovog udjela na topljivost djelatne tvari. U ovakvim uvjetima odvijalo se isparavanje otapala kako bi se ono potpuno uklonilo. Time je dobiven čvrsti produkt, odnosno čvrste disperzije djelatne tvari u polimernom nosaču. Uzorci su sušeni u vakuum sušioniku u uvjetima niskog tlaka tijekom 24 sata kako bi se uklonilo preostalo otapalo, a potom su homogenizirani u tarioniku.

4.4.3. Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem

Dodatak pomoćnih tvari pripravljenim čvrstim disperzijama djelatne tvari i polimernog nosača nužan je kako bi se u konačnici dobio dozirni oblik boljih primjenskih svojstava. Granulat pomoćnih tvari pripravljen je korištenjem procesne tehnologije granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem. Korištene su sljedeće pomoćne tvari: manitol i mikrokristalna celuloza kao punilo, PEG 4000 kao vezivna tvar i natrij kroskarmeloza kao sredstvo za raspadanje.

Granulator s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Slika 10.) konusnog je oblika, a dio izrađen od pleksiglasa omogućuje vizualno praćenje fluidizacije i procesa okrupnjavanja čvrste tvari. U donjem dijelu granulatora nalazi se raspodjelna rešetka koja zadržava sloj čvrstog i omogućuje ulaz zraka (upuhuje se preko kompresora), a u gornjem dijelu nalazi se filter koji onemogućuje odlazak sitnih čestica izvan procesnog prostora. Vezivna tvar (PEG 4000) i tvari koje se nastoje okrupniti dodane su direktno u procesni prostor (*in situ* tehnika) unutar kojeg je korišteno temperaturno osjetilo za praćenje temperature. Potiče se stohastičko kretanje tvari pri protoku koji odgovara dobroj fluidizaciji. Dolazi do nastajanja kapljevitih premoštenja prilikom faznog prijelaza veziva iz čvrstog u kapljivo stanje, a navedeno je nužno za rast čestica. Slijedi hlađenje partikulskog sustava na temperaturu faznog prijelaza veziva iz kapljevitog stanja u čvrsto kako bi se omogućilo očvršćivanje kapljevitih premoštenja. Time nastaju postojane granule.

Dobivene postojane granule pomiješane su s prethodno dobivenim čvrstim disperzijama u tarioniku čime je navedena smjesa postala pogodna za proces tabletiranja.



Slika 10. Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt
(Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka)

Tablica 4. Količina pomoćnih tvari korištena za pripravu granulata

Tvar	m, g
Manitol	145,46
Mikrokristalna celuloza	36,36
Natrij kroskarmeloza	9,09
PEG 4000	9,09

4.4.4. Priprava mješavina za tabletiranje

Koristeći dobivene čvrste disperzije SOL 50 i SOL 75 te granulat pomoćnih tvari pripravljena je mješavina za tabletiranje sa ciljanim sadržajem djelatne tvari. Za pripravu mješavina za tabletiranje korišten je granulat pomoćnih tvari veličinskog razreda –200-500 µm u svrhu poboljšanja tecivosti mješavine. Magnezijev stearat dodaje se kako bi se spriječilo lijepljenje mješavine na žigove procesne jedinice za tabletiranje. U Tablici 5. prikazani su sastavi mješavina za tabletiranje.

Tablica 5. Sastavi mješavina za tabletiranje

Mješavina za tabletiranje	Tvar	m, g
SOL 50T	Čvrsta disperzija SOL 50	6,00
	Granulat pomoćnih tvari	24,00
	Magnezijev stearat	0,30
SOL 75T	Čvrsta disperzija SOL 75	4,45
	Granulat pomoćnih tvari	28,93
	Magnezijev stearat	0,29

4.4.5. Tabletiranje

Procesom tabletiranja pomoću tabletirke TDP-5T (Slika 11.) pripravljeni su konačni dozirni oblici, raspadljive tablete za usta. Ovaj uređaj pripada u skupinu ekscentričnih tabletirki te sadrži jedan par klipova za izradu tablete. Za tabletiranje korištena je okrugla matrica promjera 8 mm. Ciljana masa svake tablete je 200 mg.



Slika 11. Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T
(Zhejiang Wisely Machinery Co., Ruian, NR Kina)

4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija

4.5.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna pretražna kalorimetrija je metoda termičke analize. Takve metode koriste se kako bi se odredila fizikalna i kemijska svojstva ispitivanih tvari u ovisnosti o temperaturi (određivanje tališta, faznih i staklastih prijelaza, kristalizacije, transformacija, toplinskog kapaciteta, itd.). Koriste se u svrhu dopunske karakterizacije već poznatih uzorka. DSC metoda razvijena je 1960. godine (Watson, O'Niell) i jedna je od najčešće korištenih metoda termičke analize. Temelji se na usporedbi ispitivanog uzorka s inertnim referentnim materijalom, odnosno komparativnog je tipa. DSC instrumenti mogu raditi na temelju dva principa. Prvi princip odnosi se na mjerjenje toplinskog toka između uzorka i referentnog materijala do kojeg dolazi uslijed razlike njihovih temperatura. Drugi princip temelji se na mjerenu

kompenzacijiske snage, odnosno razlike u snazi grijajuća potrebnoj da bi se uzorak održao na istoj temperaturi kao i referentni materijal. Promjena entalpije tranzicije iskazuje se kao površina ispod DSC krivulje izračunata parcijalnom integracijom krivulje u intervalu efekta. Ovom metodom moguće je odrediti i toplinski kapacitet uzorka. Ta fizikalna veličina odnosi se na sposobnost materijala da pohrani toplinu, a definirana je omjerom količine topline u sustavu i promjene temperature sustava.¹⁹

U ovom istraživanju ispitana su toplinska svojstva dobivenih čvrstih disperzija pomoću diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822^e (Slika 12.). Približno 5 mg uzorka čvrstih disperzija SOL 50 i SOL 75 vagano je u aluminijске posudice s probušenim poklopcem. Mjerenja su provedena u struji dušika protoka $60 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$, brzinom zagrijavanja uzorka od $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, a uzorci su podvrgnuti jednom ciklusu zagrijavanja u temperaturnom rasponu od $0 \text{ }^\circ\text{C}$ do $360 \text{ }^\circ\text{C}$. Rezultati mjerenja su DSC termogrami koji prikazuju ovisnost signala proporcionalnog razlici dovedene topline između ispitivanog i referentnog uzorka o temperaturi i vremenu.

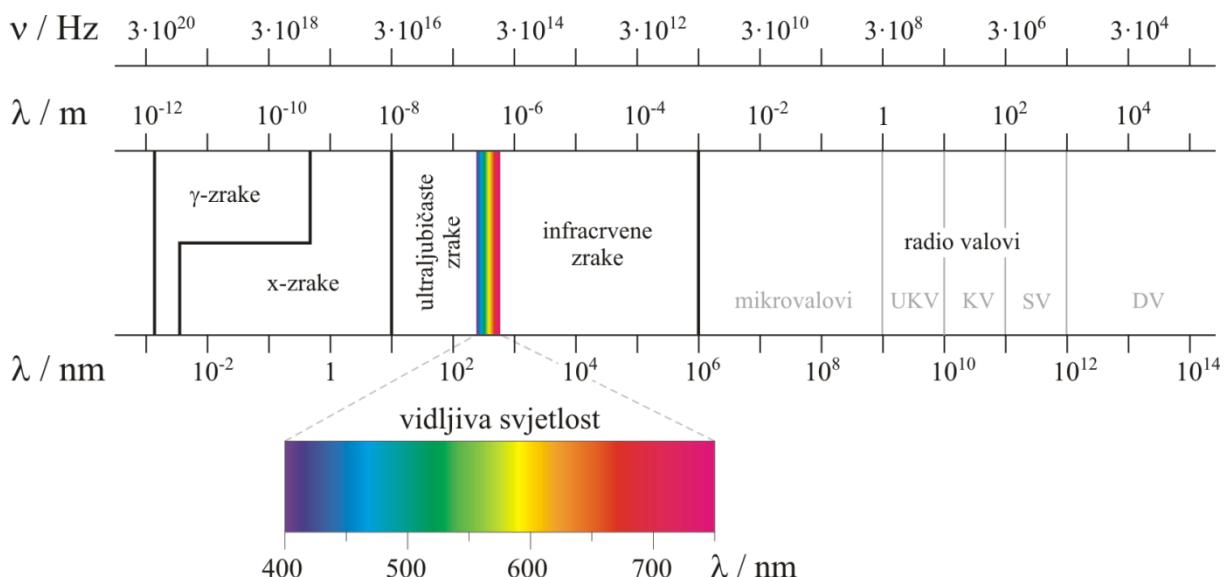


Slika 12. Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822^e
(Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Švicarska)

4.5.2. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija

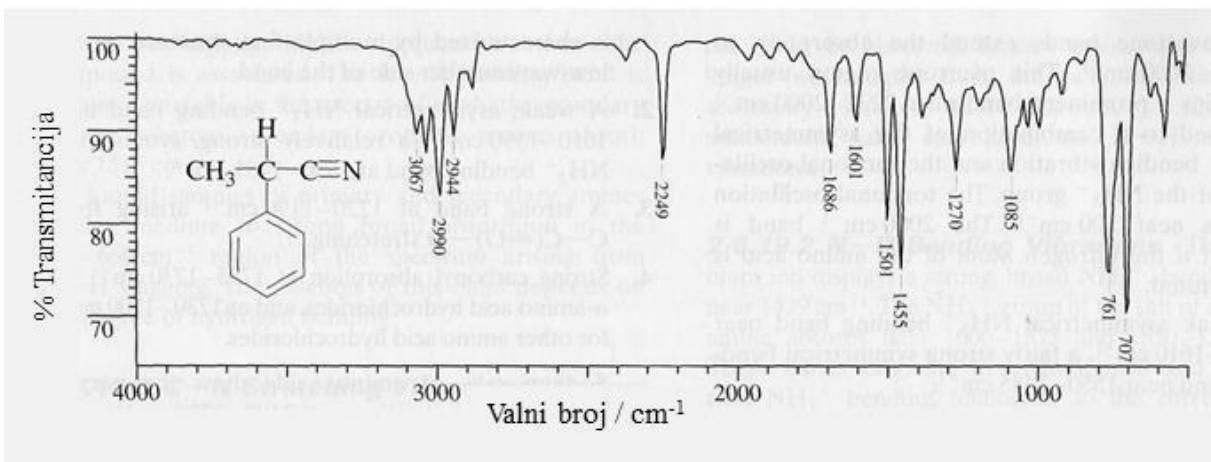
Infracrvena spektroskopija je instrumentalna metoda koja se koristi za detekciju, odnosno identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekulama. IR spektar je snimka apsorbiranog svjetla kao funkcija valne duljine, a apsorbira se samo svjetlo čija se frekvencija podudara s frekvencijom vibracija veze u molekulama. To znači da frekvencije radijacije i vibracije moraju biti iste da bi došlo do apsorpcije. Jačina veze, masa atoma u vezi (uz istu jakost veze) i vrsta vibracija su parametri koji određuju apsorpcijski položaj, a jačina veza se određuje iz energija disocijacije molekule promatrane molekule. Postoje dvije vrste vibracija, a to su rastezanje (*stretching*) kojemu odgovaraju veće vrijednosti valnog broja i svijanje (*bending*) kojemu odgovaraju manje vrijednosti valnog broja. Dobiveni infracrveni spektar prikazuje

karakteristične vrpce funkcionalnih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva. Na osi apscisa uvijek je valni broj (cm^{-1}), a na osi ordinata apsorbancija ili transmitancija (%). Iz podataka o valnom broju na kojima se pojavljuju određene vrpce pri definiranim područjima infracrvenog spektra se definira tip molekule i vrsta veze koja postoji u promatranoj molekuli. Tako se nepoznata molekula može svrstati u određenu skupinu molekula prema posjedovanju karakterističnih veza ili skupina. Međutim, navedenim se načinom ne može donijeti zaključak o kompletnoj strukturi ispitivane molekule.²⁰



Slika 13. Prikaz spektra elektromagnetskog zračenja

Korištenjem Fourier-transformiranih spektrometara mjerene svih frekvencija se odvija istovremeno i dobiveni interferogram se obrađuje pomoću računala kako bi se dobilo traženo frekventno područje. FTIR se može koristiti i za površinsku karakterizaciju, pogotovo za poluvodičke materijale. Koriste se valne duljine od 850 do 1300 nm, a razlučivanje površinskih defekata je oko $1 \mu\text{m}$.²⁰



Slika 14. Općeniti prikaz infracrvenog spektra

FTIR spektroskopija je korištena kako bi se potvrdile potencijalne interakcije između djelatne tvari i polimernog nosača. U tom slučaju, pomak apsorpcijskih vrpcu specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji trebao bi biti vidljiv. FTIR spektri čistih komponenti i realnih uzoraka snimljeni su pomoću FTIR spektrofotometra Vertex 70 s platinastim detektorom u rasponu valnih brojeva od 500 do 4500 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 (XRPD) je metoda koja podrazumijeva usmjeravanje zrake karakterističnog rendgenskog zračenja na ravnu površinu fino usitnjenog materijala smještenog u nosač uzorka. Intenzitet rendgenskog zračenja koje se difraktira s uzorka mjeri se u ovisnosti o difrakcijskom kutu. Korištenjem ove analize dobivaju se podatci koji pružaju informacije o strukturi materijala od kojih je uzorak sastavljen. Kvalitativna analiza predstavlja najjednostavniju primjenu rendgenske difrakcije u svrhu identifikacije kristalnih faza. Može se provesti ukoliko postupak nije jednostavan. Ostale svrhe korištenja metode su pri određivanju parametara elementarne čelije kristala, stupnja kristaliničnosti uzorka, veličine kristalita ili detekcije naprezanja u strukturi.²¹

Korištenjem rendgenske difrakcijske analize praha u ovom istraživanju moguće je pouzdano ustanoviti u kojem je obliku djelatna tvar u čvrstoj disperziji prisutna, u kristalnom ili amorfnom, te koji polimorfni oblik posjeduje. Kao rezultat analize dobivaju se difraktogrami koji pokazuju karakteristične pikove specifične za svaki kristalni oblik te tvari. Kod amorfnih tvari karakteristični pikovi izostaju, a ukoliko je udio kristalnih tvari manji od 5 %, nije moguće pouzdano ih detektirati. Rendgenska difrakcijska analiza praha provedena je na uređaju Shimadzu XRD-6000 (Slika 16.). Osnovni dijelovi uređaja su visokonaponski generator, široko-fokusna rendgenska cijev s Cu-K_α zračenjem i Ni filtrom, okomiti goniometar visoke preciznosti, grafitni monokromator, scintilacijski detektor te računalo sa sistemskim softverom.



Slika 16. Fotografija uređaja za rendgensku difrakcijsku analizu praha XRD-6300 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

4.6. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta

4.6.1. Ujednačenost masa

Ciljana masa svake tablete je 200 mg, stoga je potrebno provjeriti ujednačenost masa pripravljenih tableta. Ujednačenost masa određuje se vaganjem na uzorku od 10 nasumično odabranih tableta. Vaganje je provedeno na analitičkoj vagi KERN ALJ 220-4NM (Slika 17.).



Slika 17. Fotografija analitičke vase KERN ALJ 220-4NM
(KERN, Balingen, SR Njemačka)

4.6.2. Tvrdoća tableta

Tvrdoća tablete je njezina sposobnost da zadrži integritet nakon komprimiranja, a ispituje se laboratorijskom metodom kojom se mjeri točka loma tablete. Ispitivanje se provodi kao uvjet u kontroli kvalitete, ali i kako bi se adekvatno vodio razvoj proizvoda. Kod čvrstih dozirnih oblika predstavlja izuzetno važan aspekt proizvodnje. Provedbom ispitivanja moguće je osigurati dovoljnu tvrdoću tableta koje trebaju podnijeti određena mehanička naprezanja za vrijeme pakiranja, skladištenja, isporuke i u konačnici rukovanja. Tvrdoća tablete ovisi o veličini granulata, raspodjeli veličina zrna i gustoći granulata, obliku i veličini tablete, pritisku tijekom komprimiranja i o prostoru između žigova.²²

Konačni dozirni oblik u ovom istraživanju, raspadljiva tableta za usta, mora imati dovoljno visoku tvrdoću kako bi mogla podnijeti mehanička naprezanja. Također, njezina poroznost treba biti dovoljno visoka kako bi se omogućilo zadovoljavanje uvjeta brze raspadljivosti. Tablete niske tvrdoće izrazito su lomljive, a samim time i neprikladne za pakiranje. Budući da su poroznost i tvrdoća obrnuto proporcionalne, ostaje izazov osigurati visoku mehaničku čvrstoću uz dovoljnu poroznost kako bi se omogućilo brzo raspadanje tablete. Mjerenje se provodi na 10 tableta koje se stavljaju u ležište između dva dijela uređaja

(Slika 18.). Mjeri se sila potrebna za slamanje tablete. Tableta uvijek mora imati istu orijentaciju na ležištu. Potom se računa prosječna vrijednost sila potrebnih za lomljenje tablete, a izražava se u njutnima (N). Ispitivanja su provedena u tvrtci Dechra Pharmaceuticals.²²



Slika 18. Fotografija uređaja za mjerjenje tvrdoće tableta

4.6.3. Raspadljivost tableta

Ispitivanjem raspadljivosti tableta dobiva se informacija o tome raspadaju li se one u potpunosti unutar propisanog vremena pri definiranim uvjetima i u definiranom tekućem mediju. Da bi prema Europskoj farmakopeji dozirni oblik zadovoljio kriterije raspadljive tablete za usta, potrebno je ostvariti raspadanje u usnoj šupljini bez primjene vode unutar 3 minute.

Ispitivanje se provodi metodom definiranom Europskom farmakopejom (Ph. Eur. 2.9.1., metoda A), a detektira se vrijeme potrebno za potpuno raspadanje tablete. Uređaj za ispitivanje raspadljivosti Erweka ZT 322 (Slika 19.) sastoji se od 6 otvorenih kiveta napunjenih odgovarajućom kapljevinom (demineralizirana voda ili 0,1 M HCl), a temperatura kapljevine održava se na 37 ± 2 °C što odgovara temperaturi tijela. U svaku kivetu dodaje se tableta te se unutar kivete podiže i spušta pomoću mreže pri konstantnoj brzini u 29-32 ciklusa po minuti, pri čemu jednom ciklusu odgovara jedno dizanje i spuštanje. Košara s kivetama kreće se vertikalno duž svoje osi uz naizmjenično uranjanje i izranjanje iz tekućine za otapanje, a vrh košare ne smije ostati potopljen niti u jednom trenutku. Konačno vrijeme raspadanja tableta bilježi se u trenutku kada je svih 6 tableta raspadnuto, odnosno kada nema vidljivih ostataka ili su oni u obliku mekane mase bez opipljive tvrde jezgre. Ukoliko ne dođe do potpunog

raspadanja jedne ili dviju tableteta, potrebno je ponoviti analizu na dodatnih 12 dozirnih oblika. Uzorak se smatra odgovarajućim ukoliko se raspadne najmanje 16 od ukupno 18 analiziranih dozirnih oblika.²³



Slika 19. Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableteta ZT 322
(Erweka GmbH, Langen, SR Njemačka)

4.6.4. Sadržaj djelatne tvari u tabletama

Ciljni sadržaj djelatne tvari u svakoj tableteti je 20 mg (odnosno 10 % od ukupne mase tablete) što odgovara najmanjoj dozi lijeka u komercijalnom dozirnom obliku *Latuda®*. Sadržaj djelatne tvari u pripravljenim tabletama određuje se UV/Vis spektrofotometrijom na uzorku od 10 tableteta pomoću uređaja Shimadzu UV-1280 (Slika 20.). Tako se dobiva informacija o tome sadrži li tableta ciljanih 20 mg djelatne tvari čija koncentracija u vremenu $t = 0$ odgovara srednjem sadržaju djelatne tvari na uzorku od 10 tableteta. Lurasidon-hidroklorid pokazuje dva karakteristična apsorpcijska maksimuma u ovom području i to pri valnim duljinama od 230 i 314 nm. Budući da je osjetljivost metode veća pri $\lambda = 230,0$ nm, pri toj valnoj duljini provedena su sva spektrofotometrijska mjerena u ovom istraživanju.

U spektrofotometrijskim mjeranjima veliku važnost imaju energije koje pobuđuju molekulu iz osnovnog u pobuđeno stanje, odnosno koje izazivaju elektronske prijelaze. Područja mjeranja UV/Vis spektrofotometa su obično u rasponu od 200 do 380 nm za ultraljubičasti dio spektra i u rasponu od 380 do 780 nm za vidljivi dio spektra. Prolaskom

elektromagnetskog zračenja kroz otopinu ispitivane molekule dio zračenja se apsorbira, a spektrofotometar mjeri neapsorbirano ili propušteno zračenje.²⁴

Iz standardne otopine LRS HCl razrjeđivanjem su pripravljene radne standardne otopine (koncentracija djelatnih tvari: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 i 50 ppm). Pomoću njih izrađen je umjerni pravac na temelju kojeg je određena koncentracija djelatne tvari u pripravljenim uzorcima. Tablete koje sadrže ekvivalent 20 mg djelatne tvari stavljene su u odmjerne tikvice volumena 50 ml koje su do oznake dopunjene metanolom. Potpuno otapanje čestica djelatne tvari osigurano je stavljanjem uzoraka u ultrazvučnu kupelj, a potom su uzorci filtrirani pomoću PTFE membranskih filtera promjera pora 0,45 µm te su razrijeđeni. Mjerenja su provedena u triplikatima, a pomoću umjernog pravca određene su stvarne koncentracije djelatne tvari u tabletama. Odstupanje od ciljanog sadržaja djelatne tvari izraženo je kao standardna devijacija.



Slika 20. UV/Vis-spektrofotometar Shimadzu UV-1280
(Shimadzu, Kyoto, Japan)

4.6.5. Profil oslobađanja djelatne tvari iz tableta

Ispitivanje oslobađanja djelatne tvari iz pripravljenih tableta (*drug release*) neizostavan je korak u kontroli kvalitete oralnih dozirnih oblika. Profil oslobađanja (*release profile*) prikazuje se promjenom koncentracije otopljene djelatne tvari s vremenom ($c = f(t)$). Ispitivanje se provodi *in vitro* (u laboratorijskim uvjetima) pomoću uređaja Dissolution tester RC-6D (Slika 21.). Korištena je metoda *USP Apparatus II Paddle*, odnosno medij je citratno-fosfatni McIlvaneov pufer (900 ml, pH = 3,8) pri temperaturi od 37,0 °C i brzini okretaja lopatastog miješala od 50 min⁻¹. Pufer je pripremljen od 645 ml 0,1 M limunske kiseline i 355 ml 0,2 M otopine dinatrijevog hidrogenfosfata. Uzorkovanje se provodi u točno određenim vremenima: 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 minuta. Uzorci se filtriraju korištenjem PTFE membranskih filtera promjera pora 0,45 µm. Potom se UV/Vis spektrofotometrijom određuju koncentracije lurasidon-hidroklorida u dobivenim uzorcima, a iz dobivenih vrijednosti

apsorbancije računaju se koncentracije djelatne tvari u 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 oslobađanja djelatne tvari iz tableta

Kada se razvije novi čvrsti oralni dozirni oblik, veliku važnost treba posvetiti proučavanju otapanja lijeka i oslobađanju djelatne tvari kao temeljnim parametrima farmaceutskih dozirnih oblika. Kvantitativna analiza dobivenih vrijednosti jednostavnija je ukoliko se za opis postupka koristi matematičko modeliranje. Naime, matematičkim formulama moguće je izraziti rezultate otapanja i oslobađanja djelatne tvari u funkciji nekih karakteristika dozirnog oblika. Razvoj matematičkih modela zahtijeva razumijevanje svih pojava koje utječu na kinetiku oslobađanja djelatne tvari, a veoma su važne za optimizaciju formulacije lijeka. Osim u inženjerstvu i tehnologiji, matematičko modeliranje koristi se u različitim disciplinama poput medicine, biologije, genetike, psihologije i ekonomije.^{25, 26}

Profesor Takeru Higuchi smatra se ocem matematičkog modeliranja isporuke lijekova. Objavom svoje poznate jednadžbe 1961. godine omogućio je iznenađujuće jednostavan opis oslobađanja djelatne tvari iz dozirnih oblika kinetičkim modelom. Od tada, predloženi su brojni modeli za matematički opis oslobađanja djelatne tvari, uključujući empirijske, poluempirijske i mehanističke modele. Empirijski i poluempirijski modeli deskriptivnog su karaktera te nisu

zasnovani na stvarnim fizikalnim, kemijskim i/ili biološkim pojavama. Iz tog razloga, uvid u temeljne mehanizme oslobađanja djelatne tvari vrlo je ograničen ili ga je čak nemoguće steći. Poluempirijskim modelima moguće je u određenim situacijama i pod određenim uvjetima realistično prikazati mehanizam oslobađanja djelatne tvari. Za razliku od ovih modela, mehanistički modeli temelje se na stvarnim pojavama, primjerice difuziji, otapanju, bubrežnju, eroziji itd. Njima je moguće odrediti specifične parametre sustava koji mogu pružiti bolji uvid u temeljne mehanizme oslobađanja djelatne tvari. Prilikom razvoja proizvoda omogućuju kvantitativno predviđanje učinaka parametara formulacije i obrade na rezultirajuću kinetiku oslobađanja djelatne tvari. Iz tog razloga moguće je predvidjeti potrebni sastav, veličinu, oblik i postupak pripreme novog dozirnog oblika kako bi imao željena svojstva.²⁷ Ovisno o potrebama korisnika, moguće je prilagoditi oslobađanje djelatne tvari iz dozirnog oblika. Tako postoje dozirni oblici s brzim oslobađanjem djelatne tvari, kontinuiranim oslobađanjem tijekom duljeg vremenskog perioda te oni kod kojih se djelatna tvar oslobađa s odgodom.²⁸

Matematičko modeliranje omogućuje:

- predviđanje ovisnosti koncentracije otopljene djelatne tvari s vremenom, odnosno stvarnog koncentracijskog profila $c = f(t)$ za odabrane uvjete;
- kvantificiranje kinetike oslobađanja djelatne tvari iz dozirnog oblika;
- utvrđivanje dominirajućeg mehanizma oslobađanja djelatne tvari iz testiranog dozirnog oblika;
- kvantificiranje utjecaja svojstava ulaznih struja materijala i procesnih varijabli na profil oslobađanja djelatne tvari;
- optimizaciju i kontrolu oslobađanja djelatne tvari.²⁸

Najčešće korišteni matematički modeli za predviđanje količine oslobođene djelatne tvari iz dozirnog oblika u funkciji vremena prikazani su u Tablici 6. Matematički modeli opisani su funkcijском ovisnošću $M = f(t)$.

Tablica 6. Najčešće korišteni matematički modeli u opisu oslobođanja djelatne tvari

Naziv modela	Matematički zapis modela	Parametri modela	Vrsta modela
Model nultog reda	$M_t = M_0 + K_0 t$	$K_0, \% \text{ min}^{-1}$	empirijski
Model prvog reda	$\ln M_t = \ln M_0 + K_1 t$	$K_1, \% \text{ min}^{-1}$	empirijski
Higuchi model	$M_t = M_0 + K_H t^{1/2}$	$K_H, \% \text{ min}^{-0,5}$	empirijski
Weibull model	$M_t/M_\infty = 1 - \exp\left[\frac{-(t^\beta)}{\alpha}\right]$	$\alpha, -$ $\beta, -$	empirijski
Korsmeyer-Peppas model	$M_t/M_\infty = M_0/M_\infty + K_{KP} t^n$	$K_{KP}, \% \text{ min}^{-n}$ $n, -$	poluempirijski
Peppas-Sahlin model	$M_t/M_\infty = K_1 t^m + K_2 t^{2m}$	$K_1, \% \text{ min}^{-m}$ $K_2, \% \text{ min}^{-2m}$ $m, -$	poluempirijski

Dozirni oblici kod kojih se želi postići produženi farmakološki učinak u idealnom slučaju slijede kinetiku nultog reda, odnosno oslobođaju jednaku količinu djelatne tvari kroz vrijeme. U slučaju kinetike prvog reda, sadržane varijable su konstanta brzine oslobođanja djelatne tvari i količina oslobođene djelatne tvari u vremenu nula i vremenu t , dok se količina oslobođene djelatne tvari smanjuje s vremenom. Higuchijev model prvi je matematički model koji opisuje oslobođanje djelatne tvari procesom difuzije koja prati Fickov zakon. Weibullov model može biti koristan prilikom uspoređivanja profila oslobođanja djelatne tvari, međutim empirijski je model te nije temeljen na kinetičkim osnovama. Zbog nedostatka kinetičkih parametara upotreba mu je ograničena prilikom uspostavljanja *in vivo/in vitro* odnosa te je iz tog razloga često izložen kritikama.²⁸

Ukoliko mehanizam oslobođanja djelatne tvari nije u potpunosti poznat ili je oslobođanje djelatne tvari temeljeno na više mehanizama, koristi se Korsmeyer-Peppas model. Iznos eksponenta n iz jednadžbe koja opisuje model može ukazati na to koji je mehanizam dominantan pri oslobođanju djelatne tvari iz dozirnog oblika. U slučaju Peppas-Sahlin modela

kinetika oslobađanja djelatne tvari posljedica je dvaju mehanizama: difuzijskog i relaksacijskog. Ovi modeli pripadaju poluempirijskim modelima.²⁸

Ukoliko se uspoređuju ili odabiru kinetički modeli s različitim brojem parametara, a dobro opisuju oslobađanje djelatne tvari iz dozirnog oblika, važno je uzeti u obzir nekoliko kriterija:

- inicijalni početni uvjet – koncentracija oslobođene tvari u vremenu nula jednaka je nuli;
- odabir mehanističkog kinetičkog modela koji daje mogućnost opisa mehanizma oslobađanja djelatne tvari budući da parametri takvog modela imaju fizikalni, kemijski i/ili biološki smisao;
- prilagodena vrijednost srednjeg kvadratnog odstupanja, R_p^2 koja se računa prema izrazu (1):

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

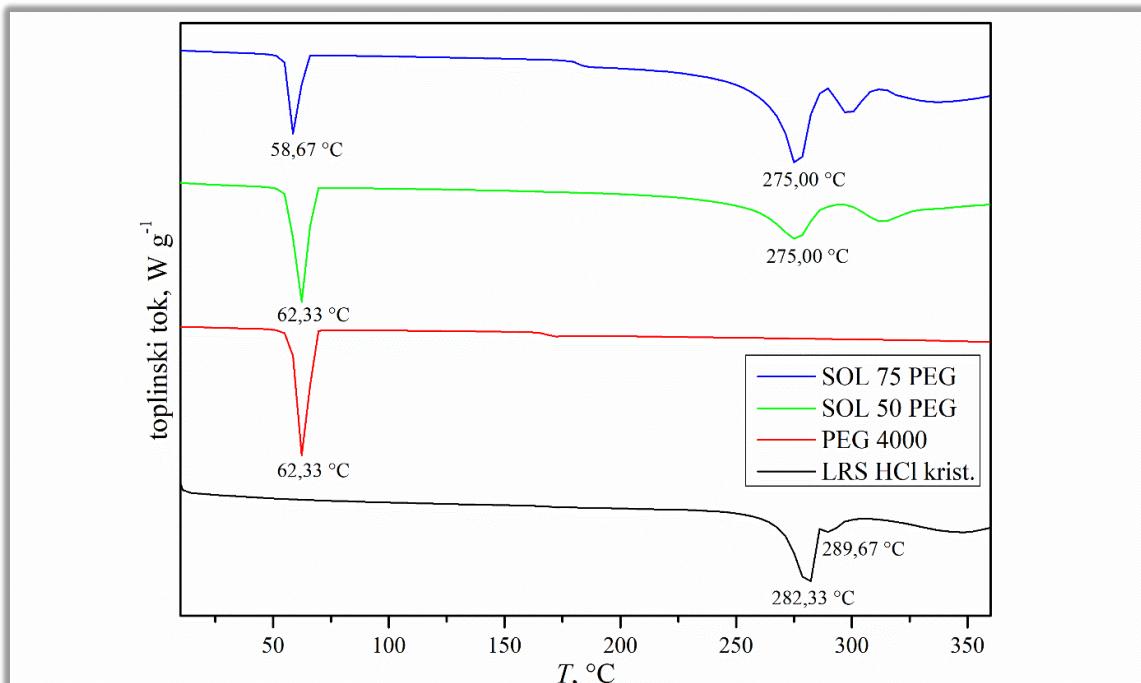
gdje je n broj eksperimentalnih podataka, a p broj parametara modela.²⁸

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 kristalnog lurasidon-hidroklorida, polukristalnog poli(etilen-glikola) i čvrstih disperzija pripravljenih metodom isparavanja otapala s različitim omjerima LRS HCl i PEG 4000 (50:50, 75:25). Prikazuju se DSC termogrami svih uzoraka dobiveni u prvom ciklusu zagrijavanja (Slika 22.).

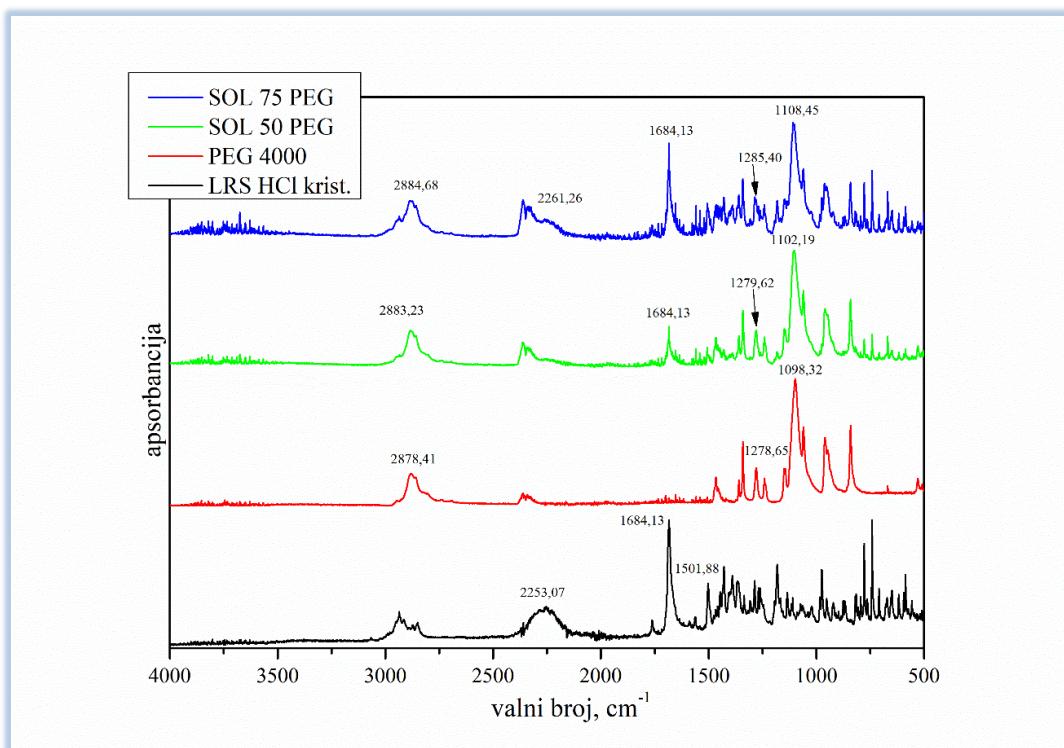


Slika 22. DSC termogrami (prvi ciklus zagrijavanja) ishodnog lurasidon-hidroklorida, poli(etilen-glikola) i čvrstih disperzija s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača

Iz priloženog termograma ishodnog LRS HCl može se uočiti endotermni prijelaz od približno 280 °C do približno 300 °C s minimumima pri 282,33 °C i 289,67 °C koji odgovaraju taljenju LRS HCl. Širok endotermni prijelaz iznad 300 °C posljedica je njegove toplinske razgradnje. Endotermni prijelaz taljenja poli(etilen-glikola) s minimumom pri 62,33 °C u skladu je s literaturnim navodima. Temperatura taljenja djelatne tvari u čvrstim disperzijama ne pokazuje značajan pomak u odnosu na ishodnu djelatnu tvar. Također, ne dolazi ni do promjene toplinske stabilnosti LRS HCl u čvrstim disperzijama budući da u ovom slučaju toplinski degradira na temperaturama od 300 °C do 350 °C. To je istovjetno toplinskom ponašanju čistog LRS HCl što dovodi do zaključka da djelatna tvar nije otopljena u rastaljenom polimeru uslijed provedbe mjerena.

5.1.2. Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR i XRPD analiza

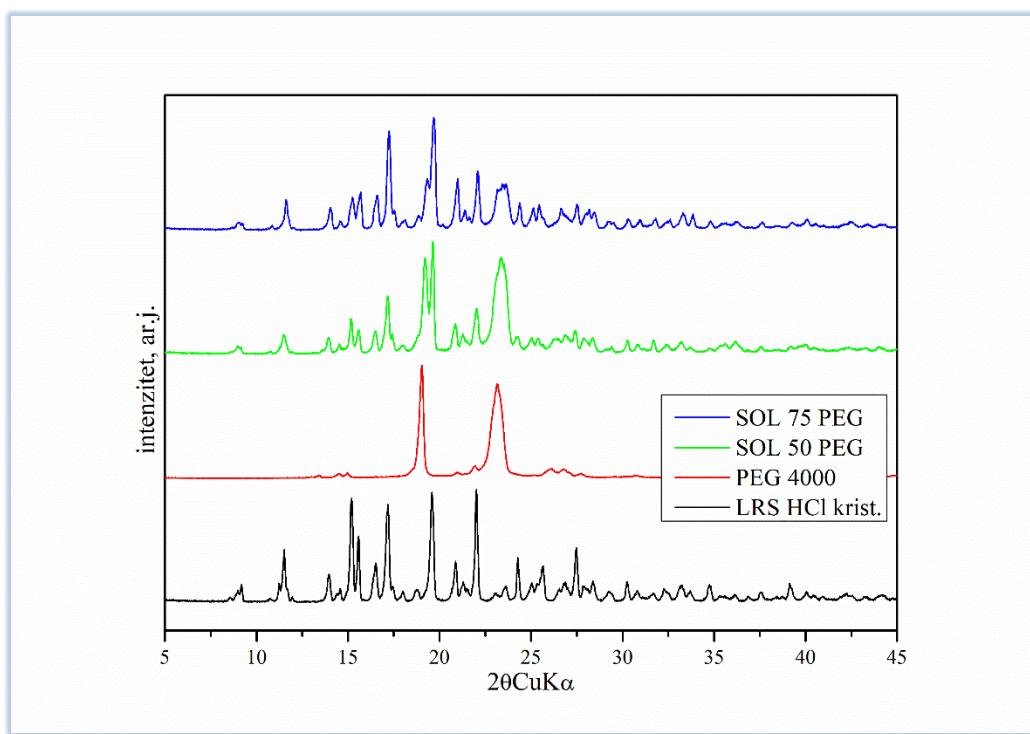
Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija korištena je kako bi se detektirale potencijalne interakcije između djelatne tvari i polimera. Postojanje interakcija očituje se kao pomak apsorpcijskih vrpcih specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji. Na Slici 23. prikazani su FTIR spektri čiste djelatne tvari i polimera, kao i pripravljenih čvrstih disperzija.



Slika 23. FTIR spektri ishodnog lurasidon-hidroklorida, poli(etilen-glikola) i čvrstih disperzija s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača

Na Slici 23. prikazuju se karakteristične apsorpcijske vrpcce rastezanja i svijanja veza u funkcionalnim skupinama prisutnima u čistim komponentama i disperzijama. FTIR spektar ishodnog lurasidon-hidroklorida pokazuje karakteristične apsorpcijske vrpcce na $1684,13\text{ cm}^{-1}$ (C=O rastezanje karbonilne skupine unutar amidne veze), $1501,88\text{ cm}^{-1}$ (C=C rastezanje u aromatskom prstenu) te $2253,07\text{ cm}^{-1}$ (N^+-H rastezanje). Iz FTIR spektra ishodnog poli(etilen-glikola) očitavaju se karakteristične apsorpcijske vrpcce na $2878,41\text{ cm}^{-1}$ (rastezanje C-H veze unutar O-CH_2 skupine), $1278,65\text{ cm}^{-1}$ (C-O rastezanje u ravnini $-\text{OH}$ skupine) te $1098,32\text{ cm}^{-1}$ (C-O-C rastezanje).

Iz FTIR spektara svih pripravljenih čvrstih disperzija očituje se apsorpcijski maksimum na $1684,13\text{ cm}^{-1}$, dakle na istom valnom broju kao i u čistoj djelatnoj tvari. Taj maksimum odgovara i svojstven je karbonilnoj skupini lurasidon-hidroklorida (Slika 5.) koja može potencijalno sudjelovati u međumolekulsкоj interakciji vodikovom vezom s $-\text{OH}$ skupinom polimera (Slika 6.). Navedeno ukazuje da nije došlo do promjene u jačini vibracija rastezanja karbonilne skupine, odnosno FTIR analizom ne detektira se pomak u valnoj duljini karakteristične apsorpcijske vrpce što bi potencijalno moglo ukazati na uspostavu vodikovih interakcija između karbonilne skupine lurasidon-hidroklorida i hidroksilne skupine polimera. Porastom udjela LRS HCl u čvrstim disperzijama s poli(etilen-glikolom) uočava se pomak apsorpcijskog maksimuma karakterističnog za C-O-C rastezanje ($1098,32\text{ cm}^{-1}$) prema većim vrijednostima valnih brojeva ($1102,19\text{ cm}^{-1}$ za SOL 50 PEG, $1108,45\text{ cm}^{-1}$ za SOL 75 PEG). Dodatno, detektira se pomak apsorpcijskog maksimuma svojstvenog C-O rastezanju u ravnini $-\text{OH}$ skupine ($1278,65\text{ cm}^{-1}$) također prema većim vrijednostima valnih brojeva ($1278,65\text{ cm}^{-1}$ za SOL 50 PEG te $1285,40\text{ cm}^{-1}$ za SOL 75 PEG). Navedeni pomaci u vrijednostima valnih brojeva vjerojatno su posljedica različitih (*gauche*) konformacija polimerne molekule poli(etilen-glikola).²⁹



Slika 24. Difraktogrami ishodnog lurasidon-hidroklorida, poli(etilen-glikola) i čvrstih disperzija s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača

Na difraktogramima dobivenim rendgenskom difrakcijskom analizom praha pojavljuju se oštri difrakcijski maksimumi LRS HCl pri vrijednostima kuta difrakcije (2Θ) od $15,20^\circ$, $17,18^\circ$, $19,58^\circ$ i $22,00^\circ$ (Slika 24.). Navedeni maksimumi mogu se detektirati i na difraktogramima pripravljenih čvrstih disperzija čime je potvrđena prisutnost kristaliničnog oblika LRS HCl u disperzijama. Također, uočavaju se i difrakcijski maksimumi poli(etilen-glikola) pri $19,10^\circ$ i $23,10^\circ$. Navedeno ukazuje na to da pripravom čvrstih disperzija djelatne tvari i polimera nije ostvarena promjena njihovog faznog sastava.

5.2. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta

5.2.1. Ujednačenost masa

Prvi korak u karakterizaciji pripravljenih raspadljivih tableta za usta je određivanje ujednačenosti njihovih masa. U Tablici 7. prikazane su vrijednosti masa 10 nasumično odabranih tableta, srednje vrijednosti masa te standardne devijacije s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti mase.

Tablica 7. Ujednačenost masa ispitivanih raspadljivih tableta

Raspadljiva tablet SOL 50 PEG		Raspadljiva tablet SOL 75 PEG	
Uzorak	m , mg	Uzorak	m , mg
1	204,1	1	199,3
2	199,3	2	196,6
3	201,5	3	203,2
4	203,4	4	193,8
5	201,9	5	197,4
6	201,6	6	194,2
7	202,0	7	206,3
8	196,8	8	194,7
9	202,1	9	194,3
10	197,8	10	205,3
Srednja vrijednost, N	201,1	Srednja vrijednost, N	198,5
Standardna devijacija, N	2,35	Standardna devijacija, N	4,80

Bolja ujednačenost masa postignuta je u slučaju raspadljivih tableta SOL 50 PEG, međutim vrijednost mase svake ispitane tablete bliska je ciljanoj vrijednosti od 200 mg. Srednja vrijednost masa tableta SOL 50 PEG iznosi $201,1 \pm 2,35$ mg, a u slučaju tableta SOL 75 PEG iznosi $198,5 \pm 4,80$ mg. Granulirani uzorci ravnomjerno pune matricu uređaja za tabletiranje zbog svojstava izvrsne tecivosti i jednolike raspodjele veličina čestica u čitavom volumenu mješavine za tabletiranje.

5.2.2. Testovi tvrdoće

Test tvrdoće proveden je na uzorku od 10 raspadljivih tableta SOL 50 PEG te 10 raspadljivih tableta SOL 75 PEG, a dobivene vrijednosti prikazane su u Tablici 8.

Tablica 8. Tvrdoće ispitivanih raspadljivih tableta

Raspadljiva tableta SOL 50 PEG		Raspadljiva tableta SOL 75 PEG	
Uzorak	Tvrdoća, N	Uzorak	Tvrdoća, N
1	22	1	28
2	28	2	31
3	29	3	23
4	32	4	34
5	36	5	30
6	25	6	28
7	28	7	34
8	36	8	38
9	18	9	29
10	32	10	22
Srednja vrijednost, N	28,60	Srednja vrijednost, N	29,70
Standardna devijacija, N	5,50	Standardna devijacija, N	4,67

Srednja vrijednost tvrdoće uzorka SOL 50 PEG iznosi $28,60 \pm 5,50$ N te je nešto manja od srednje tvrdoće uzorka SOL 75 PEG koja iznosi $29,70 \pm 4,67$ N. Obje vrijednosti nalaze se unutar preporučenog intervala tvrdoće od 20 do 30 N kojim je osigurana dostatna tvrdoća za rukovanje i transport, a zadržana optimalna brzina raspadljivosti.

5.2.3. Testovi raspadljivosti

Testovima raspadljivosti detektira se vrijeme koje je potrebno za potpuni raspad ispitivane raspadljive tablete. Prema Europskoj farmakopeji, raspadljive tablete za usta moraju se raspasti unutar 180 sekundi (3 minute). Vrijeme raspadljivosti ispitivanih tableta prikazano je u Tablici 9.

Tablica 9. Vrijeme raspadljivosti ispitivanih tableta

Raspadljiva tableta SOL 50 PEG		Raspadljiva tableta SOL 75 PEG	
Uzorak	Vrijeme raspadljivosti, s	Uzorak	Vrijeme raspadljivosti, s
1	15	1	19
2	18	2	28
3	20	3	65
4	27	4	50
5	38	5	48
6	25	6	50
7	23	7	42
Srednja vrijednost, s	24,67	Srednja vrijednost, s	45,67
Standardna devijacija, s	7,09	Standardna devijacija, s	13,79

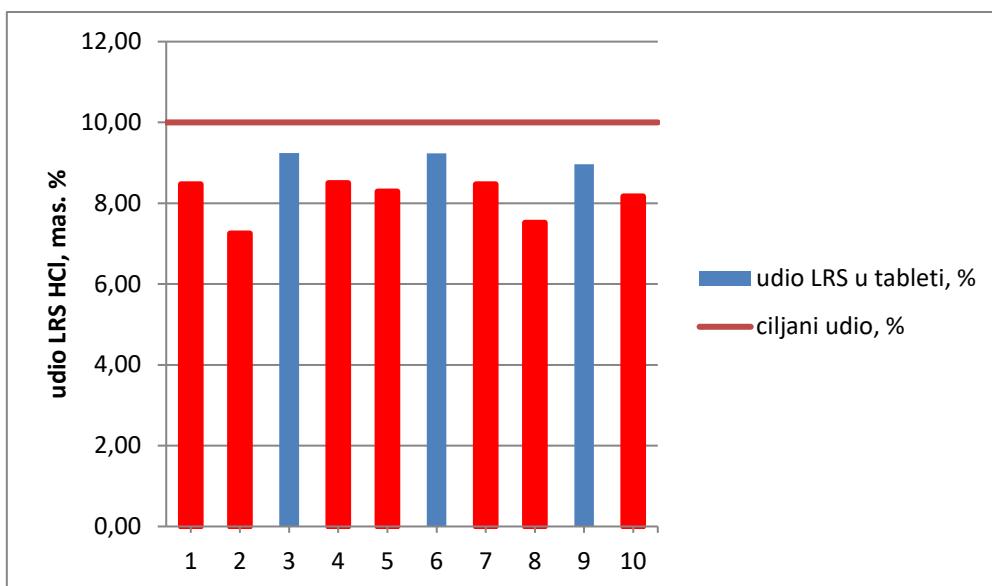
Sve ispitivane tablete raspadaju se u vremenu manjem od 180 sekundi te se prema smjernicama Europske farmakopeje mogu kategorizirati i smatrati raspadljivim tabletama za usta¹. Raspadljive tablete koje sadrže SOL 50 PEG u prosjeku se raspadnu za $24,67 \pm 7,09$ sekundi, dok se raspadljive tablete koje sadrže SOL 75 PEG raspadnu u prosjeku za $45,67 \pm 13,79$ sekundi. Raspadljive tablete koje sadrže SOL 50 PEG imaju nešto manju tvrdoću, stoga se očekivalo kraće vrijeme raspadljivosti tih tableta. Navedeno je u skladu s dobivenim rezultatima.

5.2.4. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u raspadljivim tabletama

Sadržaj djelatne tvari na uzorku od 10 tableta SOL 50 PEG i SOL 75 PEG određen je pomoću UV/Vis spektrofotometrije, a dobiveni rezultati prikazani su u Tablici 8. i Tablici 9. Ciljani udio djelatne tvari u ukupnoj masi raspadljive tablete bio je 10 %. Prema smjernicama Europske farmakopeje, dozvoljena odstupanja su $\pm 15\%$ od ciljanog udjela. Prema podatcima u Tablici 11. može se zaključiti kako u slučaju uzoraka SOL 75 PEG samo pola nasumično odabranih tableta zadovoljava smjernice Europske farmakopeje, dok u slučaju SOL 50 PEG tek tri tablete zadovoljavaju smjernice, što je vidljivo iz Tablice 10. Međutim, uzmemo li u obzir mase lurasidon-hidroklorida u tabletama, koji za uzorke SOL 50 PEG ima srednju vrijednost mase $8,41 \pm 0,66$ mg, a za uzorke SOL 75 PEG $9,47 \pm 1,61$ mg, može se zaključiti da to nisu velika odstupanja budući da se radi o vrlo malim masama.

Tablica 10. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u raspadljivim tabletama SOL 50 PEG

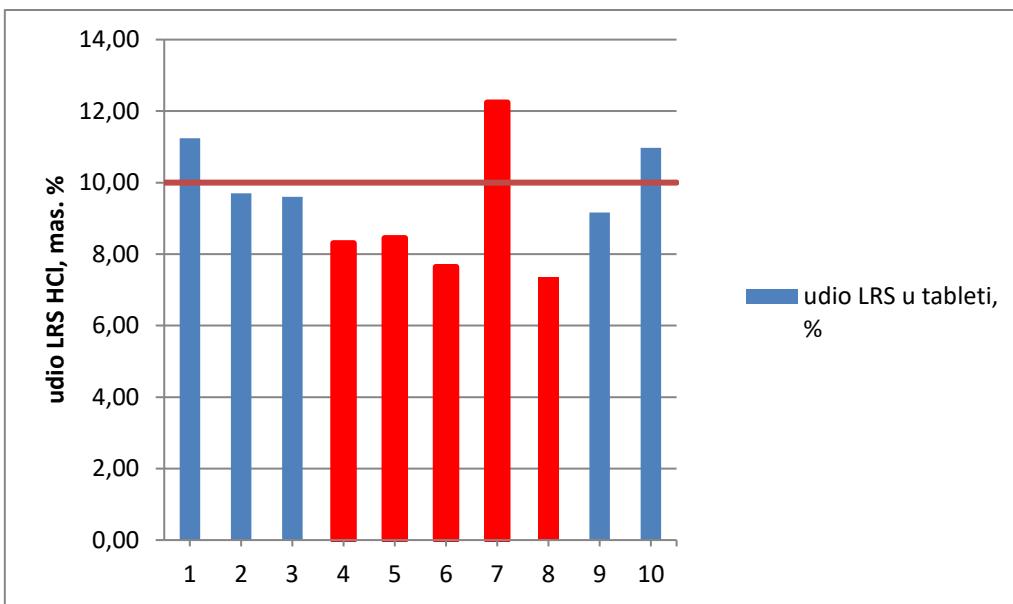
Uzorak	<i>m</i> (uzorak), mg	<i>m</i> (očekivano), mg	<i>m</i> (stvarno), mg	Udio LRS HCl u tableti, %
1	204,1	20,41	17,28	8,47
2	199,3	19,93	14,45	7,25
3	201,5	20,15	18,62	9,24
4	203,4	20,34	17,28	8,50
5	201,9	20,19	16,74	8,29
6	201,6	20,16	18,62	9,24
7	202,0	20,20	17,11	8,47
8	196,8	19,68	14,79	7,52
9	202,1	20,21	18,12	8,96
10	197,8	19,78	16,16	8,17
Srednja vrijednost, mg	201,1	20,11	16,92	8,41
Standardna devijacija, mg	2,35		1,37	0,66



Slika 25. Grafički prikaz sadržaja LRS HCl u raspadljivim tabletama SOL 50 PEG s crveno označenim uzorcima koji ne zadovoljavaju dozvoljeno odstupanje

Tablica 11. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u raspadljivim tabletama SOL 75 PEG

Uzorak	m (uzorak), mg	m (očekivano), mg	m (stvarno), mg	Udio LRS HCl u tableti, %
1	199,3	19,93	22,40	11,24
2	196,6	19,66	19,07	9,70
3	203,2	20,32	19,51	9,60
4	193,8	19,38	16,10	8,31
5	197,4	19,74	16,68	8,45
6	194,2	19,42	14,84	7,64
7	206,3	20,63	25,25	12,24
8	194,7	19,47	14,32	7,35
9	194,3	19,43	17,80	9,16
10	205,3	20,53	22,52	10,97
Srednja vrijednost, mg	198,5	20,11	18,85	9,47
Standardna devijacija, mg	4,80	19,85	3,43	1,61



Slika 26. Grafički prikaz sadržaja LRS HCl u raspadljivim tabletama SOL 75 PEG s crveno označenim uzorcima koji ne zadovoljavaju dozvoljeno odstupanje

5.2.5. Profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta

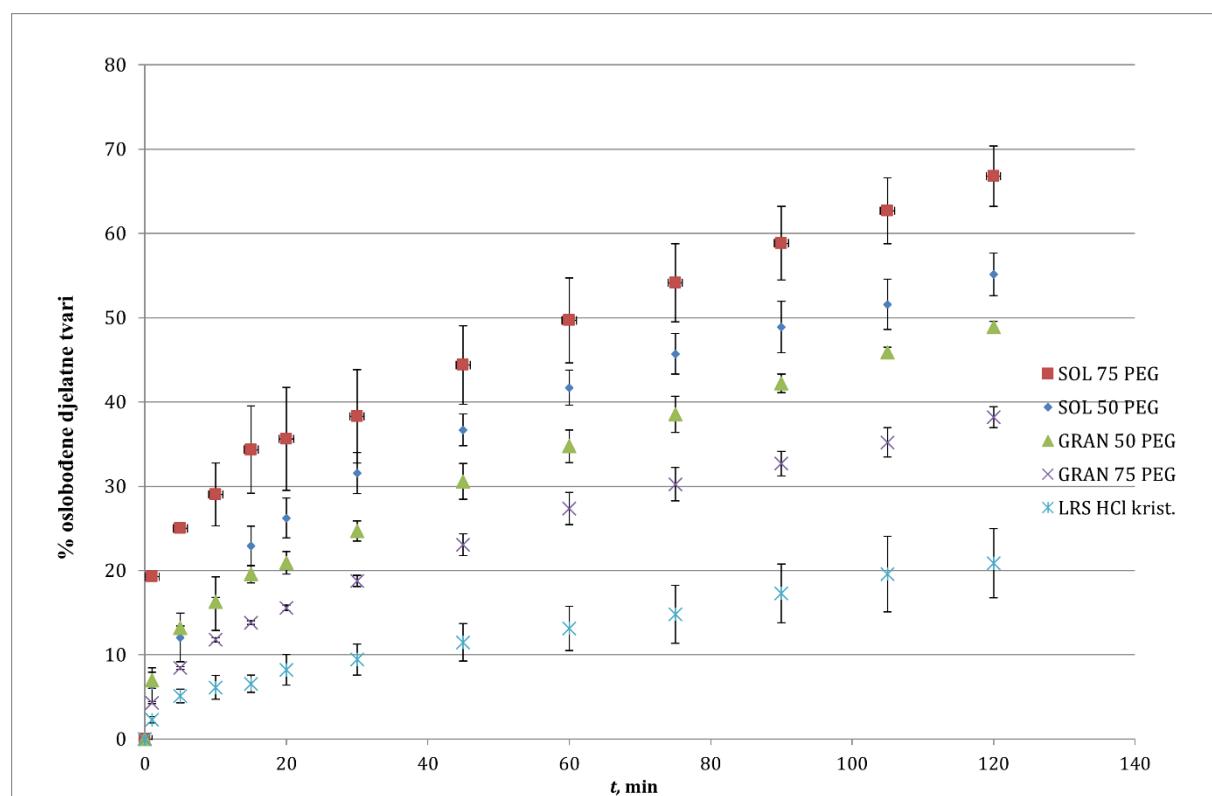
Profili oslobađanja LRS HCl-a iz pripravljenih raspadljivih tableta za usta određeni su *in vitro* testovima otapanja. Na Slici 26. prikazana je usporedba profila oslobađanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže čisti lurasidon-hidroklorid, čvrste disperzije SOL 50 PEG i SOL 75 PEG te fizikalnih mješavina LRS HCl i PEG pripravljenih u istim omjerima (GRAN 50 PEG i GRAN 75 PEG).

U vremenu $t = 20$ min iz tableta koje sadrže fizikalnu mješavinu LRS HCl i PEG u slučaju GRAN 50 PEG oslobođeno je 20,90 % djelatne tvari, dok je u slučaju GRAN 75 PEG oslobođeno 15,54 % djelatne tvari. Nasuprot tome, u slučaju čvrstih disperzija SOL 50 PEG oslobođeno je 26,23 % djelatne tvari, a u slučaju SOL 75 PEG vrijednost je najveća i iznosi 35,61 %. Detektirani udjeli u svim vremenima znatno su veći u tabletama koje sadrže čvrste disperzije, a porastom udjela LRS HCl u čvrstoj disperziji vidljivo je povećanje udjela oslobođene djelatne tvari. Konačni udio oslobođene djelatne tvari u vremenu $t = 120$ min za uzorak GRAN 50 PEG iznosi 48,90 %, a za GRAN 75 PEG iznosi 38,17 %. U slučaju čvrstih disperzija, konačni udio oslobođene djelatne tvari za SOL 50 PEG iznosi 55,14 %, a za SOL 75 PEG iznosi maksimalnih 66,78 %.

Zaključuje se da tablete koje sadrže čvrste disperzije pokazuju povećanu topljivost te posljedično i veću količinu oslobođene djelatne tvari (za ista vremena) u odnosu na tablete koje sadrže fizikalnu mješavinu djelatne tvari i polimera. U takvim tabletama nalazi se veća brzina

oslobađanja djelatne tvari. Svi sustavi pokazuju poboljšanu topljivost i oslobađanje djelatne tvari u odnosu na tablete koje sadrže kristalni i netretirani lurasidon-hidroklorid.

Rezultatima provedenih testova otapanja potvrđuje se postavljena hipoteza o povećanju topljivosti i brzine oslobađanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže čvrstu disperziju. U čvrstим disperzijama pripravljenim metodom isparavanja otapala raspodijeljenost djelatne tvari u polimernoj matrici ostvarena je na molekularnoj razini (*molecular-level mixing*). Nasuprot tome, tradicionalno miješanje, homogeniziranje te eventualno usitnjavanje može se koristiti za pripravu fizikalnih mješavina djelatne i polimerne tvari. Ovakvim načinom priprave nije moguće postići takvu razinu raspodijeljenosti te je mješljivost u takvim disperznim sustavima ostvarena na makro razini. Također, veličina čestica djelatne tvari u čvrstim disperzijama manja je u odnosu na ishodnu djelatnu tvar. Iz tog je razloga specifična površina djelatne tvari u kontaktu s ispitivanim medijem veća. Bolje je i vlaženje čestica djelatne tvari budući da se pretpostavlja da je ovom metodom priprave ostvarena mnogo bolja raspodijeljenost djelatne tvari unutar polimerne matrice.



Slika 27. Usporedni prikaz profila oslobađanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže ishodni, kristalni LRS HCl, granulate GRAN 50 PEG i GRAN 75 PEG te čvrste disperzije SOL 50 PEG i SOL 75 PEG

5.2.6. Matematički opis oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta

Dobiveni profili oslobađanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže kristalni, netretirani lurasidon-hidroklorid, granulate GRAN 50 PEG i GRAN 75 PEG te čvrste disperzije SOL 50 PEG i SOL 75 PEG dodatno su opisani matematičkim modelima. Podatci su obrađeni u programskom dodatku za Microsoft Excel, *DDSolver*, koji je namijenjen analizi kinetike oslobađanja djelatne tvari s unaprijed ugrađenim modelima koji se koriste u farmaceutskoj industriji. Ispitano je slaganje eksperimentalnih podataka sa sljedećim modelima: model nultog reda, model prvog reda, Higuchi model, Weibull model, Korsmeyer-Peppas model i Peppas-Sahlin model. Spektrofotometrijskim određivanjem udjela otopljene djelatne tvari dobivene su koncentracije oslobođene djelatne tvari u ovisnosti o vremenu. Prilikom analize rezultata korištena je prilagođena vrijednost srednjeg kvadratnog odstupanja, R_p^2 i mogućnost da se promjena koncentracije opiše mehanističkim modelom.

Najmanje odstupanje od eksperimentalnih podataka dobiveno je u slučaju Weibull modela, Korsmeyer-Peppas modela i Peppas-Sahlin modela. Vrijednosti njihovih parametara prikazane su u Tablicama 12., 13. i 14. Ti modeli najbolje opisuju oslobađanje djelatne tvari iz pripravljenih dozirnih oblika.

Tablica 12. Parametri Korsmeyer-Peppas modela za ispitivane uzorke

Uzorak	Parametri modela		
	K_{KP} , % min ⁻ⁿ	n , —	R_p^2 , —
LRS HCl, krist.	2,21	0,45	0,9775
GRAN 50	6,62	0,41	0,9931
GRAN 75	4,07	0,47	0,9979
SOL 50 PEG	6,14	0,46	0,9950
SOL 75 PEG	14,11	0,31	0,9842

Tablica 13. Parametri Peppas-Sahlin modela za ispitivane uzorke

Uzorak	Parametri modela			
	K_1 , % min $^{-m}$	K_2 , % min $^{-2m}$	m , –	R_p^2 , –
LRS HCl, krist.	1,78	0,07	0,45	0,9896
GRAN 50	5,58	0,00	0,45	0,9964
GRAN 75	3,87	0,06	0,45	0,9993
SOL 50 PEG	6,71	-0,03	0,45	0,9958
SOL 75 PEG	10,93	-0,41	0,45	0,9586

Tablica 14. Parametri Weibull modela za ispitivane uzorke

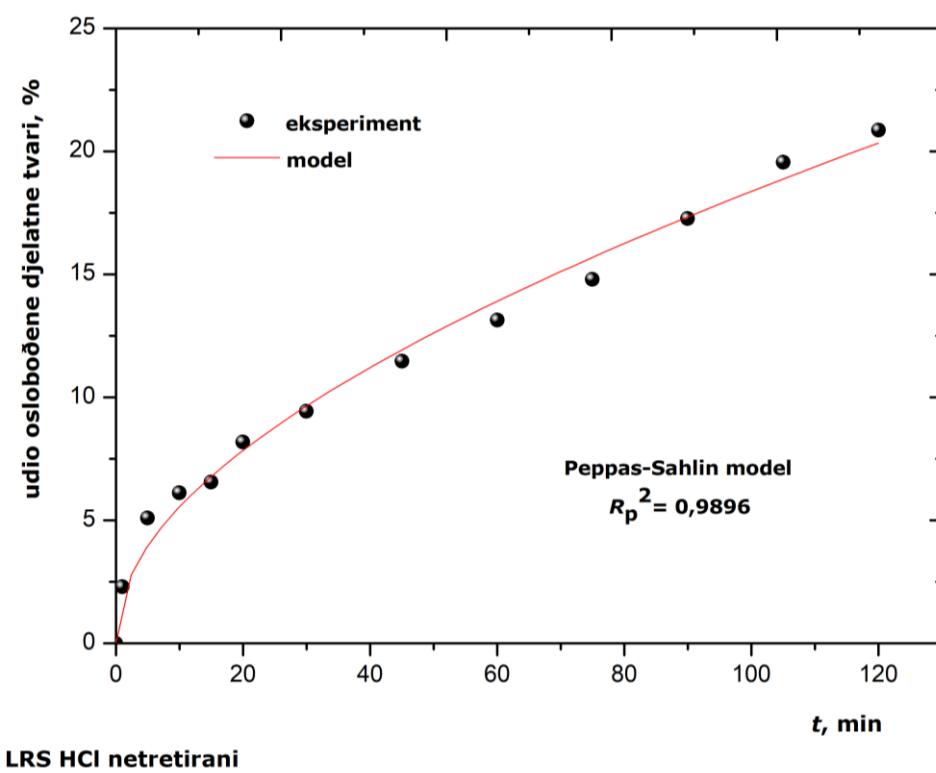
Uzorak	Parametri modela		
	α , –	β , –	R_p^2 , –
LRS HCl, krist.	54,15	0,53	0,9763
GRAN 50	17,15	0,51	0,9860
GRAN 75	28,17	0,54	0,9960
SOL 50 PEG	16,98	0,54	0,9973
SOL 75 PEG	5,79	0,35	0,9633

Dobivene vrijednosti R_p^2 ukazuju na to da proces oslobađanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže GRAN 50 PEG, GRAN 75 PEG i netretirani lurasidon-hidroklorid najbolje opisuje Peppas-Sahlin model. U slučaju tableta koje sadrže SOL 50 PEG najmanje odstupanje od eksperimentalnih podataka dobiveno je pomoću Weibull modela, a u slučaju tableta koje sadrže SOL 75 PEG pomoću Korsmeyer-Peppas modela. Weibull model je empirijski te njegovi parametri nemaju fizikalno značenje, stoga ne mogu dati nikakav uvid u potencijalne fenomene koji bi pridonijeli oslobađanju djelatne tvari. Također, ne mogu opisati procese pomoću kojih dolazi do oslobađanja djelatne tvari. Nasuprot tome, Peppas-Sahlin i Korsmeyer-Peppas poluempirijski su modeli. Kod Korsmeyer-Peppas modela K_{KP} je konstanta koja uključuje strukturne i geometrijske karakteristike dozirnog oblika lijeka, a vrijednost parametra n može ukazati na mehanizam oslobađanja djelatne tvari. Ukoliko je vrijednost parametra n manja od 0,5, oslobađanje djelatne tvari iz dozirnog oblika uvjetovano je difuzijom koja prati Fickov zakon. Za iznose veće od 0,5 oslobađanje djelatne tvari opisuje se difuzijom koja ne prati

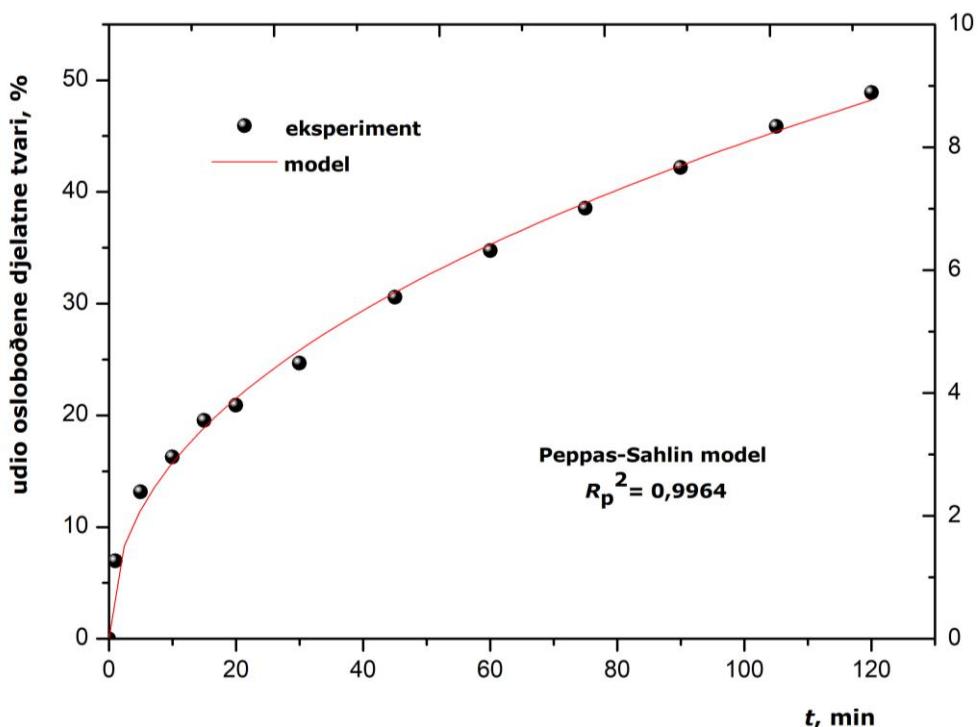
Fickov zakon.²⁷ U Tablici 11. vidljivo je kako kod svih uzoraka prevladava proces difuzije koja prati Fickov zakon za oslobođanje djelatne tvari iz pripravljenih dozirnih oblika.

Pomoću Peppas-Sahlin modela moguće je procijeniti doprinos procesa difuzije (konstanta K_1) i relaksacije, odnosno erozije (konstanta K_2) za oslobođanje djelatne tvari. Negativni predznaci iznosa konstanti ukazuju na usporavanje procesa erozije s vremenom.²⁷ Usporedbom apsolutnih vrijednosti konstanti K_1 i K_2 iz Tablice 12. vidljivo je kako je u slučaju svih uzoraka dominantan proces difuzije.

Na Slikama 28.-32. prikazani su eksperimentalni podatci testova topljivosti te podatci dobiveni primjenom matematičkog modela koji najbolje opisuje proces oslobođanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže netretirani lurasidon-hidroklorid, granulate (GRAN 50 PEG i GRAN 75 PEG) te čvrste disperzije SOL 50 PEG i SOL 75 PEG.

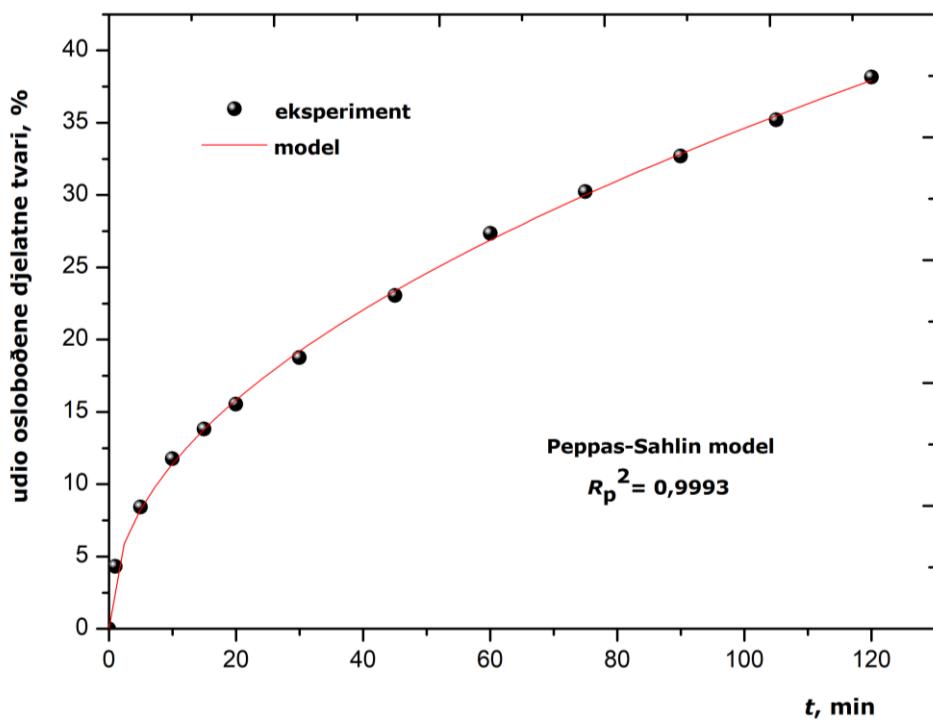


Slika 281. Testiranje primjenjivosti Peppas-Sahlin modela u opisu profila oslobođanja lurasidon-hidroklorida iz tableta koje sadrže netretirani LRS HCl



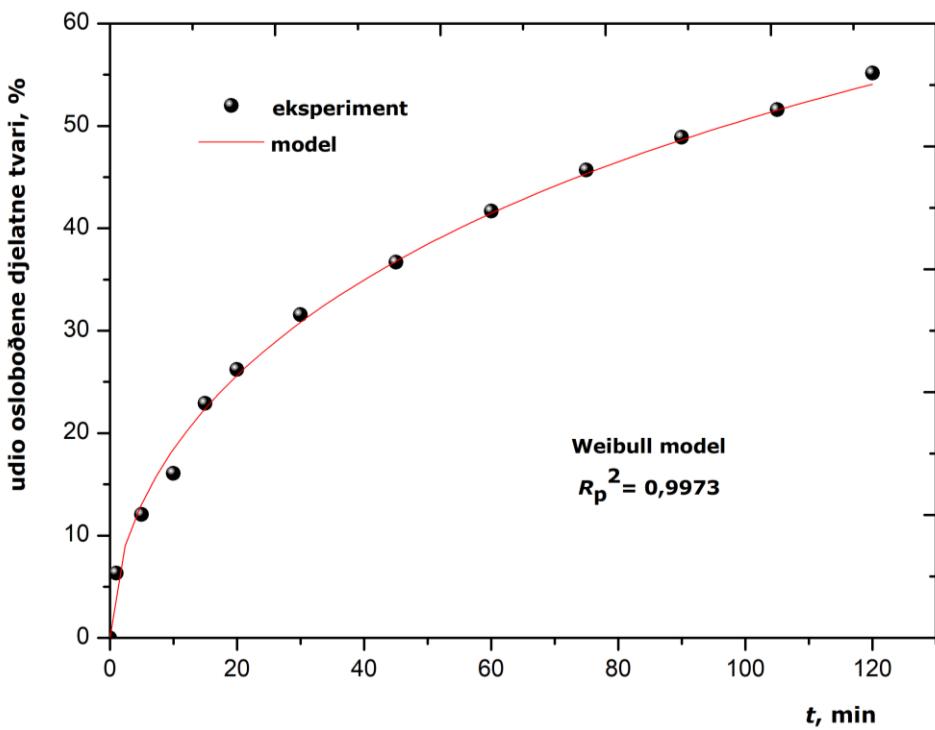
GRAN 50 PEG

Slika 292. Testiranje primjenjivosti Peppas-Sahlin modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta koje sadrže GRAN 50 PEG



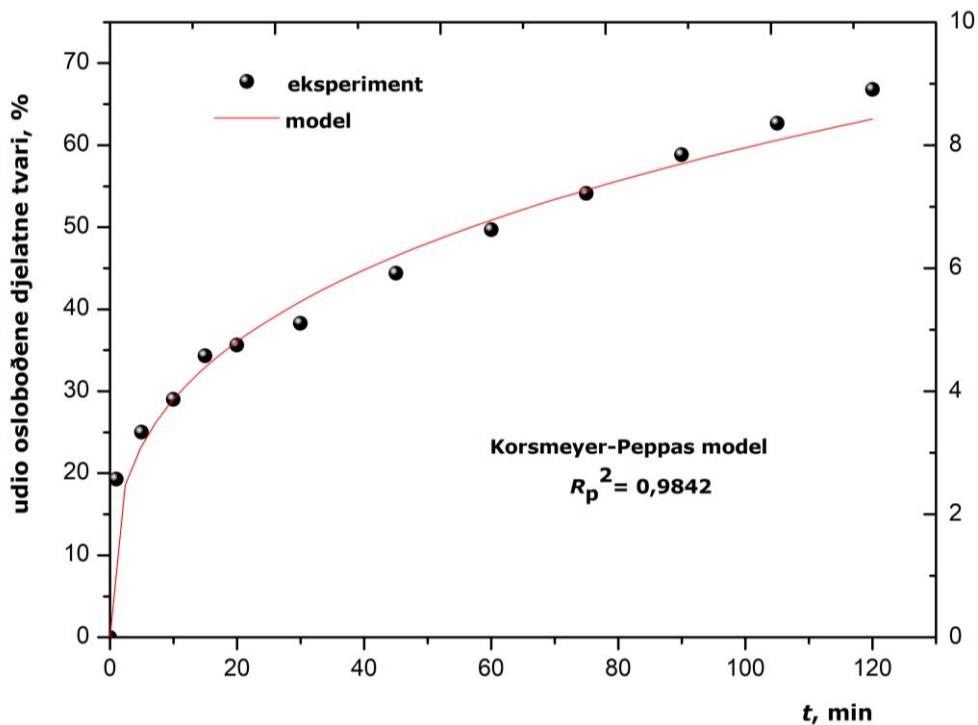
GRAN 75 PEG

Slika 303. Testiranje primjenjivosti Peppas-Sahlin modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta koje sadrže GRAN 75 PEG



SOL 50 PEG

Slika 314. Testiranje primjenjivosti Weibull modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta koje sadrže SOL 50 PEG



SOL 75 PEG

Slika 325. Testiranje primjenjivosti Korsmeyer-Peppas modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta koje sadrže SOL 75 PEG

6. ZAKLJUČAK

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

Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su rendgenskom difrakcijom na praškastom uzorku, infracrvenom spektroskopijom s Fourierovom transformacijom te diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom.

Rezultati diferencijalne pretražne kalorimetrije i rendgenske difrakcijske analize praha pokazuju da nije došlo do amorfizacije lurasidon-hidroklorida u čvrstim disperzijama, a rezultati infracrvene spektroskopije da nisu ostvarene vodikove veze između poli(etilen-glikola) i lurasidon-hidroklorida.

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.

Primjenom programskog dodatka *DDSolver* testirana je primjenjivost matematičkih modela u opisu oslobađanja djelatne tvari iz pripravljenih raspadljivih tableta za usta. Najbolje slaganje s eksperimentalnim podatcima u slučaju tableta koje sadrže netretirani lurasidon-hidroklorid i granulate pokazuje Peppas-Sahlin model. Za tablete koje sadrže čvrstu disperziju SOL 50 PEG oslobađanje djelatne tvari najbolje opisuje Weibull model, a u slučaju tableta koje sadrže čvrstu disperziju SOL 75 PEG najboljim se pokazao Korsmeyer-Peppas model. Izvrsna primjenjivost korištenih modela može potencijalno ukazati na mehanizam oslobađanja djelatne tvari iz raspadljivih tableta za usta.

7. LITERATURA

1. European Pharmacopoeia, 5th ed., Council of Europe, 2006, p. 628.
2. J. Skočibušić et al.: Povećanje brzine oslobođanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta za usta primjenom liofilizacije, Kem. Ind. 69 (13) (2020) 11-20
3. K. T. Savjani, A. K. Gajjar, J. K. Savjani, Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques, ISRN Pharm. 195727 (2012) 1-10
4. 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
5. Y. Huang, W.G. Dai, Fundamental Aspects of Solid Dispersion Technology For Poorly Soluble Drugs, Acta Pharm. 4(1) (2014) 18-21
6. N. Saffoon, R. Uddin, N. H. Huda, K. B. Sutradhar, Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review, J. Appl. Pharm. Sci. 1(7) (2011) 13-20
7. 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
8. H. Liu, L.S. Taylor, K.J. Edgar, The role of polymers in oral bioavailability enhancement; a review, Polymer 77 (2015) 399-415
9. C. Leuner, J. Dressman, Improving Drug Solubility For Oral Delivery Using Solid Dispersions, Eur. J. Pharm. Biopharm. 50 (2000) 51
10. I. Zorić, Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem: Usporedni studij *in-situ* metode i metode raspršivanjem, Diplomski rad, 2017., Sveučilište u Zagrebu
11. P. Bhau, S. Badgujar Atish, S. S. D. J. Mundada, The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review, Acta Pharm. 61 (2011) 117-119
12. 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
13. J. Klancke, Dissolution Testing of Orally Disintegrating Tablets, Dissolut. Technol. 10(2) (2013) 6-7
14. Mrežna stranica National Centre for Biotechnology Information, PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurasidone-hydrochloride> (pristup 5. siječnja 2021.)
15. M. Ankit, Y. Manish, C. Dinesh, S. Birendra, Enhancement of Solubility of Lurasidone HCl Using Solid Dispersion Technique, Int. J. Res. Ayurveda Pharm. 5(5) (2014) 632-637

16. J. R. Madan, K. T. Pawar, K. Dua, Solubility Enhancement Studies on Lurasidone Hydrochloride Using Mixed Hydrotropy, Int. J. Pharm. Investig. 5(2) (2015) 114-120
17. Mrežna stranica
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb2532268kske0010>
(pristup 5. siječnja 2021.)
18. I. Gavran, Priprema raspadljivih tableta za usta primjenom liofilizacije, Diplomski rad, 2018., Sveučilište u Zagrebu
19. V. Mandić, Termodinamika i kinetika materijala, Interna skripta, Zavod za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2012.
20. Mrežna stranica
<http://www.phy.pmf.unizg.hr/~atonejc/MATEKAR%2034%20Spektroskopske%20metode.pdf> (pristup 20. siječnja 2021.)
21. Mrežna stranica
https://www.fkit.unizg.hr/znanost/znanstvena_oprema#XRD%20Shimadzu%206000
(pristup 5. veljače 2021.)
22. B. Jurec, Metoda isparavanja otapala u povećanju topljivosti i brzine oslobođanja lurasidon-hidroklorida, Diplomski rad, 2020., Sveučilište u Zagrebu
23. Ph. Eur. 2.9.1., metoda A
24. I. Škorić, Molekulska spektroskopija, Nastavni tekst, Zavod za organsku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
25. Ramteke K. H., Dighe P. A., Kharat A. R., Patil S. V., Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review, Sch. Acad. J. Pharm. 3(5) (2014) 388-396
26. Costa P., Sousa Lobo J. M., Evaluation of Mathematical Models Describing Drug Release from Estradiol Transdermal Systems, Drug Dev. and Ind. Pharm. 29:1 (2003) 89-97
27. Siepmann J., Siepmann,F., Mathematical modeling of drug delivery, Int. J. Pharm. 364 (2008) 328-343
28. K. Jozinović, Priprava i karakterizacija minitableta, Diplomski rad, 2021., Sveučilište u Zagrebu
29. P. Harder, M. Grunze, R. Dahint, G. M. Whitesides, P. E. Laibinis, Molecular Conformation in Oligo(ethylene glycol) – Terminated Self-Assembled Monolayers on Gold and Silver Surfaces Determines Their Ability To Resist Protein Adsorption, J. Phys. Chem. B 102 (1998) 426-436

8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

- A - apsorbancija djelatne tvari (-)
- c - koncentracija djelatne tvari (ppm)
- K_0 - konstanta brzine oslobođanja u modelu nultog reda (% min⁻¹)
- K_1 - konstanta brzine oslobođanja u modelu prvog reda, (% min⁻¹)
- K_H - konstanta brzine oslobođanja u Higuchi modelu, (% min^{-0.5})
- K_{KP} - konstanta brzine oslobođanja u Korsmeyer-Peppas modelu, (% min⁻ⁿ)
- K_1 - konstanta brzine oslobođanja 1 u Peppas-Sahlin modelu koja se odnosi na doprinos difuzije, (% min^{-m})
- K_2 - konstanta brzine oslobođanja 2 u Peppas-Sahlin modelu koja se odnosi na doprinos erozije, (% min^{-2m})
- $\log P$ - koeficijent raspodjele permeabilnosti (-)
- m - masa tablete (mg)
- eksponent koji ovisi o geometriji dozirnog oblika lijeka, parametar Peppas-Sahlin modela (-)
- M_0 - količina neoslobodene djelatne tvari na početku procesa oslobođanja, $t = 0$ (ppm)
- M_t - količina oslobođene djelatne tvari nakon nekog vremena t (ppm)
- M_∞ - količina oslobođene djelatne tvari u beskonačnom vremenu, $t = \infty$ (ppm)
- n - difuzijski koeficijent oslobođanja, parametar Korsmeyer-Peppas modela (-)
- R^2 - vrijednost srednjeg kvadratnog odstupanja (-)
- R_p^2 - prilagođena vrijednost srednjeg kvadratnog odstupanja kod matematičkih modela (-)
- s - standardna devijacija s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti mase, mg

- T - temperatūra ($^{\circ}\text{C}$)
- T_g - temperatūra staklastog prijelaza ($^{\circ}\text{C}$)
- T_i - vremenski pomak oslobađanja djelatne tvari (min)
- V - volumen (ml)

Grčki simboli:

- α - parametar skale koji opisuje vremensku ovisnost, parametar Weibull modela (-)
- β - oblik krivulje topljivosti, parametar Weibull modela (-)
- ε - molarni apsorpcijski koeficijent ($\text{m}^2 \text{ mol}^{-1}$)
- λ - valna duljina zračenja (nm)
- Θ - kut difrakcije ($^{\circ}$)

Indeksi:

- $^{\circ}$ - stupanj

Akronimi korišteni u radu:

API	- <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar
BCS	- <i>Biopharmaceutics Classification System</i> , Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima
DSC	- <i>Differential Scanning Calorimetry</i> , diferencijalna pretražna kalorimetrija
FDT	- <i>Fast disintegrating tablet</i> , raspadljiva tableta za usta
FTIR	- <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> , Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija
GRAN	- granulat
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
PVP	- poli(vinil-pirolidon)
SOL	- <i>Solvent evaporation</i> , uzorci dobiveni metodom isparavanja otapala
XRPD	- <i>X-ray powder diffraction</i> , rendgenska difrakcijska analiza praha