

Ispitivanje utjecaja površinski aktivne tvari na svojstva lijeka

Kovačić, Marija

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:149:431151>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-02**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Marija Kovačić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA DIPLOMSKE ISPITE

Kandidatkinja **Marija Kovačić**

Predala je izrađen diplomski rad dana: 27. rujna 2021.

Povjerenstvo u sastavu:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek, Fakultet kemijskog
inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu
Prof. dr. sc. Aleksandra Sander, Fakultet kemijskog
inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu
Prof. dr. sc. Mirela Leskovic, Fakultet kemijskog
inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu
Prof. dr. sc. Juraj Šipušić, Fakultet kemijskog inženjerstva i
tehnologije, Sveučilište u Zagrebu (zamjena)

povoljno je ocijenilo diplomski rad i odobrilo obranu diplomskog
rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Diplomski ispit održat će se dana: 30. rujna 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Marija Kovačić

**ISPITIVANJE UTJECAJA
POVRŠINSKI AKTIVNE TVARI
NA SVOJSTVA LIJEKA**

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva: Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek
Prof. dr. sc. Aleksandra Sander
Prof. dr. sc. Mirela Leskovic

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 izvodi se u
Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala,
Zavodu za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale i
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

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

POSVETA

*Rad posvećujem djedu i baki te roditeljima
kao zahvalu za svaku vrstu podrške tijekom odrastanja i obrazovanja.*

ZAHVALA

Od srca zahvaljujem svojem mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku, na prihvaćanju mentorstva i iskazanom povjerenju, na prenesenom znanju, neizmjernom strpljenju i svim korisnim savjetima tijekom provedbe istraživanja i pisanja rada. Svojim ste prijateljskim pristupom i voljom za konstruktivnu raspravu potaknuli u meni ljubav za istraživanjem i učinili me samouvjerenijom osobom.

Asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. zahvaljujem na ugodnoj radnoj atmosferi, savjetima, utrošenom vremenu i pomoći pri provedbi eksperimentalnog dijela rada.

Također, prof. dr. sc. Mireli Leskovic i dr. sc. Zrinki Buhin Šturlić u Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala zahvaljujem na pomoći prilikom provedbe mjerenja kontaktnog kuta te na vremenu i trudu utrošenima na pomoć. Sve konstruktivne diskusije i cijenjeni savjeti bili su od iznimno velike pomoći pri izradi ovog rada.

Dajani Mikić, mag. appl. chem., te doc. dr. sc. Zvonimiru Katančiću zahvaljujem na vremenu, trudu i ustupljenim uređajima u Zavodu za Elektrokemiju i u Zavodu za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju.

Ljudi poput vas stalno me podsjećaju koliku ulogu kolegijalnost ima u profesionalnom i privatnom životu, svojom ste nesebičnom spremnošću za pomoć uljepšali moje istraživačko iskustvo.

Zahvaljujem svojoj obitelji koji su mi bila podrška tijekom odrastanja i studiranja i koji su mi omogućili da postanem osoba koja danas jesam te kolegama i prijateljima koji su mi uljepšali i olakšali studentske dane.

SAŽETAK

ISPITIVANJE UTJECAJA POVRŠINSKI AKTIVNE TVARI NA SVOJSTVA LIJEKA

Lurasidon-hidroklorid je antipsihotik koji pokazuje svojstvo izrazito male topljivosti u vodenom mediju. Navedeno rezultira usporenim farmakološkim djelovanjem i nedovoljnom efikasnošću pri liječenju psihičkih bolesti. S ciljem ispitivanja utjecaja površinski aktivne tvari na svojstva lijeka pripravljene su čvrste disperzije djelatne tvari u matrici hidrofilnog amornog polimera, poli(vinil-pirolidona), s ili bez površinski aktivne tvari, natrijevog dodecil-sulfata, metodom sušenja raspršivanjem.

Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su razlikovnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijom na praškastom uzorku, infracrvenom spektroskopijom s Fourierovom transformacijom te dodatno određivanjem kontaktnog kuta.

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 ne posjeduju zadovoljavajuća svojstva jer im tvrdoća i raspadljivost nisu u skladu s preporukama Europske farmakopeje te se ne mogu klasificirati kao raspadljive tablete za oralnu primjenu.

In vitro profili oslobađanja u prisutnosti McIlvaineovog pufera (pH = 3,8) ukazuju na pogoršanje topljivosti i brzine oslobađanja djelatne tvari iz pripremljenih tableta u odnosu na one koje sadrže čisti LRS HCl. Testirana je primjenjivost matematičkih modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida.

Ključne riječi:

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

ABSTRACT

STUDYING THE EFFECT OF SURFACTANT ON DRUG PROPERTIES

Lurasidone hydrochloride is an antipsychotic 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 amorphous polymer, poly(vinyl pyrrolidone), by the spray drying method.

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

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 do not have satisfactory properties because they do not have hardness and disintegration in accordance with the recommendations of the European Pharmacopoeia and therefore cannot be classified as disintegrating tablets for oral administration.

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

Keywords:

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

SADRŽAJ

| | |
|---|-----------|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 2 |
| 3. OPĆI DIO | 3 |
| 3.1. Lijek..... | 3 |
| 3.2. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima..... | 4 |
| 3.3. BCS klasifikacija | 5 |
| 3.4. Načini poboljšanja topljivosti djelatnih tvari..... | 6 |
| 3.5. Podjela dozirnih oblika lijeka | 7 |
| 3.6. Čvrsti oralni dozirni oblici..... | 8 |
| 3.7. Čvrsta disperzija | 8 |
| 3.7.1. Vrste čvrstih disperzija..... | 9 |
| 3.8. Metode pripreme čvrstih disperzija | 11 |
| 3.8.1. Sušenje isparavanjem otapala..... | 12 |
| 3.8.2. Sušenje raspršivanjem | 12 |
| 3.8.2.1. Raspršivanje pojne smjese..... | 14 |
| 3.8.2.2. Kontakt kapi s vrućim zrakom..... | 15 |
| 3.8.2.3. Isparavanje vlage | 16 |
| 3.8.2.4. Odvajanje čestica..... | 17 |
| 3.9. Raspadljive tablete za usta..... | 18 |
| 3.10. Površinski aktivne tvari | 20 |
| 3.10.1. Slobodna površinska energija, vlaženje površine i kontaktni kut | 24 |
| 3.10.2. Modeli za procjenu slobodne energije površine | 27 |
| 3.10.3. Površinski aktivne tvari u farmaceutskim formulacijama..... | 29 |
| 3.11. Procesne tehnologije za pripravu raspadljivih tableta za usta | 30 |
| 3.11.1. <i>In-situ</i> granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju..... | 30 |
| 3.11.2. Tabletiranje | 34 |
| 4. METODIKA | 35 |
| 4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka..... | 35 |
| 4.2. Makromolekularna tvar – polimer | 36 |
| 4.3. Površinski aktivna tvar – tenzid..... | 37 |
| 4.4. Pomoćne tvari – ekscipijenti..... | 38 |
| 4.5. Provedba ispitivanja | 39 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 4.5.1. | Određivanje kritične micelizacijske koncentracije za odabrani tenzid | 43 |
| 4.5.2. | Priprava otopina | 44 |
| 4.5.3. | Sušenje isparavanjem otapala..... | 48 |
| 4.5.4. | Sušenje raspršivanjem | 49 |
| 4.5.5. | <i>In-situ</i> granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju..... | 50 |
| 4.5.6. | Tabletiranje | 52 |
| 4.6. | Karakterizacija čvrstih disperzija | 53 |
| 4.6.1. | Razlikovna pretražna kalorimetrija | 53 |
| 4.6.2. | Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija..... | 55 |
| 4.6.3. | Rendgenska difrakcijska analiza praha..... | 56 |
| 4.6.4. | Mjerenje kontaktnih kutova i slobodnih energija površine..... | 57 |
| 4.7. | Karakterizacija raspadljivih tableta za usta | 60 |
| 4.7.1. | Ujednačenost masa tableta..... | 60 |
| 4.7.2. | Ispitivanje tvrdoće tablete..... | 60 |
| 4.7.3. | Ispitivanje raspadljivosti tableta | 61 |
| 4.7.4. | Sadržaj djelatne tvari u tabletama..... | 62 |
| 4.7.5. | Oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika | 64 |
| 4.7.6. | Matematički opis oslobađanja djelatne tvari iz tableta..... | 66 |
| 5. | REZULTATI I RASPRAVA..... | 69 |
| 5.1. | Karakterizacija čvrstih disperzija | 69 |
| 5.1.1. | Podatci toplinske analize tvari - DSC analiza..... | 69 |
| 5.1.2. | Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR analiza | 73 |
| 5.1.3. | Podatci spektroskopske analize tvari – XRPD analiza..... | 77 |
| 5.1.4. | Mjerenje kontaktnih kutova i slobodnih energija površine..... | 79 |
| 5.2. | Karakterizacija raspadljivih tableta za usta | 84 |
| 5.2.1. | Ujednačenost masa tableta..... | 84 |
| 5.2.2. | Ispitivanje tvrdoće tablete..... | 86 |
| 5.2.3. | Ispitivanje raspadljivosti tableta | 88 |
| 5.2.4. | Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama | 89 |
| 5.2.5. | Profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta..... | 94 |
| 5.2.6. | Matematički opis oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta | 98 |
| 6. | ZAKLJUČAK..... | 105 |
| 7. | LITERATURA | 106 |
| 8. | POPIS SIMBOLA I AKRONIMA..... | 111 |

1. UVOD

U novije vrijeme farmaceutska industrija okreće se razvoju i pripravi novih, efikasnijih i kvalitetnijih dozirnih oblika lijekova s već postojećim djelatnim tvarima, čime lijek biva prilagođen pacijentima, postižu se bolja primjenska svojstva i u konačnici bolje farmakoterapijsko djelovanje lijeka.

Lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) djelatna je tvar koja se primjenjuje u liječenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja. Primjenjuje se u obliku konvencionalnih tableta *Latuda*[®], kao jedini za sada dostupan dozirni oblik ove djelatne tvari na tržištu. Lurasidon-hidroklorid karakterizira loša topljivost u vodenom mediju te stoga slaba apsorpcija u organizmu i konačno loša bioraspoloživost lijeka što ga čini nepogodnim za liječenje psihičkih poremećaja.

U ovom istraživanju, topljivost djelatne tvari nastoji se povećati pripravom binarnih i ternarnih čvrstih disperzija. U pripravi čvrstih disperzija koristi se procesna tehnologija sušenja raspršivanjem te poli(vinil-pirolidon) (PVP) kao inertni amorfn nosač lijeka i natrijev dodecilsulfat (SDS) kao površinski aktivna tvar. U pripravi konačnog dozirnog oblika, raspadljivih tableta za usta, koriste se procesne tehnologije granuliranja i tabletiranja.

Očekuje se poboljšano vlaženje sustava, a time i veća topljivost te brže oslobađanje djelatne tvari iz tablete za slučaj kada je u disperziji prisutna i površinski aktivna tvar. Poznato je da vlaženje značajno utječe na topljivost djelatne tvari u disperzijama te da brzina oslobađanja djelatne tvari iz lijeka bitno ovisi o vlaženju.

U karakterizaciji disperzija primjenjuju se analitičke tehnike kojima se mogu uspješno detektirati svojstva dokazanog i značajnog učinka na topljivost tvari, ali i dokazati uspješna priprava disperzija. Uzorci disperzija različitih sastava karakteriziraju se diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha i infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama. Dodatno, nastoji se opisati vlaženje u sustavu za svaku pripremljenu disperziju primjenom eksperimentalne tehnike mjerenja kontaktnog kuta.

Raspadljive tablete za usta, s i bez površinski aktivne tvari, pripravlja se tabletiranjem te testiraju na svojstva karakteristična i propisana za ovakav dozirni oblik: tvrdoću, raspadljivost, sadržaj i oslobađanje djelatne tvari. Dodatno, testira se primjenjivost postojećih matematičkih modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz konačnog dozirnog oblika.

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.

Površinski aktivne tvari mogu značajno doprinijeti topljivosti i osigurati brže oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Pripraviti binarne i ternarne disperzije lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) u čvrstom amorfnom polimeru poli(vinil-pirolidonu) (PVP) bez i s površinski aktivnom tvari natrijevim dodecil-sulfatom (SDS).

Pripraviti raspadljive tablete za usta s povećanom topljivosti djelatne tvari i bržim oslobađanjem lurasidon-hidroklorida iz konačnog dozirnog oblika te objasniti utjecaj tenzida na svojstva lijeka.

3. OPĆI DIO

3.1. Lijek

Hrvatski Zakon o lijekovima sa svim dosadašnjim izmjenama i dopunama na snazi je od 22. studenoga 2018. godine. Utvrđen je radi osiguranja djelotvornih, sigurnih i kvalitetnih lijekova kao proizvoda od posebnog značenja za ljudsko zdravlje. Objasnjava značenja pojmova i postupke ispitivanja, proizvodnje, klasifikacije, provjere kakvoće te ostale procese vezane uz proizvodnju, distribuciju i nadzor nad lijekovima.

Bitni pojmovi utvrđeni ovim Zakonom, a bitni za ovo istraživanje su lijek, djelatna tvar te pomoćna tvar.

Lijek (engl. *drug product*) je svaka tvar ili mješavina tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem, a također se upotrebljava za postavljanje medicinske dijagnoze.

Djelatna tvar (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient, API*), najvažnija komponenta svake tablete, nositelj je njene farmakološke, imunološke ili metaboličke aktivnosti sa svrhom obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze. Uz samo djelatnu tvar, lijek se sastoji i od pomoćnih tvari koje su u matrici lijeka zastupljene u puno većem omjeru.

Pomoćne tvari (engl. *excipient*) su prirodne ili sintetske farmakološki neaktivne tvari koje doprinose kvaliteti tablete i lakšem postupku pripreme konačnog dozirnog oblika te u konačnici lakšoj fiziološkoj apsorpciji lijeka. Tako mogu poboljšati tecivost, mazivost, okus, raspadljivost te mogu dati neki oblik antimikrobne funkcije.¹

Pomoćne tvari i njihove uloge u formulacijama oralnih dozirnih oblika prikazane su u Tablici 3.1.

Tablica 3.1. Pregled pomoćnih tvari i njihovih uloga u formulacijama lijeka.²

| GRUPACIJA | ULOGA | POMOĆNA TVAR |
|--|--|---|
| Mazivo sredstvo (<i>lubricant</i>) | Sprječava neželjeno lijepljenje mješavine čestica tvari za elemente procesnih jedinica | <i>Magnezijev stearat, natrij stearil-fumarat, talk</i> |
| Punilo (<i>filler/diluent/bulk-up agent</i>) | Osigurava dostatnu voluminoznost matrice tablete | Saharoza, <i>mikrokristalna celuloza, manitol, laktosa monohidrat</i> |
| Sredstvo za poboljšanje tečnosti (<i>glidant</i>) | Poboljšava tečnost/reološka svojstva mješavine za tabletiranje | Koloidalni silicij-dioksid |
| | | |
| Sredstvo za raspadanje (<i>disintegrant</i>) | Doprinosi učinkovitom raspadanju matrice tablete | <i>Natrijeva kroskarmeloza, umreženi poli(vinil-pirolidon), gelatinirani škrob</i> |
| Stabilizator (<i>stabiliser</i>) | Doprinosi stabilnosti djelatne tvari djelujući na sadržane ravnoteže | Natrijev karbonat |
| Vezivo (<i>binder</i>) | Doprinosi vezivanju jedinica u matrici tablete | Poli(vinil-pirolidon), gelatinirani škrob, hidroksipropilceluloza, <i>poli(etilen-glikol)</i> |

3.2. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima

Topljivost je svojstvo čvrstih, plinovitih i kapljevitih tvari da s čvrstim, kapljevitim ili plinovitim otapalom tvore homogenu smjesu. Topljivost određene tvari ovisi o upotrebljavanom otapalu, tlaku i temperaturi, a doseg topljivosti otopljene tvari u otapalu mjeri se kao koncentracija zasićenja, odnosno koncentracija iznad koje se dodatkom tvari u otapalo ne povećava njezina koncentracija u otopini.³

Topljivost značajno utječe na apsorpciju lijeka u organizmu i njegovu bioraspoloživost, odnosno udio date doze lijeka koji dopijeva u sistemsku cirkulaciju i dostupan je za djelovanje. Više od 40 % novih kemijskih tvari proizvedenih u farmaceutskoj industriji nije topljivo u vodi.

Takve slabo topljive djelatne tvari imaju slabu apsorpciju u organizmu što ih čini slabo bioraspoloživima i štetnima za gastrointestinalnu sluznicu.³⁻⁵ Iz navedenih razloga, slaba topljivost djelatnih tvari u vodenom mediju postaje jedan od glavnih problema koje je potrebno riješiti prilikom formulacije lijeka.

Stupanj i opseg apsorpcije lijeka iz gastrointestinalnog trakta veoma su kompleksni za opis i opisuju se pomoću mnogih faktora kao što su fizikalno-kemijski (npr. pKa, topljivost, stabilnost, difuzivnost, liofilnost, polarna i nepolarna površina, prisutnost vodikovih veza, veličina čestica i stupanj kristalnosti), fiziološki faktori (npr. pH gastrointestinalnog trakta, protok krvi u gastrointestinalnom traktu, pražnjenje želuca, vrijeme prolaska kroz tanko crijevo, vrijeme prolaska kroz debelo crijevo te mehanizmi apsorpcije) te faktori povezani sa dozirnim oblikom (tablete, kapsule, otopine, suspenzije, emulzije i gelovi).⁶

3.3. BCS klasifikacija

Kao vodič za predviđanje intestinalne apsorpcije djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima smatra se Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari (engl. *Biopharmaceutical Classification System, BCS*). Uvođenje ovog općepriznatog znanstvenog okvira za podjelu svih djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima 1995. godine dalo je velik doprinos napretku u farmaceutskoj industriji, od istraživanja i razvoja lijekova te njihove regulacije do smanjenja troškova i vremena proizvodnje. Također, početak njezine primjene značio je mogućnost procjenjivanja kliničkog djelovanja lijekova u oralnom dozirnom obliku putem *in vitro* testova topljivosti umjesto empirijskih *in vivo* testiranja na ljudima. Ako se uzme u obzir da je preko 85 % svih najčešće prodavanih lijekova u Europa i SAD-u u oralnom dozirnom obliku, razumljivo je zašto je uvođenje ove klasifikacije bila prekretnica u povijesti farmaceutske industrije.

BCS klasifikacija uzima u obzir tri čimbenika koja utječu na učinkovitost djelovanja lijeka: topljivost lijeka, oslobađanje djelatne tvari i njezinu intestinalnu apsorpciju u organizmu. Za svrstavanje djelatnih tvari u oralnom dozirnom obliku prema ovom sustavu značajna su dva parametra – topljivost u vodenom mediju i propusnost (permeabilnost) kroz crijevnu membranu, na temelju kojih se djelatne tvari svrstavaju u četiri kategorije (Tablica 3.2.). Dobro propusna djelatna tvar jest ona kod koje je opseg intestinalne apsorpcije 90 % ili veći. Djelatne tvari prve BCS klase dobro su topljive i dobro propusne. U drugu BCS klasu svrstavaju se djelatne tvari koje su slabo topljive i dobro propusne. U treću klasu spadaju djelatne tvari dobre topljivosti i slabe

permeabilnosti, a djelatne tvari četvrte klase BCS klasifikacije imaju slabu topljivost kao i permeabilnost kroz crijevnu membranu.⁶

Tablica 3.2. BCS klasifikacija djelatnih tvari prema svojstvima topljivosti u vodi i propusnosti kroz polupropusnu membranu.

| | |
|---|--|
| Klasa I. | Klasa II. |
| Visoka topljivost Visoka permeabilnost | Niska topljivost Visoka permeabilnost |
| Klasa III. | Klasa IV. |
| Visoka topljivost Niska permeabilnost | Niska topljivost Niska permeabilnost |

3.4. Načini poboljšanja topljivosti djelatnih tvari

Načini poboljšanja topljivosti djelatnih tvari dijele se na tri kategorije:³

- Fizikalne promjene: smanjenje veličine čestica mikroionizacijom ili nanosuspendiranjem, modificiranje kristalnog oblika, disperzija djelatne tvari u nosaču poput eutektičkih smjesa ili čvrstih disperzija te kriogene formulacije.
- Kemijske promjene: promjena pH, upotreba pufera, stvaranje kompleksa i soli
- Ostale metode: korištenje superkritičnog fluida, korištenje aditiva poput površinski aktivnih tvari, solubilizatora i ostalih pomoćnih tvari

3.5. Podjela dozirnih oblika lijeka

Dozirni oblici lijeka predstavljaju put dostave lijeka u organizam. Dijelev se na sljedećih 7 osnovnih skupina:^{2,7}

- Parenteralni dozirni oblici (*parenteral dosage forms*),
- Dozirni oblici za inhalaciju (*inhalation dosage forms*),
- Oftalmološki dozirni oblici (*ophthalmic dosage forms*),
- Nazalni dozirni oblici (*nasal dosage forms*),
- Transdermalni dozirni oblici (*transdermal dosage forms*),
- Supozitorni dozirni oblici (*suppository dosage forms*),
- Oralni dozirni oblici (*oral dosage forms*).

Parenteralni dozirni oblici primjenjuju se mimo gastrointestinalnog trakta, pomoću injekcije. Najčešći putovi dostave su intravenozno (u venu), intramuskularno (u mišić), intradermalno (u kožu) i subkutano (pod kožu). Dozirni oblici za inhalaciju primjenjuju se kroz nos ili usta i tako prodiru u respiratorni sustav, a koriste se za liječenje različitih plućnih oboljenja. Oftalmološki dozirni oblici primjenjuju se za liječenje raznih očnih bolesti i poremećaja, a primjenjuju se kapanjem ili mazanjem oka, ovisno o tome o kakvom se lijeku radi. Primjer takvog dozirnog oblika su kapi za oči. Nazalni dozirni oblici u organizam se unose udisanjem kapi ili sprejeva kroz nos, a najčešće se koriste za ublažavanje dišnih tegoba. Za transdermalne dozirne oblike karakteristična je aplikacija lijeka na kožu kroz koju prodiru. Djeluju lokalno, odnosno samo na područje na koje su namazani. Supozitorna primjena lijeka podrazumijeva unos lijeka u vaginu, rektum ili mokraćnu cijev, gdje se otapaju i sistemski ili lokalno ublažavaju tegobe.²

Oralni dozirni oblici su oblici koji su karakterizirani enteralnom primjenom lijeka, odnosno primjenom putem gastrointestinalnog trakta. Najčešće se koriste zbog niske cijene terapije, preciznog doziranja, jednostavnosti i mogućnosti pacijenta da sam uzima prepisane doze što rezultira spremnošću pacijenata na redovito korištenje lijeka. Primjena im je univerzalna, a koriste se za liječenje velikog broja različitih bolesti i poremećaja.⁷ Lijek je oralno aktivan ako se otapa u gastrointestinalnoj tekućini, prolazi kroz crijevnu membranu, prolazi kroz jetru bez deaktivacije i ulazi u sistemski krvotok kojim putuje kroz organizam i djeluje.⁸ Primjena lijeka oralnim putem danas se smatra „zlatnim standardom“ za oslobađanje lijeka.⁹

3.6. Čvrsti oralni dozirni oblici

Čvrsti oralni dozirni oblici nalaze se, kako i sam naziv govori, u čvrstom agregacijskom stanju, a mogu biti različitog oblika, dimenzija i boja te se većinom koriste za enteralnu primjenu lijeka, odnosno unošenje lijeka putem gastrointestinalnog trakta.⁹ Oralni put je najčešći i preferirani način dostave lijeka u organizam zbog jednostavnosti uporabe.⁵ Prema smjernicama američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA), djelatna tvar u oralnom dozirnom obliku smatra se dobro topljivom ukoliko se njena najveća doza otapa u 250 ml ili manje vodenog medija u pH području 1 – 7,5 pri 37°C.^{6,10}

3.7. Čvrsta disperzija

Čvrsta disperzija definira se kao disperzija jedne ili više (hidrofobnih) djelatnih tvari na inertnom hidrofilnom nosaču u čvrstom stanju.¹¹ Kada čvrsta disperzija stupi u kontakt s vodenim medijem, inertni nosač se otapa i djelatna tvar se otpušta čime se povećava površina i postiže veća brzina otapanja, a time raste i bioraspoloživost slabo topljivog lijeka. Pripravom čvrstih disperzija slabo topljivih tvari moguće je dostići smanjenje veličine čestica, poboljšano vlaženje, smanjenje nakupljanja čestica, promjene u fizikalnom stanju djelatne tvari i miješanja tvari na molekularnoj razini.⁸ Zbog tih svojstava čvrste disperzije jedne su od najuspješnijih strategija za povećanje topljivosti djelatne tvari i brže oslobađanje djelatne tvari, a time i dobivanje bolje bioraspoloživosti.¹²

Neke od glavnih značajki čvrstih disperzija su:^{5,12-13}

- Priprava čvrstih disperzija rezultira česticama smanjene veličine, čime se povećava specifična površina te postiže povećana brzina otapanja. Krajnji rezultat je poboljšana bioraspoloživost lijeka.
- Mogućnost vlaženja, a time i svojstvo topljivosti poboljšani su kod čvrste disperzije. Ovdje nosači imaju glavnu ulogu u poboljšanju vlažnosti čestice.
- Otkriveno je da čestice u čvrstoj disperziji imaju veći stupanj poroznosti. Povećani stupanj poroznosti krute čestice ubrzava profil oslobađanja lijeka.
- U čvrstim disperzijama djelatne tvari su prezasićene otopine u amorfnom stanju za koje se smatra da su metastabilni polimorfni oblik.

Uz sve prednosti čvrstih disperzija, uočeni su i neki nedostaci kao što su na primjer njihova nestabilnost. Čvrste disperzije se uglavnom ne koriste u komercijalnim proizvodima zbog

problema kristalizacije komponenata iz amornog stanja tijekom obrade (mehanički stres) ili skladištenja (temperatura i vlaga). Vlaga može povećati pokretljivost lijeka i njegovu kristalizaciju te na taj način ugroziti stabilnost. Na ovaj se nedostatak može utjecati pravilnim odabirom polimera, odnosno inertnog nosača. Odvajanje faza, rast kristala ili pretvorba proizvoda u stabilniju strukturu također se smatraju glavnim preprekama komercijalizaciji čvrstih disperzija. Također, neki od ostalih problema koji ograničavaju komercijalnu primjenu čvrstih disperzija uključuju njezine metode pripreme, obnovljivost fizikalno-kemijskih svojstava, formulaciju u oblike doziranja te *scale-up* proizvodnog procesa.^{5,12,14-15}

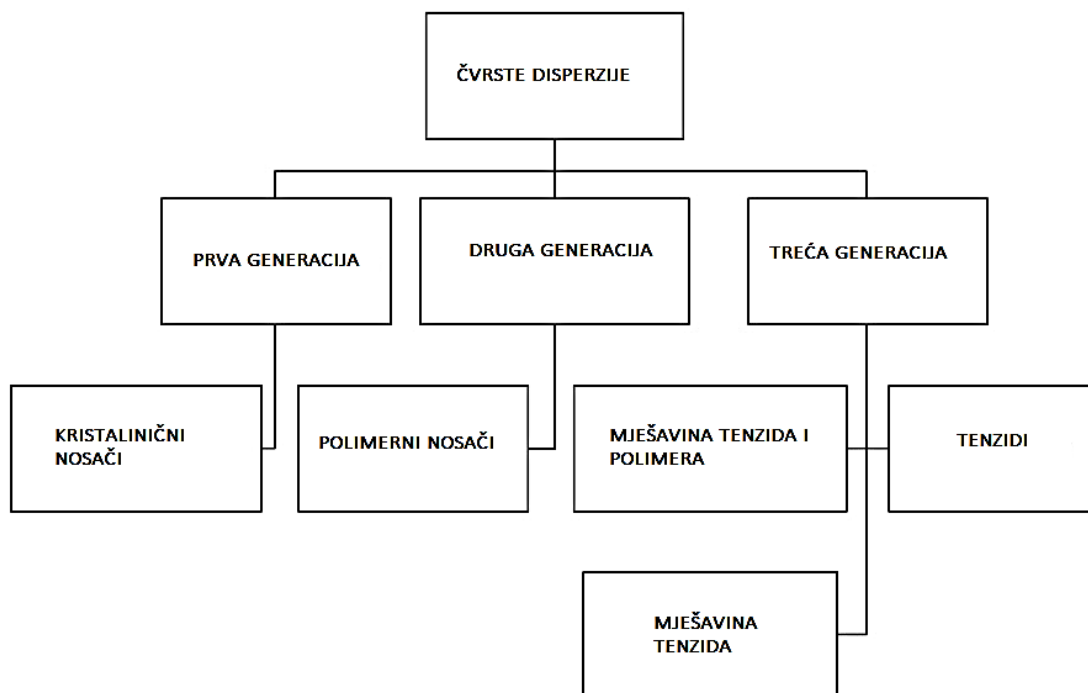
3.7.1. Vrste čvrstih disperzija

Čvrste disperzije mogu se podijeliti u tri vrste, odnosno generacije (Slika 3.1.). Prvi opis čvrstih disperzija dali su znanstvenici Sekiguchi i Obi 1961. godine kada su predložili njihovo korištenje u svrhu povećanja topljivosti i apsorpcije djelatnih tvari slabo topljivih u vodi. Dokazali su da pripravci eutektičkih smjesa poboljšavaju stopu oslobađanja djelatne tvari pa stoga i bioraspoloživost slabo topljivih lijekova zbog manjih veličina čestica i poboljšanog vlaženja. Naime, eutektičke smjese su homogene smjese tvari kod kojih je temperatura tališta niža od temperature tališta pojedinih komponenata u smjesi. Takva smjesa se u potpunosti miješa u kapljevitom stanju uz ograničeni obujam mješljivosti u čvrstome stanju. Prilikom kontakta eutektičke smjese i vodenog medija stvara se hidrofilna matrica, a djelatna tvar oslobađa se u obliku disperzije finih kristala koji će zbog veće slobodne površine pokazivati veću brzinu otapanja. Kasnije proizvedene čvrste disperzije sadržavale su manitol kao nosač, a pripremale su se molekularnom disperzijom umjesto korištenja eutektičkih smjesa. Te disperzije prve generacije pripremane su koristeći kristalinične nosače poput uree i šećera. Njihov nedostatak je bio nastanak termodinamički stabilnijih kristalnih čvrstih disperzija koje nisu otpuštale djelatnu tvar dovoljno brzo u odnosu na amorfne čvrste disperzije.^{5,12}

Drugu generaciju obilježava priprava amornih čvrstih disperzija, korištenjem amornih nosača umjesto kristaliničnih. Prednost ovakvih sustava je molekularno dispergiranje djelatne tvari u nepravilnom rasporedu unutar amornog nosača koji je najčešće polimer. Tako priređene formulacije brže se otapaju jer nije potrebno trošiti energiju za raskidanje kristalne rešetke pri procesu otapanja. Polimeri se dijele na sintetske i prirodne. Poli(vinil-pirolidon) i poli(etilen-glikol) primjeri su sintetskih polimera, a prirodni polimeri su najčešće derivati celuloze ili škroba.

U amorfnim čvrstim disperzijama, djelatna tvar i polimerni nosač potpuno su pomiješani i međusobno su povezani molekularnim interakcijama poput vodikovih veza tvoreći samo jednu fazu. U takvom sustavu veličine čestica lijeka smanjene su na gotovo molekularnu razinu čime se povećava brzina otapanja djelatne tvari, a time i njena bioraspoloživost. Također, čvrste disperzije druge generacije pružaju bolje vlaženje i dispergiranje djelatne tvari u nosaču, a profil oslobađanja djelatne tvari definiran je otapanjem nosača.

U posljednje vrijeme provodi se sve više istraživanja u svrhu dokazivanja poboljšanja profila otapanja djelatnih tvari u slučaju kada nosač pokazuje površinsku. Ti promatrani sustavi prozvani su čvrstim disperzijama treće generacije. Uz djelatnu tvar, sastoje se od tenzidskog nosača ili smjese amorfnog polimera i tenzida kao nosača. Cilj ovakvog sustava je postići najviši stupanj bioraspoloživosti za slabo topljive djelatne tvari i stabilizirati amorfnu sustav čvrste disperzije. Najčešće korištene površinski aktivne tvari u čvrstim disperzijama treće generacije uključuju anionski natrijev dodecil-sulfat (SDS), neionske polioksietilen 20 sorbitan monooleat (polisorbata 80) i Brij 35 te kationski DTAB.¹²



Slika 3.1. Podjela čvrstih disperzija.¹²

3.8. Metode pripreme čvrstih disperzija

Općenito, metode pripreme čvrstih disperzija koji se najčešće primjenjuju mogu se podijeliti u dvije kategorije: metode taljenja i metode uklanjanja otapala (Tablica 3.3.).

Metode taljenja podrazumijevaju taljenje djelatne tvari unutar nosača nakon čega slijedi hlađenje i prevođenje sustava u praškasti oblik. Predstavljaju jednostavan i ekonomičan način pripreme čvrstih disperzija. Međutim, za ove metode nisu pogodne visoke temperature te je moguća degradacija djelatne tvari tijekom taljenja ili nepotpuna mješljivost djelatne tvari i nosača.^{5,8}

Metode uklanjanja otapala temelje se na otapanju djelatne tvari i nosača u hlapljivom otapalu koje se isparava pri čemu se nastaju čvrste disperzije. Pozitivna strana ove metode jest mala vjerojatnost toplinske dekompozicije djelatnih ili pomoćnih tvari zbog upotrebe organskih otapala koja imaju niske temperature isparavanja. Pri svakom koraku metode uklanjanja otapala dolazi do izazova: pri pripravljanju otopine s djelatnom tvari i polimernom matricom potrebno je dobro ih pomiješati kako bi došlo do homogenizacije koja će rezultirati boljom disperzijom i konačno smanjenjem veličine čestica djelatne tvari. Pri isparavanju otapala bitno je spriječiti odvajanje faza, tj. kristalizaciju bilo koje komponente.¹¹ U praksi se najčešće primjenjuju sušenje raspršivanjem i liofilizacija, tj. sušenje smrzavanjem pri kojima se otapalo uklanja veoma brzo. Sušenje raspršivanjem podrazumijeva raspršivanje otopine djelatne tvari, polimera i drugih pomoćnih tvari te dispergiranje u vrućem zraku, pri čemu se otapalo isparava i stvaraju se sferične čestice. Kod liofilizacije otopina se smrzava nakon čega se otapalo sublimira pri vrlo niskom tlaku.^{8,12}

Tablica 3.3. Proces pripreme čvrstih disperzija.¹²

| Metoda pripreme | Proces |
|---------------------------|------------------------------|
| Metode taljenja | Kalupljenje kompresijom |
| | Ekstruzija taljenjem |
| | Granuliranje taljenjem |
| | <i>In-situ</i> granuliranje |
| | Ektruzija/sferonizacija |
| Metode uklanjanja otapala | Vakuum sušenje |
| | Liofilizacija |
| | Proces superkritičnih fluida |
| | Sušenje raspršivanjem |

3.8.1. Sušenje isparavanjem otapala

Tehnika dobivanja čvrste disperzije isparavanjem otapala podrazumijeva otapanje djelatne tvari i nosača u pogodnom otapalu i isparavanje tog otapala na visokim temperaturama i/ili sniženom tlaku. Prednost ove tehnike su korištenje relativno niskih temperatura potrebnih za isparavanje organskih otapala, a nedostaci uključuju visoke troškove pripreme, teškoće s potpunim uklanjanjem organskih otapala, moguće neželjene utjecaje na dobivene čvrste disperzije itd.^{8,12-13}

Dvije su prepreke koje je potrebno uzeti u obzir ako se za dobivanje čvrste disperzije koristi ova tehnika: potrebno je naći odgovarajuće otapalo u kojem će se otapati i djelatna tvar i matrica (najčešće polimer). Uz to, potrebno je paziti da ne dođe do odvajanja faza prilikom isparavanja otapala.¹¹⁻¹² Čak i mali udio otapala zaostao u matrici može utjecati na fizikalnu stabilnost čvrste disperzije.⁸ Sušenje isparavanjem otapala može se provoditi na više načina, među kojima su najčešći sušenje pod vakuumom, korištenje rotacijskog isparivača, korištenje superkritičnih fluida, sušenje raspršivanjem i sušenje smrzavanjem.¹²

3.8.2. Sušenje raspršivanjem

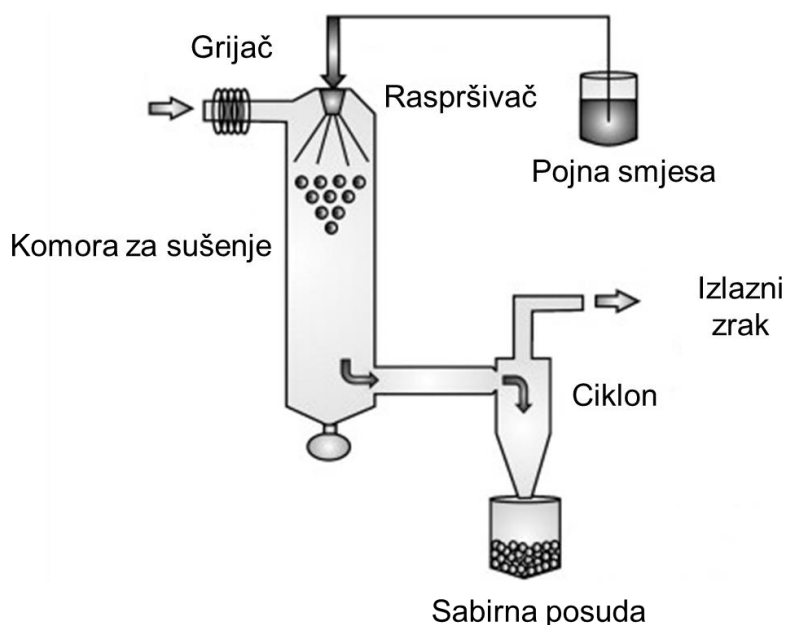
Sušenje raspršivanjem je jedna od najkorištenijih tehnika pripreme čvrstih disperzija. Uključuje pripremanje otopine ili suspenzije djelatne tvari i matrice u zajedničkom otapalu te raspršivanje tih kapljica u struji vrućeg medija kako bi se otapalo uklonilo.¹² Najčešći medij za sušenje jest zrak, no ukoliko je otapalo neka organska tvar, kao medij za zagrijavanje koristi se dušik. Tehnologija je patentirana 1872. godine u SAD-u, a danas nalazi široku primjenu u kemijskoj, keramičkoj, prehrambenoj i farmaceutskoj industriji za proizvodnju suhih materijala željenih fizikalnih svojstava. Od ostalih metoda uklanjanja otapala izdvaja se zbog svoje sposobnosti podnošenja ulaznih tokova različite prirode, stvarajući praškaste proizvode točno određenih veličina čestica željenih svojstava.

Prednosti korištenja sušenja s raspršivanjem su kratko vrijeme zadržavanja materijala u uvjetima povišene temperature što omogućuje sušenje toplinski osjetljivih tvari. Korištenjem ove tehnike dobivanja čvrstih disperzija mogu se precizno kontrolirati veličina i oblik čestica te sadržaj vlage. Također, radi se o kontinuiranom procesu sušenja što znači da je moguće dobiti velike količine željenih produkata u kraćem vremenu nego što je u slučaju primjene šaržnih sušionika, a ova tehnika je sigurna za sušenje zapaljivih, eksplozivnih, korozivnih i toksičnih materijala.

Nedostaci uključuju visoke instalacijske troškove, nisku toplinsku djelotvornost i potencijalno smanjenje kvalitete produkta zbog nefleksibilnosti procesa.¹⁶

Uređaj za sušenje raspršivanjem sastoji se od sljedećih komponenata (Slika 3.2.):¹⁷⁻¹⁸

- Raspršivač – raspršivanje pojne smjese u kapljice
- Komora za sušenje – kapljice pojne smjese dolaze u kontakt s vrućim zrakom i suše se
- Pumpa – uvodi pojnu smjesu u raspršivač
- Grijač – zagrijava plin na ulazu u komoru za sušenje
- Ciklon – odvajanje osušenih čestica od plina



Slika 3.2. Shematski prikaz sušenja raspršivanjem.¹⁷

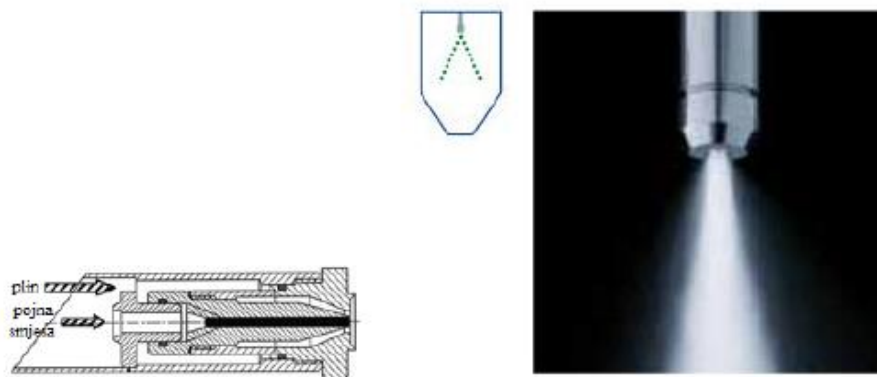
Sušenje raspršivanjem radi na konvekcijskom principu uklanjanja vlage primjenom visoke temperature na pojnu smjesu i kontroliranjem vlažnosti medija za sušenje. Pojna smjesa se pomoću peristaltičke pumpe dovodi na raspršivač na vrhu komore za sušenje. Plin za sušenje se prije dovođenja u komoru zagrijava i uvodi na vrhu kolone. Kapljice pojne smjese koje su se raspršile, u komori se suše u struji vrućeg plina, pri čemu kapljevina isparava i snižava temperaturu u komori. Osušene čestice padaju na dno gdje ih zrak povlači u ciklon. U ciklonu dolazi do separacije plina i čvrstih čestica, pri čemu plin izlazi na vrhu ciklona, a čvrste se čestice skupljaju u sabirnoj posudi na dnu ciklona. U ciklonu nije uvijek moguće ukloniti sve čvrste čestice pa se plin nakon izlaska iz ciklona filtrira pri čemu preostali dio čvrstih čestica ostaje na filteru.¹⁷

S ciljem razumijevanja samog procesa, mehanizam sušenja raspršivanjem podijeljen je u četiri faze:¹⁷

- Raspršivanje pojne smjese
- Kontakt kapi s vrućim zrakom
- Isparavanje vlage
- Odvajanje čestica

3.8.2.1. *Raspršivanje pojne smjese*

Raspršivanje je najvažniji korak u procesu koji uvjetuje količinu energije potrebnu za sušenje, a uz to određuje oblik, veličinu i raspodjelu veličina kapljica, a time i suhih čestica kao izlaznog toka. Otopina se u raspršivač dovodi pomoću pumpe. S obzirom na energiju koju raspršivači koriste, razlikuju se rotacijski (centrifugalna), tlačni (tlačna), ultrazvučni (vibracijska) te dvofluidni (kinetička) raspršivač. U ovom istraživanju korišten je raspršivač s dva fluida (Slika 3.3.).



Slika 3.3. Raspršivač s dva fluida.

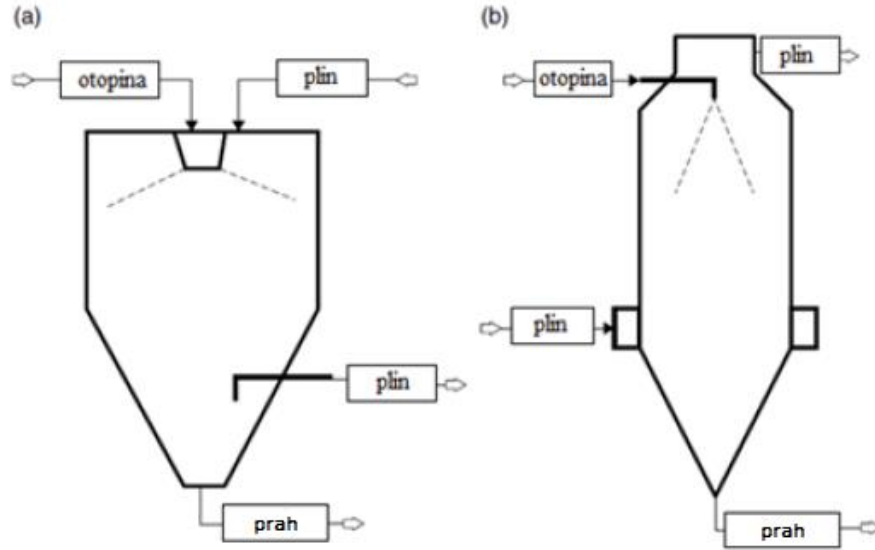
Dvofluidni raspršivač koristi komprimirani plin, zrak, kako bi raspršio pojnu smjesu na način da izlazi iz dizne velikom brzinom i spaja se s pojnom smjesom te ju tako raspršuje u kapljice. Veličina kapljica ovisi o protoku komprimiranog plina i pojne smjese te o viskoznosti pojenja. Prednosti i nedostaci ovakvog tipa raspršivača dani su u Tablici 3.4.¹⁷⁻¹⁸

Tablica 3.4. Prednosti i nedostaci raspršivača s dva fluida.

| Prednosti | Nedostaci |
|--|--|
| Jednostavna izvedba i održavanje | Nemogućnost kontrole i regulacije raspršivanja tijekom procesa |
| Niska cijena održavanja | Mogućnost začepjenja dizne |
| Pogodni za sušenje viskozni pojenja i toplinski osjetljivih materijala | Povećani radni troškovi zbog potrebe za komprimiranim plinom |
| Rezultat su fine i homogene čestice | |
| Omogućeni sterilni uvjeti rada | |

3.8.2.2. *Kontakt kapi s vrućim zrakom*

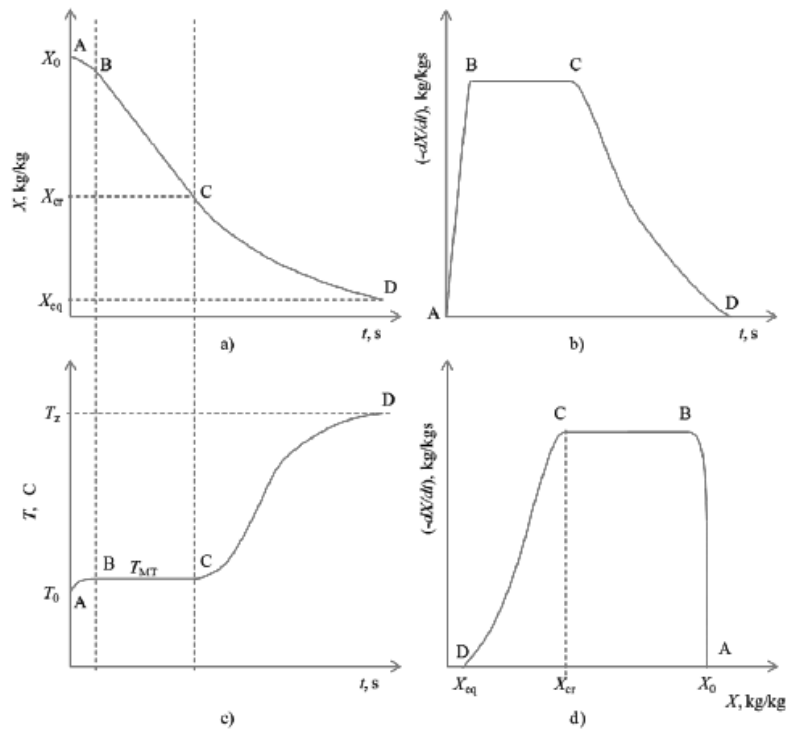
Nakon raspršivanja pojne smjese u kapljice, potrebno je dovesti ih u kontakt s vrućim medijem. Kontakt s vrućim medijem moguć je istostrujno i protustrujno. Istostrujni kontakt se ostvaruje kad kapljice i vrući medij prolaze kroz komoru u istom smjeru. (Slika 3.4.). Pogodan je za temperaturno osjetljive materijale jer, iako na ulazu u komoru plin ima najvišu temperaturu, pojna smjesa sadrži najviše vlage pa je toplina predana kapljicama zapravo latentna toplina isparavanja, a temperatura materijala ostaje niska. Vrijeme kontakta vrućeg plina i čestice je kratko, svega nekoliko sekundi, tijekom čega se kapljice osuše, a temperatura medija opada. Protustrujni kontakt ostvaruje se kad se vrući plin i kapljice uvode na suprotnim stranama komore za sušenje. Kapljice ulaze na vrhu, a vrući plin na dnu kolone (Slika 3.4.). Na izlazu iz komore je temperatura materijala veća od temperature plina i približno je jednaka temperaturi plina na ulazu u komoru. Iako je toplinska učinkovitost ovakvog tipa kontakta veća, on nije prikladan za toplinski osjetljive materijale. U ovom istraživanju korištena je izvedba istostrujnog kontakta kapljica i vrućeg zraka.¹⁷⁻¹⁸



Slika 3.4. Izvedbe komore za sušenje a) istostrujni kontakt i b) protustrujni kontakt.

3.8.2.3. Isparavanje vlage

Prilikom sušenja kapljica razlikuje se period konstantne brzine sušenja i period padajuće brzine sušenja. Kinetičke krivulje sušenja prikazane su na Slici 3.5.



Slika 3.5. Kinetičke krivulje sušenja.

Početak zagrijavanja, tj. period stabilizacije (A-B) karakterizira minimalno isparavanje otapala s površine dok temperatura površine ne dostigne vrijednost temperature koju plin oko kapljice postigne kad je zasićen otapalom s kapljice (temperatura mokrog termometra). Površina kapljice je i dalje zasićena vlagom koja jednoliko isparava s površine. Tada se radi o periodu konstantne brzine isparavanja (B-C) te se površina kapljice smanjuje uslijed isparavanja otapala. Taj period traje dok god je brzina kojom se vlaga dovodi iz unutrašnjosti do površine materijala dovoljno velika da je cijela površina materijala prekrivena vlagom. Brzina sušenja je pod kontrolom vanjskih uvjeta, odnosno otpora prijenosu količine gibanja, topline i tvari na strani zraka. Kako se isparavanje nastavlja, smanjuje se koncentracija otapala na površini kapljice i na njoj se stvara ovojnica. Uslijed nezasićenosti kapljice otapalom, dolazi do kretanja otapala iz unutrašnjosti materijala prema površini – difuzijski ili kapilarno te je to kontrolirajući mehanizam kinetike sušenja, a sušenje se odvija padajućom brzinom (C-D). Sušenje traje do postizanja ravnoteže (D).¹⁷⁻¹⁸

3.8.2.4. *Odvajanje čestica*

Posljednja faza u procesu sušenja raspršivanjem je odvajanje suhih čestica od struje medija za sušenje. Za tu svrhu najčešće se primjenjuju cikloni koji koriste centrifugalnu silu za razdvajanje. Cikloni se sastoje od dva dijela, gornjeg, cilindričnog te donjeg, konusnog dijela. Struja plina zajedno sa suhim česticama tangencijalno ulazi u cilindrični prostor ciklona i putuje prema dolje u konus tvoreći vanjski vrtlog. Povećanje brzine zraka u vanjskom vrtlogu vrši centrifugalnu silu na čestice, odvajajući ih iz struje plina. Kad struja plina dosegne dno konusa, dolazi do unutarnjeg vrtloga nazad na vrh ciklona gdje plin izlazi na filter na kojem se uklanjaju eventualno zaostale čvrste čestice, a čestice padaju u sabirnu posudu pričvršćenu za dno ciklona. Ovisno o izvedbi sušionika, plin se može vraćati na grijač ukoliko se radi o zatvorenom toku procesa ili ispuštati u atmosferu ukoliko se radi o otvorenom toku.¹⁷⁻¹⁸

3.9. Raspadljive tablete za usta

Raspadljive tablete za usta (engl. *Orally disintegrating tablets*, ODTs) relativno je nov i atraktivan dozirni oblik koji se sve češće upotrebljava umjesto komercijalnih oralnih dozirnih oblika poput tableta ili kapsula zato što potonje predstavljaju problem kod određenih skupina bolesnika.¹⁹

Raspadljive tablete za usta prvi se puta pojavljuju 1996. godine kada je američka Agencija za hranu i lijekove odobrila lijek klaritin u raspadljivoj tableti za usta kao konačnom dozirnom obliku. Europska farmakopeja (engl. *European Pharmacopoeia*, *Ph. Eur.*) raspadljive tablete za usta definira kao neobložene tablete koje se stavljaju u usta gdje se brzo, prije gutanja, razgrađuju unutar tri minute i dispergiraju.²⁰⁻²² Ciljana populacija za korištenje raspadljivih tableta za usta su gerijatrijski bolesnici koji zbog različitih fizioloških i neuroloških promjena povezanih sa starenjem imaju probleme sa drhtanjem ruku, poteškoća sa vidom, sluhom i pamćenjem te veći rizik od gušenja. Osim bolesnika starije životne dobi, potencijalne ciljane skupine su i djeca, žrtve moždanih i srčanih udara, teško bolesni pacijenti vezani uz krevet, pacijenti koji boluju od fagofobije (strah od gutanja), disfagije (otežano gutanje) i pnigofobije (strah od gušenja) te psihijatrijski bolesnici koji boluju primjerice od shizofrenije i bipolarnosti. Ove vrste tableta pogodne su za nabrojane grupe pacijenata zbog mnogobrojnih prednosti nabrojanih u Tablici 3.5.^{9,19} Lijek se raspada u usnoj šupljini gdje se raspršuje u slini. Zbog tog bržeg raspada tablete djelatna tvar je brže dostupna i prolazi dulji put tijekom kojeg je dostupna za apsorpciju u organizam.⁹ Vrijeme raspada ovog dozirnog oblika najčešće je manje od 3 minute. Mehanizam rada raspadljivih tableta za usta uključuje sljedeće procese:²¹

- Voda brzo prodire u matricu tablete gdje uzrokuje raspad i otapanje formulacije
- Dodatak prigodnih sredstava za raspadanje ili dobro topljivih pomoćnih tvari u matricu tablete
- Ostali mehanizmi poput bubrenja, kemijske reakcije ili kapilarnog djelovanja.

Idealna raspadljiva tableta za usta mora biti dizajnirana na način da zadovoljava sljedeće kriterije.^{19,22-24}

- Ne zahtijeva vodu za oralnu primjenu
- Raspada se i otapa u usnoj šupljini unutar 3 minute pa nema potrebe za žvakanjem ili gutanjem cijele tablete
- Omogućuje visoke doze djelatnih tvari u tableti

- Ugodnog je okusa u ustima
- Otporna je na temperaturu i vlagu
- Dovoljne je čvrstoće da izdrži zahtjevnost proizvodnog procesa i rukovanje nakon proizvodnje
- Prilagodljiva je postojećim strojevima za preradu i pakiranje.

Svojstvo brzog otapanja tablete može se pripisati mogućnosti vode da brzo prodire u matricu tablete što dovodi do njenog bržeg raspadanja. Osnovni ciljevi razvoja raspadljivih tableta za usta su maksimalno povećati poroznost strukture matrice tablete, ugraditi prikladno sredstvo za raspadanje i koristiti pomoćne tvari dobre topljivosti u vodenom mediju. Za postizanje navedenih svojstava mogu se primjenjivati različite metode pripreme raspadljivih tableta za usta među kojima su najčešći sušenje raspršivanjem, izravna kompresija, granuliranje s taljenjem, kalupljenje i liofilizacija.

Najveći izazov pri formulaciji raspadljivih tableta za usta jest omogućavanje brzog raspadanja bez ugrožavanja mehaničke snage same tablete. Tvari koje se koriste pri formulaciji raspadljivih tableta za usta, djelatne i pomoćne tvari, trebale bi omogućiti brz raspad lijeka, što rezultira bržim otapanjem.^{9,23} Moraju se moći otopiti ili raspršiti u ustima bez ostavljanja ostataka te moraju imati ugodan okus i učinkovita svojstva prikrivanja okusa. Također moraju biti otporni na temperaturu i vlagu. Kako bi se izbjeglo lomljenje ili oštećenje dozirnog oblika, potrebno je primjenjivati posebne blistere za pakiranja.²² Najčešće pomoćne tvari koje su prisutne u raspadljivim tabletama su: sredstvo za raspadanje (*disintegrant*), mazivno sredstvo (*lubricant*), sredstvo za okus (*flavouring agent*) i zaslađivač (*sweetener*).^{9,23}

Tablica 3.5. Prednosti i nedostaci raspadljivih tableta za usta:⁹

| PREDNOSTI | NEDOSTACI |
|---|---|
| Mogu ih koristiti pacijenti koji imaju problem s gutanjem | Moraju se čuvati na suhom jer su po prirodi higroskopne |
| Povećana bioraspoloživost i brža apsorpcija lijeka | Nedostatak mehaničke čvrstoće |
| Nije potrebna uporaba vode | Zahtijevaju posebna pakiranja za zadržavanje stabilnost |
| Dobra kemijska stabilnost | |
| Učinkovito prikrivanje okusa | |

3.10. Površinski aktivne tvari

Površinski aktivne tvari, drugim nazivom tenzidi, organske su tvari koje se u otopini ili disperziji adsorbiraju na graničnoj površini i smanjuju slobodnu energiju površine. Najstariji tenzid je sapun, a koristili su ga još i stari Egipćani. Sintetski tenzidi počeli su se proizvoditi u prvoj polovici 20-og stoljeća, a široko primjenjivi postali su nakon Drugog svjetskog rata. Nalaze se u mnogim proizvodima za kućansku i osobnu upotrebu kao što su proizvodi za čišćenje u domaćinstvu, sredstva za čišćenje u industriji, u kozmetičkim i farmaceutskim proizvodima itd.²⁵

Molekule tenzida građene su od dva dijela: polarne (hidrofilne, lipofobne) glave i nepolarnog (hidrofobnog, lipofilnog) repa što ih čini alifatskim molekulama. Hidrofilna glava može biti pozitivno ili negativno nabijena te neutralna, a hidrofobni rep je u pravilu dugački razgranati ili nerazgranati ugljikovodični lanac, najčešće od 8 do 20 atoma ugljika (Tablica 3.6.). Odnos hidrofilnog i hidrofobnog dijela u molekuli određuje topljivost tenzida u vodi.²⁶⁻²⁸ Tenzidi su za farmaceutsku industriju bitni jer, uz snižavanje površinske napetosti adsorbiranjem na površine i međupovršine, u koncentracijama većim od kritične micelizacijske koncentracije stvaraju micle koje solubiliziraju djelatnu tvar i tako dodatno povećavaju topljivost djelatne tvari.^{27,29} Naime, snižavanjem površinske napetosti između hidrofobne djelatne tvari i vodenog medija sprječava se samoudruživanje čestica djelatne tvari i time povisuje efektivna površina dostupna za otapanje.

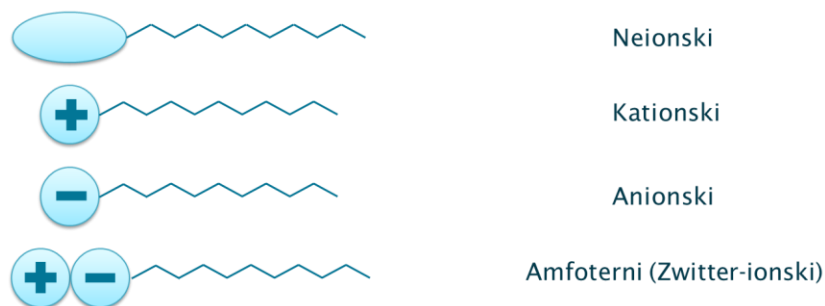
Tablica 3.6. Najčešće polarne grupe u molekulama tenzida.²⁸

| Anionski tenzidi | Kationski tenzidi | Neionski tenzidi |
|--|---|--|
| Neutralizirane kisele grupe | Neutralizirane bazne grupe | Neionske grupe |
| <p>— COONa karboksilna — OSO₃Na sulfatna — SO₃Na sulfonska — OPO₃Na₂ fosfatna</p> | <p>— NH₂ HCl primarna amino = NH HCl sekundarna ≡ N HCl tercijarna ≡ N⁺Cl⁻ kvarterna C₆H₅N⁺Cl⁻ piridinska</p> | <p>— O — eterska — OH hidroksilna — CONH — karbonamidna — SO₂NH — sulfonamidna — CH = CH — etilenska</p> |

Prema karakteru hidrofilnih skupina molekula tenzida i njihovom elektrokemijskom ponašanju, tenzidi se dijele se na četiri glavne skupine (Slika 3.6.):^{27,30}

- *Anionski tenzidi* su povijesno najstariji te najčešći tip tenzida. Predstavnicima anionskih tenzida su sapuni. U vodi disociraju na ione pri čemu hidrofilni dio disocira na anione, odnosno u vodenom mediju daje negativno nabijene površinski aktivne organske ione.
- *Kationski tenzidi* sadrže barem jedan hidrofobni ugljikovodični lanac povezan s pozitivno nabijenim dušikovim atomom. Dobro podnose promjene pH, a u anaerobnim uvjetima su biorazgradivi. Zbog antimikrobnih, antikorozijskih i antistatičkih svojstava često se koriste u industriji, dezinfekcijskim, kozmetičkim i farmaceutskim proizvodima, sredstvima za čišćenje te sredstvima za suzbijanje plijesni. U vodi disociraju na ione pri čemu hidrofilni dio disocira na katione.
- Molekule *neionskih tenzida* su u vodenoj otopini nedisocirane, što znači da njihova topljivost proizlazi iz polarnosti skupina. Neionski tenzidi se najčešće koriste u proizvodima kao što su deterdženti za rublje, proizvodi za čišćenje i pranje suđa te proizvodi za osobnu njegu.
- *Amfoterni (Zwitter-ionski) tenzidi* ponašaju se kao kationski ili anionski tenzidi u zavisnosti od uvjeta sredine u kojima se nalaze, prvenstveno o pH vrijednosti otopine. Ako se nalaze u kiselj sredini, amfoterni tenzidi prelaze u kationski oblik, dok u lužnatim otopinama prelaze u anionski oblik. Koriste se u sapunima, kao pojačivači pjene u šamponima, u kozmetici kao emulgatori te kao antistatične tvari u regeneratorima za kosu. Imaju antiseptička svojstva pa se koriste i u higijenskim proizvodima kao što su tekućine za ispiranje usta, paste za zube i dr.

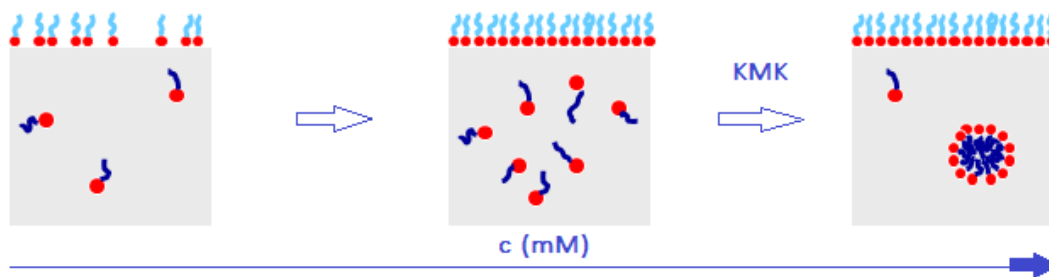
Polarna glava Nepolarni rep



Slika 3.6. Shematski prikaz podjele tenzida prema hidrofilnim skupinama.

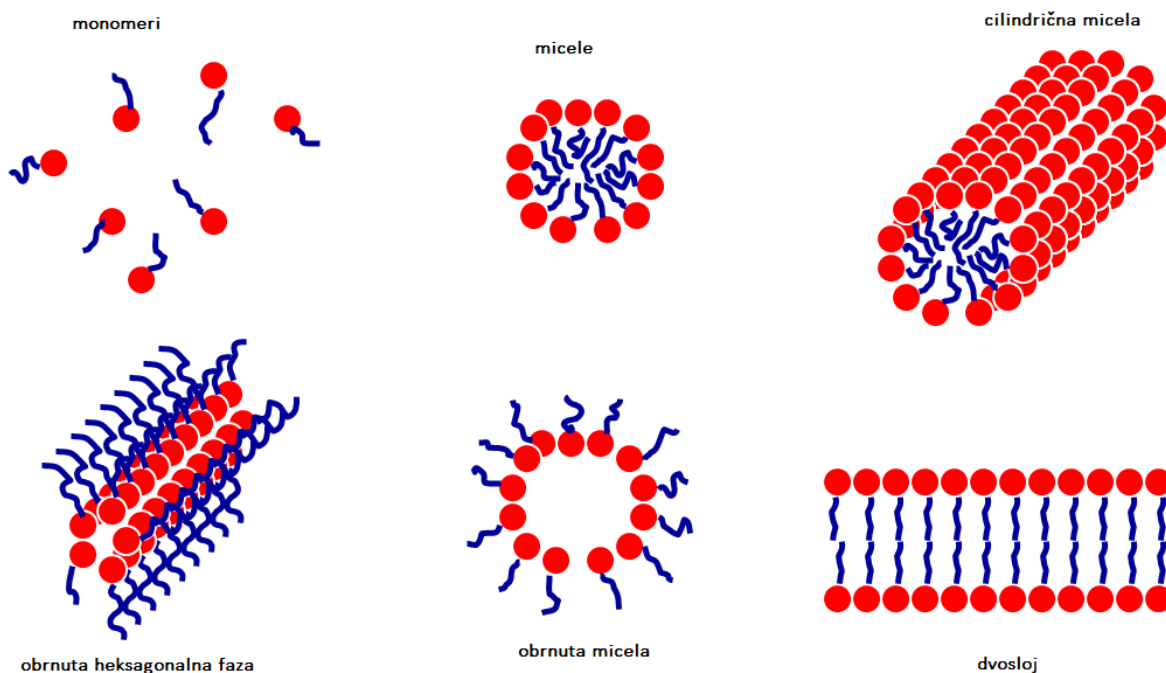
Stupanj razgranatosti i duljina lanca te položaj polarne skupine parametri su koji određuju fizikalno-kemijska svojstva tenzida, a time i njihovu primjenu. Karakteristična svojstva koja pokazuju tenzidi su već spomenuti adsorpcija i molekulsko samoudruživanje. Adsorpcija je svojstvo nakupljanja tenzida na granici faza. Može se opisati kao jakost interakcija na granici faza dvaju različitih tijela, a posljedica je djelovanja sila između atoma ili molekula. Sile privlačenja biti će to jače kada su molekule bliže, a razlika između pozitivnog i negativnog naboja jača. Adsorpcija rezultira makroskopskim svojstvima kao što su vlaženje, pjenjenje, emulgiranje itd. Molekulsko samoudruživanje je svojstvo molekula tenzida da se sakupljaju u organizirane strukture. To uključuje formiranje micela, dvosloja i tekućih kristala. Zbog formacije micela, hidrofobni repovi nalaze se dalje od vode pa tako mogu ograditi čestice dispergirane u vodi. Jedna od najvažnijih primjena tenzida koja je u izravnoj vezi s nastajanjem micela jest solubilizacija slabo topljivih tvari u micelama PAT. Solubilizacija se definira kao spontano otapanje tvari (plina, kapljevine ili čvrste tvari) putem reverzibilne interakcije s micelama u otapalu, pri čemu nastaje stabilna izotropna otopina u kojoj je termodinamički aktivitet solubilizirane tvari smanjen. Ona je od velike praktične važnosti u područjima dizajniranja proizvoda koji sadrže komponente koje su netopljive u vodi pa se može izbjeći upotreba primjerice organskih otapala.²⁷

Tenzidi u otopini mogu postojati kao monomeri tj. zasebne molekule sve dok ne dosegnu određenu koncentraciju koja se naziva kritična koncentracija za stvaranje micela ili KMK (engl. *Critical Micelle Concentration*). Ako je koncentracija površinski aktivne tvari manja od KMK, u otopini su monomeri. Povećanjem koncentracije tenzida u otopini, smanjuje se prostor na površini na kojoj se nalaze tenzidi te se monomerne jedinice počinju nakupljati u većem broju (Slika 3.7.). Budući da su hidrofobni repovi netopljivi u vodi, monomerne jedinice koje se nalaze u otopini počinju se udruživati u micelle i time se smanjuje međudjelovanje hidrofobnih repova s vodom.³¹ Kritična micelizacijska koncentracija može se odrediti na temelju promjene fizikalno-kemijskih svojstava tenzida porastom koncentracije. Fizikalna svojstva poput viskoznosti, gustoće, električne provodnosti, osmotskog tlaka i međupovršinske napetosti mogu se upotrijebiti za određivanje KMK. Vrijednost se eksperimentalno određuje prikazivanjem fizikalnog svojstva kao funkcije koncentracije tenzida i nalaženjem promjene u nagibu. Koncentracija na mjestu nagle promjene nagiba pravca predstavlja kritičnu micelizacijsku koncentraciju.



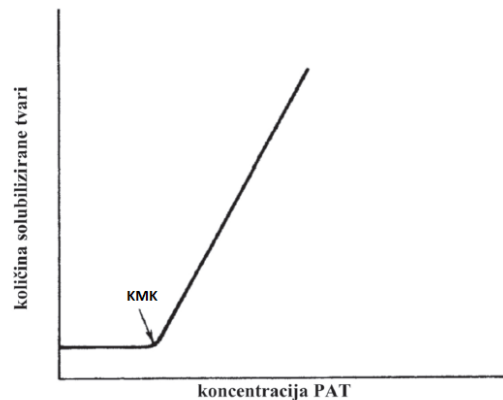
Slika 3.7. Shematski prikaz nastajanja micela povećavanjem koncentracije tenzida u otopini.³¹

U jednoj miceli se nalazi nekoliko desetina do nekoliko stotina, molekula tenzida. Ako su monomeri u polarnoj sredini onda će tvoriti sferne, cilindrične ili lamelarne strukture, ako su u nepolarnoj sredini tvorit će obrnute micelle i obrnutu heksagonalnu fazu (Slika 3.8.). Oblik koji će zauzeti ovisi i o pH vrijednosti i temperaturi.³⁰



Slika 3.8. Agregati tenzida.³²

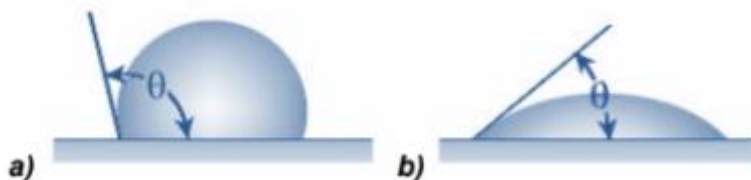
Graf ovisnosti solubilizacije, odnosno topljivosti tvari koje su u normalnim uvjetima netopljive u nekom otapalu, o koncentraciji PAT pomoću kojeg se solubilizira, pokazuje nisku topljivost do kritične micelizacijske koncentracije nakon čega topljivost raste približno linearno s koncentracijom tenzida (Slika 3.9.). To upućuje na činjenicu da je solubilizacija kao pojava nužno vezana uz prisustvo micela jer je neznatna pri koncentracijama nižim od KMK.²⁷



Slika 3.9. Grafički prikaz ovisnosti količine solubilizirane tvari o koncentraciji PAT u volumenu otopine.²⁷

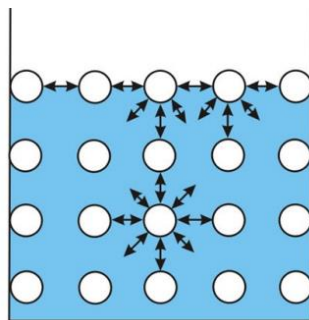
3.10.1. Slobodna površinska energija, vlaženje površine i kontaktni kut

Pojmovi hidrofilnost i hidrofobnost često se koriste kako bi se opisala određena površina. Ovi izrazi opisuju interakciju graničnog sloja krute faze s vodom ili vodenom parom.



Slika 3.10. Razlika između a) hidrofobne i b) hidrofilne površine.³³

Višak energije na površini kapljevine ili čvrste energije povezan je s količinom slobodne površinske energije i jačinom sila koje je potrebno prekinuti (vodikove, disperzijske itd.). Molekule na površini materijala, za razliku od molekula u masi, nalaze se na višem energetske stanju zato što molekule na površini imaju manje susjednih molekula od unutrašnjih (Slika 3.11.).



Slika 3.11. Shematski prikaz broja međumolekulskih privlačenja na površini i u masi kapljevine.²⁸

Površinska energija definira se kao rad potreban za razdvajanje dviju površina silom većom o one koja ih drži zajedno, a dana je mjernoj jedinici energije po jedinici površine. Površinska energija ovisi o međumolekularnim silama i može se podijeliti na disperzijsku (npr. van der Waalsova veza) i polarnu (npr. vodikova veza) komponentu, a ilustrira prisutnost te jačinu veza među molekulama. Energija površine i napetost površine opisuju isti fenomen: razliku energetske stanja molekula na površini u odnosu na molekule u masi materijala. U praksi, slobodna energija površina krutina niskih energija i napetost površine upotrebljavaju se kao zamjenjivi termini s istim simbolom γ i ekvivalentnim jedinicama N m^{-1} odnosno J m^{-2} .

Fowkes prvi iznosi pristup aditivnosti komponenata slobodnoj površinskoj energiji.

$$\gamma = \gamma^d + \gamma^i + \gamma^p + \gamma^h + \gamma^\pi + \gamma^{ad} + \gamma^e + \dots \quad (1)$$

gdje je γ slobodna energija površine, indeks d se odnosi na disperzijske sile, i na inducirani dipol-dipol, p na dipol-dipol, h na vodikovu vezu, π na π vezu, ad na akceptor-donorske interakcije, e na elektrostatske sile.³⁴⁻³⁵

Svakoj međupovršini može se pripisati slobodna energija međupovršine ili napetost površine (γ_{sl} , γ_{sv} ili γ_{lv}). Ako iz točke gdje se sastaju sve tri faze povučemo tangentu sa rubom kapi tada će tangenta s površinom krutine zatvarati kut koji nazivamo kontaktni kut. Pri tome će u stanju ravnoteže suma energija na graničnim površinama krutina-kapljevina (γ_{sl}), kapljevina-zrak (γ_{lv}), i krutina-zrak (γ_{sv}) biti jednaka 0. Jednostavna kvantitativna metoda određivanja relativnog stupnja interakcije kapljevine s čvrstom površinom jest mjerenje kontaktnog kuta kapljice na krutini. Metode mjerenja kontaktnog kuta dijele se na optičke (pomoću goniometra) i tenziometrijske (mjerenjem sila). Tenziometrijske metode mjerenja kontaktnog kuta uključuju metodu Wilhelmy ploče, metodu mjehurića zraka, metodu kapilarnog uspona i metodu nagnute kapi. Optičke metode se još nazivaju i statičke, a dijele se na dvije metode – metoda sjedeće kapi (engl. *Sessile drop*) i metoda viseće kapi (engl. *Pendant drop*). U ovom istraživanju korištena je metoda sjedeće kapi, ujedno i najčešće korištena metoda za određivanje kontaktnog kuta. Kada kap dođe u kontakt s čvrstom ravnom površinom, kapljica formira određeni oblik. Kontaktni kut se mjeri između osnovne razine, tj. dodirne površine kapljevine i čvrste tvari i tangente kapljice na granici triju agregacijskih stanja (Slika 3.12.). Svaka od tih faza ima određene slobodne površinske energije

koje utječu na veličinu kontaktnog kuta a prikazane su strelicama između pojedinih faza. Te slobodne površinske energije pojedinih komponenata povezane su Youngovom jednačbom:^{31,33,35}

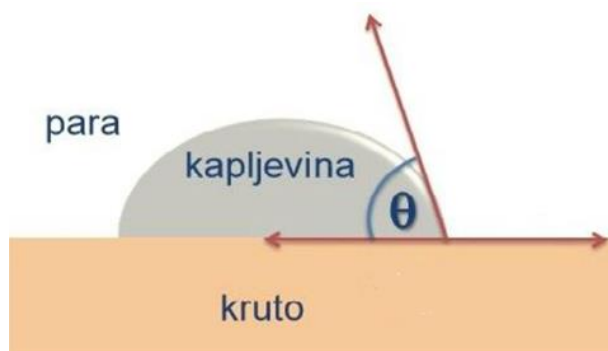
$$\cos\theta = \frac{\gamma_{SV} - \gamma_{LS}}{\gamma_{LV}} \quad (2)$$

gdje je:

γ_{SV} – slobodna površinska energija između pare i čvrste tvari

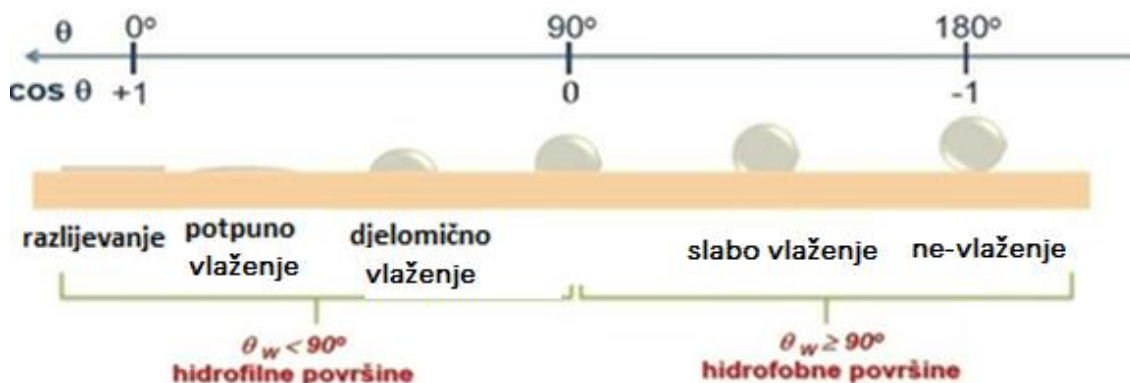
γ_{LS} –slobodna površinska energija između kapljevine i čvrste tvari

γ_{LV} –slobodna površinska energija između kapljevine i pare



Slika 3.12. Određivanje kontaktnog kuta metodom sjedeće kapi.³⁶

Ukoliko je kontaktni kut vode manji od 90°, površina je hidrofilna jer su sile interakcija između vode i površine približno jednake kohezijskim silama vode, ali voda se ne razlijeva potpuno po površini. Ukoliko se voda potpuno razlijeva po površini i kontaktni kut je manji od 10°, površina je superhidrofilna (pod uvjetom da površina ne apsorbira vodu, ne otapa se u vodi i ne reagira s vodom). Na hidrofobnoj površini voda formira različite kapljice. Kako se hidrofobnost povećava, tako kontaktni kut kapljica s površinom raste. Površine s kontaktnim kutom većim od 90° smatraju se hidrofobne. Teorijski maksimum kontaktnog kuta vode na glatkoj površini je 120°, no površine s mikro-teksturom mogu imati kontaktne kutove veće i od 150° pa se tada govori o superhidrofobnosti ili tzv. „lotos efektu“.³³ Na Slici 3.13. shematski je prikazana promjena stupnja vlaženja promjenom kontaktnog kuta između čvrste podloge i kapljice vode.



Slika 3.13. Shematski prikaz odnosa kontaktnog kuta i razine vlaženja.³⁶

Teorija kontaktnih kutova izvedena je na temelju pretpostavke da je površina krutine idealna, kemijski homogena, tvrda i ravna. Također se pretpostavlja da se na međupovršini između krute i kapljevite faze ne događaju kemijske reakcije ili fenomeni adsorpcije koji bi uzrokovali promjene u strukturi površine krutine. Odstupanje većine krutih tvari na kojima se mjeri kontaktni kut od idealne krutine uzrokuje pojavu histereze kontaktnog kuta. Histereza kontaktnog kuta pojavljuje se gotovo u svim realnim sustavima. Njena pojava pripisuje se kemijskoj i morfološkoj heterogenosti površine, hrapavosti, bubrenju, interdifuziji, promjeni i deformaciji površine, i/ili nečistoćama prisutnim u kapljevini koje mogu reagirati s površinom. Ako je površina hrapava kontaktni kut je veći nego kod glatke površine istog kemijskog sastava.³⁷

3.10.2. Modeli za procjenu slobodne energije površine

Na jednom ispitivanom uzorku mogu biti prisutne i hidrofilne i hidrofobne skupine, razni ioni te adsorbirane jedinice poput površinski aktivnih tvari. Stoga se pri procjeni ukupne energije površine nužno koriste određene aproksimacije. Pretpostavlja se da je ukupna slobodna energija površine određene faze (i odnosno j) sastavljena samo od disperzijske i polarne faze koje odražavaju kemijski karakter površine:

$$\gamma_i = \gamma_i^d + \gamma_i^p \quad (3)$$

gdje polarna komponenta ukazuje na prisutnost polarnih interakcija poput vodikovih veza, a disperzijska komponenta upućuje na postojanje van der Waalsovih veza. Kada čvrsta i kapljevita površina dolaze u kontakt, disperzijske i polarne komponente njihovih energija površina (γ_s^d i γ_L^d odnosno γ_s^p i γ_L^p) međusobno djeluju na način da reduciraju ukupnu slobodnu energiju

međupovršine krutina-kapljevina, γ_{SL} . U kvantitativnom predviđanju takvih interakcija koriste se razni modeli, od kojih su najpoznatiji Owens-Wendtov i Wuov.

Prema Owens-Wendtovom modelu pretpostavlja se da je, uz aditivnost komponenata, slobodna energija međupovršine jednaka geometrijskoj sredini slobodnih energija površina dviju faza u kontaktu, a čijom se primjenom na interakciju čvrsto-kapljevito u Youngovoj jednadžbi dobiva:

$$\gamma_{LV}(1 + \cos \theta) = (\gamma_L^d \gamma_S^d)^{0,5} + (\gamma_L^p \gamma_S^p)^{0,5} \quad (4)$$

gdje su γ_{LV} ukupna slobodna površinska energija testne kapljevine, γ_L^d i γ_L^p disperzna i polarna komponenta površinske energije testne kapljevine, γ_S^d i γ_S^p disperzna i polarna komponenta površinske energije ispitivanog uzorka, a θ kontaktni kut. Sustav dviju jednadžbi definira se mjerenjem kontaktnog kuta dviju tekućina poznatih vrijednosti slobodne površinske energije i njihovim uvrštavanjem u jednadžbe dobiva se rješenje koje određuje vrijednosti disperzijske i polarne komponente za ispitivanu čvrstu tvar. Ovaj model primjenjuje se za određivanje slobodne površinske energije sustava visokih energija (npr. metali).

Wuov model se uz aditivnost uključuje i pretpostavku da je slobodna energija međupovršine jednaka harmonijskoj sredini slobodnih energija površina pojedinih faza u kontaktu:

$$\gamma_{LV}(1 + \cos \theta) = \frac{4 \gamma_S^d \gamma_L^d}{\gamma_S^d \gamma_L^d} - \frac{4 \gamma_S^p \gamma_L^p}{\gamma_S^p \gamma_L^p} \quad (5)$$

Wuov model koristi se za određivanje slobodne površinske energije sustava niskih energija kao što su polimeri.^{35,37}

3.10.3. Površinski aktivne tvari u farmaceutskim formulacijama

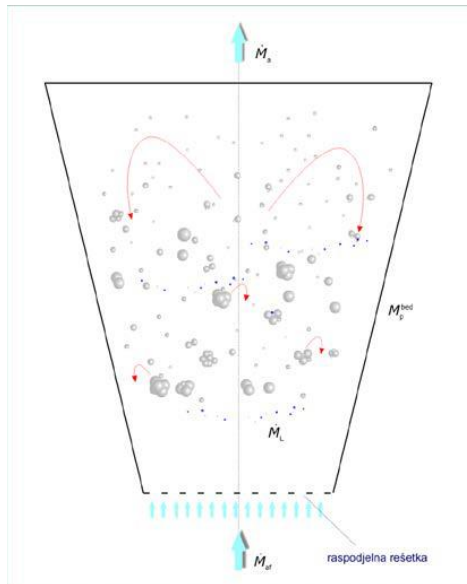
Molekule lijekova su često amfifilne, prema tome i uglavnom površinski aktivne. Površinska aktivnost ovisi o molekularnoj strukturi, ravnoteži između elektrostatskih, hidrofobnih i van der Waalsovih međudjelovanja kao i o topljivosti lijeka. Budući da spomenuta ravnoteža ovisi o naboju i elektrostatskom zasjenjenju, površinska aktivnost i topljivost lijeka ovise o pH. Površinski aktivne tvari imaju veliku ulogu u suvremenoj farmaceutskoj biotehnologiji i smatraju se ključnim komponentama u pripravi lijekova zato što imaju pozitivan učinak na vlaženje i topljivost, oslobađanje djelatne tvari, adsorpciju djelatne tvari te posljedično bioraspoloživost lijeka. Micele kao nosači lijekova imaju nenadmašne prednosti – mogu solubilizirati slabo topljive lijekove i time povećati njihovu bioraspoloživost, mogu se zadržati u krvotoku dovoljno dugo omogućavajući postupno nakupljanje lijeka na željenom mjestu a mogu se jednostavno i ponovljivo pripremati u velikim količinama. Uz to, slabo topljivi lijekovi unutar micela su dobro zaštićeni od inaktivacije pod utjecajem biološkog okruženja te ne izazivaju neželjene nuspojave. Uobičajena veličina micela u farmaceutskom pripravku iznosi između 10 i 80 nm, optimalna KMK trebala bi biti veličine mmola, a kapacitet ugradnje za hidrofobne lijekove između 5 i 25 %.²⁷

3.11. Procesne tehnologije za pripravu raspadljivih tableta za usta

3.11.1. *In-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju

Granuliranje je procesna tehnika fizičke pretvorbe tvari u formulacije konačnog proizvoda ili međuproizvoda željenih karakteristika. Granuliranjem se mogu poboljšati i kontrolirati mnoga svojstva čestica kao što su permeabilnost, topljivost, atraktivnost, tecivost, nasipna gustoća, kompresivnost i druga svojstva koja su korisna za dobivanje farmaceutskih proizvoda. Zahvaljujući svim prednostima, granuliranje ima izrazito široku primjenu u metalurgiji, prehrambenoj i farmaceutskoj industriji, u proizvodnji keramike, katalizatora i detergenata, u agrikulturi itd. Proces granuliranja nužno prethodi svakom tabletiranju jer se granuliranjem čestice ukрупnjuju i povećava im se poroznost pa ih je lakše kompaktirati. Ovisno o načinu vezivanja čestica razlikuju se dvije vrste granuliranja. Suho granuliranje podrazumijeva vezivanje vrlo sitnih čestica usred kohezivnosti, bez prisutnosti veziva. Među takvim jedinkama su prisutna isključivo čvrsta premoštenja. U većini slučajeva, takva čvrsta premoštenja među sudarajućim jedinkama nisu dostatna za postizanje dovoljne razine otpornosti jedinki nužnoj za daljnji rast pa je potrebno dodati vanjsko vezivo koje će služiti za stvaranje kapljevutih premoštenja među jedinkama u procesu mokrog granuliranja.

Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem (engl. *Fluidized Bed Melt Granulation*) tehnika je kojom se čvrste čestice aglomeriraju upotrebom veziva čije je talište relativno niskim temperaturama, 50 - 80 °C, a provodi se na dva moguća načina. Prvi način podrazumijeva raspršivanje rastaljenog veziva na fluidizirane čestice, tzv. *spray-on* tehnika. Drugi način izvedbe podrazumijeva da se vezivo u čvrstoj formi (kontinuirana faza) i tvar koja se nastoji okрупniti (disperzna faza) dodaju u procesni prostor, zajedno se fluidiziraju u struji zraka, te se zagrijavaju iznad temperature tališta korištenoga veziva, tzv. *in-situ* tehnika. Rastaljeno vezivo djeluje kao kapljevito premoštenje između čestica tvari koja se želi ukрупniti, a granule nastaju očvršćivanjem rastaljenog veziva koje hlađenjem prelazi natrag u čvrsti oblik (Slika 3.14.). Stohastičko (nasumično) gibanje čestica, ostvareno strujom komprimiranog zraka, osigurava mnogobrojne međusobne sudare jedinki u procesnom prostoru i ono je neophodno za poticanje mehanizma rasta jedinki.³⁸



Slika 3.14. Shematski prikaz stohastičkog gibanja čestica u procesnom prostoru granulatora.

Ovisno o načinu postizanja i održavanja stohastičkog kretanja čestica postoje granuliranje u fluidiziranom sloju, granuliranje prevrtanjem u disku, bubnju ili konusu te smično granuliranje omogućeno vrtnjom rotirajućeg diska unutar fiksne posude. U ovom istraživanju korištena je tehnika granuliranja u fluidiziranom sloju komprimiranog zraka. Pri dovoljno velikoj brzini strujanja čestice su u stanju vrtloženja, one počinju lebdjeti u sloju i takvo se stanje naziva fluidizacija. Strujanje zraka ili nekog drugog plina kroz nasuti sloj čestica pri granuliranju u fluidiziranom sloju smanjuje prividnu gustoću sloja i povećava prostor između čestica, tj. njihovu poroznost. Prednosti i nedostaci takvog postupka prikazani su u Tablici 3.7.³⁸

Tablica 3.7. Prednosti i nedostaci *in-situ* granuliranja u fluidiziranom sloju.³⁸

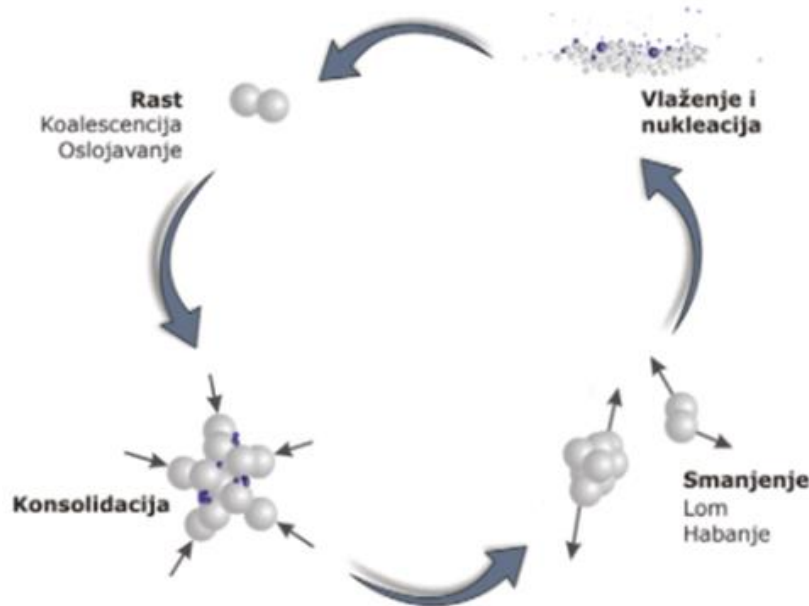
| PREDNOSTI | NEDOSTACI |
|--|---|
| Iznimno visoke kontaktne površine fluid-čvrsto po jedinici volumena procesnog prostora | Defluidizacija zbog pretjeranog i nekontroliranog rasta ukoliko procesni uvjeti nisu dobro kontrolirani |
| Istodobno granuliranje i sušenje pa nije potreban dodatni sušionik | Veliki operativni troškovi zbog uspostave i održavanja fluidiziranog stanja |
| Visok stupanj izmiješanosti pojedinih faza | Prisutnost velikog habanja među jedinkama |
| Lakoća dobivanja malih poroznih granula (manje od 1 mm) iz čvrstog supstrata | Nemogućnost uzgibavanja finih, kohezivnih prašaka |
| Visok stupanj učestalosti nasumičnih sudara između jedinki čime se potiče mehanizam rasta | Nužnost postizanja visokih temperatura unutar procesnog prostora koje mogu uzrokovati degradaciju čestica |
| Mogu se dobiti čvrste, slojevite granule sa uskom raspodjelom veličina čestica iz tekućeg supstrata | |
| Ne zahtijeva primjenu organskih i vodenih otapala | |
| Jako dobar prijenos tvari i topline | |

Fizička slika granuliranja vrlo je kompleksna i sastoji se od sedam istovremenih mehanizama koji utječu na svojstva dobivenih granula kao što su na primjer njihova čvrstoća, poroznost i raspodjela veličina čestica. U samom početku procesa granuliranja prevladavaju mehanizmi vlaženja i nukleacije. Vlaženje jedinki predstavlja kapilarnu penetraciju kapljica vezivne komponente u masu čvrstih čestica ili nakupljanje istih na površini čestica. Procesom nukleacije, odnosno vezivanjem praškaste tvari i tekućeg veziva, nastaje primarna jezgra ili nukleus. U slučaju slabog vlaženja jedinki dolazi do vrlo široke raspodjele veličina nukleusa, a posljedično i široke raspodjele veličina čestica, nepoželjnog svojstva granuliranog materijala. Na nukleaciju utječu karakteristike praškastog materijala i vezivnog sredstva, temperatura, broj nasumičnih sudara itd. U isto vrijeme moguće je odvijanje mehanizma konsolidacije pri kojem

sudar primarnih jedinki može dovesti do istiskivanja kapljevite faze te posljedično smanjenja poroznosti i rasta gustoće granula. Upravo je poroznost važno svojstvo granule koje određuje njezinu čvrstoću i kontrolira kompresivnost granulata.

Čvrste čestice koje nisu ostvarile kontakt s vezivnom tvari neće ni biti okrupnjene, tj. granulirane. Koalescencija i oslojavanje su mehanizmi kojima dolazi do rasta jedinki. Ukoliko sudar dviju manjih čestica uzrokuje nastanak nove, veće jedinke i pritom je sva masa čestica integrirana u strukturu nove, takav mehanizam rasta se naziva koalescencija. Oslojavanje je onaj mehanizam rasta kod kojeg čvrsta čestica, uslijed djelovanja privlačnih sila, na svoju površinu vezuje masu vrlo sitnih jedinki. Temeljna razlika dvaju mehanizama rasta je sadržana u preduvjetima nužnim za njihovo odvijanje. Naime, koalescenciji nužno prethode međusobni sudari čestica, dok je za oslojavanje nužna prisutnost vrlo sitnih čestica, a time i izraženih privlačnih sila. Oblik jedinke, njezina veličina, tvrdoća, poroznost te temperatura uvjetuju način na koji će doći do smanjenja jedinki. Ukoliko sudari jedinki u procesnom prostoru uzrokuju razdvajanje čestice na veće dijelove, prevladava mehanizam loma. Ponekad međučestični sudari uzrokuju otkidanje određene mase sitnih jedinki s površine čestice. Takav mehanizam smanjenja veličine se naziva habanje i vjerojatniji je za jedinke manje sferičnosti. Sudari malih brzina udara teže k smanjenju habanjem, a oni velikih brzina lomu jedinki. S obzirom da habanje rezultira nastajanjem izrazito sitnih jedinki, gotovo svi procesi granuliranja se nastoje voditi u uvjetima održivosti minimalnog habanja.

Uvjeti u pojedinim prostornim segmentima granulatora posljedica su utjecaja svih procesnih parametara pri kojima se vodi proces granuliranja. Izborom procesnih parametara utječe se na stupanj doprinosa pojedinog mehanizma u procesu granuliranja, a time i na konačno svojstvo granula (Slika 3.15.).³⁹



Slika 3.15. Shematski prikaz procesa mokrog granuliranja.

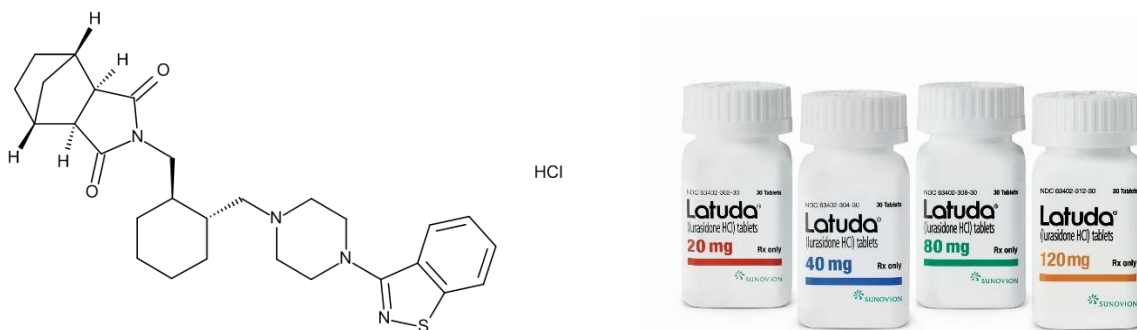
3.11.2. Tabletiranje

Tabletiranje je metoda okrupnjavanja primjenom vanjske sile u ograničenom prostoru, kalupu. Pri opterećenju na granule dolazi do mehaničkog spajanja, odnosno mehanizma vezivanja čestica u agomere. Procesnom tehnologijom tabletiranja nastaju konačni dozirni oblici u formulaciji tableta. Matricu tableta čine djelatna tvar i pomoćne tvari. Opisi svake komponente dani su u poglavlju 3.1., a pregled pomoćnih tvari i njihovih uloga u formulacijama tableta prikazan je u Tablici 3.1. Pomoćne tvari u praškastom stanju nisu prikladne za tabletiranje pa ih je stoga potrebno prethodno granulirati čime se smanjuje mogućnost negativnih defekata tableta, laminacije i tzv. „cappinga“. Čvrste čestice stavljaju se u kalup i primjenom sile čestice se kompaktiraju u konačni dozirni oblik, tabletu.

4. METODIKA

4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka

Lurasidon-hidroklorid, bijeli do prljavobijeli prašak, djelatna je tvar koja pripada II. skupini Biofarmaceutskog sustava klasifikacije, što znači da ga karakterizira niska topljivost u vodenom mediju (topljivost u vodi = 0,165 mg ml⁻¹) i visoka propusnost (logP = 5,6). Posljedica toga je niska bioraspodjeljivost (9-19 %), koja se može povećati primjenom tablete sa hranom, a najviša razina bioraspodjeljivosti dostiže se jedan do tri sata nakon primjene. Pripada u farmakoterapijsku skupinu atipičnih antipsihotika, što znači da ima malen rizik pojave ekstrapiramidalnih simptoma. Vezuje se i djeluje na receptore dopamina i serotonina smanjujući njihovu razinu u živčanom sustavu, a služi za liječenje psihičkih poremećaja shizofrenije i bipolarnosti. Molekulska formula lurasidon-hidroklorida je C₂₈H₃₆N₄O₂S·HCl (Slika 4.1.). Razvijen je od strane japanske tvrtke *Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.*, a kao komercijalni dozirni oblik prodaje se pod nazivom *Latuda*[®] u dozama od 20, 40, 80 i 120 mg, ovisno o potrebama pacijenta (Slika 4.1.).⁴⁰⁻⁴¹ U ovom radu korišten je lurasidon-hidroklorid preuzet iz Plive Hrvatska d.o.o.



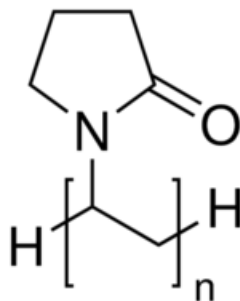
Slika 4.1. Molekulska struktura lurasidon-hidroklorida i njegov komercijalni oblik *Latuda*[®].

4.2. Makromolekularna tvar – polimer

Poli(vinil-pirolidon) ili PVP je sintetski, amorfni polimer koji se najčešće koristi kao pomoćna tvar za farmaceutske proizvode namijenjene za prolazak kroz gastrointestinalni trakt. Povećava otapanje djelatne tvari i topljiv je u vodi, a ovisno o uvjetima polimerizacije, molekulska masa nastalog polimera može biti od 2500 do 3000000. Molekulske mase mogu se izraziti preko tzv. „K-vrijednosti“, temeljenih na mjerenjima viskoznosti:

$$K_{\text{vrijednost}} = \frac{[(300 C \log Z + (C + 1,5 C \log Z)^2)^{1/2} + 1,5 C (\log Z) - C]}{[0,15 C + 0,003 C^2]} \quad (6)$$

gdje Z označava viskoznost PVP-a pri koncentraciji C u vodi. Zbog svojih relativno visokih molekulskih masa mogućnost prolaska kroz gastrointestinalni trakt je mala pa je stupanj toksičnosti malen.



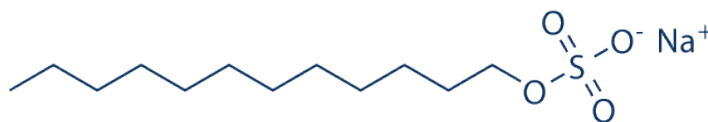
Slika 4.2. Molekulska struktura PVP-a

U ovom istraživanju korišten je PVP K30, linearni, higroskopni, neionski polimer molarne mase 58 kDa. Strukturna formula poli(vinil-pirolidona) prikazana je Slikom 4.2. To je bijeli prah dobro topljiv u vodi i organskim otapalima. Vrlo je polarna molekula i stupa u interakciju proton donorima, čiji se vodik veže na S=O skupinu.⁴² PVP koji je korišten u ovom istraživanju preuzet je iz tvrtke Acros Organics (Antwerp, Belgija).

4.3. Površinski aktivna tvar – tenzid

Natrijev dodecil-sulfat (engl. *Sodium dodecyl sulfate, SDS*), drugim imenom natrijev lauril-sulfat, anionski je tenzid koji se sintetizira reakcijom laurilnog alkohola iz naftnog ili biljnog izvora sa sumpornom kiselinom pri čemu nastaje dodecil-sulfat, koji se zatim neutralizira s natrijevim hidroksidom za proizvodnju SDS-a.

Natrijev dodecil-sulfat je nehlapljiv bijeli prah blagog mirisa. Topljiv je u vodi (100-150 g L⁻¹ na sobnoj temperaturi). Lako se razgrađuje na netoksične komponente i stoga se često koristi u kozmetičkim i proizvodima za čišćenje.⁴³ Stabilan je za skladištenje a kada se zagrijava, razgrađuje se i otpušta toksične pare sumporovih i natrijevih oksida. Amfifilne je prirode, što znači da ima hidrofilnu glavu i hidrofobni rep. Nakupljanjem istovrsnih molekula snižava površinsku napetost čime omogućuje širenje i miješanje tekućine.⁴⁴ Molekulska struktura natrijevog dodecil-sulfata prikazana je na Slici 4.3. SDS u ovom istraživanju nabavljen je iz tvrtke VWR Chemicals (Pennsylvania, SAD).



Slika 4.3. Strukturna formula molekule natrijevog dodecil-sulfata.⁴⁴

Mnogim provedenim ispitivanjima dokazano je da dodatak natrijevog dodecil-sulfata poboljšava svojstvo topljivosti djelatne tvari dodavanjem u čvrstu disperziju.^{7,29,45-46}

4.4. Pomoćne tvari – ekscipijenti

Pomoćne tvari ili ekscipijenti su tvari koje se koriste u formulacijama lijekova za oralnu primjenu. Svaka pomoćna tvar u farmaceutskim formulacijama ima bitan učinak za konačni proizvod, a najčešće pomoćne tvari i njihova svojstva opisani su u Tablici 3.1.

U Tablici 4.1. prikazane su klasifikacije svake pomoćne tvari korištene u ovom istraživanju, kao i njihove mase.

Tablica 4.1. Pomoćne tvari korištene u istraživanju.

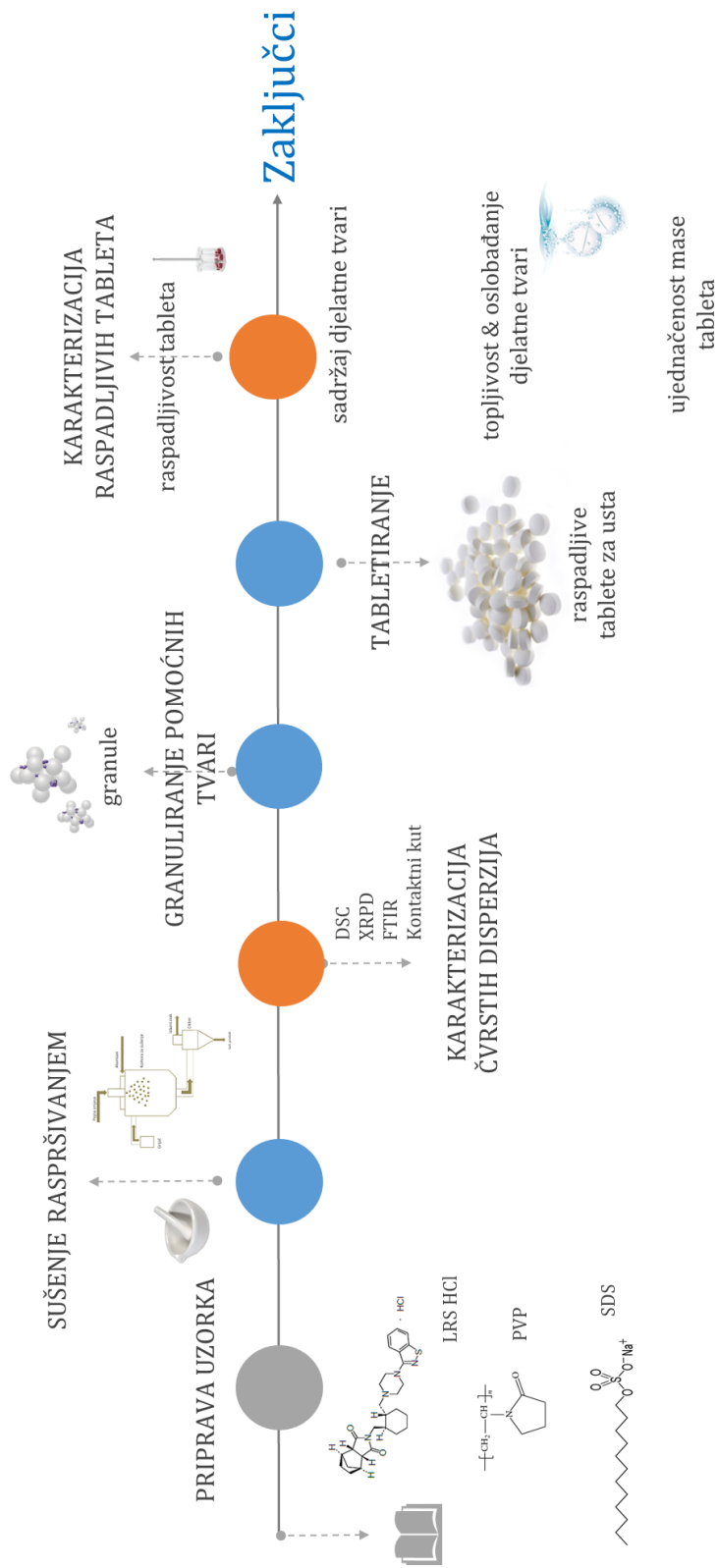
| Grupacija | Granuliranje | | Tabletiranje | |
|--|--|---------|--------------------|---------|
| | Pomoćna tvar | Masa, g | Pomoćna tvar | Masa, g |
| Mazivo sredstvo (lubricant) | - | - | Magnezijev stearat | 0,1 |
| Punilo (filler/diluent/bulk-up agent) | Manitol | 200,0 | | |
| | Mikrokristalna celuloza | 50,0 | | |
| Vezivo (<i>binder</i>) | Poli(etilen-glikol) 4 kDa, 90-125 μ m | 12,5 | | |
| Sredstvo za raspadanje (<i>disintegrant</i>) | Natrijeva kroskarmeloza | 12,5 | | |

4.5. Provedba ispitivanja

Metodologija istraživanja prikazana je na Slici 4.4. Istraživanje se provodi u dvije faze. Prva faza podrazumijeva pripremu i karakterizaciju čvrstih disperzija (Slika 4.5.). Druga faza podrazumijeva pripremu i karakterizaciju raspadljivih tableta za usta kao konačnog dozirnog oblika lijeka (Slika 4.6.).

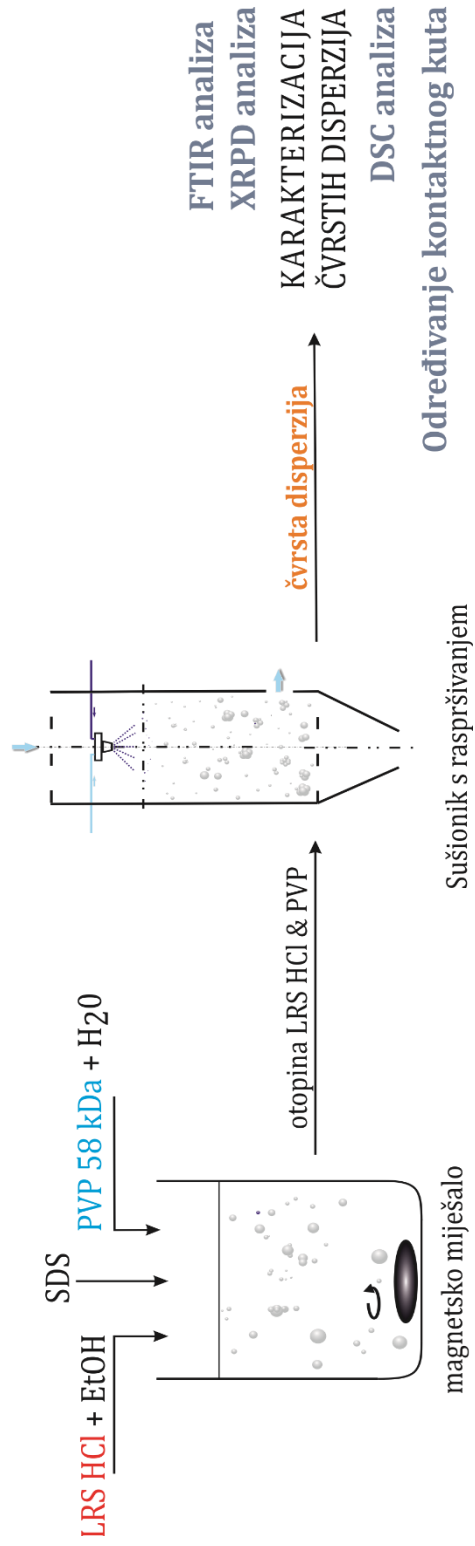
Karakterizacija čvrstih disperzija podrazumijeva uporabu različitih analitičkih tehnika s ciljem detekcije svojstava značajnih za utjecaj na topljivost tvari te dokazivanja uspješnosti pripreme samih čvrstih disperzija. Analitičke tehnike koje se primjenjuju u ovom istraživanju su: razlikovna pretražna kalorimetrija, rendgenska difrakcijska analiza praha, Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija te dodatno određivanje kontaktnog kuta goniometrom.

Pripravljene tablete kao konačni dozirni oblik testiraju se na sljedeća svojstva: ujednačenost masa, raspadljivost, sadržaj te oslobađanje djelatne tvari. Dodatno se analizira i matematički opis oslobađanja djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika.

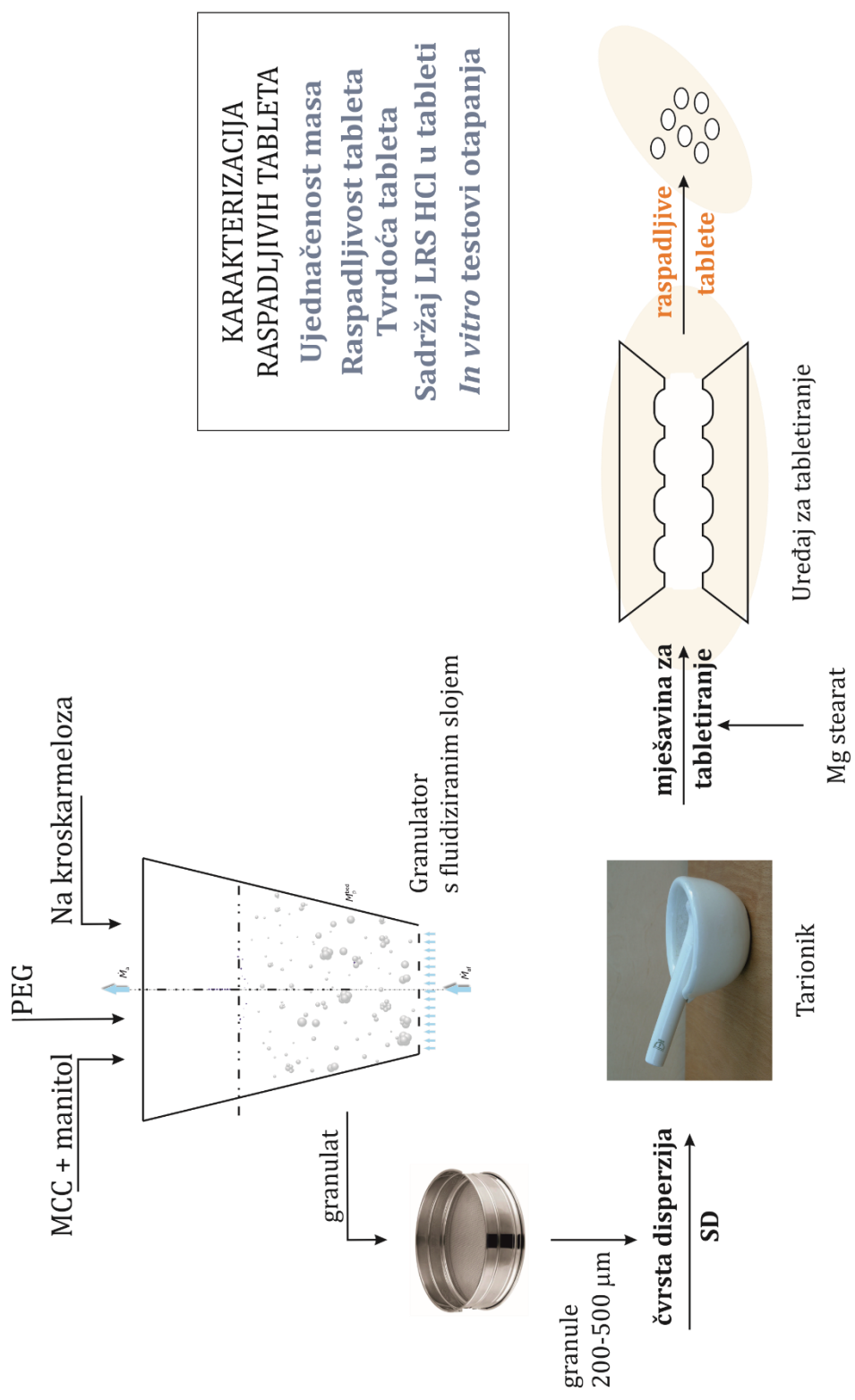


Slika 4.4. Shematski prikaz metodologije istraživanja.

TEHNOLOGIJA ZA PRIPRAVU
ČVRSTIH DISPERZIJA



Slika 4.5. Shematski prikaz prve faze istraživanja.



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

Slika 4.6. Shematski prikaz druge faze istraživanja.

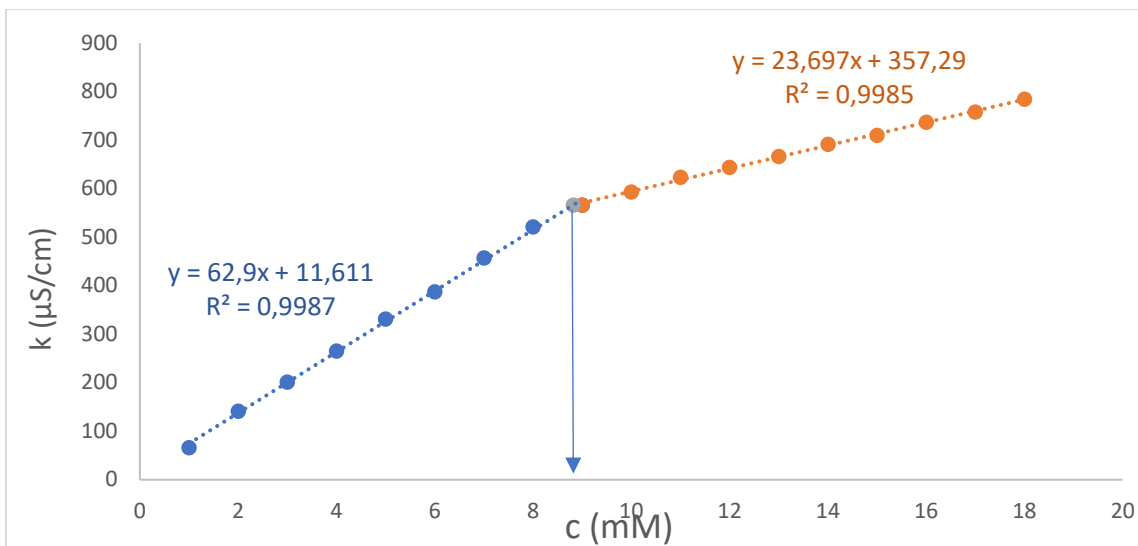
4.5.1. Određivanje kritične micelizacijske koncentracije za odabrani tenzid

Kritična micelizacijska koncentracija određivala se pripremom 18 otopina natrijevog dodecil-sulfata različitih koncentracija (od 1 do 18 mM) i to u demineraliziranoj vodi. Otopine su zatim homogenizirane u ultrazvučnoj kupelji pet minuta. Konduktometrom SI Analytics HandyLab200 sa konduktometrijskom ćelijom SI Analytics LF431T izmjerene su električne provodnosti pojedinih otopina pri sobnoj temperaturi (Slika 4.7.).



Slika 4.7. Konduktometar SI Analytics HandyLab200 sa konduktometrijskom ćelijom SI Analytics LF431T.

Tijekom mjerenja otopine su konstantno miješane na magnetskoj mješalici ako bi se osigurala homogenost smjese, a konduktometrijska ćelija se u svaki uzorak uranjala u središte staklene čaše. Električne provodnosti u odnosu na različite koncentracije prikazane su na Slici 4.8.

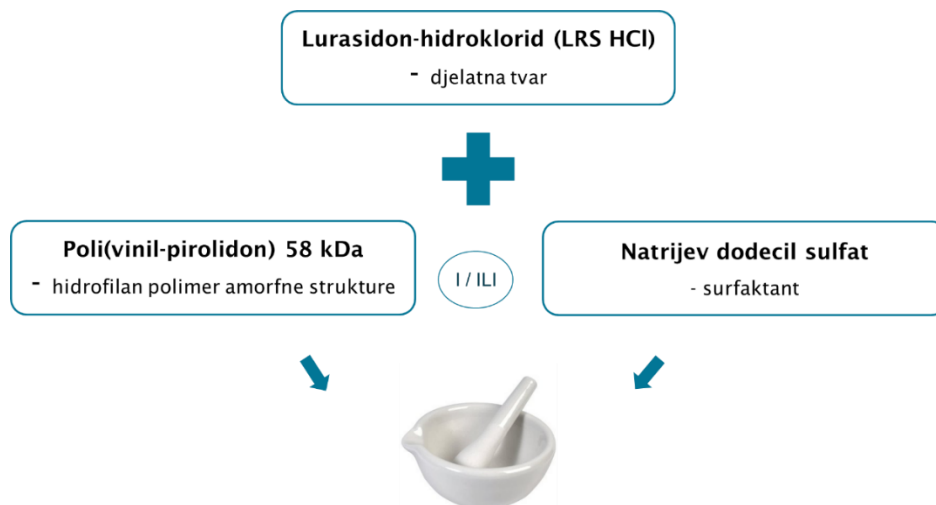


Slika 4.8. Grafički prikaz određivanja kritične micelizacijske koncentracije SDS-a u demineraliziranoj vodi.

Vizualno se može uočiti da pri koncentracijama oko 9 mM dolazi do promjene u nagibu pravca ovisnosti električne provodnosti o koncentraciji. Pri toj koncentraciji dolazi do grupiranja pojedinih molekula tenzida natrijevog dodecil-sulfata u micelle. Izjednačavanjem jednadžbi dva pravca dolazi se do točne koncentracije određene eksperimentom u iznosu od 8,82 mM. Ovaj iznos slaže se sa podacima nađenim u literaturnim izvorima.^{31,47}

4.5.2. Priprava otopina

U svrhu provedbe ispitivanja bilo je nužno napraviti 13 tipova tableta, od kojih je pet fizikalnih mješavina i sedam čvrstih disperzija te jedan uzorak čiste djelatne tvari, LRS HCl-a, pomiješanih s pomoćnim tvarima za granuliranje (Tablica 4.2.). Fizikalne mješavine pripravljene su miješanjem pojedinih komponenata u tarioniku (Slika 4.9.).



Slika 4.9. Priprava fizikalnih mješavina miješanjem u tarioniku.

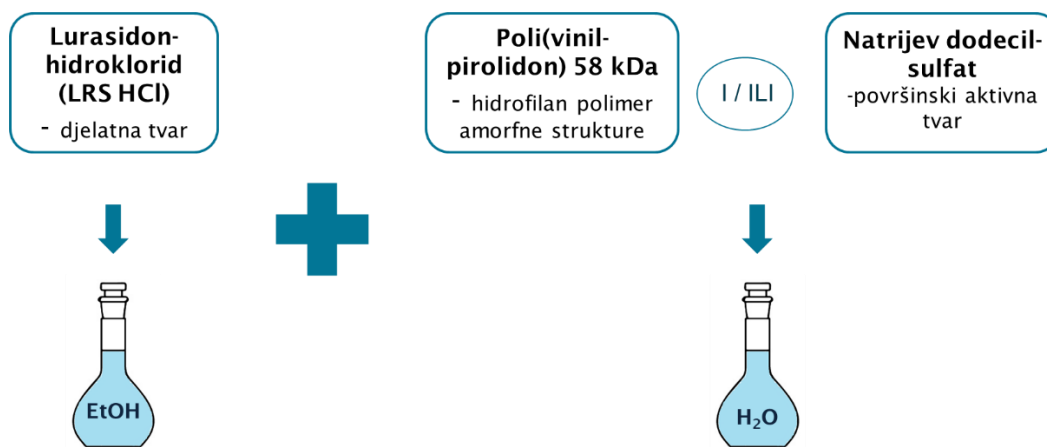
Za dobivanje čvrstih disperzija pripravljene su otopine postupkom sušenja isparavanjem otapala, tj. postupkom sušenja raspršivanjem i to u različitim omjerima djelatne tvari, LRS HCl-a i polimerne matrice, PVP-a 58 kDa te, u slučaju ternarnih disperzija, tenzida SDS-a. Masa lurasidon-hidroklorida korištena za svaku odvagu iznosila je 4,7 grama. Odabrana su dva omjera LRS HCl-a i PVP-a, 50:50 i 75:25, a za sustave bez polimera korišten je omjer LRS HCl i tenzida SDS-a 62:38, kako bi se na taj način ispitao utjecaj udjela na topljivost same djelatne tvari (Tablica 4.3.). Djelatna tvar i polimerna matrica (a u ternarnim sustavima i tenzid) otopljeni su u pogodnim otapalima. Poli(vinil-pirolidon) je jako dobro topljiv u vodi, a LRS HCl je topljiv u etanolu pa su iz tog razloga pojedine komponente otapane u navedenim otapalima.

Otopine za binarne čvrste disperzije pripravljane su na sljedeći način: prvo su odvagane određene mase LRS HCl-a i PVP-a, zatim je LRS HCl pomiješan s 500 ml 96 %-tnog etanola, a PVP s 500 ml demineralizirane vode. Obje otopine miješane su na magnetskim mješalicama, a kako bi se LRS HCl brže otopio, otopina je zagrijavana na oko 40 °C. Nakon priprave otopina, obje otopine su pomiješane.

U slučaju dobivanja eksternih ternarnih disperzija, binarne čvrste disperzije sa određenim omjerom djelatne tvari i polimera bile bi pripravljene na gore opisani način i određena masa SDS-a bila bi dodana miješanjem u tarioniku.

U slučaju dobivanja internih ternarnih disperzija, LRS HCl pomiješao se s određenim 500 ml etanola i miješao pri temperaturi od oko 40 °C do potpunog otapanja djelatne tvari, a izvage

polimera PVP-a i tenzida SDS-a pomiješane su, svaka u 250 ml demineralizirane vode u kojoj su obje komponente dobro topljive (Slika 4.10.). Nakon potpunog otapanja svih komponenti, tri otopine tada su pomiješane.



Slika 4.10. Priprava otopina za dobivanje čvrstih disperzija postupkom sušenja raspršivanjem.

Tablica 4.2. Objašnjenja akronima uzoraka.

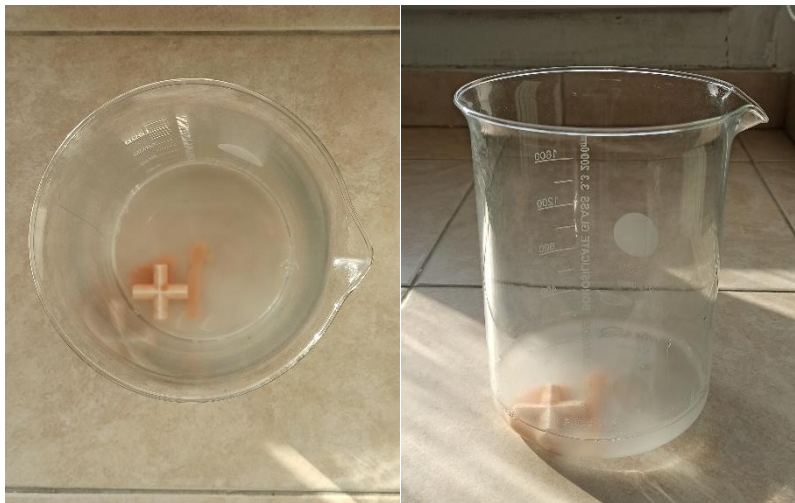
| Akronim | Objašnjenje akronima uzorka |
|-----------------|--|
| LRS HCl | Lurasidon-hidroklorid |
| BPM 50 | Binarna fizikalna mješavina omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50 |
| BPM 75 | Binarna fizikalna mješavina omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25 |
| BSD 50 | Binarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50 |
| BSD 75 | Binarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25 |
| BPM SDS | Binarna fizikalna mješavina djelatne tvari i tenzida |
| BSD SDS | Binarna čvrsta disperzija djelatne tvari i tenzida |
| BSD SDS | Binarna čvrsta disperzija djelatne tvari i tenzida |
| TPM 50 | Ternarna fizikalna mješavina omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50 |
| TPM 75 | Ternarna fizikalna mješavina omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25 |
| TSD 50 I | Interna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50 |
| TSD 50 E | Eksterna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50 |
| TSD 75 I | Interna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25 |
| TSD 75 E | Eksterna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25 |

Tablica 4.3. Maseni omjeri pojedinih komponenata za pripremu fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija.

| Akronim | Maseni omjer, % (LRS HCl/PVP/SDS) | Masa (LRS HCl), g | Masa (PVP), g | Masa (SDS), g |
|-----------------|--|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| LRS HCl | 100 | 4,7 | - | - |
| BPM 50 | 50/50 | 4,7 | 4,7 | - |
| BPM 75 | 75/25 | 4,7 | 1,57 | - |
| BSD 50 | 50/50 | 4,7 | 4,7 | - |
| BSD 75 | 75/25 | 4,7 | 1,57 | - |
| BPM SDS | 62/38 | 4,7 | - | 2,88 |
| BSD SDS | 62/38 | 4,7 | - | 2,88 |
| TPM 50 | 38/38/24 | 4,7 | 4,7 | 2,88 |
| TPM 75 | 51/17/32 | 4,7 | 1,57 | 2,88 |
| TSD 50 I | 38/38/24 | 4,7 | 4,7 | 2,88 |
| TSD 50 E | 38/38/24 | 4,7 | 4,7 | 2,88 |
| TSD 75 I | 51/17/32 | 4,7 | 1,57 | 2,88 |
| TSD 75 E | 51/17/32 | 4,7 | 1,57 | 2,88 |

4.5.3. Sušenje isparavanjem otapala

Za dobivanje čvrstih disperzija procesom sušenja isparavanjem otopine pojedinih uzoraka pripremljene su na gore opisani način. Pripravljene su fizikalne mješavine i binarne čvrste disperzije, no prilikom zagrijavanja otopina s natrijevim dodecil-sulfatom na temperaturi od 45 °C došlo je do neočekivanog nakupljanja čvrste mase na dnu staklene čaše (Slika 4.11.). Pretraživanjem literature može se zaključiti da je zbog dugog izlaganja tenzida visokoj temperaturi došlo do razgradnje natrijevog dodecil-sulfata. Kako bi se izbjegao ovaj problem, odlučeno je da će se koristiti tehnika sušenja raspršivanjem, čija je prednost kratko zadržavanje čestica u zagrijavanom procesnom prostoru.



Slika 4.11. Nastanak čvrste mase na dnu čaše nakon zagrijavanja otopine na 45 °C.

4.5.4. Sušenje raspršivanjem

Eksperimenti su provedeni na laboratorijskom sušioniku s raspršivanjem BÜCHI Mini Spray-Dryer B-290 s odvlaživačem medija InertLoop B-295 koji se koristi u zatvorenom toku čime se osiguravaju stalni uvjeti medija koji se koristi za sušenje, u ovom slučaju zraka. Fotografija korištenog uređaja prikazana je na Slici 4.12. Medij i pojna smjesa se uvode istostrujno, na vrhu kolone za sušenje. Ulazna temperatura zraka iznosila je 140 °C, aspirator je bio postavljen na 100 %, pumpa na 8 %, a tlak za raspršivanje na 50 %. Ovi uvjeti proizlaze iz činjenice da su slični eksperimenti sa istim uvjetima provedeni uspješno sa dobivenim čvrstim disperzijama dobrih svojstava kao izlaznim tokom.



Slika 4.12. Fotografija sušionika s raspršivanjem BÜCHI Mini Spray-Dryer B-2900.

4.5.5. *In-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju

U provedbi šaržnog granuliranja korištena je procesna jedinica laboratorijskog mjerila – granulator s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen SR Njemačka) (Slika 4.13). Procesni prostor je konusnog oblika s malim staklenim dijelom za vizualno praćenje procesa fluidizacije. Obzirom da je u ovom istraživanju primijenjena procesna tehnologija granuliranja s taljenjem *in-situ*, pomoćne tvari i tvari koje se nastoje okrupniti direktno su dodane u procesni prostor.

Korištenjem granulatora s fluidiziranim slojem prethodno je pripremljen granulat pomoćnih tvari koji uključuje:

- Manitol: 200,0 g (punilo)
- Mikrokristalna celuloza: 50,0 g (punilo)
- Poli(etilen-glikol) 4 kDa, veličinski razred 90-125 μm : 7,5 g (vezivo)
- Natrijeva kroskarmeloza: 12,5 g (sredstvo za raspadanje)

U uzorcima fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija spektrofotometrijski je utvrđen sadržaj djelatne tvari i na temelju dobivenih podataka odredila se masa granulata pomoćnih tvari koju je bilo potrebno dodati svakom uzorku kako bi konačni dozirni oblik sadržavao 10 % djelatne tvari. Granule pomoćnih tvari dobivene u granulatoru pomiješane su s fizikalnim mješavinama i čvrstim disperzijama uzoraka u tarioniku čime je napravljena smjesa pogodna za proces granuliranja. U sklopu granuliranja s taljenjem vrlo je bitno osigurati željenu temperaturu unutar procesnog prostora pa je stoga korišteno temperaturno osjetilo unutar procesnog prostora. Kako je fazni prijelaz poli(etilen-glikola) kao veziva iz čvrstog u kapljevito stanje na temperaturi od 63 °C, a iz kapljevito u čvrsto stanje na temperaturi od 29 °C, procesni prostor zagrijavao se na 90 °C kako bi, zbog gubitaka topline, bila osigurana dovoljno visoka temperatura za fazni prijelaz veziva. Također, pri hlađenju temperatura se spuštala do 20 °C. U donjem dijelu konusa nalazi se raspodjelna rešetka koja omogućuje ulaz zraka koji omogućuje ulaz komprimiranog zraka i ujedno zadržava sloj čvrstog, dok se u gornjem dijelu konusa nalazi filter koji onemogućava odlazak jedinki disperzne faze van procesnog prostora. Komprimirani zrak ima višestruke uloge, fluidizaciju sloja čvrstoga, kao medij za grijanje/hlađenje, potresivanje filtera i konačno, kao medij koji ima izražen utjecaj na sinergijski utjecaj mehanizama koji se odvijaju u procesnom prostoru te posljedično na sveukupnu mehanističku sliku fenomena granuliranja. U prvom dijelu procesa granuliranja, praškaste tvari umetnute su u konus granulatora te potaknute u stohastičko kretanje

fluidizacijom. Zagrijavanjem mase čvrstoga na temperaturu faznog prijelaza čvrsto-kapljevito za vezivnu tvar omogućuje se nastanak kapljevutih premoštenja nužnih za rast čestica. Zatim se čestični sustav hladi na temperaturu suprotnog faznog prijelaza veziva iz kapljevito u čvrsto čime dolazi do očvršćivanja kapljevutih premoštenja, odnosno nastanka postojećih granula.³⁸ Izlazni procesni tok činile su granule u kojima je djelatna tvar ugrađena u matricu polimernog nosača i pomoćnih tvari. Iz dobivenog granulata su odvojene granule veličinskog razreda 200-500 μm .



Slika 4.13. Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka).

4.5.6. Tabletiranje

Proces tabletiranja proveden je pomoću tabletirke TDP-5T, Zhejiang Wisely Machinery Co. Ltd, prikazane na Slici 4.14. U ovom istraživanju prethodno je pripremljen granulati pomoćnih tvari koji se tada pomiješao s fizikalnim mješavinama ili čvrstim disperzijama uzoraka i dodatno granulirao.

Tabletiranje se provodilo metodom ukрупnjavanja uz primjenu vanjskih sila u ograničenom prostoru, kalupu. Svakom uzorku pripremljenog granulata za tabletiranje dodaje se po 0,1 g magnezijevog stearata kao mazivog sredstva za sprječavanje neželjenog lijepljenja mješavine za elemente procesne jedinice. Za tabletiranje je korištena okrugla matrica za tablete, promjera 8 mm, a ciljana masa tableta iznosila je 200 mg.



Slika 4.14. .Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T (Zhejiang Wisley Machinery Co. Ltd. Zhejiang, Ruian, NR Kina).

Problem pri procesu tabletiranja predstavljalo je mazivo svojstvo natrijevog dodecilsulfata. Stoga, dodavanjem SDS-a u smjesu za tabletiranje povećao se rizik od male tvrdoće nastalih tableta povezan s prekomjernom lubrikacijom praška za tabletiranje. Naknadnim dodavanjem magnezijevog stearata dodatno je otežan postupak dobivanja tableta dobrih svojstava.

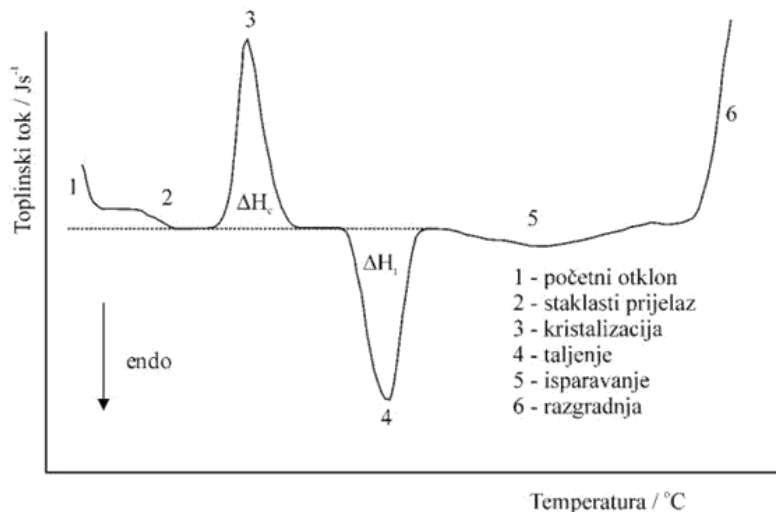
4.6. Karakterizacija čvrstih disperzija

Pripravljene fizikalne mješavine i čvrste disperzije karakterizirane su razlikovnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha, Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom te određivanjem kontaktnog kuta i slobodnih energija površina goniometrijom.

4.6.1. Razlikovna pretražna kalorimetrija

Razlikovna ili diferencijalna pretražna kalorimetrija (*Differential Scanning Calorimetry*, DSC) toplinska je metoda kojom se određuju temperatura i toplinski tokovi vezani uz fazne prijelaze u materijalima. Najčešće je korištena toplinska metoda zbog svoje brzine, jednostavnosti i dostupnosti. Mjerenja daju kvalitativne i kvantitativne podatke o fizikalnim i kemijskim procesima koji uključuju endotermne ili egzotermne prijelaze u funkciji vremena i/ili temperature te promjenu toplinskog kapaciteta. Provođenjem kalorimetrijskih mjerenja određuje se količina topline uvedena ili oslobođena reakcijom (Slika 4.15.). Koristi se za kapljevine, praškaste tvari, plastike, gume, staklo, keramiku, kompozite i drugo.

Izvagani i referentni uzorak podvrgavaju se kontroliranom programu temperature te se mjeri diferencijalna toplina potrebna za održavanje ispitivanog i referentnog uzorka pri istoj temperaturi. Signal koji je proporcionalan razlici između dovoda/odvoda topline ispitivanom i referentnom uzorku se registrira i stavlja u odnos prema temperaturi i/ili vremenu (DSC termogram).



Slika 4.15. Prikaz zbirne DSC krivulje - termograma.

U ovom istraživanju kao rezultat dobiveni su DSC temperaturni profili iz kojih se dobiva uvid u temperature karakterističnih faznih prijelaza čvrsto-kapljevito i kapljevito-čvrsto potrebne za odabir pogodnih procesnih uvjeta, odnosno temperature unutar procesnog prostora granulatora. Također, može ukazati na promjenu strukturne faze pojedinih uzoraka, odnosno na prelazak smjese lurasidon hidroklorida u amorfnu stanje pogodno za poboljšanje svojstva lijeka. Ispitivanja toplinskih svojstava dobivenih čvrstih disperzija provedena su na diferencijalnom pretražnom kalorimetru Mettler Toledo 822° (Slika 4.16.). Približno 5 mg svakog uzorka vagano je u aluminijske posudice s probušenim poklopcem. Mjerenja su provedena u struji dušika pri protoku od $60 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ te brzinom zagrijavanja od $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. Proveden je jedan ciklus zagrijavanja u temperaturnom rasponu od 0°C do $360 \text{ }^\circ\text{C}$.⁴⁸



Slika 4.16. Diferencijalni pretražni kalorimetar Mettler Toledo 822° (Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Švicarska).

4.6.2. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija

Infracrvena (engl. *InfraRed*, IR) spektroskopija instrumentalna je metoda za detekciju, odnosno identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekuli. Infracrveno područje podrazumijeva područje spektra elektromagnetskog zračenja u rasponu valnih duljina od otprilike 2,5 do 15 mm.⁴⁹ IR spektar je snimka apsorbiranog svjetla kao funkcija valne duljine. Apsorbira se samo svjetlo čija se frekvencija podudara s frekvencijom vibracija veze u molekuli, odnosno frekvencije radijacije i vibracije moraju biti iste da bi došlo do apsorpcije. Postoje dvije vrste vibracija – rastezanje (engl. *stretching*), kojima odgovaraju veće vrijednosti valnog broja, i savijanje (engl. *bending*), kojima odgovaraju niže vrijednosti valnih brojeva. Kao rezultat mjerenja dobiva se infracrveni spektar koji prikazuje karakteristične vrpce funkcionalnih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva, prilikom čega je na apscisi uvijek valni broj (cm^{-1}), a na ordinati intenzitet apsorpcije infracrvene svjetlosti, odnosno apsorbancija (%). Iz IR spektra promatranog uzorka mogu se donijeti zaključci o posjedovanju karakterističnih skupina ili veza, no ne može se dati zaključak o kompletnoj strukturi molekule. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija (FTIR) najčešće se upotrebljava za identifikaciju funkcionalnih skupina unutar molekula koje se karakteristično pojavljuju na odgovarajućim vrpčama u upotrebu Fourierovih transformacija kao matematičke metode prevođenja signala iz vremenske u domenu frekvencije.⁴⁹

FTIR spektroskopija korištena je s ciljem detektiranja potencijalnih interakcija djelatne tvari, polimera i površinski aktivne tvari. FTIR spektri čistih komponenti i uzoraka snimljeni su korištenjem FTIR spektrofotometra Perkin Elmer Spectrum ONE s platinastim detektorom prikazanog na Slici 4.17., u području valnih brojeva od 4000 do 500 cm^{-1} . Uzorke fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija nije bilo potrebno dodatno pripremati, već su izravno stavljani na podlogu za mjerenje.

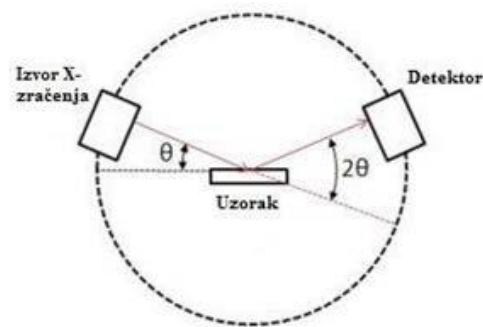


Slika 4.17. FTIR spektrofotometar Perkin Elmer Spectrum ONE s platinastim detektorom.

4.6.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha

Rendgenska difrakcijska (strukturna) analiza praha (engl. *X-Ray Powder Diffraction*, XRPD) nedestruktivna je analitička metoda koja se koristi za identifikaciju strukture kristalnog materijala i za kvalitativnu i kvantitativnu analizu te tako daje detaljne informacije o kristalnoj i kemijskoj strukturi prirodnih i sintetskih materijala. Temelji se na mjerenju raspršenosti rendgenskih zraka valnih duljina od 0,001 do 10 nm po uzorku kao funkciju kuta raspršenja.

Ispitivani se uzorak stavlja na rotirajući nosač kojem se konstantno mijenja upadni, tj. difrakcijski kut zračenja. Detektor koji radi na principu ionizacijske komore okreće se oko uzorka, a njegov je položaj zabilježen kao 2θ i prati broj detektiranih X-zraka pri svakom koraku, odnosno kutu 2θ . Intenzitet X-zračenja najčešće se zabilježava kao broj po sekundi (engl. *counts per second*). Dobiveni električni signal se pojačava i šalje na računalo, gdje se kao rezultat analize dobivaju grafovi, tzv. difraktogrami, koji prikazuju intenzitet X-zračenja pri različitim kutovima uzorka. Iz difraktograma se može iščitati koje kristalne faze su prisutne u mješavini, koliki je udio pojedine kristalne faze u mješavini i postoji li u mješavini amorfnu fazu. Princip rada rendgenske difrakcijske analize praha shematski je prikazan na Slici 4.18.



Slika 4.18. Princip rada rendgenske difrakcijske analize.

U ovome radu identifikacija kristalnih faza u uzorcima čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina u različitim masenim omjerima provedena je rendgenskom difrakcijom praha na uređaju Shimadzu XRD-6000 (Slika 4.19.) s $\text{Cu-K}\alpha$ zračenjem valne duljine $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$ uz napon od 40 kV i jakost struje 30 mA. Podaci su prikupljeni između 5° i 50° 2θ s korakom od $0,02^\circ$ i zadržavanjem od 0,6 sekundi po koraku.⁴⁸



Slika 4.19. Fotografija uređaja za rendgensku difrakciju praha XRD-6000 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

4.6.4. Mjerenje kontaktnih kutova i slobodnih energija površine

Čvrste disperzije svih pojedinačnih uzoraka kompaktirane su na uređaju za kompaktiranje Paul Weber Stgt. – Uhlbach, svaki uzorak po 90 sekundi pri tlaku od 10 tona (Slika 4.20.).



Slika 4.20. Fotografija uređaja za kompaktiranje Paul Weber Stgt. – Uhlbach.

Uočena je neujednačenost u izgledu unutar same tablete (Slika 4.21.). Tableta je analizirana Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom na oba područja, prozirnomo i bijelom te je zaključeno da se FTIR spektri minimalno razlikuju čime se dokazuje da nije došlo do stvaranja novih spojeva. Zaključeno je da nije ostvaren jednolik prijenos sile na svim dijelovima tablete što je rezultiralo ovakvim izgledom tablete, no ostala fizikalna i kemijska svojstva su homogeno raspoređena.



Slika 4.21. Prikaz heterogenosti tablete korištene za određivanje kontaktnog kuta.

Kontaktne kutove izmjerili su na goniometru tzv. metodom sjedeće kapi (engl. *Sessile drop method*) na goniometru OCA 20 (Slika 4.22.). Goniometar je uređaj koji se sastoji od pomičnog stalka, igle za doziranje kapljevine i kamere spojene na kompjuter na kojem se nalazi pripadajući softver. Računalno vođeno doziranje kapi omogućilo je točno definiranje volumena kapi protjerane kroz iglu. Čvrsti, prethodno očišćeni uzorak, smješta se na stalak te se iglom ispusti 2 μl testne kapljevine koja tvori kap. Ona ostaje visjeti u zraku iznad uzorka dok se radni stolić s uzorkom ručno diže tako da kapljica dođe u kontakt s uzorkom. Kap nakon dodira sa čvrstom tvari tada tvori određeni kontaktni kut koji se s vremenom mijenja. Nakon deset sekundi od pada kapljice testne kapljevine na površinu tablete čvrste disperzije snima se Slika kapljice u tom trenutku te se određuje vrijednost kontaktnog kuta. Na svakom uzorku vrši se minimalno 5 mjerenja, a u slučaju velikog odstupanja od prosjeka, čak i do 10 mjerenja te se za svaki uzorak izračunava srednja vrijednost kontaktnog kuta. Slobodna površinska energija ispitivanih uzoraka proračunata je pomoću računalnog programa SCA 20 (Version 2.01, Data Physics Instruments, GmbH, 2001.), primjenom Wuovog dvoparametarskog modela harmonijske sredine. Vrijednosti površinskih napetosti korištenih testnih kapljevine te njihovih komponenata dane su u Tablici 4.4.



Slika 4.22. Fotografija uređaja za određivanje kontaktnog kuta, goniometar OCA 20 (DataPhysics Instruments GmbH, Filderstadt, SR Njemačka).

Tablica 4.4. Vrijednosti površinskih napetosti korištenih testnih kapljevina te njihovih komponentata.³⁵

| TESTNA KAPLJEVINA | γ (mJ m⁻²) | γ^d (mJ m⁻²) | γ^p (mJ m⁻²) |
|--------------------------------|--|--|--|
| Voda (Ström) | 72,8 | 21,8 | 51,0 |
| Formamid (van Oss) | 58,0 | 39,0 | 19,0 |
| Dijodometan (Ström) | 50,8 | 50,8 | 0,0 |

4.7. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta

4.7.1. Ujednačenost masa tableta

Masa tablete određena je dimenzijama matrice i volumenom punjenja matrice te može neznatno varirati uz pretpostavku ispravnosti procesa tabletiranja ukoliko ne dolazi do problema pri izvedbi. Ujednačenost masa tableta ispitivana je na uzorku od 10 tableta na analitičkoj vagi KERN ALJ 220-4NM (Slika 4.23.).



Slika 4.23. Fotografija analitičke vage KERN ALJ 220-4NM (KERN, Balingen, SR Njemačka).

4.7.2. Ispitivanje tvrdoće tablete

Tvrdoća je mehanička karakteristika tablete koja podrazumijeva sposobnost tablete da zadrži integritet nakon komprimiranja. Određuje se otpor tableta prema drobljenju na način da se mjeri sila potrebna da razlomi tabletu pritiskivanjem. Tvrdoća tablete ovisi o veličini i raspodjeli veličina zrna granulata, o njegovoj gustoći i poroznosti, o prostoru između žigova, veličini i obliku tablete te o tlaku tijekom komprimiranja.⁴¹ Uređaj za mjerenje tvrdoće se sastoji od rotirajućeg diska koji je podijeljen u odjeljke. Mjerenje se provodi na 9 tableta. Tableta se stavlja u ležište između dva dijela uređaja i mjeri se sila potrebna da ju slomi. Tableta se uvijek isto orijentira na ležište. Nakon mjerenja se izračuna prosječna vrijednost sila potrebnih za lomljenje, a izražava se u njutnima (N). Ispitivanja su provedena na uređaju Erweka TBH 325 u tvrtki Dechra Pharmaceuticals. Fotografija uređaja za mjerenje tvrdoće prikazan je na Slici 4.24.



Slika 4.24. Fotografija uređaja za ispitivanje tvrdoće tableta Erweka TBH 325 (Dechra Pharmaceuticals, Zagreb).

4.7.3. Ispitivanje raspadljivosti tableta

Ispitivanje raspadljivosti pokazuje raspadaju li se tablete potpuno unutar propisanog vremena u definiranom tekućem mediju i pri definiranim uvjetima raspadanja. Vrijeme raspadljivosti je vrijeme u kojem se tablete moraju raspasti u mnoštvo sitnih dijelova koje prolaze kroz žičano sito uređaja. Mjerenja su provedena u skladu s metodom definiranom Europskom farmakopejom (*European Pharmacopoeia*, 2.9.1., metoda A) prema kojoj se mjeri vrijeme potrebno za potpuno raspadanje dozirnog oblika. Prema kriterijima Europske farmakopeje, nastoji se ostvariti raspadanje oralnog dozirnog oblika u uvjetima usne šupljine unutar tri minute, bez primjene vode.⁴¹

Uređaj za raspadljivost se sastoji od posudice sa šest otvorenih kiveta unutar kojih su po jedna košarica. Kapljevina unutar svake kivete grije se na temperaturu između 37 i 39 °C koja odgovara temperaturi tijela. Ispitivanje je provedeno sa po šest tableta za svaki uzorak istovremeno. Tablete se stavljaju u kivete napunjene demineraliziranom vodom temperature 37 ± 2 °C. Košarica u kiveti se kreće vertikalno duž osi, uranjajući i izranjajući iz tekućine za otapanje. Proces se zaustavlja kada je svih šest tableta prođe kroz mrežicu i otopi se što predstavlja konačno vrijeme raspada tableta. Smatra se da je uzorak potpuno raspadnut kad nema vidljivih ostataka ili su oni u obliku mekane mase bez opipljivo tvrde jezgre. Ukoliko se jedna ili dvije tablete ne raspadnu potpuno, analizu treba ponoviti na dodatnih 12 krutih oblika doziranja. Tada je uzorak odgovarajući, ako je najmanje 16 od ukupno 18 dozirnih oblika podvrgnutih testu potpuno

raspadnuto. U ovom istraživanju ispitivanje raspadljivosti tableta je provedeno na uređaju Erweka ZT 322 prikazanom na Slici 4.25.⁴⁸



Slika 4.25. Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta ZT 322 (Erweka GmbH, Langen, SR Njemačka).

4.7.4. Sadržaj djelatne tvari u tabletama

Kako bi se na proizvodu moglo deklarirati da pojedina tableta sadrži 20 mg djelatne tvari, potrebno je odrediti sadržaj djelatne tvari, u ovom istraživanju lurasidon-hidroklorida, u raspadljivim tabletama za usta. Određivanje sadržaja djelatne tvari u tabletama provedeno je na UV/VIS spektrofotometru Shimadzu UV-1280 koji je prikazan na Slici 4.26. na uzorku od pet tableta. Spektrofotometar je instrument koji mjeri količinu svjetla koju uzorak apsorbira. Zraka svjetlosti propušta se kroz uzorak te se mjeri intenzitet svjetlosti koja je došla do detektora. Područje mjerenih valnih duljina je u rasponu od 190 do 1100 nm, a brzina pretrage 10 do 3600 nm min⁻¹. Iz dobivenih rezultata može se dobiti uvid u strukturu materijala od kojih se uzorak sastoji. Spektrofotometar ima dva izvora zračenja: deuterijsku lampu i lampu s volframovim jodidom, a detektor je izveden sa silicijevim fotodiodama.



Slika 4.26. Fotografija spektrofotometra UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

LRS HCl ima specifične apsorpcijske maksimume na valnim duljinama 230,0 nm i 315,0 nm. U ovom istraživanju mjerenja su provedena pri $\lambda = 229,8$ nm. Temeljna standardna otopina LRS HCl priprava se vaganjem određene mase (10 mg) na analitičkoj vagi i otapanjem te odvage u određenom volumenu metanola. Daljnjim razrjeđivanjem pripravljaju se ostale radne standardne otopine koncentracija 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 i 50 mg L⁻¹ radi određivanja umjernog pravca na osnovu kojeg je u uzorcima tableta određena koncentracija LRS HCl-a. Prije početka mjerenja potrebno je podesiti valnu duljinu uređaja koja odgovara maksimumu apsorpcije LRS HCl. Zatim se u obje kivete ulije deionizirana voda i u programu se pokrene automatsko podešavanje nule. Kada je uređaj podešen u jednoj kiveti ostaje demineralizirana voda, a u drugu se ulije uzorak.

Svaka tableta (jedna raspadljiva tableta je ekvivalentna 20 mg LRS HCl) usitnjena je u tarioniku, otopljena u 50 ml metanola i filtrirana pomoću PTFE membranskih filtera s promjerom pora 0,45 μ m te razrijeđena deset puta do koncentracije 40 ppm. Kiveta se između pojedinih uzoraka mora ispirati s metanolom kako LRS HCl ne bi zaostao od prethodnog uzorka. Količina djelatne tvari u svakom pojedinom uzorku tablete se odredi iz prethodno konstruiranog umjernog pravca čime se procjenjuje uspješnost doziranja djelatne tvari u tableti. Sadržaj djelatne tvari ispitan je na 5 nasumično odabranih tableta s očekivanim udjelom djelatne tvari od 10 %.

Na sličan način provedeno je i određivanje sadržaja LRS HCl-a u čvrstim disperzijama tako što je prethodno izvagano približno 33, 40 ili 53 mg čvrste disperzije ovisno o korištenomu

zorku (ekvivalent 20 mg LRD HCl) koja je zatim otopljena u 50 ml metanola, nakon toga filtrirana te razrijeđena do 40 ppm. Sadržaji LRS HCl-a u čvrstim disperzijama diktirali su udio smjese pomoćnih tvari potrebnih za tabletiranje kako bi se dobila tableta s ciljanim udjelom djelatne tvari 10 %.⁴⁸

4.7.5. Oslobođanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika

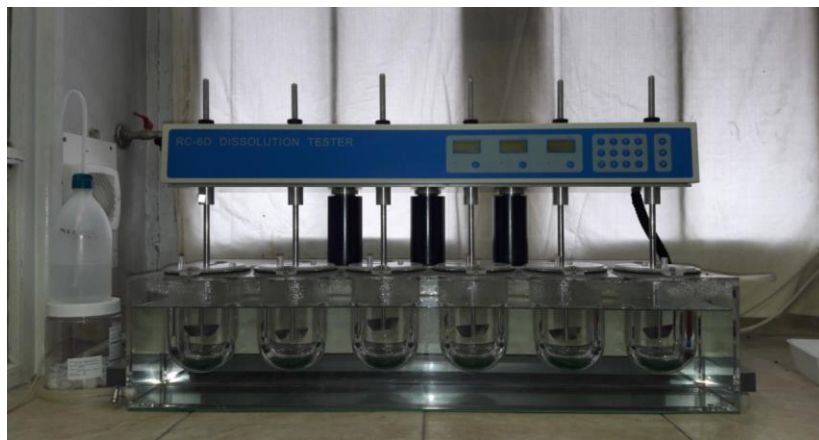
Profil oslobađanja djelatne tvari (engl. *Drug release Profile*) prikazuje se promjenom koncentracije otopljene djelatne tvari s vremenom $c = f(t)$. U posljednje vrijeme oslobađanje djelatne tvari iz krutih farmaceutskih oblika postaje važan predmet znanstvenog razvoja. Uvijek kada se proizvede novi lijek u čvrstom oralnom dozirnom obliku, nužno je osigurati prikladno oslobađanje djelatne tvari. Prema svojstvima oslobađanja lijeka, tablete se mogu podijeliti na one s trenutnim oslobađanjem i na one s modificiranim oslobađanjem (produženim, ili odgođenim). Oslobođanje je proces u kojem djelatna tvar „napušta“ ljekoviti oblik i djeluje na organizam. Proizvodi s trenutnim oslobađanjem djelatnu tvar oslobađaju odmah. Pripravci produženog učinka su oni koji pri jednokratnoj medikaciji uz brzo nastupanje terapijskog učinka, produžuju učinak postupnim oslobađanjem lijeka što će povećati trajanje učinka. Pripravci ponovljenog učinka su oni kod kojih se inicijalna doza lijeka oslobađa odmah, a iza nje slijedi sljedeća doza. Pripravci oslobođenog učinka su pripravci kod kojih je oslobađanje odgođeno do dospijea lijeka u tanko crijevo.

Ljekoviti oblici se mogu ispitati *in vitro* (izvan živog organizma u umjetno stvorenim uvjetima u laboratoriju) ili *in vivo* (ispitivanje u živom organizmu). *In vitro* ispitivanja pokazuju određena svojstva ljekovitog oblika, ali nikako ne daju pouzdane prognoze o oslobađanju *in vivo* te se zbog toga trebaju provoditi dodatna *in vivo* ispitivanja. Određivanje oslobađanja ljekovite tvari iz oblika *in vitro* nikako nije zamjena za studije bioraspodivnosti, ali može biti korisno za razvitak oblika, a nakon dobivanja usporedbe s pokusima *in vivo* i za nadzor proizvodnje.⁴⁸ *In vitro* određivanje oslobađanja lijeka primjenjuje se tijekom razvoja novog pripravka. Ako se nakon zaključenih *in vivo* istraživanja utvrdi da novi pripravak posjeduje traženi produženi učinak, tada se mogu pokušati korelirati rezultati *in vitro* i *in vivo* eksperimenta. Za oslobađanje djelatnih tvari iz oblika često se koristi i termin otapanje. Otapanje, kojim se označava pretvaranje čvrstih čestica u molekularno disperzno stanje, glavni je proces oslobađanja djelatne tvari, ali ne uključuje raspadanje ljekovitog oblika. Mjera otapanja ima važnu ulogu u mehanizmu apsorpcije lijeka u

organizmu, ali postoje i drugi biološki činitelji. Testovi otapanja tableta provode se u skladu s propisom američke Agencije za lijekove i hranu.

Uvjeti ispitivanja oslobađanja ljekovite tvari uključuju prikladnost sastava, volumena i temperature tekućine, način pokretanja sastava, vremenski interval uzimanja uzoraka i metode određivanja sadržaja. Tekućina za ispitivanje mora biti što sličnija fiziološkoj i što prikladnija za jednostavnu i preciznu analitičku metodu određivanja sadržaja. Volumen mora biti takav da se postignu uvjeti osigurane topljivosti lijeka, tj. u njemu ne smije biti postignuta granična koncentracija topljivosti lijeka. Temperatura tekućine gotovo uvijek je 37 °C. Pokretanje sustava nije strogo definirano, ali mora biti takvo da je na svakom mjestu u tekućini zajamčena ista koncentracija oslobođenog lijeka. Zato se provodi i miješanje. Intenzitet miješanja također nije strogo definiran, ali mora se prilagoditi peristaltici želuca. Vrijeme se odabire u skladu s osobinama pripravka; vremenski interval uzimanja uzorka mora se prilagoditi tako da se dobije dovoljno podataka za grafički prikaz i matematičku obradu

Oslobađanje djelatne tvari iz tableta provedeno je na uređaju Dissolution tester RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument, prikazanom na Slici 4.27., prema metodi USP Apparatus II Paddle. Kao medij korišteno je 645 ml, 0,1 M limunske kiseline (C₆H₈O₇) i 355 ml, 0,2 M otopine Na₂HPO₄ čime je dobivena otopina pH 3,8, tzv. McIlvaineov pufer. Miješanje je provedeno pri 50 o min⁻¹ pomoću mješalice s lopaticama. Temperatura je održavana konstantnom, a iznosila je 37,5 ± 0,5 °C. Uzorci od 4 ml uzimani su u odgovarajućim vremenskim intervalima (1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 min). Pri uzorkovanju uzorci su filtrirani pomoću filtra Chromafil Xtra Pet-120/25 veličine pora od 0,45 μm u kivete nakon čega su analizirani na UV/Vis spektrofotometru pri $\lambda \approx 230,0$ nm. Ispitivanja svakog sustava provedena su u duplikatima, a rezultati su prikazani kao njihove srednje vrijednosti. Iz dobivenih vrijednosti apsorbancije izračunate su koncentracije djelatne tvari u određenom vremenu. Programskim dodatkom *DDSolver* analizirani su profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta.



Slika 4.27. Fotografija uređaja za određivanje profila oslobađanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instruments, Zhengzhou, NR Kina).

4.7.6. Matematički opis oslobađanja djelatne tvari iz tableta

Eksperimentalni podatci dobiveni testovima otapanja (engl. *Drug Dissolution*) mogu se kvantitativno analizirati i aproksimirati koristeći matematičke formule karakteristične za pojedini model. Kinetičkim modelima opisuje se profil oslobađanja djelatne tvari i procjenjuje brzina oslobađanja djelatne tvari iz testiranog dozirnog oblika. Važno je napomenuti da dobra primjenjivost modela u opisu profila oslobađanja djelatne tvari može ukazati na dominirajući mehanizam oslobađanja djelatne tvari.

Kao i u svakom modeliranju i ovdje se razlikuju empirijski, poluempirijski i mehanistički matematički modeli. Empirijski i poluempirijski matematički modeli su isključivo deskriptivni modeli koji nisu temeljeni na fizikalnim, kemijskim i/ili biološkim pojavama. Zbog toga je vrlo ograničen ili nemoguć uvid u mehanizme oslobađanja djelatne tvari iz dozirnog oblika. Poluempirijski modeli mogu u određenim situacijama biti realistični te mogu pod određenim uvjetima ukazati na sadržani mehanizam oslobađanja djelatne tvari. Nasuprot tome, mehanistički matematički modeli temelje se na stvarnim pojavama/mehanizmima koji upravljaju procesom, odnosno stvarnoj fizičkoj slici procesa. Temeljem tih modela mogu se objasniti mehanizmi oslobađanja djelatne tvari poput difuzije, otapanja, erozije, bubrenja i/ili degradacije.⁵⁰

U Tablici 4.5. prikazani su najčešće korišteni matematički modeli za predviđanje količine oslobođene djelatne tvari, M , iz konačnog dozirnog oblika lijeka s vremenom, t . Matematički modeli su opisani funkcijom ovisnosti $M = f(t)$.⁵⁰⁻⁵²

Tablica 4.5. Modeli za opis oslobađanja djelatne tvari; matematički zapis, parametri i vrste modela.⁵⁰⁻⁵²

| 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 |

Farmaceutski dozirni oblici koji slijede kinetiku nultog reda oslobađaju jednaku količinu djelatne tvari kroz vrijeme, što je idealna metoda oslobađanja za dozirne oblike kod kojih se želi postići produženi farmakološki učinak. Kinetika prvog reda kao varijable navodi konstantu brzine oslobađanja djelatne tvari i količinu oslobođene djelatne tvari u vremenu nula i vremenu t , a količina oslobođene djelatne tvari se s vremenom smanjuje.

Higuchijev model je prvi matematički model koji opisuje oslobađanje djelatne tvari procesom difuzije koja prati Fickov zakon, a koristi se za oblike s modificiranim oslobađanjem lijeka. Weibullov model, iako je koristan prilikom uspoređivanja profila oslobađanja djelatne tvari iz matrice tablete, često je izložen kritikama jer je empirijski model koji se ne temelji na kinetičkim osnovama, odnosno nedostaju mu kinetički parametri te ima ograničenu upotrebu prilikom uspostavljanja *in vivo/in vitro* odnosa. Može se primijeniti na razne oblike krivulja oslobađanja, a grafički prikaz ovisnosti logaritma oslobađanja o logaritmu vremena je linearan.

Korsmeyer-Peppas model se koristi kada mehanizam oslobađanja djelatne tvari nije u potpunosti poznat ili je oslobađanje djelatne tvari određeno s više od jednog mehanizma. Tako iznos eksponenta n iz jednadžbe koja opisuje Korsmeyer-Peppas model, može ukazati koji je

mehanizam presudan pri oslobađanju djelatne tvari iz dozirnog oblika. Kod Peppas-Sahlinova modela javlja se sličan primjer, gdje je kinetika oslobađanja djelatne tvari posljedica dva mehanizma: difuzijskog i relaksacijskog.^{51,53}

Kod uspoređivanja i odabira kinetičkih modela s različitim brojem parametara koji dobro opisuju oslobađanje djelatne tvari iz dozirnog oblika, važno je uzeti u obzir nekoliko kriterija:⁵¹

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

$$R_p^2 = 1 - \frac{(n-1)}{(n-p)}(1 - R^2) \quad (7)$$

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

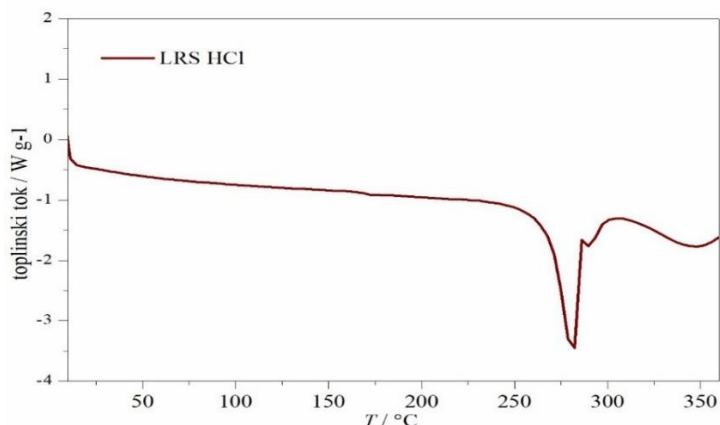
5. REZULTATI I RASPRAVA

Rezultati razlikovne pretražne kalorimetrije i rendgenske difrakcijske analize praha te rezultati karakterizacija raspadljivih tableta za usta kao konačnog dozirnog oblika za binarne sustave djelatne tvari LRS HCl-a i polimera PVP-a prikazani su u radu „Raspadljive tablete s povećanom topljivosti i brzinom oslobađanja djelatne tvari“ autorice Skočibušić. Istraživanje je provedeno na istim uređajima s jednakim omjerima komponenata i s identičnom metodologijom.⁵⁴

5.1. Karakterizacija čvrstih disperzija

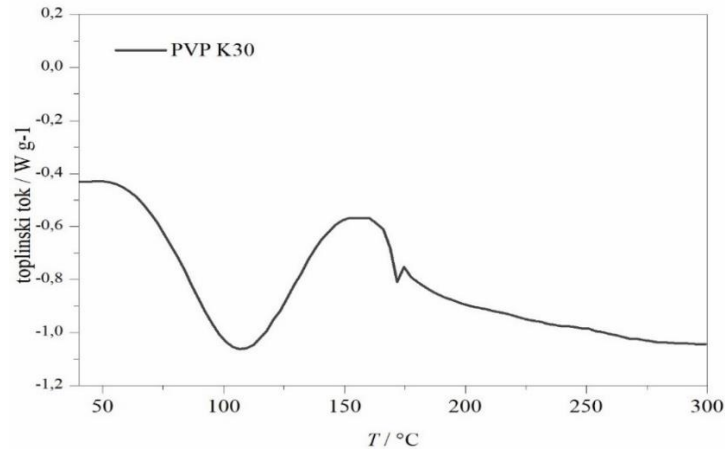
5.1.1. Podatci toplinske analize tvari - DSC analiza

Na Slikama 5.1. - 5.3. prikazani su DSC termogrami čistih komponenata (djelatne tvari, polimera i tenzida), a Slike 5.4. - 5.6. prikazuju DSC termograme uzoraka čvrstih disperzija.



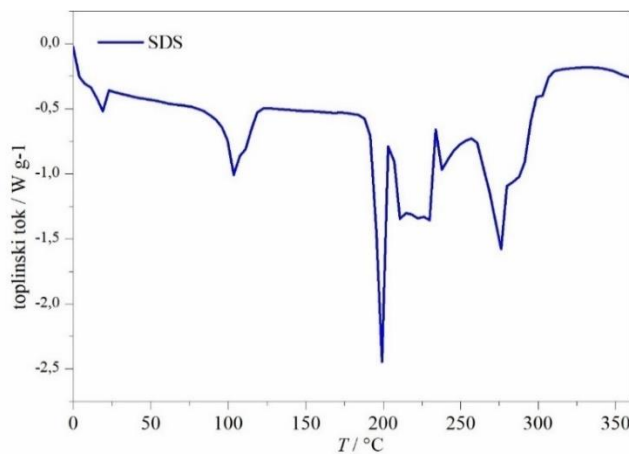
Slika 5.1. DSC termogram lurasidon-hidroklorida.

Na DSC termogramu netretiranog, kristalnog lurasidon-hidroklorida (LRS HCl), prikazanom na Slici 5.1. vidljivi su višestruki endotermni prijelazi taljenja u temperaturnom području od 250 °C do 300 °C s izraženim minimumima pri 282 °C i 289 °C koji odgovaraju temperaturama taljenja ove djelatne tvari. Širok endotermni prijelaz iznad 300 °C označava toplinsku degradaciju lurasidon-hidroklorida.



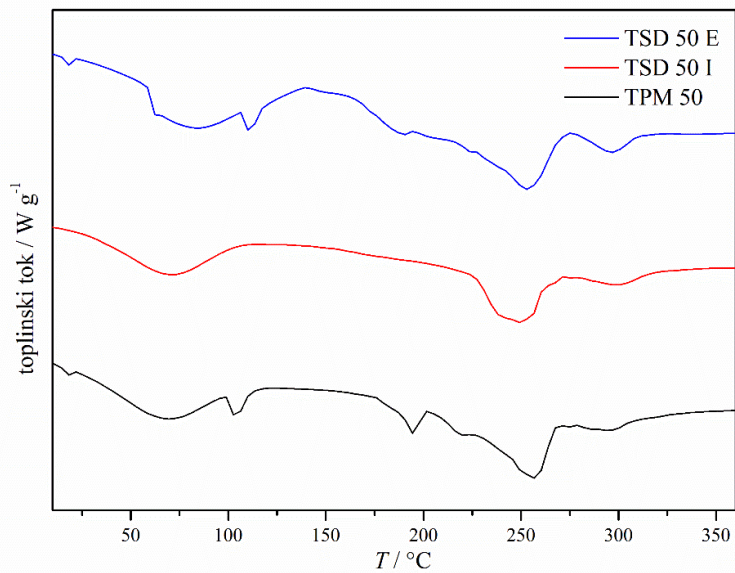
Slika 5.2. DSC termogram poli(vinil-pirolidona).

Iz DSC termograma amornog polimera poli(vinil-pirolidona) (PVP K30), prikazanog na Slici 5.2., može se uočiti široki endotermni prijelaz pri između 70°C i 130 °C koji označava dehidraciju polimera, odnosno oslobađanje adsorbirane vlage zagrijavanjem. Kao amorfni polimer, PVP ne prikazuje oštre pikove, a pri 165°C uočava se prijelaz karakterističan za temperaturu staklastog prijelaza čime se potvrđuje njegova amornost.

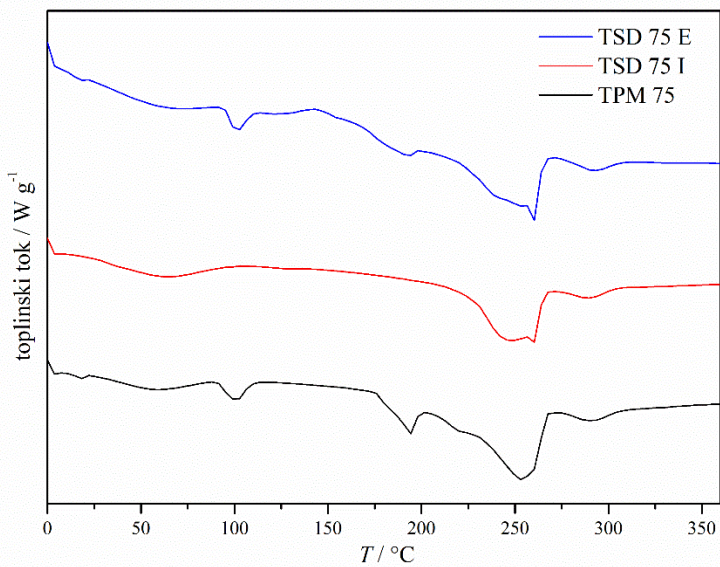


Slika 5.3. DSC termogram natrijevog dodecil-sulfata.

Iz DSC termograma kristalnog natrijevog dodecil-sulfata (SDS) (Slika 5.3.), uočavaju se endotermni pik pri 199 °C koji označava temperaturu taljenja te pik na 218 °C koji obilježava dekompoziciju SDS-a.

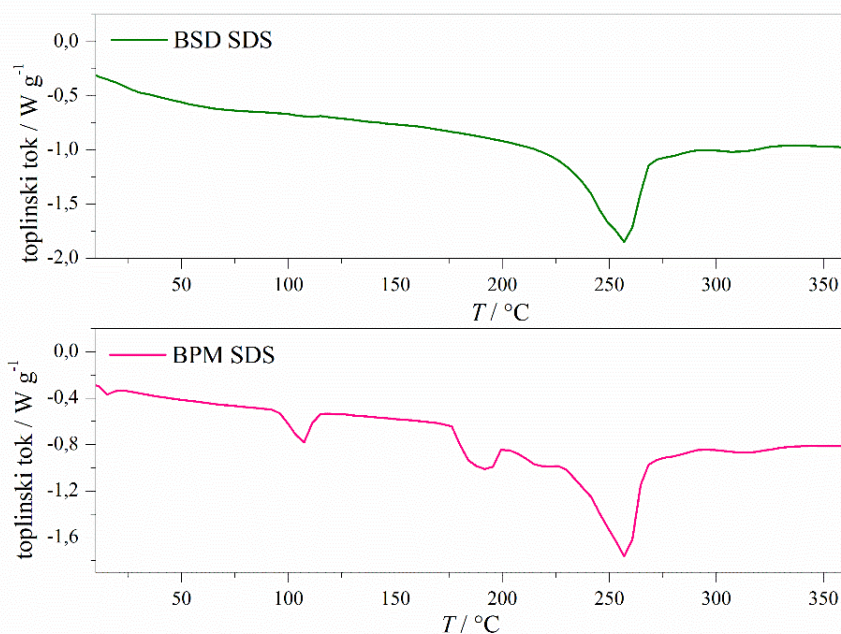


Slika 5.4. DSC termogrami ternarnih čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina omjera djelatne tvari i polimera 50:50.



Slika 5.5. DSC termogrami ternarnih čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina omjera djelatne tvari i polimera 75:25.

Iz DSC termograma za uzorke TPM 50, TSD 50 I i TSD 50 E mogu se uočiti blaži pikovi pri temperaturama taljenja lurasidon-hidroklorida koji ukazuju da nije došlo do promjene faznog sastava djelatne tvari. Uzorak TSD 50 I prikazuje temperaturu staklišta pri 166 °C koji se pripisuje PVP-u, ali i široki pik karakterističan za taljenje LRS HCl-a. Za uzorke TPM 75, TSD 75 I i TSD 75 E pikovi temperature taljenja LRS HCl nalaze se na istim vrijednostima po čemu se također može zaključiti da najvjerojatnije nije došlo do promjene faze djelatne tvari.



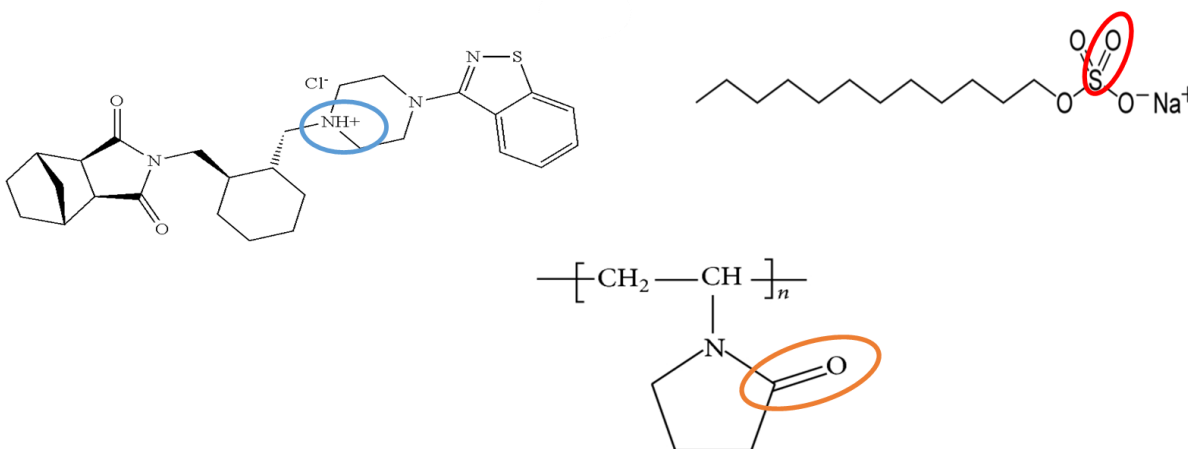
Slika 5.6. DSC termogrami binarne čvrste disperzije i fizikalne mješavine lurasidon-hidroklorida i natrijevog dodecil-sulfata.

Na DSC termogramu uzorka BPM SDS uočavaju se četiri pika pri 16,38 °C, 107,27 °C, 187,29 °C i 258,81 °C, što su približno iste vrijednostima čistog SDS-a, no ne uočava se pik karakterističan za LRS HCl. Također, na DSC termogramu uzorka BSD SDS uočava se samo jedan pik na temperaturi tališta 258,65 °C, a nije prikazan pik karakterističan za LRS HCl. Navedeni pomaci mogu biti posljedica postojanja potencijalnih interakcija između djelatne tvari i površinski aktivne tvari.

5.1.2. Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR analiza

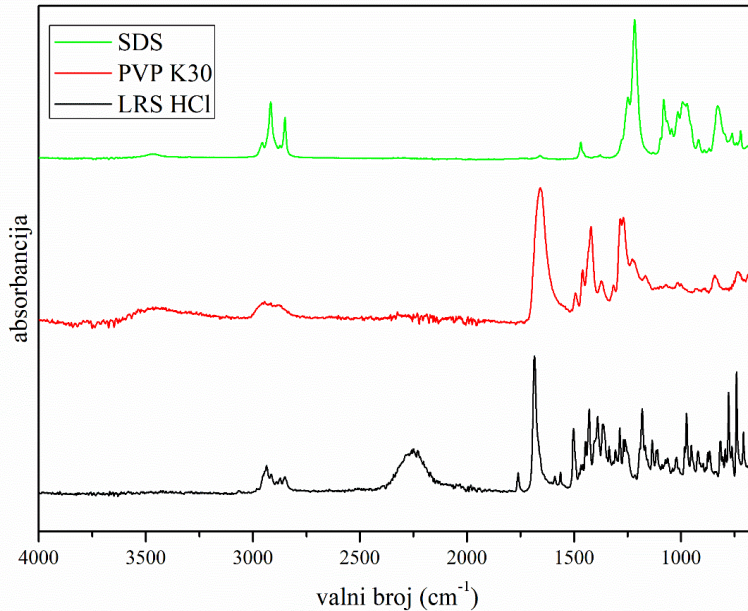
Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija korištena je kako bi se detektirale potencijalne interakcije između djelatne tvari, polimera i površinski aktivne tvari. U slučaju da je prilikom pripreve čvrste disperzije došlo do interakcija pojedinih komponenata, na FTIR spektru bit će vidljiv pomak apsorpcijskih vrpca karakterističnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji.

Potencijalno moguće interakcije su interakcije između karbonilne skupine (C=O) u molekuli lurasidon-hidroklorida i hidroksilne skupine (OH) u molekuli poli(vinil-pirolidona). Također, moguća je interakcija između hidroksilne skupine u polimeru i S=O skupine u tenzidu natrijevom dodecil-sulfatu. Na Slici 5.7. prikazane su molekulske formule čistih komponenti i moguća mjesta interakcija.



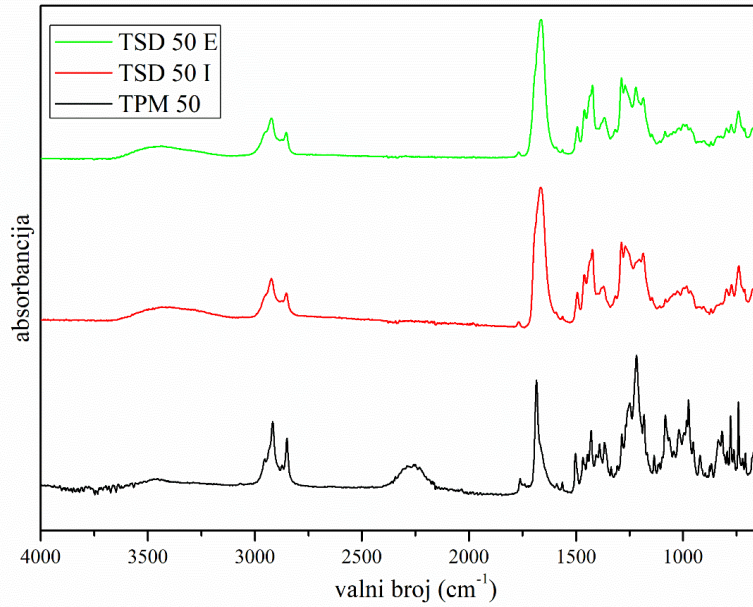
Slika 5.7. Moguća mjesta međumolekulske interakcije pojedine komponente u čvrstoj disperziji.

Rezultati Fourier-transformirane infracrvene spektroskopije kristalnog lurasidon-hidroklorida (LRS HCl kris.), poli(vinil-pirolidona) (PVP) te površinski aktivne tvari natrijevog dodecil sulfata (SDS) prikazani su na Slici 5.8.

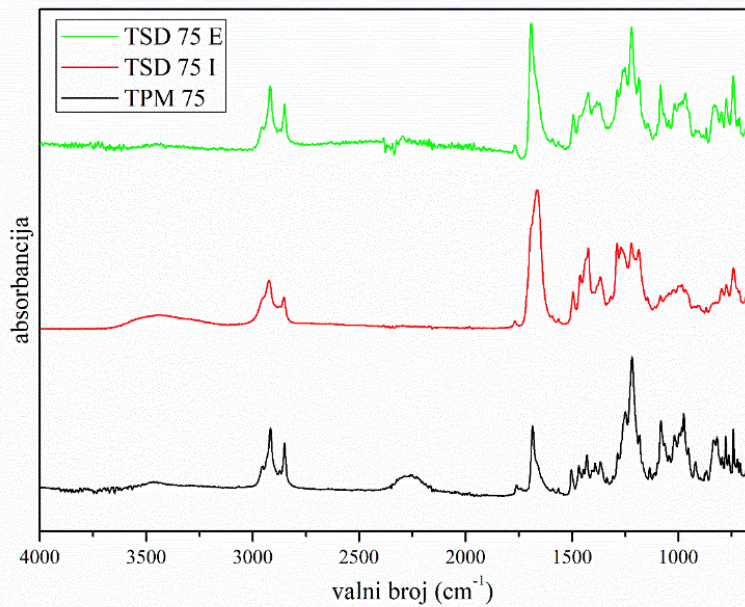


Slika 5.8. FTIR spektri lurasidon-hidroklorida, poli(vinil-pirolidona) i natrijevog dodecil-sulfata).

Na FTIR spektru ishodnog, kristalnog LRS HCl mogu se uočiti karakteristične apsorpcijske vrpce na 1685 cm^{-1} , koje odgovaraju rastezanju C=O veze te na 2250 cm^{-1} koje odgovaraju rastezanju N-H veze. Na FTIR spektru poli(vinil-pirolidona) uočavaju se pikovi na 1658 cm^{-1} koji odgovaraju rastezanju C=O veza, a na FTIR spektru natrijevog dodecil-sulfata vidljivi su pikovi na 1218 cm^{-1} koji označavaju S=O asimetrično rastezanje, na 1081 cm^{-1} koji označavaju S=O simetrično rastezanje te na 992 cm^{-1} koji označavaju S-O rastezanje.

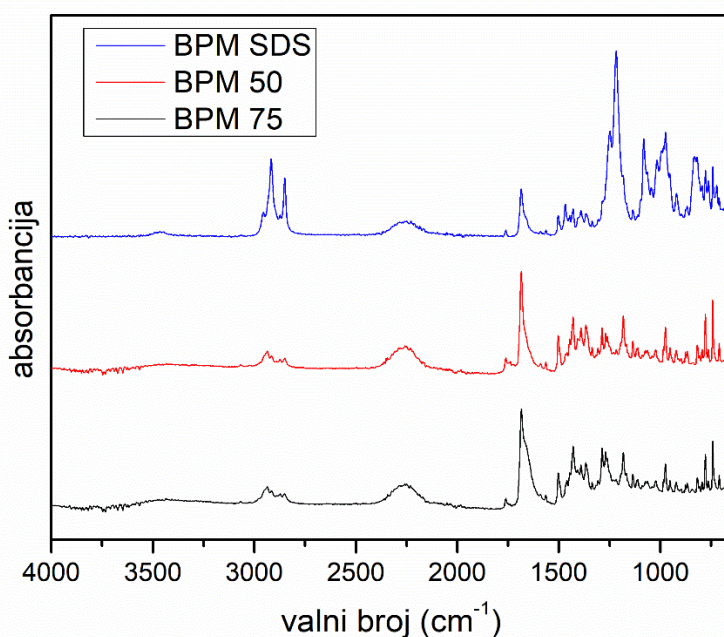


Slika 5.9. FTIR spektri ternarnih fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija u kojemu je omjer djelatne tvari naspram polimera 50:50.



Slika 5.10. FTIR spektri ternarnih fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija u kojemu je omjer djelatne tvari naspram polimera 75:25.

Na FTIR spektrima ternarnih čvrstih disperzija vidljivo je da izostaje pik na 2250 cm^{-1} koji odgovara rastezanju N-H veze u molekuli LRS HCl-a. TPM 50 i TPM 75 imaju karakteristične pikove na 1685 i 2259 cm^{-1} , odnosno 1684 i 2259 cm^{-1} , čime se dokazuje da nije došlo do interakcija lurasidon-hidroklorida, jer su prisutne skupine koje bi potencijalno mogle stupiti u interakciju. S druge strane, ternarne čvrste disperzije ne prikazuju pikove na 2250 cm^{-1} ali pokazuju pikove na približno 1658 cm^{-1} , valnoj duljini karakterističnoj za C=O vezu prisutnu u PVP-u. Dakle, postoji mogućnost da je došlo do interakcije djelatne tvari i tenzida H-vezom.

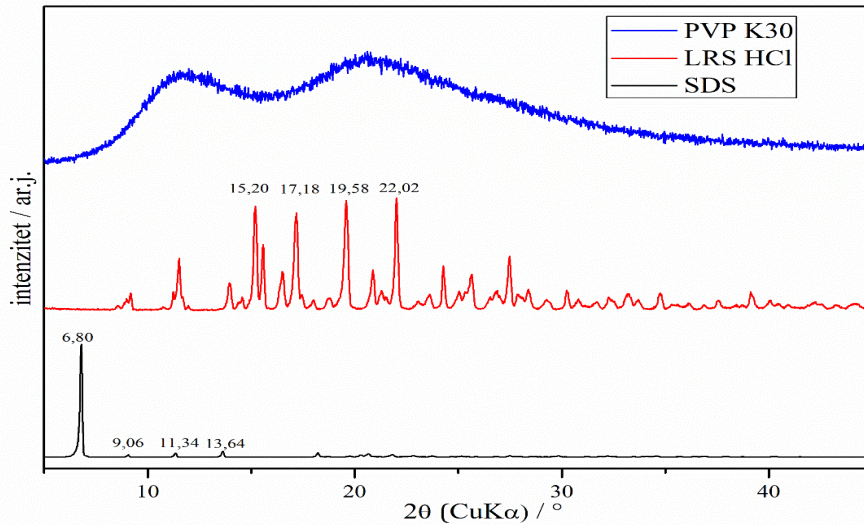


Slika 5.11. FTIR spektri binarnih fizikalnih mješavina djelatne tvari i tenzida ili polimera u različitim omjerima.

Na Slici 5.11. vidljivo je da nije došlo do interakcija između lurasidon-hidroklorida i polimera ili tenzida. Iz prikazanih grafova zaključuje se da je i dalje potrebno naći način, odnosno metodu miješanja LRS HCl-a i polimera te tenzida kako bi se dobile interakcije na molekularnoj razini.

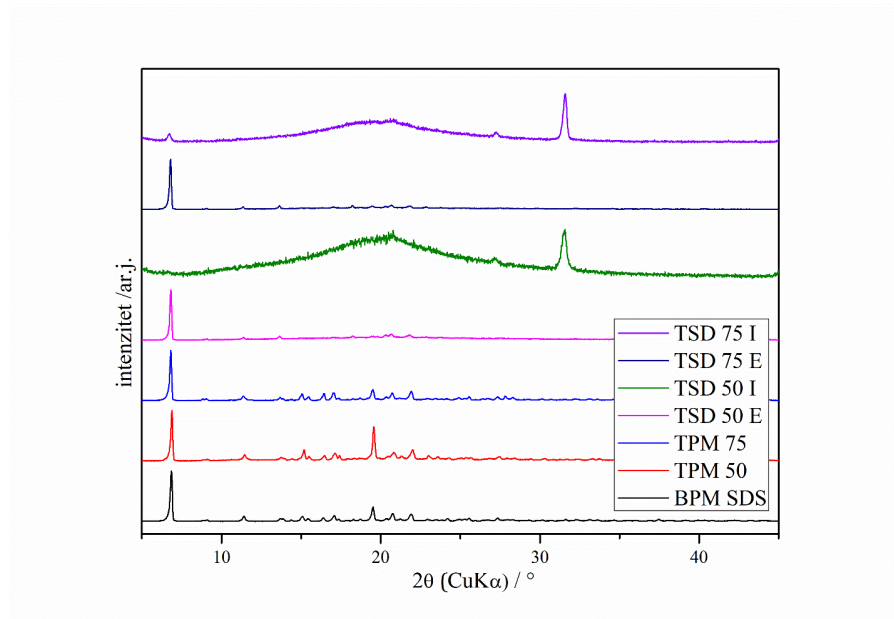
5.1.3. Podatci spektroskopske analize tvari – XRPD analiza

Rendgenskom difrakcijskom analizom praha utvrđen je fazni sastav čistih komponenti i pripremljenih čvrstih disperzija te fizikalnih mješavina. Rezultati rendgenske difrakcijske analize polimera, površinski aktivne tvari i čistog LRS HCl-a prikazani su na Slici 5.12.



Slika 5.12. Difraktogrami djelatne tvari, polimera i površinski aktivne tvari.

Iz difraktograma ishodnog, netretiranog lurasidon-hidroklorida prikazanog na Slici 5.12. uočavaju se oštri difrakcijski maksimumi pri vrijednostima kuta difrakcije (2θ) od 15,20°, 17,18°, 19,58° i 22,02° koji jasno ukazuju na kristalni fazni sastav djelatne tvari. Na difraktogramu poli(vinil-pirolidona) ne uočavaju se ikakvi pikovi što potvrđuje postojanje njegove amorfne strukture. Za uzorak SDS-a, mogu se uočiti intenzivni pikovi pri vrijednostima kuta difrakcije od 6,80°, 9,06°, 11,34° i 16,64° karakteristični za njegovu kristalnu strukturu.



Slika 5.13. Difraktogrami uzoraka binarnih i ternarnih uzoraka fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija.

Iz difraktograma binarnih i ternarnih uzoraka fizikalnih mješavina (Slika 5.13) vidljivi su pikovi lurasidon hidroklorida koji prikazuju kristalnu strukturu uzoraka. Smanjeni intenziteti difrakcijskih maksimuma u odnosu na difraktograme čistih komponenti očekivani su kao posljedica manjeg udjela djelatne tvari u čvrstim disperzijama.⁴⁴ Na difraktogramima internih čvrstih disperzija vidi se nestanak karakterističnih pikova djelatne tvari što ukazuje na potencijalnu promjenu strukture u amorfno stanje, no moguće je da samo nisu prikazani zbog intenziteta PVP-a. Također, na svim uzorcima osim TSD 50 I vidljiv je pik koji odgovara SDS-u, što upućuje na činjenicu da je u tom uzorku moguće došlo do interakcija SDS-a i djelatne tvari. Difraktogram uzorka BSD SDS nije prikazan jer je uzorak pripravljan naknadno, a u međuvremenu se uređaj za rendgensku difrakciju praha pokvario.

5.1.4. Mjerenje kontaktnih kutova i slobodnih energija površine

Određivanje kontaktnog kuta je, uz FTIR analizu, jedino ispitivanje u ovom istraživanju kojem su bili podvrgnuti i uzorci binarnih fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija djelatne tvari i polimera jer ta ispitivanja nisu provedena u prijašnjem istraživanju s istim komponentama. Računalno određene srednje vrijednosti kontaktnih kutova između uzoraka i testnih kapljevin te standardne devijacije s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti kontaktnih kutova prikazane su u Tablici 5.1.

Tablica 5.1. Srednje vrijednosti kontaktnih kutova i odstupanja od aritmetičke srednje vrijednosti.

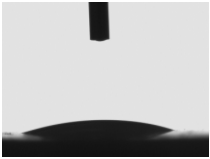
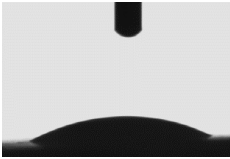
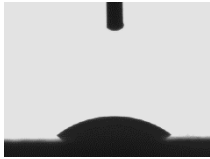
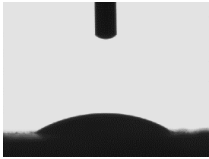
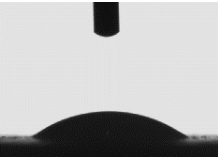
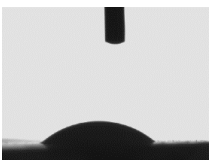
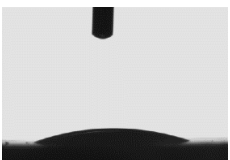


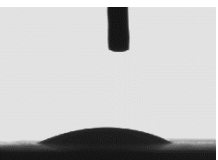
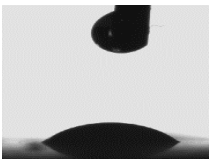
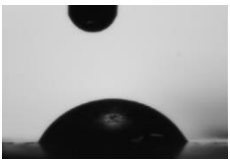
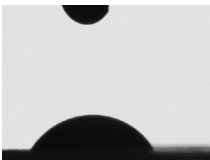
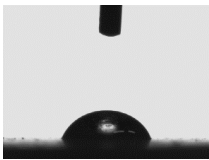
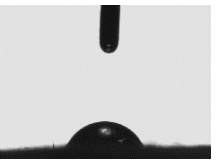
| Uzorak | Kontaktni kut s vodom $\theta / ^\circ$ | Kontaktni kut s formamidom $\theta / ^\circ$ | Kontaktni kut s dijodometanom $\theta / ^\circ$ |
|----------|---|--|---|
| TSD 75 E | 22,9 ± 0,6 | 37,8 ± 0,9 | 47,1 ± 2,2 |
| BPM SDS | 26,4 ± 1,0 | 22,0 ± 0,4 | 64,4 ± 1,5 |
| SLS | 27,5 ± 3,1 | 32,2 ± 2,9 | 55,8 ± 0,4 |
| TPM 75 | 31,0 ± 4,1 | 22,1 ± 1,2 | 68,2 ± 2,9 |
| TPM 50 | 36,5 ± 2,1 | 28,4 ± 1,4 | 62,3 ± 1,4 |
| TSD 50 E | 36,9 ± 0,5 | 37,7 ± 1,5 | 38,9 ± 2,6 |
| PVP | 43,4 ± 1,2 | 53,0 ± 2,2 | 31,5 ± 2,4 |
| BSD SDS | 45,5 ± 2,7 | 25,7 ± 2,9 | 27,5 ± 1,3 |
| TSD 75 I | 45,7 ± 1,9 | 36,9 ± 2,9 | 29,3 ± 1,5 |
| TSD 50 I | 52,5 ± 5,5 | 19,5 ± 1,5 | 20,5 ± 3,6 |
| BPM 50 | 55,2 ± 1,3 | 74,2 ± 1,9 | 21,3 ± 1,8 |
| BPM 75 | 61,0 ± 1,0 | 51,9 ± 5,1 | 17,6 ± 4,6 |
| BSD 75 | 66,1 ± 5,5 | 45,3 ± 2,9 | 18,1 ± 4,0 |
| LRS HCl | 74,9 ± 3,3 | 64,9 ± 1,5 | 13,4 ± 2,6 |
| BSD 50 | 82,1 ± 5,0 | 47,6 ± 1,7 | 20,5 ± 3,3 |

Visoke vrijednosti kontaktnog kuta s vodom na uzorcima bez natrijevog dodecil-sulfata ukazuju na visoku hidrofobnost i nepolarnu prirodu površine. Zanimljivo je da najveći kontaktni kut, a time i najveći stupanj hidrofobnosti pokazuje uzorak binarne čvrste disperzije omjera

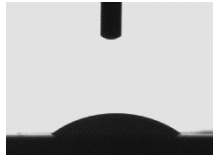
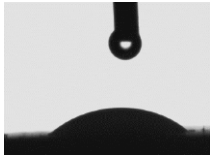
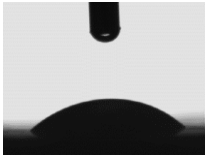

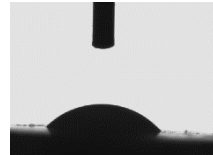
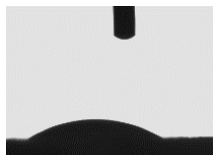
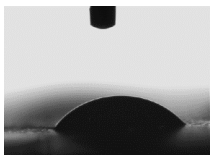
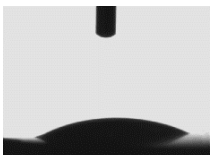

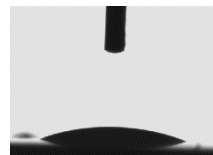

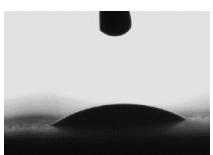
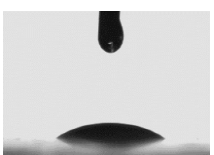
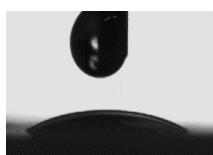
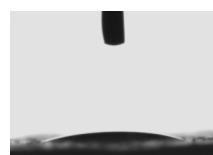
djelatne tvari i polimera 50:50, što ne bi trebao biti slučaj. Niže vrijednosti kontaktnog kuta s vodom za ternarne uzorke te binarne uzorke djelatne tvari i SDS-a ukazuju na manju hidrofobnost površine kao posljedicu dodatka tenzida polarnog karaktera. Najnižu vrijednost kontaktnog kuta između kapljice vode i čvrste površine pokazuje uzorak TSD 75 E, eksterna vrsta disperzija u kojoj su djelatna tvar i polimer PVP povezani na molekulskoj razini, a tenzid je dodan nakon samog procesa dobivanja čvrste disperzije umješavanjem u tarioniku. Otopina dijodometana kao nepolarne testne kapljevine, s druge strane pokazuje najmanji kontaktni kut s uzorkom lurasidon-hidroklorida, što je u skladu s pretpostavkama na kojima se ovo istraživanje temelji. Najveći kut između kapljice dijodometana i čvrste površine pokazuje uzorak TPM 75, ternarna fizikalna mješavina djelatne tvari, polimera i tenzida. Visoke vrijednosti standardnih devijacija za kontaktne kutove pojedinih tableta s testnim kapljevinama ($s > 3,0$) ukazuju na heterogenost pripremljenih tableta.

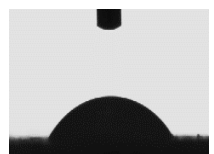
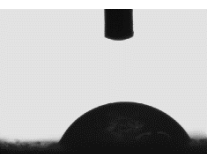
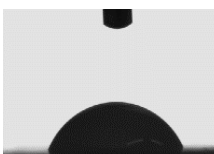
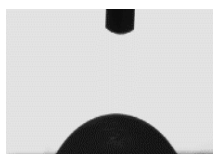
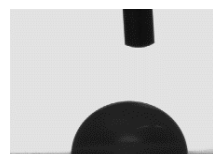
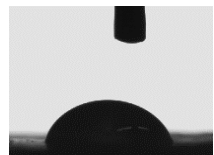


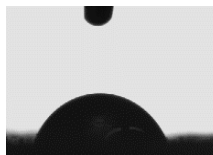
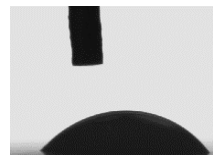
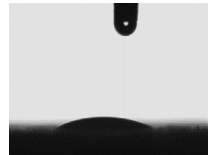

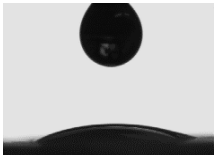
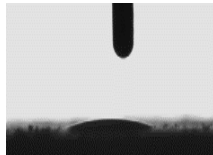
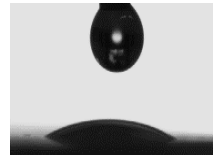
Usporedne fotografije kapljica na površini uzoraka prikazane su u Tablici 5.2.

Tablica 5.2. Snimke kapljica vode, formamida i dijodometana na površini pojedinog uzorka.

| | TSD 75 E | BPM SDS | SLS | TPM 75 | TPM 50 |
|-------------|---|---|--|---|---|
| VODA |  |  |  |  |  |
| FORMAMID |  |  |  |  |  |
| DIJODOMETAN |  |  |  |  |  |

Tablica 5.2. (nastavak) Snimke kapljica vode, formamida i dijodometana na površini pojedinog uzorka.

| | TSD 50 E | PVP | BSD SDS | TSD 75 I | TSD 50 I |
|-------------|---|---|--|---|---|
| VODA |  |  |  |  |  |
| FORMAMID |  |  |  |  |  |
| DIJODOMETAN |  |  |  |  |  |

| | BPM 50 | BPM 75 | BSD 75 | LRS HCl | BSD 50 |
|-------------|---|---|--|---|---|
| VODA |  |  |  |  |  |
| FORMAMID |  |  |  |  |  |
| DIJODOMETAN |  |  |  |  |  |

Fotografije kapljica testnih kapljevina na uzorcima vizualno prikazuju promjene u kontaktnim kutovima između kapljevite i čvrste faze. Fotografije su snimane deset sekundi nakon doticanja kapljevine i čvrstog uzorka te su iz njih računalno nađeni kontaktni kutovi. Kako bi se analizirale drastične promjene u kutovima i odredile vrijednosti polarnih i disperznih komponenti te vrijednosti ukupne slobodne površinske energije u svakom uzorku, primijenjen je Wuov model harmonijske sredine (Tablica 5.3.).

Tablica 5.3. Vrijednosti slobodnih površinskih energija proračunate prema Wuovom modelu.

| UZORAK | γ_s (mJ m⁻²) | γ_s^d (mJ m⁻²) | γ_s^p (mJ m⁻²) |
|-----------------|--|--|--|
| BPM SDS | 66,23 | 27,05 | 39,18 |
| TSD 75 E | 65,84 | 30,11 | 35,74 |
| TPM 75 | 64,14 | 25,98 | 38,15 |
| BSD SDS | 62,85 | 40,11 | 22,73 |
| TPM 50 | 61,29 | 27,66 | 33,63 |
| TSD 50 E | 62,03 | 34,01 | 28,02 |
| TSD 75 I | 60,34 | 37,9 | 22,44 |
| TSD 50 I | 60,48 | 45,43 | 15,04 |
| BPM 50 | 47,83 | 33,33 | 14,5 |
| BPM 75 | 53,61 | 40,25 | 13,36 |
| BSD 75 | 54,29 | 42,67 | 11,62 |
| BSD 50 | 51,32 | 45,62 | 5,70 |
| LRS HCl | 48,14 | 41,86 | 6,28 |

Vrijednosti polarne komponente površinske energije binarnih uzoraka djelatne tvari i polimera su izrazito male i kreću se od 6,3 do 14,5 mJ m⁻². Opet je slučaj da najveći doprinos disperzne komponente i najmanji doprinos polarne komponente pokazuje uzorak BSD 50, što podupire činjenica da pokazuje najmanji kontaktni kut s kapljicom vode. Iz rezultata je vidljivo da se dodavanjem tenzida slobodna površinska energija znatno povećava zbog toga što raste udio polarne komponente, i to čak sve do 39,2 mJ m⁻².

5.2. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta

Karakterizacija raspadljivih tableta za usta podrazumijeva primjenu niza metoda koje se koriste s ciljem definiranja najpogodnijeg sustava za tabletiranje. Uz to, u ovom istraživanju promatra se utjecaj dodatka tenzida natrijevog dodecil-sulfata u sustav fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija LRS HCl-a i PVP-a. Na Slici 5.14. vidljiv je nejednolik izgled tableta, deformacije u obliku (tzv. „*capping*“) i nastajanje gela u matrici tablete.

5.2.1. Ujednačenost masa tableta

Ujednačenost masa ispitana je na uzorku od deset nasumično odabranih tableta. U Tablici 5.4. prikazane su vrijednosti masa svake pojedine tablete, srednje vrijednosti masa te pogodan statistički parametar s , standardna devijacija s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti mase tablete. Ciljana masa svake tablete bila je 200 mg.

Tablica 5.4. Rezultati ujednačenosti masa na uzorku od 10 tableta.

| Uzorak | m , mg | Uzorak | m , mg | Uzorak | m , mg | Uzorak | m , mg |
|----------------|----------|----------------|----------|----------------|----------|----------------|----------|
| TPM 50 | 216,1 | TPM 75 | 229,5 | BPM SDS | 230,2 | BSD SDS | 228,1 |
| | 222,2 | | 223,2 | | 240,8 | | 239,9 |
| | 223,8 | | 224,3 | | 213,2 | | 220,4 |
| | 216,7 | | 224,9 | | 225,1 | | 227,1 |
| | 229,1 | | 228,7 | | 207,8 | | 225,8 |
| | 219,3 | | 222,6 | | 226,3 | | 237,7 |
| | 221,5 | | 226,3 | | 219,6 | | 239,9 |
| | 215,6 | | 225,1 | | 234,2 | | 221,4 |
| | 226,2 | | 224,5 | | 217,7 | | 242,8 |
| 225,4 | 223,4 | 223,0 | 227,9 | | | | |
| Prosjek | 221,6 | Prosjek | 225,3 | Prosjek | 223,8 | Prosjek | 231,1 |
| s | 4,6 | s | 2,3 | s | 9,8 | s | 8,2 |

Tablica 5.4. (nastavak) Rezultati ujednačenosti masa na uzorku od 10 tableta.

| Uzorak | <i>m</i> , mg | Uzorak | <i>m</i> , mg | Uzorak | <i>m</i> , mg | Uzorak | <i>m</i> , mg |
|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| TSD 50 I | 176,1 | TSD 50 E | 179,9 | TSD 75 I | 165,3 | TSD 75 E | 226,4 |
| | 166,4 | | 187,1 | | 178,0 | | 229,6 |
| | 171,4 | | 187,4 | | 165,2 | | 231,6 |
| | 167,3 | | 179,5 | | 163,0 | | 226,5 |
| | 179,0 | | 196,2 | | 179,3 | | 228,4 |
| | 166,8 | | 186,4 | | 171,8 | | 227,9 |
| | 165,7 | | 185,0 | | 180,3 | | 237,5 |
| | 178,5 | | 176,4 | | 173,6 | | 225,5 |
| | 177,8 | | 195,2 | | 171,1 | | 227,3 |
| | 179,7 | | 190,7 | | 180,9 | | 228,9 |
| Prosjeak | 172,9 | Prosjeak | 186,4 | Prosjeak | 172,9 | Prosjeak | 229,0 |
| <i>s</i> | 5,9 | <i>s</i> | 6,5 | <i>s</i> | 6,7 | <i>s</i> | 8,2 |

Ovim ispitivanjima detektirano je veliko odstupanje masa od očekivane vrijednosti za sve uzorke ternarnih čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina te binarnih disperzija i čvrstih mješavina djelatne tvari i površinski aktivne tvari. U prosjeku, manje mase od očekivanih prikazuju uzorci TSD 50 I, TSD 50 E te TSD 75 I, dok ostali uzorci u prosjeku imaju veće mase od očekivanih. Najveća odstupanja pokazuju BSD SDS i BPM SDS te TSD 75 E i TSD 75 I zbog velikog udjela natrijevog dodecil-sulfata u matrici tablete čiji su utjecaji na svojstva konačnog dozirnog oblika bili neočekivani. Prilikom samog tabletiranja nakon pripravljanja svake tablete bilo je potrebno očistiti matricu žiga od granulata za tabletiranje, jer su u protivnom dobivene tablete bile nepravilne i pokazivale su defekte „*cappinga*“ (Slika 5.14.).

5.2.2. Ispitivanje tvrdoće tablete

Svojtvo tvrdoće ispitivano je na po devet nasumično odabranih tableta svakog uzorka. Očekivano je da brojni defekti na tabletama nastali prilikom postupka tabletiranja znatno povećavaju njihovu krhkost i lomljivost i stoga nisu davale konzistentne rezultate prikladne za donošenje zaključaka (Slika 5.14). U Tablici 5.5. prikazani su rezultati ispitivanja.



Slika 5.14. Fotografija tablete s defektom „cappinga“, tablete s gelom i dobro pripravljene tablete (TSD 50 I, BSD SDS i BPM SDS).

Tablica 5.5. Rezultati testova tvrdoće tableta.

| | BPM SDS (N) | BSD SDS (N) | TPM 50 (N) | TPM 75 (N) |
|---|-------------|-------------|------------|------------|
| 1 | 62 | 107 | 14 | 10 |
| 2 | 62 | 180 | 12 | N/A |
| 3 | 78 | 171 | 15 | N/A |
| 4 | 60 | 173 | 14 | N/A |
| 5 | 80 | 151 | N/A | N/A |
| 6 | 61 | 176 | N/A | N/A |
| 7 | 35 | 191 | 15 | 11 |
| 8 | 61 | 170 | 19 | N/A |
| 9 | 28 | 155 | 17 | 11 |

Tablica 5.5. (nastavak) Rezultati testova tvrdoće tableta.

| | TSD 50 I (N) | TSD 50 E (N) | TSD 75 I (N) | TSD 75 E (N) |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | 67 | 126 | 21 | 82 |
| 2 | 71 | 49 | 19 | 117 |
| 3 | 67 | 100 | 20 | 111 |
| 4 | 72 | 98 | 15 | 113 |
| 5 | 65 | 35 | 22 | 89 |
| 6 | 128 | 28 | 18 | 91 |
| 7 | 43 | 54 | 26 | 69 |
| 8 | 66 | 45 | 24 | 53 |
| 9 | 97 | N/A | 21 | 88 |

Kao što je i predloženo u literaturnim izvorima, ovim ispitivanjem je potvrđeno da kasnije unošenje SDS-a u proces dobivanja tablete rezultira tvrdim konačnim dozirnim oblikom. Ovaj rezultat pokazuje da je tableta to tvrđa što je manje SDS tretiran.⁵⁵ Isto ne vrijedi za binarne smjese djelatne tvari i tenzida, no u slučaju uzorka BSD-a koji naizgled ima dobre, visoke vrijednosti tvrdoće, vrijeme raspada varira i iznosi skoro 60 minuta, a i oslobađanje djelatne tvari u 120 minuta je 5 %, manje od uzorka čistog LRS HCL-a, čime se pobija sama smisao korištenja ovakve čvrste disperzije treće generacije, koja je poboljšanje topljivosti djelatne tvari.

5.2.3. Ispitivanje raspadljivosti tableta

Testovi raspadljivosti provedeni su kako bi se detektiralo vrijeme potrebno za potpuno raspadanje pripremljenih tableta. Raspadljivost se testirala na ukupno šest tableta svakog uzorka. U Tablici 5.6. prikazani su rezultati testova raspadljivosti za svaki uzorak. Doduše, tome pridodaje činjenica da su tablete uzorka TPM 50 i TPM 75 iznimno krhke i lomljive. Kao što je i očekivano, tablete veće tvrdoće pokazuju i dulje vrijeme raspada.

Tablica 5.6. Rezultati testova raspadljivosti.

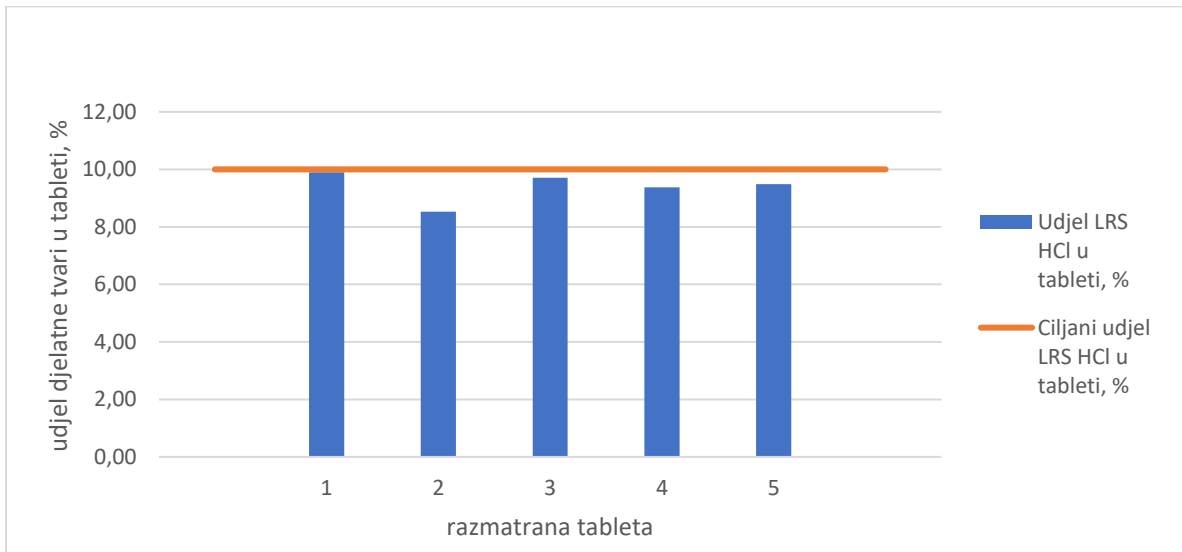
| Uzorak | <i>t</i> , min |
|----------|---|
| BPM SDS | 2 – 5 |
| BSD SDS | 27 – 54 |
| TPM 50 | 0 – 1 |
| TPM 75 | 0 – 2 |
| TSD 50 I | * nakon 25 min došlo je do lijepljenja uzorka za stijenke aparature |
| TSD 50 E | 2 – 14 |
| TSD 75 I | 1 – 8 |
| TSD 75 E | 6 – 10 |

Europska farmakopeja²⁰ definira tabletu kao raspadljivu ukoliko se potpuno raspada bez primjene vode unutar tri minute. Iz Tablice je vidljivo da samo uzorci ternarnih fizikalnih mješavina zadovoljavaju te uvjete i imaju najkraće vrijeme raspada. Očito je da dodatak natrijevog dodecil-sulfata, pogotovo u slučajevima čvrstih disperzija, drastično produžuje vrijeme raspada.

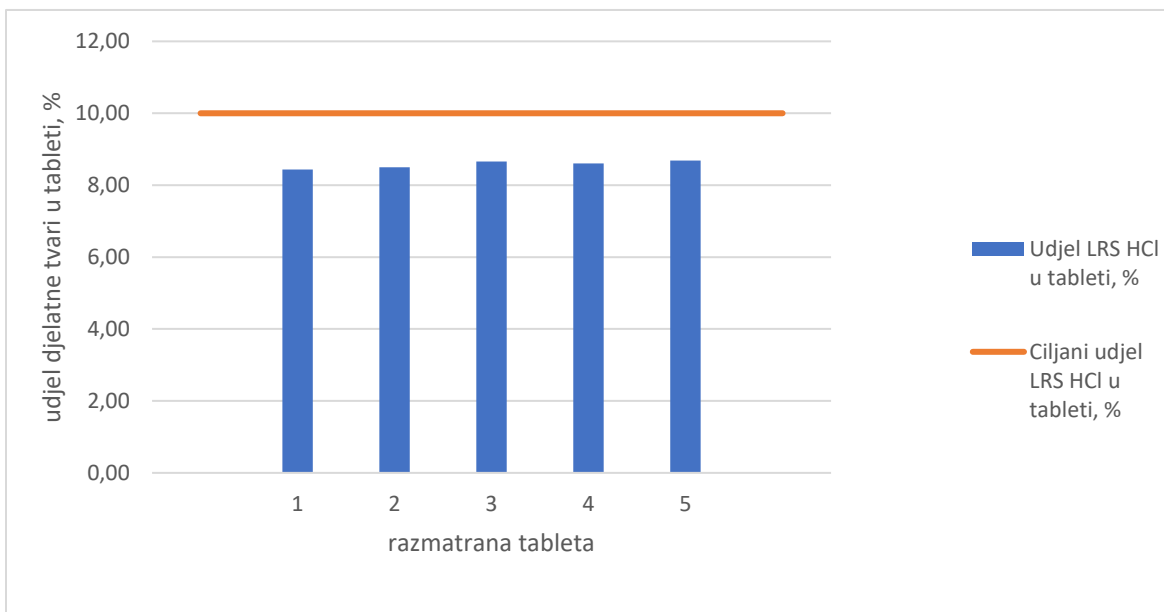
Pregledom rezultata za binarne čvrste disperzije djelatne tvari i polimera PVP-a uočeno je da dodatak polimera odlično utječe na svojstva tablete pa se ovi nedostatni rezultati pripisuju korištenju natrijevog dodecil-sulfata. Prema rezultatima tvrdoće i raspadljivosti najbolja svojstva tablete prikazuje uzorak TSD 75 I, no i on pokazuje dosta velika odstupanja od srednje vrijednosti masa.

5.2.4. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama

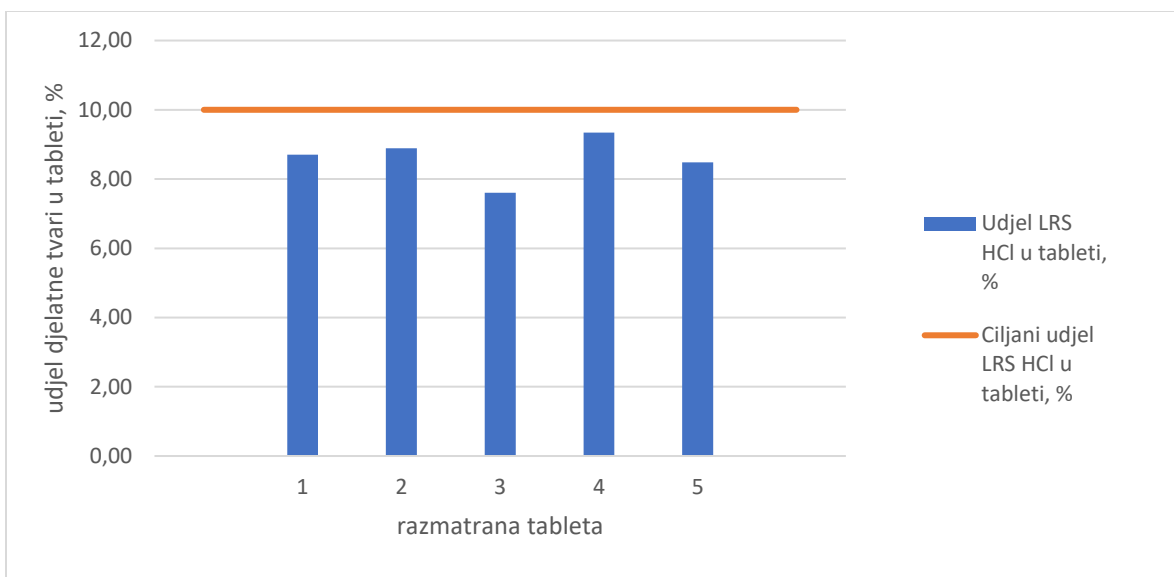
Sadržaj lurasidon hidroklorida kao djelatne tvari u konačnom dozirnom obliku, tableti, ispitan je na uzorku od 5 tableta za sve uzorke primjenom UV-Vis spektrofotometrije, a dobiveni rezultati prikazani su na Slikama 5.15.–5.22. Ciljani udio djelatne tvari u svakoj tableti iznosio je 10 % od ukupne mase tablete. Također, mora se uzeti u obzir da su mase realnih tableta različite i dosta odstupaju od očekivanih 200 mg, a udio djelatne tvari u konačnom dozirnom obliku prilagođen je srednjoj vrijednosti realnih uzoraka tableta.



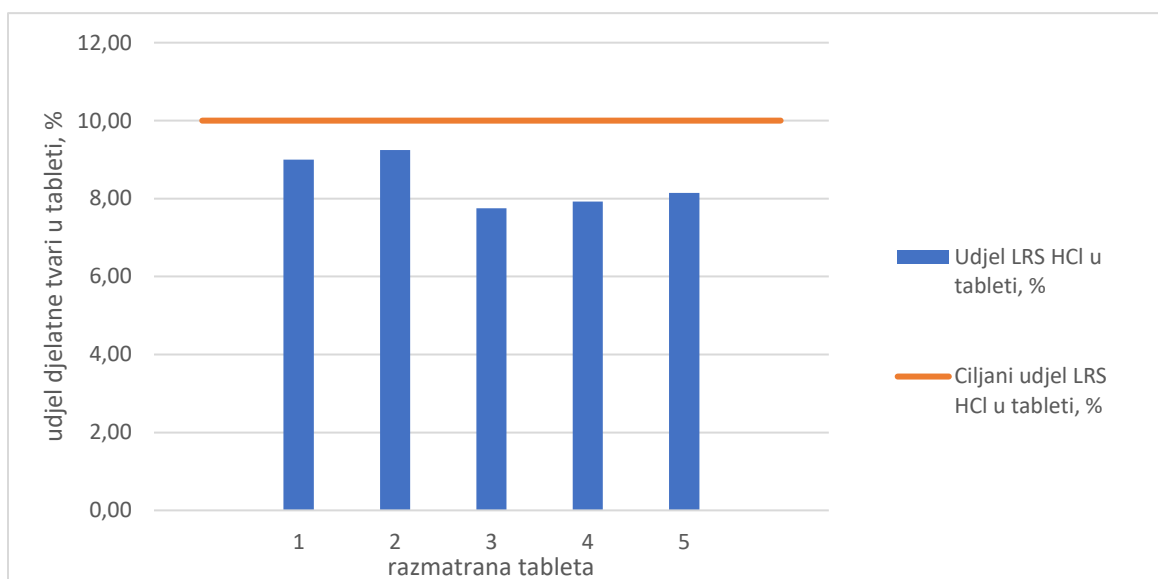
Slika 5.15. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tableti TPM 50.



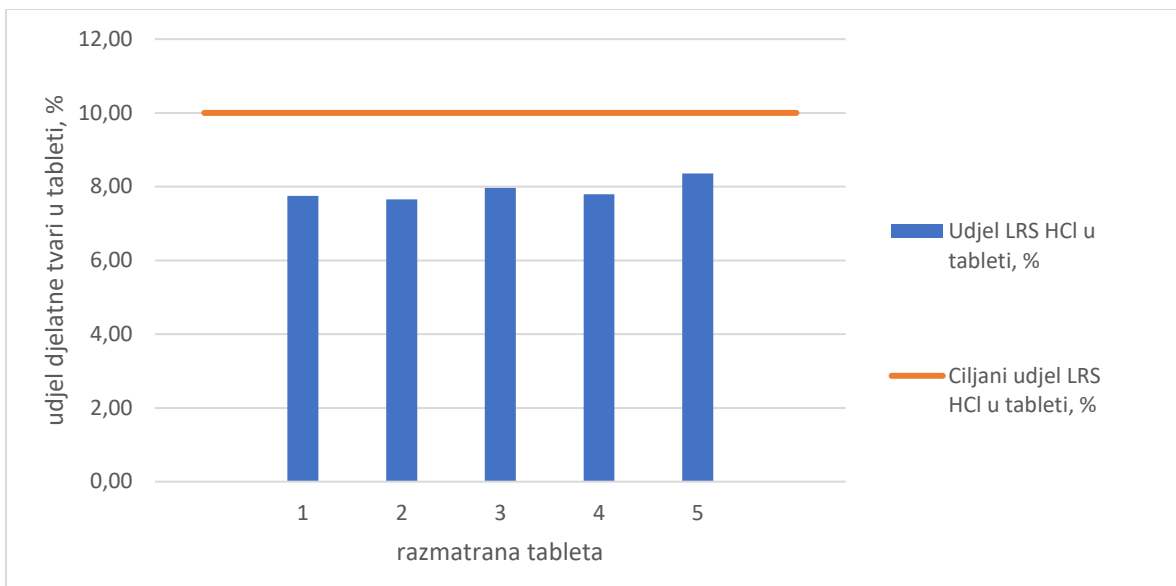
Slika 5.16. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tableti TPM 75.



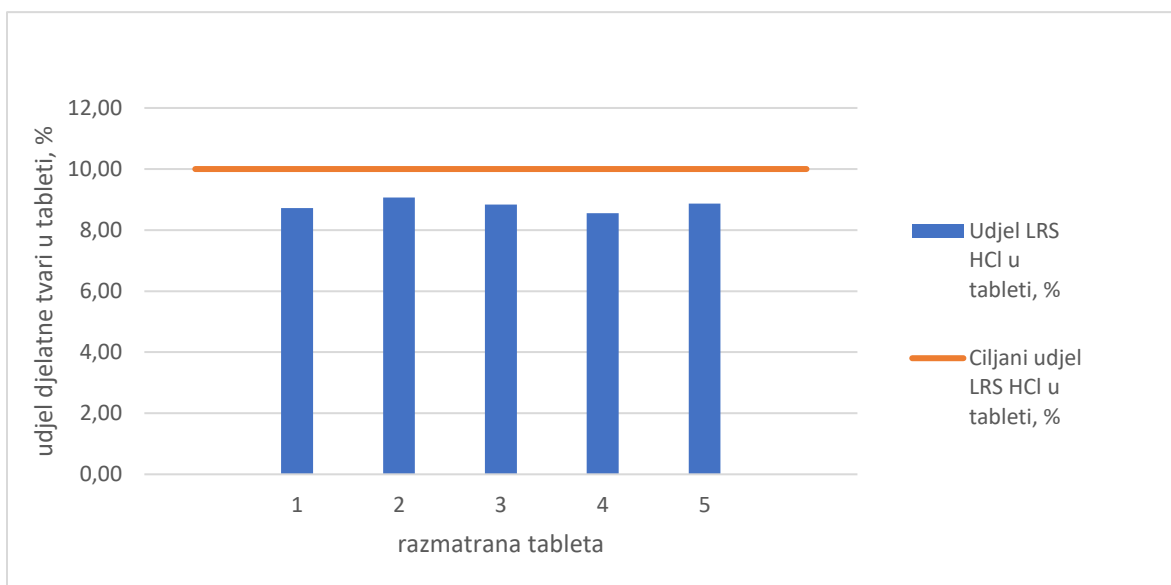
Slika 5.17. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tableti BPM SDS.



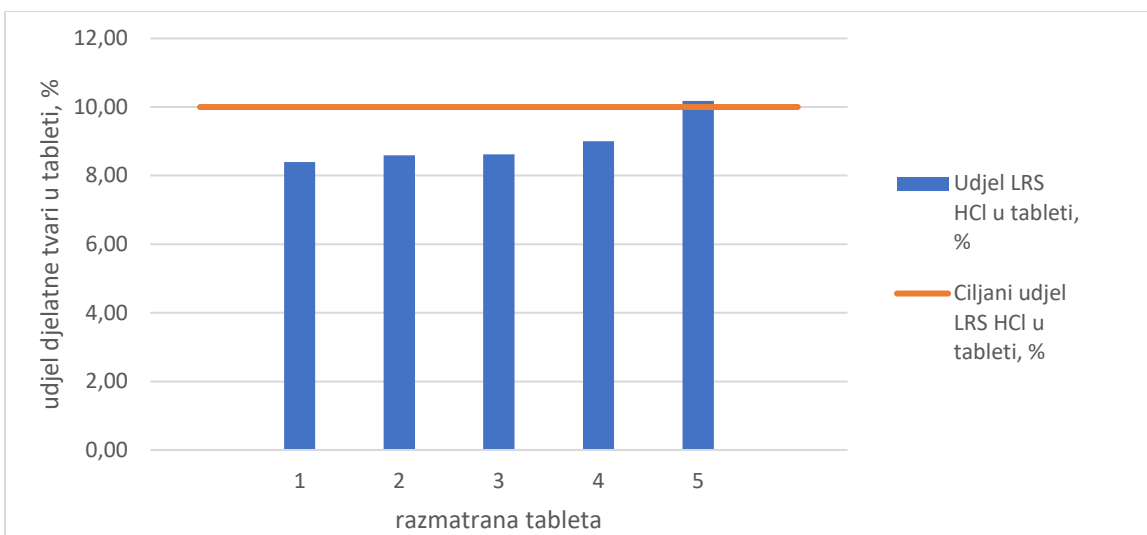
Slika 5.18. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tableti BSD SDS.



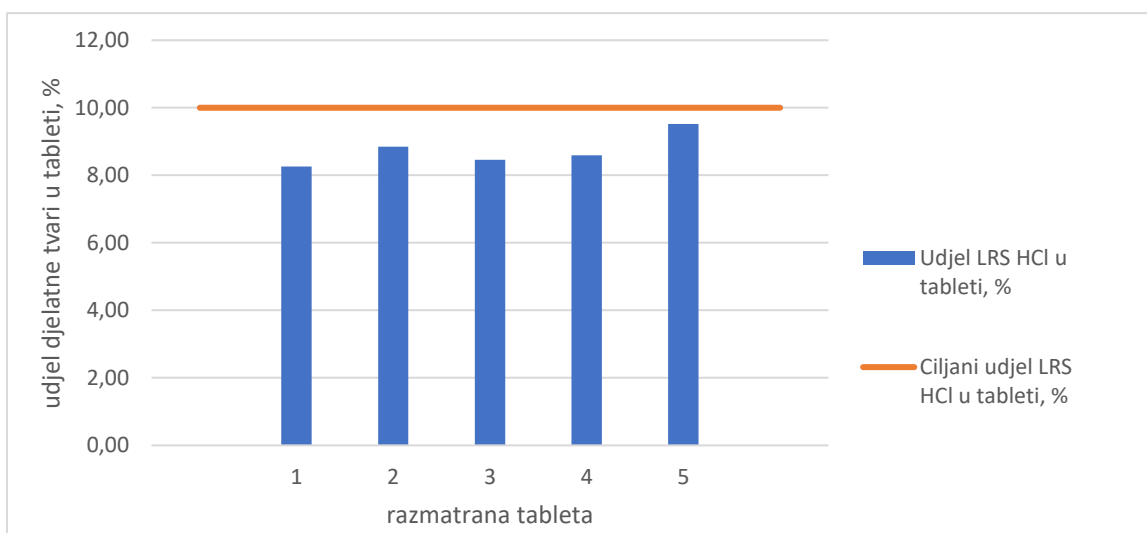
Slika 5.19. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tableti TSD 50 I.



Slika 5.20. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tableti TSD 50 E.



Slika 5.21. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tableti TSD 75 I.



Slika 5.22. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tableti TSD 75 E.

U Tablici 5.7. dane su prosječne vrijednosti sadržaja lurasidon-hidroklorida u pojedinim uzorcima tableta te vrijednosti standardnih devijacija od aritmetičke sredine vrijednosti iznosa prosječnih sadržaja djelatne tvari u konačnom dozirnom obliku.

Tablica 5.7. Prosječne vrijednosti sadržaja LRS HCl-a u pojedinim uzorcima i standardne devijacije od aritmetičke sredine.

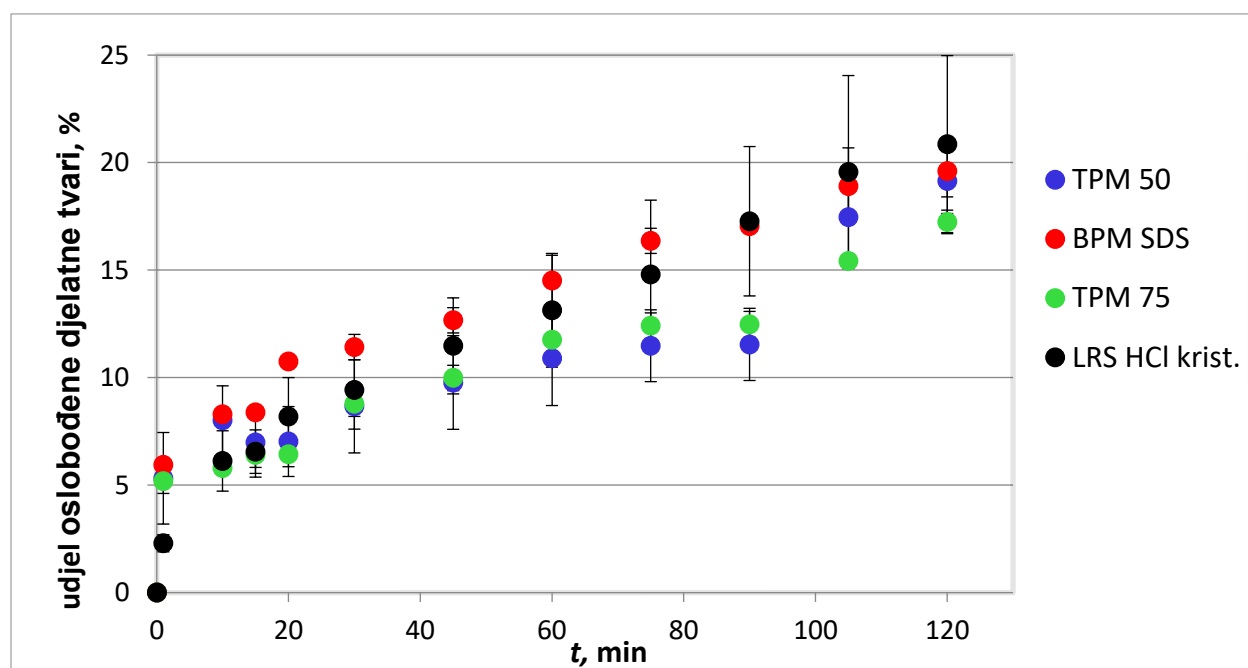
| Uzorak | Prosječni sadržaj LRS HCl-a, % |
|-----------------|---------------------------------------|
| TPM 50 | 9,40 ± 0,53 |
| TPM 75 | 8,58 ± 0,11 |
| BPM SDS | 8,60 ± 0,64 |
| BSD SDS | 8,41 ± 0,67 |
| TSD 50 I | 7,91 ± 0,28 |
| TSD 50 E | 8,81 ± 0,19 |
| TSD 75 I | 8,96 ± 0,72 |
| TSD 75 E | 8,73 ± 0,49 |

Dobiveni rezultati nisu zadovoljavajući jer se javljaju velika odstupanja od željenog sadržaja djelatne tvari u tableti. Uzorak koji ima najprihvatljiviji udjel djelatne tvari jest TPM 50, dok uzorak TSD 50 I, u kojem je omjer djelatne tvari naspram polimera 50:50, a koji je dobiven internom čvrstom disperzijom LRS HCL-a, PVP-a i SDS-a pokazuje najmanje srednje vrijednosti sadržaja djelatne tvari. Također, binarni uzorci djelatne tvari i tenzida pokazuju najveća odstupanja vrijednosti sadržaja između promatranih uzoraka što ukazuje na činjenicu da je teže utjecati na proces pripreme tableta željenih svojstava kada se u matricu umiješa veća količina tenzida i lubrikanta SDS-a.

5.2.5. Profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta

In vitro testovima otapanja utvrđeni su profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz uzoraka tableta unutar 120 minuta. Profili oslobađanja prikazani su na Slikama 5.23. - 5.25. Na temelju grafova može se zaključiti da dodatak natrij dodecil-sulfata negativno utječe na profile oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta, odnosno udjeli koncentracije djelatne tvari su na isteku 120 minuta za sve uzorke manji nego kod izvornog uzorka LRS HCl.

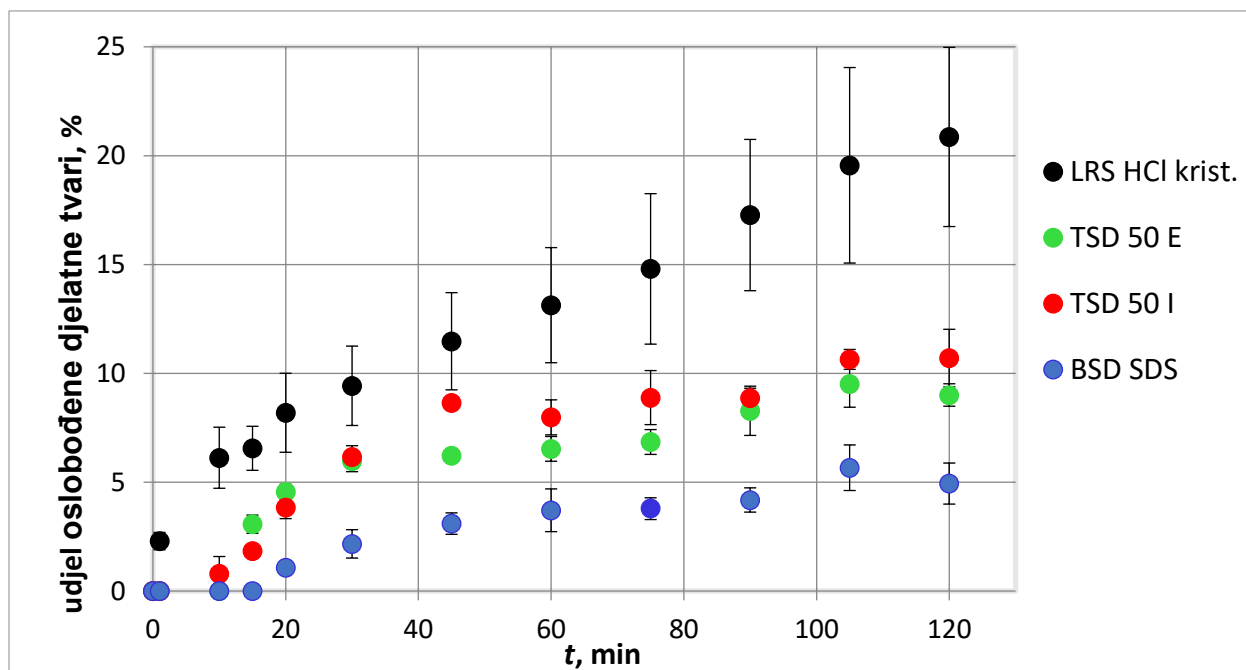
Slika 5.23. prikazuje profile oslobađanja za uzorke TPM 50, BPM SDS, TPM 75 i LRS HCl. Binarna fizikalna mješavina natrijevog dodecil-sulfata pokazuje obećavajuće rezultate u početnom periodu otapanja djelatne tvari, no s prolaskom vremena udjel oslobođene djelatne tvari više ne raste u skladu s očekivanjima.



Slika 5.23. Usporedni prikaz profila oslobađanja lurasidon hidroklorida za tablete TPM 50, BPM SDS, TPM 75 i LRS HCl krist.

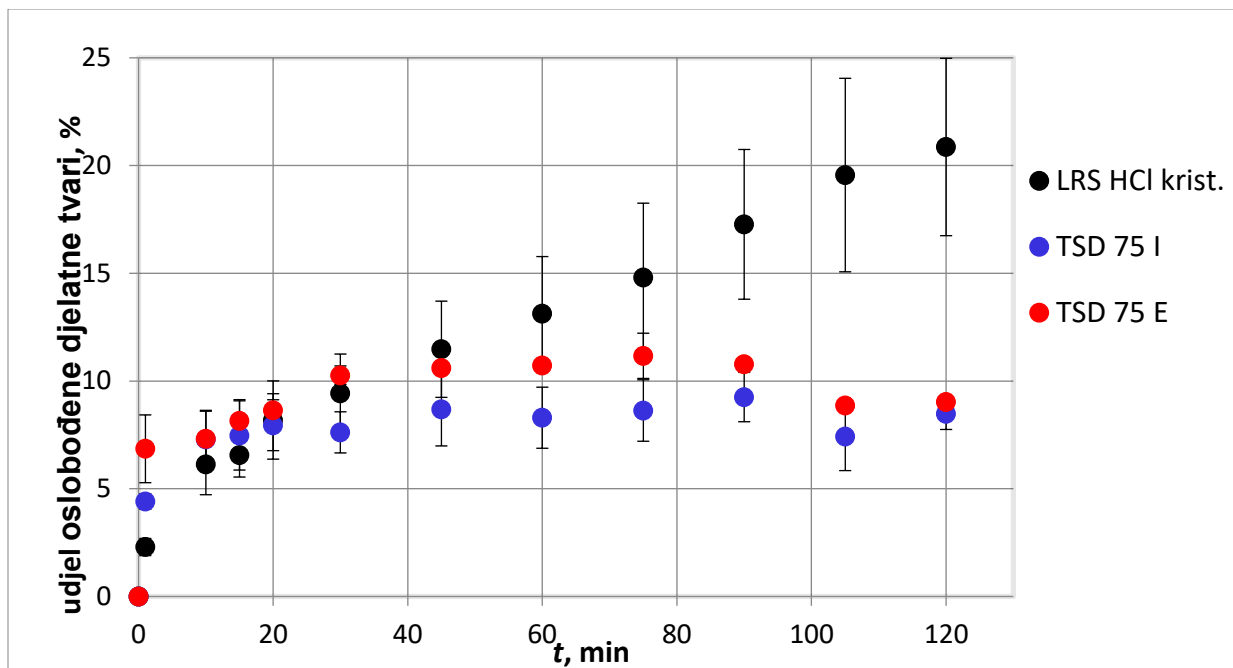
Slika 5.24. prikazuje profile oslobađanja za uzorke LRS HCl, TSD 50 E, TSD 50 I i BSD SDS. Obje ternarne čvrste disperzije kao i binarna čvrsta disperzija lurasidon-hidroklorida i natrijevog dodecil-sulfata pokazuju znatno manje udjele oslobođene djelatne tvari u vremenu usporedno s čistim uzorkom kristalnog LRS HCl-a. U binarnoj čvrstoj disperziji lurasidon-hidroklorida i natrijevog dodecil-sulfata došlo je do sljepljivanja čestica što je onemogućilo sam raspad matrice tablete a time i oslobađanje djelatne tvari. Iz testova raspadljivosti (Tablica 5.6.)

također je vidljivo da je ovom uzorku potrebno približno sat vremena da bi se matrica tablete raspala u vodi. Može se vidjeti da udjeli slobodne tvari s vremenom prate isti trend za oba ternarna sustava. Dakle, što se tiče udjela oslobođene djelatne tvari s vremenom, nije bitno hoće li se površinski aktivna tvar dodavati direktno u otopinu za sušenje raspršivanjem ili eksterno dodavati u već pripravljenu čvrstu disperziju.



Slika 5.24. Usporedni prikaz profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida za tablete LRS HCl krist., TSD 50 E, TSD 50 I i BSD SDS.

Na Slici 5.25. prikazani su profili oslobađanja za tablete LRS HCl, TSD 75 I i TSD E. U na ovom grafu se može da udjeli slobodne tvari s vremenom prate isti trend za oba ternarna sustava. Interna ternarna čvrsta disperzija pokazuje neznatno bolje rezultate u slučaju kada je udio djelatne tvari i polimera u čvrstoj disperziji jednak. S druge strane, za čvrste disperzije u kojima je udio djelatne tvari naspram polimera 75 %, eksterna ternarna čvrsta disperzija pokazuje neznatno bolje rezultate. U svakom slučaju, ti su udjeli manji od udjela lurasidon-hidroklorida otpuštenog iz tablete čistog LRS HCL-a u svakom trenutku mjerenja.



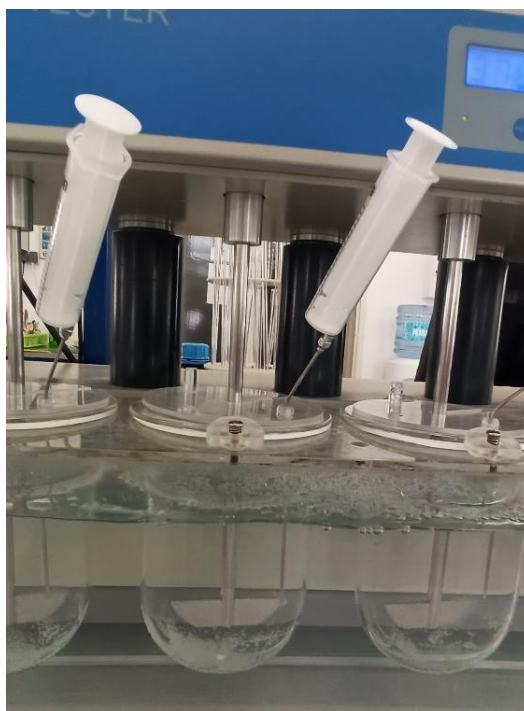
Slika 5.25. Usporedni prikaz profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida za tablete LRS HCl krist., TSD 75 I i TSD 75 E

Ovakvi rezultati ne začuđuju ako se u obzir uzmu uočene promjene konačnog dozirnog oblika prilikom eksperimenta i svojstva natrijevog dodecil-sulfata. Zbog već utvrđenog sporog raspadanja konačnog dozirnog oblika za većinu uzoraka, bilo je za očekivati da rezultati *in-vitro* oslobađanja djelatne tvari neće pokazivati poboljšanje topljivosti u određenom vremenskom periodu (Slika 5.26.).

Lurasidon-hidroklorid kao kationska djelatna tvar pokazuje smanjenje u topljivosti dodatkom natrijevog dodecil-sulfata. Uspješnost otapanja je bila mnogo slabija u slučaju svih uzoraka koji sadržavaju tenzid SDS. Moguće objašnjenje je postojanje elektrostatskih interakcija između kationskog lurasidon-hidroklorida i anionskog natrijevog dodecil-sulfata te stvaranje slabo topljivih kompleksa čime se smanjuje poroznost matrice i otežava put prolaska djelatne tvari do površine matrice, no ovaj fenomen do sada nije mehanistički dokazan. Nadalje, moguće je da je dodavanje SDS-a negiralo inhibiciju rekristalizacije djelatne tvari, koja se pokušala postići dodavanjem PVP-a, istiskivanjem LRS HCL-a iz matrice PVP-a. Uzrok usporavajućem efektu SDS-a na profil oslobađanja djelatne tvari mogla bi biti i povećana viskoznost sloja gela u matrici lijeka. Naime, dokazano je da se anionski surfaktant može vezati s neionskom celulozom tvoreći mrežu gela u matrici. Zaključuje se da korištene djelatne i pomoćne tvari igraju kritičnu ulogu u određivanju učinkovitosti korištenog tenzida.⁵⁶⁻⁶⁹ Uz sve navedeno, sama količina korištenog

tenzida nadilazila je preporučene kapacitete ugradnje za hidrofobne lijekove što je rezultiralo pogoršanim svojstvima konačnog dozirnog oblika zbog lurikativnog svojstva tenzida.²⁷

Moore i suradnici⁵⁵ predlažu dodavanje SDS-a tek pri koraku tabletiranja, kako bi se izbjeglo dugotrajno miješanje SDS-a i ostalih komponenti u tableti, te kako bi bio izložen što kraćem vremenu zagrijavanja. Time bi se smanjile međusobne reakcije tenzida s djelatnom tvari i pomoćnim tvarima, a još uvijek bi bio dostupan za solubilizaciju i snižavanje površinske napetosti čime se smanjuje potencijalno samoudruživanje čestica djelatne tvari i povećava efektivna površina za otapanje. Nadalje, mogući korak bio bi isprobati poboljšanje topljivosti djelatne tvari uporabom kationskog ili neionskog tenzida.



Slika 5.26. Fotografija neraspadnute matrice tablete uzorka BSD SDS u posudi za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari nakon 10 minuta ispitivanja.

Uz to, čak i nakon raspadanja tablete dio svakog uzorka se zalijepio za lopatice miješala ili za stijenku posude na površini kapljevine (Slika 5.27.). Qian i sur.⁶⁰ ovaj fenomen objašnjavaju kao agregaciju lurasidon-hidroklorida u kristalnom stanju pri doticaju s vodom te formiranje ljepljivog gela koji se prilijepio za miješalo, što bi objasnilo i lošiji profil oslobađanja.



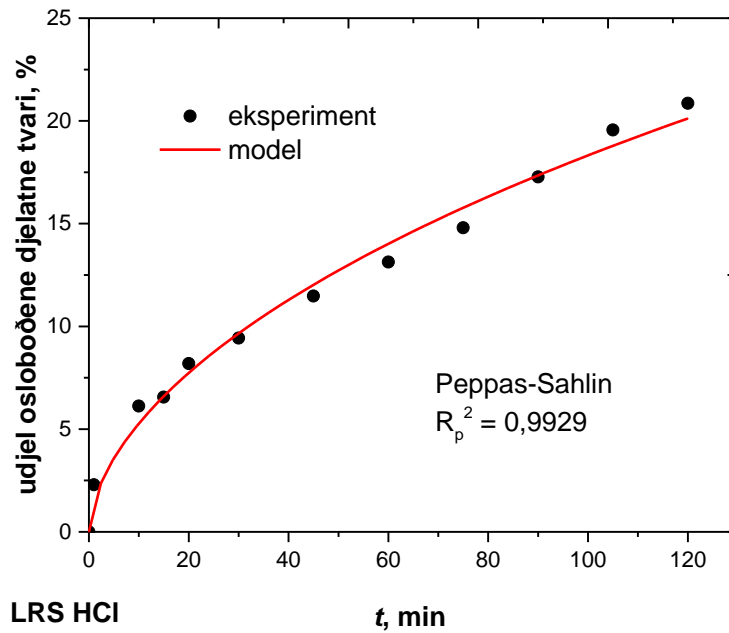
Slika 5.27. Zaostale čvrste čestice na stjenkama posude i na miješalu nakon 120 minuta.

5.2.6. Matematički opis oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta

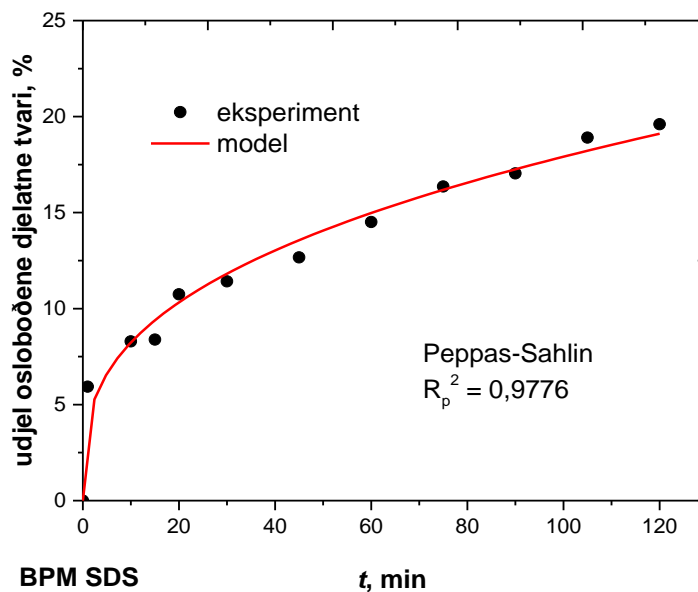
Svaki kinetički model opisuje količinu otopljene djelatne tvari, M , s vremenom, t . Korištenjem tih modela dobiva se funkcijska ovisnost $M = f(t)$, odnosno, opisuje se profil oslobađanja te brzina oslobađanja djelatne tvari iz uzorka konačnog dozirnog oblika. Određivanjem udjela otopljene djelatne tvari u otopini spektrofotometrijskom metodom dobivene su koncentracije oslobođene djelatne tvari u ovisnosti o vremenu.

Na dobivenim eksperimentalnim podacima (Slike 5.23. – 5.25.) za uzorke svih tableta testirana je primjenjivost šest kinetičkih modela za opis profila oslobađanja djelatne tvari iz tableta. Testiranja su rađena u programskom dodatku *DDSolver*, a prilikom analize rezultata u obzir je uzeta prilagođena vrijednost srednjeg kvadratnog odstupanja, R_p^2 .

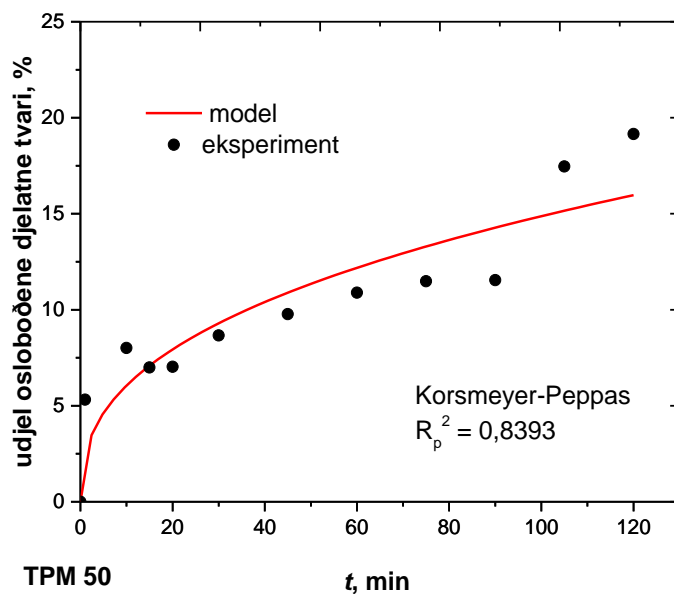
Na Slikama 5.28. - 5.36. usporedno su prikazani eksperimentalni podatci testova topljivosti i oni dobiveni predviđanjem odnosno primjenom samo onog matematičkog modela koji ima najveći iznos R_p^2 vrijednosti, tj. najbolje slaganje s eksperimentalnim podacima. Cilj matematičke analize oslobađanja djelatne tvari iz tableta bio je pokušati naći objašnjenje za različita ponašanja uzoraka pri otapanju, s pretpostavkom da će matematički modeli binarnih i ternarnih sustava biti različiti.



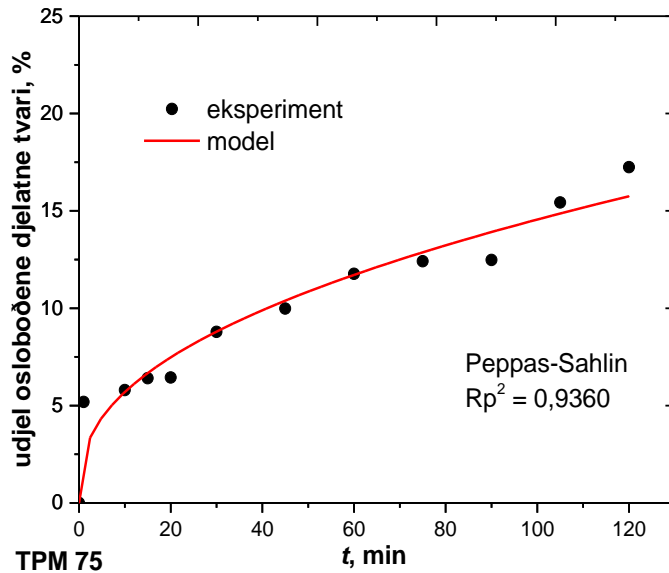
Slika 5.28. Testiranje primjenjivosti Peppas-Sahlin modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta LRS HCl.



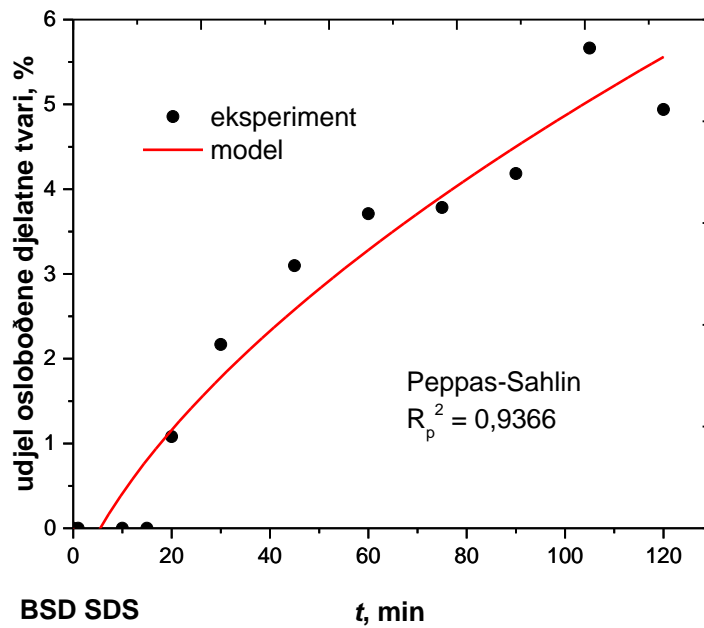
Slika 5.29. Testiranje primjenjivosti Peppas-Sahlin modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta BPM SDS.



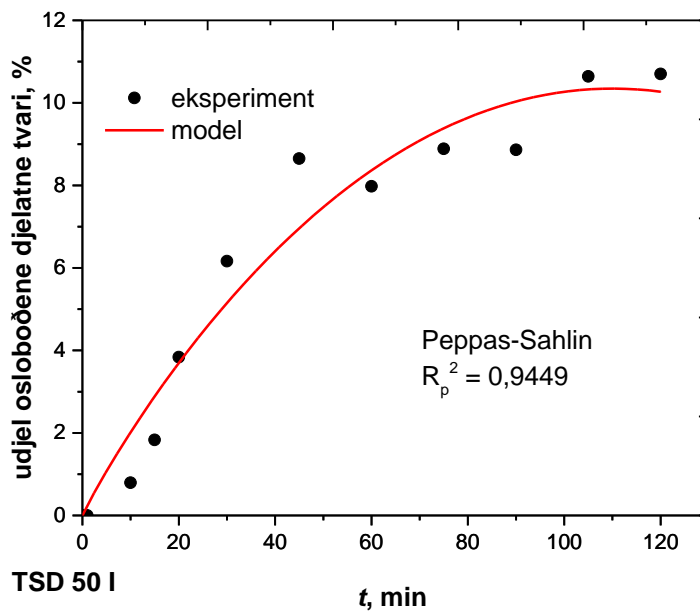
Slika 5.30. Testiranje primjenjivosti Korsmeyer-Peppas modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta TPM 50.



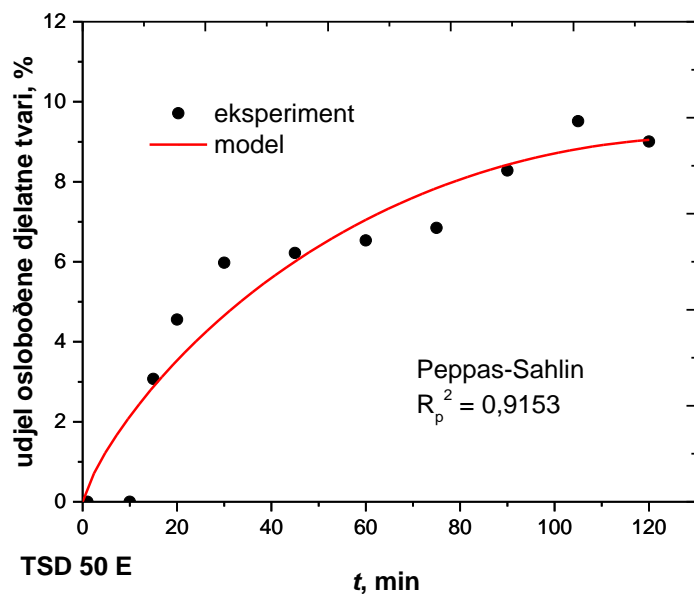
Slika 5.31. Testiranje primjenjivosti Peppas-Sahlin modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta TPM 75.



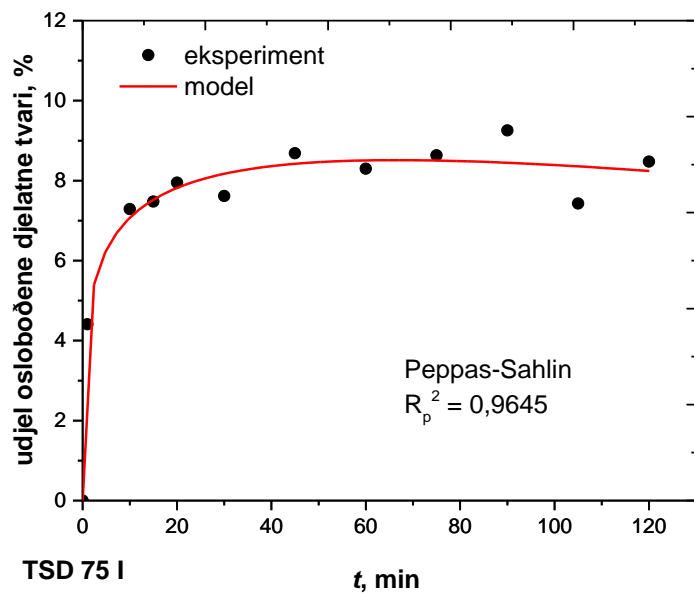
Slika 5.32. Testiranje primjenjivosti Peppas-Sahlin modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta BSD SDS.



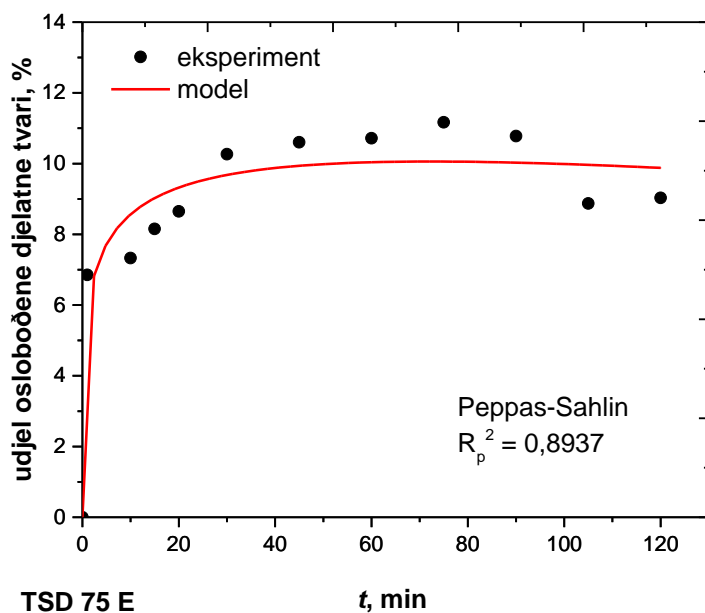
Slika 5.33. Testiranje primjenjivosti Peppas-Sahlin modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta TSD 50 I.



Slika 5.34. Testiranje primjenjivosti Peppas-Sahlin modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta TSD 50 E.



Slika 5.35. Testiranje primjenjivosti Peppas-Sahlin modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta TSD 75 I.



Slika 5.36. Testiranje primjenjivosti Peppas-Sahlin modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta TSD 75 E.

U Tablicama 5.8. - 5.9. prikazuju se parametri samo onih modela koji najbolje opisuju oslobađanje djelatne tvari odnosno modela kod kojih je odstupanje od eksperimentalnih podataka najmanje. Sve sustave osim uzorka TPM 50 opisuje model Peppas-Sahlin. Nije dokazano da na ternarne sustave utječe drugačiji mehanizam otapanja djelatne tvari u odnosu na binarne.

Tablica 5.8. Parametri Peppas-Sahlina modela za ispitivane uzorke.

| Uzorak | Parametri modela | | | |
|-----------------|----------------------------|-----------------------------|--------|------------|
| | $K_1, \% \text{ min}^{-n}$ | $K_2, \% \text{ min}^{-2m}$ | $m, -$ | $R_p^2, -$ |
| LRS HCl | 1,66 | 0,21 | 0,40 | 0,9929 |
| BPM SDS | 3,23 | 0,83 | 0,25 | 0,9776 |
| BSD SDS | -1,40 | 0,91 | 0,25 | 0,9366 |
| TPM 75 | 2,02 | 0,44 | 0,30 | 0,9360 |
| TSD 50 I | 0,24 | -0,00 | 0,95 | 0,9449 |
| TSD 50 E | 0,36 | -0,00 | 0,80 | 0,9153 |
| TSD 75 I | 5,27 | -0,82 | 0,28 | 0,9645 |
| TSD 75 E | 7,02 | -1,22 | 0,25 | 0,8937 |

Tablica 5.9. Parametri Korsmeyer-Peppas modela za ispitivani uzorak.

| Uzorak | Parametri modela | | |
|---------------|-------------------------------|--------|------------|
| | $K_{KP}, \% \text{ min}^{-n}$ | $n, -$ | $R_p^2, -$ |
| TPM 50 | 2,46 | 0,39 | 0,8393 |

Peppas-Sahlin i Korsmeyer-Peppas su poluempirijski modeli. Peppas-Sahlin model omogućuje procjenu doprinosa procesa difuzije (konstanta K_1) i relaksacije, odnosno erozije (konstanta K_2) za oslobađanje djelatne tvari. Usporedbom apsolutnih vrijednosti konstanti K_1 i K_2 uočava se kako je proces difuzije dominantan kod svih ispitivanih uzoraka na koje je primijenjen Peppas-Sahlin model (Tablica 5.8.). Negativni predznaci iznosa konstanti ukazuju na to da se procesi difuzije/erozije usporavaju s vremenom.⁶¹

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. Ako je vrijednost parametra n manja od 0,5, to ukazuje kako je oslobađanje djelatne tvari iz dozirnog oblika uvjetovano difuzijom koja prati Fickov zakon, dok se za iznose veće od 0,5 oslobađanje djelatne tvari opisuje difuzijom koja ne prati Fickov zakon.⁵¹ Prema podacima iz Tablice 5.9. uočava se kako kod uzorka TPM 50 dominira proces difuzije koji prati Fickov zakon za oslobađanje lurasidon-hidroklorida iz tableta.

6. ZAKLJUČAK

Postupkom sušenja raspršivanjem pripravljene su binarne i ternarne čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida, poli(vinil-pirolidona) i natrijevog dodecil-sulfata u različitim masenim omjerima. Pripravljene disperzije karakterizirane su razlikovnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijom na praškastom uzorku, infracrvenom spektroskopijom s Fourierovom transformacijom dodatno određivanjem kontaktnog kuta goniometrom.

Rezultati razlikovne pretražne kalorimetrije i rendgenske difrakcijske analize praha pokazuju da pripravom binarnih i ternarnih čvrstih disperzija nije došlo do promjene faze lurasidon-hidroklorida iz kristalnog u amorfnu, a rezultati infracrvene spektroskopije da nisu ostvarene vodikove veze između djelatne tvari i polimera te površinski aktivne tvari. Moguće je da je došlo do interakcija između djelatne i površinski aktivne tvari u binarnim fizikalnim mješavinama i čvrstim disperzijama lurasidon-hidroklorida i natrijevog dodecil-sulfata, no to nije potvrđeno drugim metodama analize.

Dobivene tablete za usta ne pokazuju zadovoljavajuća svojstva (neujednačenost masa tableta i sadržaja LRS HCl u tabletama, loša tvrdoća i dugo vrijeme raspadljivosti) te se prema smjernicama *Ph. Eur.* ne mogu klasificirati kao raspadljive tablete za usta.

Nije ostvaren porast topljivosti i brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida u tabletama koje sadrže čvrstu disperziju u odnosu na tablete koje sadrže čistu djelatnu tvar.

Primjenom programskog dodatka *DDSolver* testirana je primjenjivost matematičkih modela u opisu oslobađanja djelatne tvari iz pripremljenih raspadljivih tableta za usta. Najbolje slaganje s eksperimentalnim podacima u svim slučajevima osim za TPM 50 (Korsmeyer-Peppas) pokazuje Peppas-Sahlin model. Dobra primjenjivost korištenih modela može potencijalno ukazati na mehanizam oslobađanja djelatne tvari iz tableta za usta.

7. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 100/2018 1522,
Mrežna stranica: <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>
(pristup 17. rujna 2021.)
2. Jacques, E. R., Alexandridis, P., Tablet Scoring: Current Practice, Fundamentals, and Knowledge Gaps: a Review, *Appl. Sci.*, 9 (2019) 1-31.
3. Savjani, K. T., Gajjar, A. K., Savjani, J. K., Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques: a Review Article, *ISRN Pharm.*, 2012 (2012) 1-10.
4. Tran, P., Pyo, Y.-C., Kim D.-H., Lee, S.-E., Kim, J.-K., Park, J.-S., Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs: a Review, *Int. J. Pharm.*, 11 (2019) 1-26.
5. Saffoon, N., Uddin, R., Huda, N. H., Sutradhar, K. B., Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review, *J. Appl. Pharm. Sci.*, 1 (2011) 13-20.
6. Dahan, A., Miller, J. M., Amidon, G. L., Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs, *AAPS J.*, 11 (2009) 740-746.
7. Khan K., A. A., Aparna, P., Harathi, P., Padmanabha Reddy, Y, Sowmya, C., Ternary Solid Dispersions of Omeprazole for Enhancing Solubility and Dissolution, *World J. Pharm. Res.*, 4 (2015) 2402-2412.
8. Janssens, S., Van den Mooter, G., Review: physical chemistry of solid dispersions, *J. Pharm. Pharmacol.*, 61 (2009) 1571-1586.
9. Nagar, P., Singh, K., Chauhan, I., Verma, M., Yasir, M., Khan, A., Sharma, R. and Gupta, N., Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation, *J. Appl. Pharm. Sci.*, 1 (2011) 35-45.
10. Khadka, P., Ro, J., Kim, H., Kim, I., Kim, J. T., Kim, H., Cho, J. M., Yun, G., Lee, J., Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability: a Review, *Asian J. Pharm. Pharmacol.*, 9 (2014) 304-316.
11. Gurunath, S., Kumar, S. P., Basavaraj, N. K., Patil, P. A., Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs: a Review, *J. Pharm. Res.*, 6 (2013) 476-480.
12. Vasconcelos, T., Sarmiento, B., Costa, P., Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, *Drug Discov. Today*, 12 (2007) 1068-1075.
13. Vasconcelos, T., Marques, S., das Neves, J., Sarmiento, B., Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 100 (2016) 85-101.
14. Serajuddin, A. T. M., Solid Dispersion of Poorly Water-Soluble Drugs: Early Promises, Subsequent Problems, and Recent Breakthroughs, *J. Pharm. Sci.*, 88 (1999) 1058-1066.

15. Sikarra, D., Shukla, V., Kharia, A. A., Chatterjee, D. P., Techniques for Solubility Enhancement of Poorly Soluble Drugs: an Overview, *J. Med. Pharm. Allied. Sci.*, 1 (2012) 18-38.
16. Filkova, I., Huang, L.X., Mujumdar, A.S., Industrial Spray Drying Systems, u; Mujumdar, A.S., Handbook of Industrial Drying (Fourth Edition), Taylor & Francis, Boca Raton, 2014., str. 191-225
17. Celik, M., Wendel, S.C., Spray Drying and Pharmaceutical Applications, u: Parikh, D.M., Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology (Second Edition), Taylor & Francis, U.S.A., 2005., str. 129-151.
18. Anandharamakrishnan, C., Padma Ishwarya, S., Spray Drying Techniques for Food Ingredient Encapsulation, John Wiley & Sons, Ltd, 2015.
19. Badgujar, B. P., Mundada, A. S., The technologies ideas for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta Pharm.*, 61 (2011) 117-139.
20. European Pharmacopoeia, 5th ed., Council of Europe, Strasbourg, 2006., str. 628.
21. Comoglu, T., Ozyilmaz, E. D., Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets – novel dosage forms for pediatric use, *Pharm. Dev. and Technol.*, 24 (2019) 902-914.
22. Kraemer, J., Gajendran, J., Guillot, A., Schichtel, J., Tuereli, A., Dissolution testing of orally disintegrating tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*, 64 (2012) 911-918.
23. Garg, A., Gupta, M. M., Mouth Dissolving Tablets: a Review, *J. Drug Deliv. Ther.*, 3 (2013) 207-214.
24. Hirani, J. J., Rathod, D. A., Vadalia, K. R., Orally Disintegrating Tablets: A Review, *Trop. J. Pharm. Res.*, 8 (2009) 161-17.
25. Karsa, D. R., History and Applications of Surfactants, u: Far, R. J., Chemistry and Technology of Surfactants, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, 2006., str. 1-8.
26. Gecol, H., The Basic Theory, u: Far, R. J., Chemistry and Technology of Surfactants, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, 2006., str. 24-43.
27. Jurašin, D., Dutour Sikirić, M., Primjena površinski aktivnih tvari u terapijskim sustavima, *Med. Vjesn.*, 4 (2010) 181-212.
28. Kušić, H., Tenzidi, Nastavni materijali, Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2018.
29. Dave, R. H., Patel, H. H., Donahue, E., Patel, A. D., To evaluate the change in release from solid dispersion using sodium lauryl sulfate and model drug sulfathiazole, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 39 (2013) 1562-1572.
30. Glumac, N., Sakač, N., Remetović, M., Jozanović, M., Novotni-Horčićka, N., Utjecaj površinski aktivnih tvari na okoliš, Stručni rad, 2020., str 3-13.
31. Dionisio, M., Sotomayor, J., A Surface Chemistry Experiment Using an Inexpensive Contact Angle Goniometer, *J. Chem. Educ.*, 77 (2000) 59-62.

32. Bosnar - M. Odabrana poglavlja analitičke kemije, Mrežna stranica: http://www.kemija.unios.hr/old_web/nastava/nastavni_materijali/odabrana_poglavlja_analiticke%20kemije/index.htm (pristup 16. rujna 2021.)
33. Arkles, B., Hydrophobicity, Hydrophilicity and Silanes, Gelest Inc., Morrisville, PA, Reprinted with permission from the October 2006 issue of Paint & Coatings Industry magazine, 2006, str. 1-10.
34. Fowkes F. M.: Determination of interfacial tensions, contact angles and dispersion forces in surfaces by assuming additivity of intermolecular interactions in surfaces, *J. Phys. Chem.*, 66 (1962) 382-382.
35. Vrsaljko, D., Studij Fenomena Međupovršina u Kompozitima i Polimernim Mješavinama, Disertacija, FKIT, Zagreb, 2008., str. 6-22.
36. Leskovic M., predavanje, Karakterizacija površine, studij: Kemija i inženjerstvo materijala, Zavod za inženjerstvo površina polimernih materijala, FKIT, 2016.
37. Good R. J., Contact angle, wetting and adhesion: a critical review, u: Mittal, K. L., Contact Angle, Wettability and Adhesion, VSP, Utrech, 1993., str. 3-36.
38. Passerini, N., Calogerà, G., Albertini, B., Rodriguez, L., Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes, *Int. J. Pharm.*, 391 (2010) 177-186.
39. Iveson, S. M., Litster, J. D., Hapgood, K., Ennis, B. J., Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation process: a review, *Powder Technol.*, 117 (2001) 3-39.
40. Ankit, M., Manish, Y., Dinesh, C., Birendra, S., Enhancement of solubility of Lurasidone HCl using solid dispersion technique, *Int. J. Res.*, 5 (2014) 632-637.
41. Skočibušić, J., Barbarić, J., Žižek, K., Povećanje brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta za usta primjenom liofilizacije, *Kem. Ind.*, 69 (2020) 11-20.
42. Chadha, R., Kapoor, V. K., Kumar, A., Analytical techniques used to characterize drug-polyvinylpyrrolidone systems in solid and liquid states – An overview, *J. Sci. Ind. Res.*, 65 (2006) 459-469.
43. Bondi, C. A. M., Marks, J. L., Wroblewski, L. B., Raatikainen, H., S., Lenox, S. R., Gebhardt, K. E., Human and Environmental Toxicity of Sodium Lauryl Sulfate (SLS): Evidence for Safe Use in Household Cleaning Products, *Environ. Health Insights*, 9 (2015) 27-32
44. Mrežna stranica: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-dodecyl-sulfate> (pristup 17. rujna 2021.)
45. Mura, P., Moyano, J. R., González-Rodríguez, M. L., Rabasco-Alvaréz., Cirri, M., Maestrelli, F., Characterization and Dissolution Properties of Ketoprofen in Binary and Ternary Solid Dispersions with Polyethylene Glycol and Surfactants, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 31 (2005) 425-434.

46. Mura, P., Faucci, M. T., Manderioli, A., Bramanti, G., Parrini, P., Thermal Behavior and Dissolution Properties of Naproxen from Binary and Ternary Solid Dispersions, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 25 (1999) 257-264.
47. Tiwari, S., Mall, C., Prakash Solanki, P., CMC studies of CTAB, SLS & tween 80 by spectral and conductivity methodology to explore its potential in photogalvanic cell, *Surf. Interfaces*, 18 (2020) 1-8.
48. Brnadić, G., Filakovac, M., Skočibušić, J., Tomljanović, I., Raspadljive tablete u liječenju psihičkih poremećaja – priprava i karakterizacija, Izvješće za Rektorovu nagradu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2019.
49. Škorić, I., Molekulska Spektroskopija, Nastavni tekst, Zavod za organsku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2016., str. 3-8.
50. Siepmann, J., Siepmann, F., Mathematical modeling of drug delivery: A Review, *Int. J. Pharm.*, 364 (2008) 328-343.
51. Costa, P., Sousa Lobo, J. M., Evaluation of Mathematical Models Describing Drug Release from Estradiol Transdermal Systems, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 29 (2003) 89-97.
52. Bruschi, M. L., Mathematical models of drug release, Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems, 2015., str. 63-86.
53. Ramteke, K. H., Dighe, P. A., Kharat, A. R., Patil, S. V., Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review., *Sch. Acad. J. Pharm.*, 3 (2014) 388-396.
54. Skočibušić, J., Raspadljive tablete s povećanom topljivosti i brzinom oslobađanja djelatne tvari, diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2020., str. 40-53.
55. Moore, F., Okelo, G., Colón, I., Kushner IV, J., Improving the hardness of dry granulated tablets containing sodium lauryl sulfate, *Int. J. Pharm.*, 400 (2010) 37-41.
56. Nokhodchi, A., Norouzi-Sani, S., Siahi-Shabad, M.-R., Lotfipoor, F., Saeedi, M., The effect of various surfactants on the release rate of propranolol hydrochloride from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-Eudragit matrices, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 54 (2002) 349-356.
57. Wells, M. L., Parrott, E. L., Effect of Surfactants on Release of a Highly Water-Soluble Medicinal Compound from an Inert, Heterogeneous Matrix, *J. Pharm Sci.*, 81 (1992) 453-457.
58. Guo, Y., Wang, C., Dn, J., Du, L., Hawley, M., Sun, C. C., Mechanism for the Reduced Dissolution of Ritonavir Tablets by Sodium Lauryl Sulfate, *J. Pharm Sci.*, 108 (2019) 516-524.
59. Chaudhari, S. P., Dugar, R. P., Application of surfactants in solid dispersion technology for improving solubility of poorly water soluble drugs, Accepted Manuscript, *J. Drug Delivery Sci. Technol.*, (2017) 4-11.
60. Qian, S, Wang, S., Li, Z., Ma, D., Liang, S., Gao, Y., Zhang, J., Wei, Y., Charge-assisted bond N⁺ -H mediates the gelation of amorphous lurasidone hydrochloride during dissolution, Accepted Manuscript, *Int. J. Pharm.*, 518 (2016) 335-341.

61. Đuriš, J., Radojičić, J., Medarević, Đ., Ibrić, S., Investigation the influence of formulation factors on the carbamazepine release rate and swelling and erosion kinetics of hydrophilic extrudates, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, 2013., str 494-512.

8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

| | |
|------------|---|
| A | - apsorbancija, - |
| c | - koncentracija djelatne tvari, ppm |
| K_0 | - konstanta brzine oslobađanja u modelu nultog reda, % min ⁻¹ |
| K_1 | - konstanta brzine oslobađanja u modelu prvog reda, % min ⁻¹ - konstanta brzine oslobađanja 1 u Peppas-Sahlin modelu koja se odnosi na doprinos difuzije, % min ^{-m} |
| K_2 | - konstanta brzine oslobađanja 2 u Peppas-Sahlin modelu koja se odnosi na erozijski doprinos, % min ^{-2m} |
| K_H | - konstanta brzine oslobađanja u Higuchi modelu, % min ^{-0.5} |
| K_{KP} | - konstanta brzine oslobađanja u Korsmejer-Peppas modelu, % min ⁻ⁿ |
| m | - masa tablete, mg - eksponent koji ovisi o geometriji dozirnog oblika lijeka, parametar Peppas-Sahlin modela, - |
| M_0 | - količina neoslobođene djelatne tvari na početku procesa oslobađanja ($t = 0$), ppm |
| M_∞ | - količina oslobođene djelatne tvari u beskonačnom vremenu ($t = \infty$), ppm |
| M_t | - količina oslobođene djelatne tvari nakon nekog vremena t , ppm |
| n | - difuzijski koeficijent oslobađanja, parametar Korsmejer-Peppas modela, - - broj eksperimentalnih podataka potreban za izračun R_p^2 |
| p | - broj parametara modela pri računanju R_p^2 |

- R_p^2 - prilagođena vrijednost srednjeg kvadratnog odstupanja kod matematičkih modela, -
- s - standardna devijacija s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti masa, mg
- T - temperatura, °C
- t - vrijeme raspadljivosti tableta, min
- vrijeme oslobađanja djelatne tvari, min

Grčki simboli:

- α - parametar skale koji opisuje vremensku ovisnost; parametar Weibull modela, -
- β - oblik krivulje topljivosti; parametar Weibull modela, -
- λ - valna duljina zračenja, nm
- γ - slobodna energija površine, J m⁻²
- θ - kut difrakcije, °
- kontaktni kut, °

Akronimi korišteni u radu:

| | |
|-----------------|---|
| <i>API</i> | - <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar |
| <i>BCS</i> | - <i>Biopharmaceutical Classification System</i> , Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima |
| BPM 50 | - binarna fizikalna mješavina omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50 |
| BPM 75 | - binarna fizikalna mješavina omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25 |
| BPM SDS | - binarna fizikalna mješavina djelatne tvari i tenzida |
| BSD 50 | - binarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50 |
| BSD 75 | - binarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25 |
| BSD SDS | - binarna čvrsta disperzija djelatne tvari i tenzida |
| <i>DSC</i> | - <i>Differential Scanning Calorimetry</i> , diferencijalna pretražna kalorimetrija |
| DTAB | - dodecil-trimetil amonijev bromid |
| <i>FDA</i> | - <i>Food and Drug Administration</i> , Agencija za hranu i lijekove |
| <i>FTIR</i> | - <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> , Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija |
| KMK | - kritična micelizacijska koncentracija |
| LRS HCl | - lurasidon-hidroklorid |
| N/A | - nije dostupno |
| <i>ODT</i> | - <i>Orally disintegrating tablet</i> , raspadljiva tableta za usta |
| PAT | - površinski aktivna tvar |
| <i>Ph. Eur.</i> | - <i>European Pharmacopoeia</i> , Europska farmakopeja |
| PVP | - poli(vinil-pirolidon) |
| <i>SDS</i> | - <i>sodium dodecyl-sulphate</i> , natrijev dodecil-sulfat |

- TPM 50 - ternarna fizikalna mješavina omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50
- TPM 75 - ternarna fizikalna mješavina omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25
- TSD 50 E - eksterna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50
- TSD 50 I - interna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 50:50
- TSD 75 E - eksterna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25
- TSD 75 I - interna ternarna čvrsta disperzija omjera djelatne tvari naspram polimera 75:25
- XRPD* - *X-ray powder diffraction*, rendgenska difrakcija na praškastom uzorku