

Značaj i određivanje raspodjele veličina čestica u čvrstim disperzijama

Baždarić, Luka

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:027192>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Luka Baždarić

**ZNAČAJ I ODREĐIVANJE RASPODJELE VELIČINA ČESTICA
U ČVRSTIM DISPERZIJAMA**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Juraj Šipušić

Doc. dr. sc. Petar Kassal

Zagreb, rujan 2020.

*Raspodjela veličina čestica u odabranim formulacijama mjeri se u
tvrtki Dechra Pharmaceuticals PLC Group.*

*Oslobađanje djelatne tvari ispituje se u
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

SAŽETAK

ZNAČAJ I ODREĐIVANJE RASPODJELE VELIČINA ČESTICA U ČVRSTIM DISPERZIJAMA

Niska bioraspoloživost novih kemijskih entiteta u farmaceutskoj industriji uzrokovana je njihovom slabom topljivosti u vodi. Dosad, predstavljene su mnoge tehnike za povećanje topljivosti, a time i bioraspoloživosti djelatnih tvari. Obecavajući pristup povećanja topljivosti djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima je priprava amorfnih čvrstih disperzija.

Znanstveni radovi ukazuju na značaj raspodjele veličina čestica u farmaceutskim pripravcima i njezin utjecaj na topljivost i brzinu oslobađanja djelatne tvari. U ovom radu određuju se raspodjele veličina čestica u različitim farmaceutskim pripravcima. Ispituje se njihov utjecaj na topljivost i brzinu oslobađanja djelatne tvari od posebnog interesa.

Ključne riječi:

lurasidon-hidroklorid, poboljšanje topljivosti lijeka, čvrsta disperzija, raspodjela veličina čestica, oslobađanje djelatne tvari

ABSTRACT

IMPORTANCE AND DETERMINATION OF PARTICLE SIZE DISTRIBUTION IN SOLID DISPERSIONS

Low bioavailability of new chemical entities in pharmaceutical industry is caused by their poor aqueous solubility. So far, many techniques have been presented to increase the solubility and thus the bioavailability of drugs. A promising approach for drug solubility enhancement in oral dosage forms is preparation of amorphous solid dispersions.

Research papers indicate on importance of particle size distribution in pharmaceutical formulations and its effect on drug solubility and release. In this thesis, particle size distributions in various pharmaceutical formulations are determined. Its effect on solubility and release rate of a drug of particular interest is studied.

Keywords:

lurasidone hydrochloride, drug solubility enhancement, solid dispersion, particle size distribution, drug release

ZAHVALA

*Zahvaljujem se, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku
na ukazanom povjerenju i stručnom mentorstvu tijekom izrade ovog rada.*

*Svojoj obitelji i bližnjima zahvaljujem na podršci i savjetima pri susretu s dosadašnjim, kako
životnim, tako i obrazovnim izazovima.*

*Na kraju, hvala i Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu
koji mi je pokazao da uistinu vrijedi poslovice: „Repetitio est mater studiorum!“.*

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	2
3.	OPĆI DIO.....	3
3.1.	Opći nazivi	3
3.2.	Važnost i način poboljšanja topljivosti djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima	3
3.3.	Čvrste disperzije.....	4
3.3.1.	Vrste čvrstih disperzija.....	4
3.3.2.	Načini pripreme čvrstih disperzija.....	6
3.4.	Raspodjela veličina čestica	10
3.5.	Matematički opis fenomena oslobađanja djelatne tvari.....	11
3.5.1.	Weibullov model	12
3.5.2.	Korsemejer-Peppasov model.....	12
3.5.3.	Peppas-Sahlinov model	13
4.	EKSPERIMENTALNI DIO	14
4.1.	Ispitivani sustav	14
4.1.1.	Djelatna tvar – lurasidon-hidroklorid	14
4.1.2.	Pomoćne tvari.....	15
4.2.	Provedba ispitivanja.....	15
4.2.1.	Priprava formulacije metodom <i>in-situ</i> granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem 15	
4.2.2.	Priprava čvrste disperzije metodom sušenja raspršivanjem	16
4.2.3.	Priprava čvrste disperzije metodom sušenja otparivanjem otapala.....	17
4.2.4.	Mjerenje raspodjela veličina čestica metodom laserske difrakcije.....	18
4.2.5.	Ispitivanje oslobađanja djelatne tvari iz raspadljivih tableta.....	19
4.2.6.	Matematički opis i usporedba profila oslobađanja primjenom <i>DDSolvera</i>	20
5.	REZULTATI I RASPRAVA.....	21
5.1.	Raspodjela veličina čestica uzoraka.....	21
5.2.	Profili oslobađanja i funkcija brzine oslobađanja djelatne tvari.....	26
6.	ZAKLJUČAK	33
7.	LITERATURA	34
8.	POPIS SIMBOLA, AKRONIMA I KRATICA.....	36

1. UVOD

Shizofrenija i bipolarnost su ozbiljni kronični poremećaji koji ukoliko se ne otkriju na vrijeme uzrokuju štetne posljedice u kognitivnim sposobnostima, društvenoj funkcionalnosti i radnoj sposobnosti.^{1,2} *Latuda*[®] naziv je za komercijalni enteralni dozirni oblik djelatne tvari (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) Lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) koja služi u liječenju tih psihotičkih poremećaja. Prema biofarmaceutskom sustavu klasifikacije (*Biopharmaceutical Classification System, BCS*) spada u drugi razred farmaceutika koju karakterizira visoka permeabilnost i niska topljivost u vodi. Zbog male topljivosti u vodi smanjena je i njegova bioraspodjeljivost.

Iz navedenih razloga potrebno je povećati njegovu topljivost u vodenom mediju. U tu svrhu priprema se čvrsta disperzija, kao znanstveno dokazan i provjeren pristup poboljšanja topljivosti i oslobađanja djelatne tvari. Čvrste disperzije pripremaju se sušenjem raspršivanjem i metodom isparavanja otapala. Dodatno, u pripremi koristi se *in-situ* granuliranjem taljenjem u fluidiziranom sloju.

U ovom istraživanju nastoji se spoznati značaj raspodjele veličina čestica u čvrstim disperzijama. U tome koristi se dostupna znanstvena literatura. Također, odredit će se raspodjele veličina čestica u odabranim farmaceutskim pripravcima i detektirati utjecaj raspodjele veličina čestica na topljivost i brzinu oslobađanja lurasidon-hidroklorida. Izvest će također zaključak o metodi pripreme farmaceutske formulacije koja daje najbolje rezultate topljivosti i brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida.

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Raspodjela veličina čestica može ujecati na topljivost i brzinu oslobađanja djelatne tvari.

CILJ ISTRAŽIVANJA

Spoznati značaj raspodjele veličina čestica u čvrstim disperzijama.

Odrediti raspodjele veličina čestica u odabranim farmaceutskim pripravcima.

Detektirati utjecaj raspodjele veličina čestica na topljivost i brzinu oslobađanja lurasidon-hidroklorida.

Izvesti zaključak o metodi pripreve farmaceutske formulacije koja daje najbolje rezultate topljivosti i brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida.

3. OPĆI DIO

3.1. Opći nazivi

Lijek je svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze.

Djelatna farmaceutska tvar (eng. *Active Pharmaceutical Ingredient*, API) je tvar koja je djelatni sastojak svakog lijeka.

Pomoćna tvar je sastojak lijeka koji nije djelatna tvar niti materijal spremnika, a služi za poboljšanje tecivosti, raspada, kao mazivo, punilo i vezivo, te kao sredstvo za raspadanje i stabilizator.⁴

Bioraspoloživost lijeka je onaj udio lijeka koji ulazi u krvotok nakon unošenja dozirnog oblika s ciljem pozitivnog djelovanja na određeni simptom.

3.2. Važnost i način poboljšanja topljivosti djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima

Činjenica je da su nove djelatne tvari slabo topljive u vodi te time imaju i slabu apsorpciju nakon oralne primjene čija je posljedica mala bioraspoloživost takvih oralnih dozirnih oblika koji sadrži tu djelatnu tvar.⁵ Topljivost je prema IUPAC-u definirana kao analitički sastav zasićene otopine prikazan omjerom određene tvari otopljene u određenom otapalu. Ona može biti navedena različitim jedinicama, a jedne od njih su koncentracija i molalnost.⁶ Na topljivost djelatne tvari utječe niz faktora kao što su stabilnost, difuzivnost, hidrofilnost odnosno hidrofobnost, prisutnost vodikovih veza, gastrointestinalni pH, protok krvi i tip dozirnog oblika (raspadljiva tableta, kapsula, minitableta, suspenzija i sl.).

Načini poboljšanja topljivosti djelatnih tvari mogu se podijeliti u tri različite skupine a one su fizikalne i kemijske preinake te mješovite metode. Pod fizikalnim preinakama podrazumijeva se promjena raspodjele veličina čestica odnosno smanjenje promjera čestica principima mikronizacije i pripravom nanosuspenzija. Disperzija lijeka u različitim nosačima u formi eutektičkih smjesa, čvrstih disperzija, čvrstih otopina te korištenje različitih kriogenih tehnika. Promjena pH, derivatizacija stvaranje kompleksa, korištenje puferskih otopina te stvaranje soli tehnike su kemijskih preinaka. Kod mješovitih metoda podrazumijevamo proces

u kojem je fluid u superkritičnim ujetima, uporabu sufraktanata, sredstava za otapanje, primjenu suotapala, hidrotropije i stvaranjem novih pomoćnih tvari.⁷

3.3. Čvrste disperzije

Čvrste disperzije predstavljaju koristan način povećanja brzine oslobađanja, topljivosti i apsorpcije djelatne tvari iz dozirnih oblika. Iz tog razloga njihova priprava je najperspektivniji način za povećanje oralne bioraspoloživosti druge klase lijekova, prema biofarmaceutskom sustavu klasifikacije, kojih karakterizira niska topljivost. Čvrste disperzije su smjese najmanje dviju čvrstih tvari koje su bolje ili lošije raspodijeljene u inernom polimernom nosaču odnosno polimernoj matrici. Takve matrice i nosači mogu biti kristalične ili amorfne strukture, dok djelatna tvar može biti molekularno dispergirana, u obliku amorfnih čestica (klastera) ili kristaličnih čestica. Polimerni hidrofilni nosači koji su najviše zastupljeni u pripravi čvrstih disperzija su poli(etilen-glikol) (PEG), poli(vinil-pirolidon) (povidon, PVP) i Plasdone S630. Dok su sufraktanti kao Tween-80, dokusat natrij, Myrj-52, Pluronic-F68 te natrij lauril sulfat (SLS) isto tako česti u primjeni.⁷

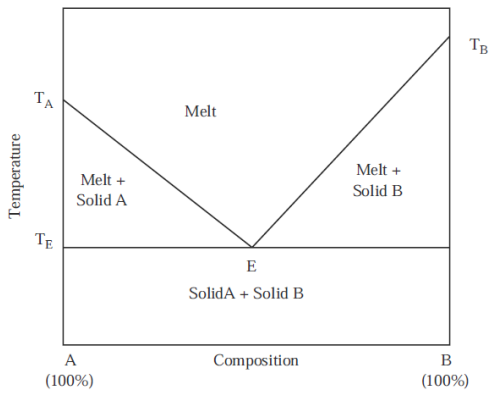
3.3.1. Vrste čvrstih disperzija

Vrste disperzija su:

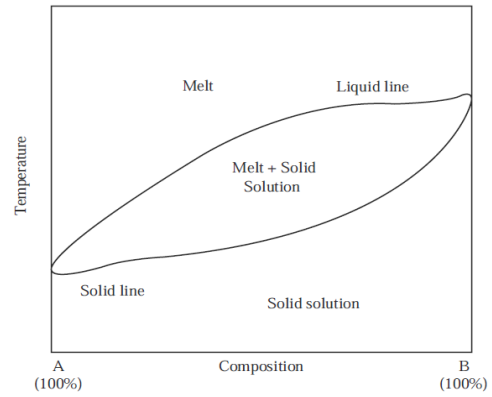
- Eutektička smjesa,
- Amorfno taloženje u kristaličnoj matrici,
- Čvrste otopine,
- Staklaste otopine i suspenzije.

Eutektička smjesa je jedna od najjednostavnijih vrsta čvrstih disperzija i sastoji se od dvije komponente koje su potpuno mješljive u kapljevitom stanju, ali u čvrstom agregatnom stanju mješljive su u vrlo limitiranoj količini. Amorfno taloženje u kristaličnoj matrici vrsta je slična eutektičkoj smjesi, a od nje se razlikuje samo u tome što je u ovom slučaju lijek istaložen u amorfnoj strukturi. Čvrste otopine su jednofazni sustavi bez obzira od koliko je komponenti sustav sastavljen. Dijele se na četiri podskupine pa postoje kontinuirane (komponente mješljive u svim omjerima) i diskontinuirane (komponente mješljive u limitiranim omjerima) čvrste otopine te supstitucijske (čestice otopljene tvari, u kristalnoj strukturi, zamjenjuju mjesta s česticama otapala) i intersticijske (čestice otopljene tvari popunjavaju intersticijske praznine unutar strukture otapala). Staklaste otopine i suspenzije imaju dosta nižu energiju rešetke od

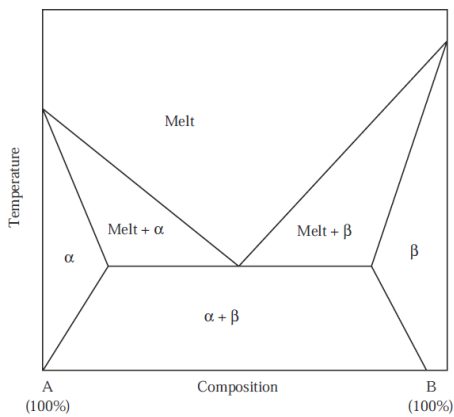
gore navedenih.^{8,9} Homogeni jednofazni staklasti sustavi u kojima se otopljena tvar otapa u amorfnom nosaču nazivaju se staklaste otopine. Kako je mješljivost amorfne djelatne tvari i amornog nosača limitirana količinom djelatne tvari, u sustavu dolazi do separacije faza, povećanjem udjela djelatne tvari, te nastaju staklaste suspenzije.



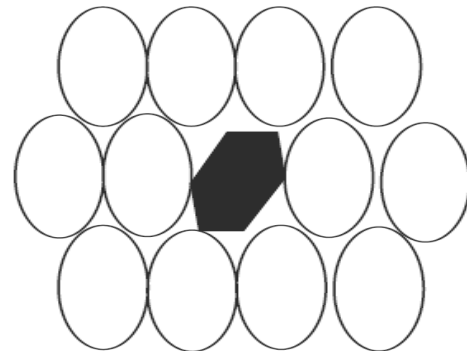
Slika 1. Fazni dijagram eutektičkog sustava čvrste disperzije⁹



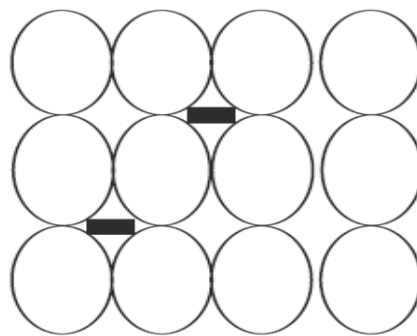
Slika 2. Fazni dijagram kontinuirane čvrste otopine⁹



Slika 3. Fazni dijagram diskontinuirane čvrste otopine⁹



Slika 4. Shematski prikaz supstitucijske čvrste otopine⁹



Slika 5. Shematski prikaz intersticijske čvrste otopine⁹

Čvrste disperzije sadrže čestice lijeka vrlo malih veličina, velike specifične površine, što kao posljedicu daje bolje otapanje. Djelatne tvari uklopljene u razne nosače, kao što su kolna kiselina i žučne soli, pokazuju bolju sposobnost kvašenja. Čestice čvrstih disperzija imaju bolju poroznost. Amorfna struktura još je jedna od prednosti čvrstih disperzija, razlog tome je veća termodinamička stabilnost kristalne strukture koja lijek oslobađa puno manjom brzinom od amorfne kod koje je za to potrebno puno manje energije. Amorfne čvrste disperzije omogućuju minimiziranje doze djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima. Glavni nedostatak čvrstih disperzija je njihova nestabilnost, odnosno promjena u kristalnoj strukturi u procesu starenja, što dovodi do smanjenja topljivosti samog lijeka. Temperatura i vlaga imaju isto tako destruktivan učinak na lijek pripremljen po principu čvrstih disperzija, za razliku od fizičkih mješavina kod kojih je taj utjecaj puno manji.⁹

3.3.2. Načini priprave čvrstih disperzija

Faznim prijelazima otapanja i taljenja moguće je pripremiti disperzni sustav u kojem je mješljivost postignuta na molekularnoj razini. U takvom disperznom sustavu u kojoj je djelatna tvar molekularno dispergirana u masi polimernog nosača, na razini molekule, dolazi do međumolekulskih interakcija djelatna tvar-polimer. Primjeri takvih interakcija su vodikove veze, koje znatno doprinose povećanju topljivosti. Metode za pripremu čvrstih disperzija dijelimo u dvije skupine, metode taljenja i metode uklanjanja otapala. Nadalje metode taljenja dijele se na kalupljenje kompresijom, ekstruzija taljenjem i granuliranje taljenjem. Dok liofilizacija, ekstruzija s otopinom, sušenje raspršivanjem i parno granuliranje spadaju pod metode uklanjanja otapala.

i) Klasična metoda taljena (*Fusion method*)

Poznata je po svojoj velikoj ekonomičnosti i jednostavnosti. U ovoj metodi fizikalna mješavina kristalične djelatne tvari i nosača topljivog u vodi zagrijana je na temperaturu pri kojoj se sve komponente te fizikalne mješavine tale. Nakon taljenja, dobivena talina se naglo hladi u ledenoj kupelji, pri čemu je potrebno intenzivno miješanje. U takvim uvjetima molekule djelatne tvari ugrađene su u strukturu otapala trenutnim skrućivanjem. Kada mješavina očvrstne, dobivena krutina se lomi i pretvara u prah, koji se prosije u željene veličinske razrede. Čestice određenih veličinskih razreda koje su pokazale najbolja svojstva topljivosti i brzine oslobađanja djelatne tvari tada mogu biti komprimirane u tablete koristeći za to potrebne agente. Uvjet kojeg je potrebno ispuniti za uspješno napravljenu čvrstu disperziju metodom taljenja je dobra mješljivost djelatne tvari i nosača u rastaljenom obliku. Prilikom odabira i provođenja ove

metode treba paziti i na temperaturu degradacije komponenata odnosno termičku osjetljivost nosača i djelatne tvari.

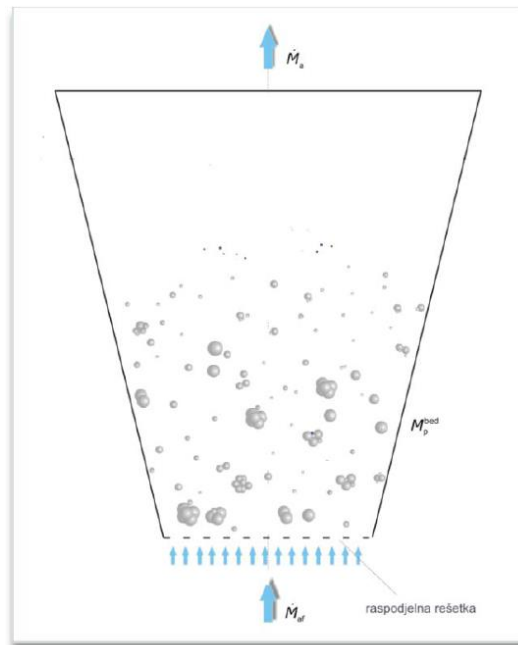
ii) Ekstruzija taljenjem (*Hot-Melt Extrusion*)

Ekstruzija taljenjem je industrijska varijanta tradicionalne metode taljenja zbog mogućeg kontinuiranog procesa. Ekstruzija taljenjem se od metode taljenja razlikuje samo u tome što je intenzivno miješanje inducirano ekstruderom. Problem ove metode, kao i tradicionalne, je u mješljivosti komponenata. Zbog velikog smičnog naprezanja u ekstruderu dolazi do lokalnih pregrijavanja što može negativno utjecati na toplinski osjetljive komponente i kvalitetu izlaznog proizvoda. Prednost ove metoda, u odnosu na tradicionalnu metodu taljenja je u tome što veličina i oblik čestica proizvoda na izlazu iz ekstrudera može biti prilagođena sljedećem koraku proizvodnje i nije potrebno dodatno usitnjavanje i oblikovanje.

iii) Granuliranje (*Granulation*)

Granuliranje je proces okrupnjavanja praškaste tvari u formulacije induciran nepravilnim stohastičkim gibanjem praškaste tvari. Granuliranjem se kontroliraju mnoga svojstva partikulskih sustava, kao što su permeabilnost, topivost, kompresivnost itd. pri čemu se postiže tražena funkcionalnost mješavina za tabletiranje. Iz tih razloga, a i mnogih drugih, primjena ove metode je ključna u farmaceutskoj industriji. Granuliranje je moguće provoditi u suhim i mokrim uvjetima. Suho granuliranje je moguće u prisutnosti vrlo finih čestica, kojima je za rast dovoljna samo njihova izrazita kohezivnost pri čemu među kolidirajućim česticama postoje samo čvrsta premoštenja. U većini slučajeva, za granuliranje je potrebno vezivo koje osigurava otpornost okrupnjene granule na degradaciju uzrokovanu daljnjim sudarima čestica tijekom procesa granuliranja. Takva vrsta granuliranja naziva se mokro granuliranje u kojem su nužna kapljevita premoštenja osigurana dodatkom vezivne tvari. Za postizanje dostatne razine homogenosti u ovakvim partikulativnim sustavima i za postizanje željene molekularne dispergiranosti djelatne tvari neophodno je stohastičko gibanje čestica. Primjer sustava koji omogućuje takvo nepravilno stohastičko gibanje je *in-situ* granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem (*Fluid-bed melt granulation, FBMG*), gdje je nasumično gibanje čestica inducirano strujom komprimiranog zraka. Pošto se u novije vrijeme koriste rastaljena veziva, prednost granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem je u tome što ono ne zahtijeva primjenu organskih ni vodenih otapala te je energetski povoljan, ekološki prihvatljiv i vremenski kraći proces. Prema tome granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem spada u suho granuliranje. Nedostatak

ove metode je korištenje relativno visokih temperatura za taljenje komponenata koje mogu uzrokovati degradaciju, toplinski osjetljivih, komponenti. Zato se kod ove metode granuliranja koristi vezivo s nižom temperaturom taljenja kao što je poli(etilen-glikol) (PEG) čija temperatura taljenja, dobivena DSC analizom, iznosi oko 63 °C. Ovakav tip granuliranja, zbog njegovih prednosti u pripravi raspadljivih oralnih dozirnih oblika, korišten je i u okviru ovoga istraživanja.



Slika 6. Shema procesnog prostora u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem sa in-situ dodanim vezivom¹⁰

iv) Metoda isparavanja otapala (*Solvent evaporation method*)

Metoda isparavanja otapala zasniva se na temelju otapanja djelatne tvari i nosača u otapalu u kojem su obje komponente topljive. Preferira se mješljivost na molekularnoj razini koja rezultira dobrom topljivosti. Nakon otapanja otapalo se isparavanjem u vakuumu otpari pri čemu se dobiva čvrsta disperzija. Bitni koraci u pripremi ove metode su odabir otapala, aditiva i polimera te odabir metode isparavanja za pripravu amorfnih čvrstih disperzija.¹¹ Odabir otapala jedno je od važnih dijelova pripreme ovom metodom jer otapala s niskom temperaturom isparavanja, lako su hlapljiva i time je moguće sprječavanje termalne razgradnje nestabilnih djelatnih tvari i nosača. Kada je razlika u polarnosti djelatne tvari i nosača velika dolazimo do problema i limita ovakvog načina pripreme čvrstih disperzija jer je u tom slučaju vrlo teško naći otapalo koje otapa obje komponente. Isto tako bitno je izbjeći separaciju faza, kristalizaciju djelatne tvari i/ili nosača, tijekom isparavanja otapala.¹²

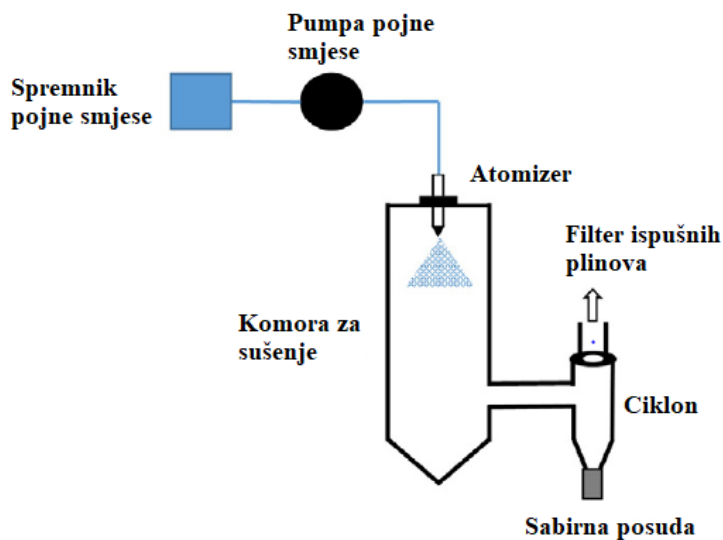
v) Liofilizacija (*Lyophilisation, freeze drying*)

Liofilizacija je metoda pripreme amorfnih čvrstih disperzija sastavljenih od toplinski osjetljivih komponenata. Postupak liofilizacije podijeljen je u tri faze, smrzavanje uzorka, primarno sušenje (sublimacija) i sekundarno sušenje (desorpcija). Smrzavanje uzorka se provodi u kriogeničkim komorama na temperaturama ispod $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ ¹³, pri čemu dolazi do nukleacije, a potom kristalizacije. Veličina, broj, oblik, morfologija i sadržaj vlage izlaznog proizvoda uvjetovani su pothlađenjem. Iduća faza je primarno sušenje odnosno smanjenje tlaka do visokog vakuuma pri čemu uz nisku temperaturu dolazi do sublimacije otapala nakon koje zaostaje amorfnu strukturu otopljenog tvari visoke poroznosti. Tijekom sekundarnog sušenja podiže se temperatura što pri niskim tlakovima dovodi do uklanjanja adsorbirane vode na smrznutom koncentratu. Liofilizacijom pripravljene tablete imaju sposobnost dezintegracije u usnoj šupljini, pod utjecajem sline, u roku od 5 s, što ju čini jednom od najboljih metoda za pripremu raspadljivih tableta za oralnu primjenu.¹³

vi) Sušenje raspršivanjem (*Spray drying*)

Sušenje raspršivanjem je kontinuirani proces kojim iz otopine ili suspenzije, procesom sušenja, dobivamo suhi praškasti produkt. Proces sušenja podijeljen je na nekoliko koraka atomizacija, miješanje dispergirane otopine s medijem za sušenje, isparavanje i separacija suhog materijala iz glavnog procesnog toka.¹⁴ Proces sušenja raspršivanjem započinje otapanjem djelatne tvari (API), polimernog nosača, sufraktanata i ostalih pomoćnih tvari u odabranom otapalu. Tako se pripremljena otopina pomoću peristaltičke pumpe dovodi u atomizer, na vrhu procesne kolone, koji raspršuje otopinu u fine atomizirane kapljice. Na vrhu procesne kolone upuhuje se predgrijani komprimirani plin, namijenjen za sušenje, koji se miješa s kapljicama atomizirane pojne smjese te je zbog velike kontaktne površine prijenosa topline, sušenje jedinki trenutno. Osušene čestice slobodnim padom padaju na dno procesne kolone gdje ih zrak povlači u ciklon, na dnu kojega je sabirna posuda za izlazni produkt odnosno suhi prah. Filter, na vrhu ciklona, filtrira zaostale čestice pojne smjese iz čistog plina koji se za to osiguranim cijevima pušta u atmosferu na ekološki prihvatljiv način.¹⁵ Razlog zbog kojeg se ova metoda sve više koristi u prehrambenoj i farmaceutskoj industriji je mogućnost kontinuiranog rada procesa. Moguća je optimizacija procesa za industrijsku kao i za laboratorijsku upotrebu. Zbog kratkog zadržavanja čestica u uvjetima povišene temperature, metoda sušenja raspršivanjem pogodna je i za rad s toplinski osjetljivim materijalima. Fizikalna

svojstva čestica izlaznog produkta kao što su veličina čestica, oblik i udio vlage u produktu mogu se precizno kontrolirati. Velik zahtjev za energijom, mogućnost zagađenja atmosfere toksičnim plinovima korištenih organskih otapala te slaba tecivost produkta glavni su nedostaci ove metode.¹⁶ Ova metodu, kao revolucionarni pristup pripremi raspadljivih tableta za usta, korištena je u sklopu ovog istraživanja utjecaja veličine čestica na brzinu oslobađanja i topljivost slabo topljive djelatne tvari.



Slika 7. Shematski prikaz procesa pripreve amorfnih čvrstih disperzija metodom sušenja raspršivanjem.

3.4. Raspodjela veličina čestica

Topljivost djelatne tvari intrinzički je vezana za veličinu čestica djelatne tvari, zbog čega je tehnologija smanjenja veličine čestica jedna od najstarijih metoda za poboljšanje topljivosti, slabo topljivih, djelatnih tvari. Redukcija veličina čestica dovodi do znatnog povećanja specifične površine čestica, što znači i bolju interakciju otapala s česticama, rezultat čega je povećana topljivost¹⁷. Povezanost veličine sferičnih čestica i njihove specifične površine, može se matematički prikazati jednačbom:

$$S_m = \frac{4\pi r^2}{\rho_c V_c} = \frac{4\pi r^2}{\rho_c \frac{4}{3}\pi r^3} = \frac{3}{\rho_c r_c} \times \frac{2}{2} = \frac{6}{\rho_c d_c} \quad (1)$$

gdje je S_m -specifična površina iskazana po jedinici mase, ρ_c -gustoća čvrste čestice, V_c -volumen čestice, r_c -polumjer čestice i d_c -promjer čestice¹⁸. Smanjenje veličine čestica poboljšava topljivost djelatne tvari samo do kritične vrijednosti veličine čestica, nakon koje daljnjom redukcijom veličine topljivost ponovo pada uslijed smanjene mogućnosti kvašenja

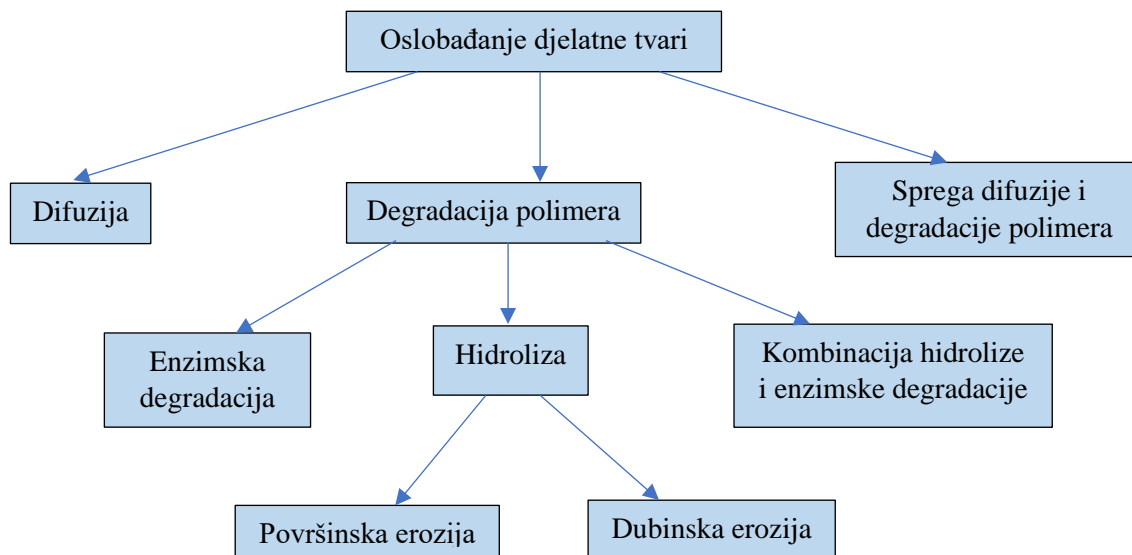
površine čestica. Topljivost čestica djelatne tvari, s obzirom na njihovu veličinu, može biti prikazana dobro poznatom Noyes-Whitneyjevom jednadžbom:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS_m}{V\delta} (C_0 - C_t) \quad (2)$$

gdje su dC/dt topljivost, D -difuzijski koeficijent, S - specifična površina čestice, V -volumen otopine, δ - debljina difuzijskog graničnog sloja, C_0 koncentracija otopljene tvari na granici faza krutina/otapalo, C_t -koncentracija otopljene tvari u masi fluida u vremenu t . Na temelju jednadžbe 2 i raspodjele veličina čestica dobivenih laserskom metodom u suhim uvjetima, u okviru ovog istraživanja, analizirana je topljivost formulacija dobivenih različitim metodama pripreve raspadljivih dozirnih oblika.

3.5. Matematički opis fenomena oslobađanja djelatne tvari

Oslobađanje djelatne tvari (eng. *Drug release*) je kompleksan fenomen koji prethodi otapanju djelatne tvari, a odvija se različitim mehanizmima shematski prikazanim na slici 8. Poznavanje i istraživanje ovih mehanizama izrazito je bitno za farmaceutsku industriju, a omogućuje kontrolirano oslobađanje djelatne tvari iz farmakoloških formulacija. Oslobađanje djelatne tvari u živom organizmu, *in-vivo*, mogu biti uvjetovane kvalitativnim i kvantitativnim promjenama tijekom unosa dozirnog oblika. Napretkom znanosti i tehnologije omogućuje se predviđanje fenomena koji utječu na kinetiku oslobađanja djelatne tvari razvojem eksperimentalno i teorijski dobivenih matematičkih modela. Pojednostavljeno, matematički modeli su matematički zapis prirodnih pojava i procesa. Primjena tih modela značajna je u farmaceutskoj industriji jer smanjuje potrebu za biološkim istraživanjima. Neki od tih modela su: model nultog reda, model prvog reda, Hixon-Crowellov, Higouchijev, Weibullovo, Korsmeyer-Peppasov, Hopfenbergov, Baker-Lonsdaleov, Gompertzov model itd.



Slika 8. Shematski prikaz mehanizama oslobađanja djelatne tvari

3.5.1. Weibullov model

Weibullov model koristi se za uspoređivanje profila oslobađanja formulacija s matičnim tipom isporuke djelatne tvari. On omogućuje predviđanje ponašanja podataka kroz vrijeme, što je izrazito bitno u onkološkim ispitivanjima, posebno kada je planirana serija uzastopnih privremenih analiza. Ukoliko je ovaj model korišten za otapanje farmaceutskih formulacija, pokazuje akumulaciju frakcija djelatne tvari u otopini kao što je prikazano u jednadžbi:

$$M_t = M_0 \left[1 - e^{\left(t - \frac{T}{\alpha} \right)^\beta} \right] \quad (3)$$

gdje su: M_t - količina otopljene djelatne tvari kao funkcija vremena t , M_0 - količina oslobođene djelatne tvari, T je odgođeno vrijeme mjereno kao rezultat procesa otapanja. Parametri α i β opisuju ovisnost procesa o vremenu odnosno oblik krivulje otapanja djelatne tvari. Weibullov modela, kao takav, može biti primijenjen na skoro svaku vrstu krivulja otapanja¹⁹.

3.5.2. Korssemeyer-Peppasov model

Korssemeyer-Peppasovim modelom jednostavno je prikazan proces oslobađanja djelatne tvari iz polimernog sustava što je i prikazano sljedećom jednadžbom:

$$F = Kt^n \quad (4)$$

gdje je: F - udjel djelatne tvari oslobođene u vremenu t , K - je konstanta trenda oslobađanja i n - je eksponent oslobađanja. Parametar n je korišten za karakterizaciju različitih oslobađanja za cilindrične matrice, on ukazuje na fenomen transporta djelatne tvari koji može biti Fickov, ne-

Fickov i transport II. razreda (Case II transport). Korsmeyer-Peppasov model koristi se u svrhu linearizacije podataka oslobađanja djelatne tvari iz različitih mikrokapsula i mikrosfera. Istaživanjem promjene u geometriji tableta računanjem vrijednosti n za svaku tabletu, dobiveno je da je za trokutaste, cilindrične i polusferične tablete vrijednost parametra n 4, 2 odnosno 1.¹⁹

3.5.3. Peppas-Sahlinov model

Peppas-Sahlinov model uzajamno prikazuje dva fenomena transporta, jedan od njih je transport prema Fickovom zakonu i transport II. razreda (*Class II transport*). Jednadžba ovog modela je sljedeća:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^m + K_2 t^{2m} \quad (5)$$

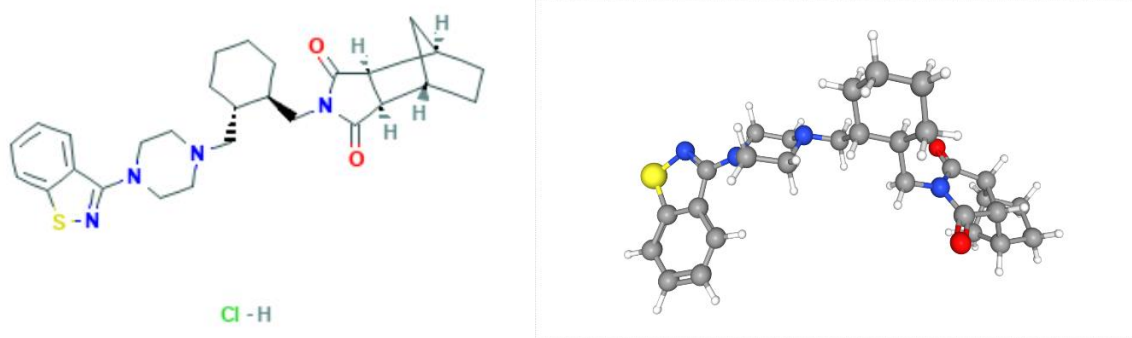
pri čemu je: $\frac{M_t}{M_\infty}$ - udio oslobođene djelatne tvari u vremenu t , K_1 i K_2 su Fickova kinetička konstanta i konstanta stope erozije. Koristeći parametar n iz Korsmeyer-Peppasovog modela i supstitucijom u Peppas-Sahlinov model možemo dobiti vrijednosti konstanta k_1 i k_2 . Ukoliko su one poznate moguće je izračunati postotak djelatne tvari oslobođene Fickovim mehanizmom.²⁰

4. EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. Ispitivani sustav

4.1.1. Djelatna tvar – lurasidon-hidroklorid

LRS HCl djelatna je tvar, a prema tome i sastavni je dio oralnog dozirnog oblika komercijalnog naziva *Latuda*[®]. Molekulska formula lurasidon HCl je $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$, a njegova ATK klasifikacija (Anatomsko Terapijsko Kemijska) N05AE05. Struktura i trodimenzionalni model prikazani su na slici 9. Koristi se u liječenju psihijatrijskih pacijenata s bipolarnim poremećajem i shizofrenijom. On je atipični antipsihotik druge generacije jer postoji malen rizik pojave ekstrapiramidalnih simptoma kao što su tremor, distonija i Parkinsonova bolest. Djeluje na način da aktivira D_2 (dopamin) i $5HT_2A$ (5 hydroxytryptamine 2A, serotonin) receptore što kao posljedicu daje poboljšanje negativnih simptoma psihoze³. Prema biofarmaceutskom sustavu klasifikacije spada u drugi razred kojeg karakterizira slaba topljivost i visoka permeabilnost. Topljivost LRS HCl u vodenom mediju iznosi $0,224 \text{ g l}^{-1}$ te je zbog toga i njegova bioraspoloživost, koja je procijenjena na 9-19 %, mala.²



Slika 9. Strukturna formula i trodimenzionalni model LRS HCl²¹

4.1.2. Pomoćne tvari

Tablicom 1 prikazuju se pomoćne tvari korištene u ovom istraživanju.

Tablica 1. Pomoćne tvari i njihova uloga

Naziv	Grupacija	Uloga
Manitol	Punilo	Osiguravanje dostatne voluminoznosti matrice tablete
Mikrokristalna celuloza		
Poli(etilen-glikol)	Veživo	Doprinosi veživanju jedinki u matricama tablete
Natrijeva kroskarmeloza	Sredstvo raspadanje za	Doprinosi učinkovitom raspadanju matrice tablete
Poli(vinil-pirolidon)	Matrica	Nosač djelatne tvari, pridonosi povećanju topljivosti djelatne tvari

4.2. Provedba ispitivanja

4.2.1. Priprava formulacije metodom *in-situ* granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem

In-situ granuliranje taljenjem provedeno je na granulatoru Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, Savezna Republika Njemačka) prikazanog na slici 10. Smjesa sastojaka prikazanih u tablici 2 dodana je pri sobnoj temperaturi u procesni prostor, odnosno u konus granulatora. Njezina je ukupna masa 200 g iz razloga što je s tom masom smjese moguća uspješna fluidizacija. S donje strane konusne cijevi upuhuje se zrak predgrijan na 90 °C volumnim protokom $4 \times 10^{-2} m^3 s^{-1}$, koji omogućuje uzdizanje fluidiziranog sloja i taljenje veziva koje je nužno za uspješno granuliranje. Kako je temperatura taljenja veziva 63 °C potrebno je upuhivanjem zraka postići temperaturu sustava malo veću od tališta kako bi osigurali da je veživo u rastaljenom stanju. Nakon postizanja te temperature i kratkog zadržavanja, promjeni se temperatura zraka koji se upuhuje u sustav i time počinje proces hlađenja smjese. Smjesa granulata se hladi do 25 °C, odnosno temperature pri kojoj je osigurano potpuno skrućivanje veziva. Ohlađena smjesa prosijana je sitom pri čemu je iskorišten uzorak s česticama veličinskog razreda 200-500 μm.

Tablica 2. *Ulazni procesni tok*

Sastojak	Masa (g)
Lurasidon HCl	20,0
Manitol	115,2
Mikrokristalna celuloza	28,8
Poli(etilen-glikol)	8,0
Natrijeva kroskarmeloza	8,0
Poli(vinil-pirolidon)	20,0



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

4.2.2. Priprava čvrste disperzije metodom sušenja raspršivanjem

Metodom sušenja raspršivanjem pripremljeni su uzorci čvrstih disperzija na laboratorijskom sušioniku s raspršivačem marke BÜCHI Mini Spray-Dryer B-290 (Slika 12.). Uzorci su pripremljeni te preuzeti od kolega na prijašnjim istraživanjima i nisu pripremljeni u sklopu ovog istraživanja. Ovom metodom pripravljena su tri uzorka. Dva uzorka sa omjerom LRS HCl-a i PVP-a 1:1 i jedan u omjeru 3:1. Isto tako u dva uzorka dodan je granulat čiji je cilj poboljšavanje svojstava pripremljenih čvrstih disperzija. Procesni uvjeti pri kojima je provedeno istraživanje dani su u tablici 3.

Tablica 3. Procesni uvjeti sušenja raspršivanjem

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



Slika 12. Laboratorijski sušionik s raspršivanjem (BÜCHI Mini Spray-Dryer B-290)

4.2.3. Priprava čvrste disperzije metodom sušenja otparivanjem otapala

Otparivanjem otapala pripremljena su dva uzorka čvrstih disperzija s omjerima LRS HCl/PVP 1:1 i 3:1. Uzorci pripremljeni ovom metodom preuzeti od kolega s ranijih istraživanja, te nisu pripremljeni u sklopu ovog rada. Oba uzorka pripremljena su otapanjem LRS HCl-a u alkoholu pri 40 °C, poradi njegove slabe topljivosti i PVP-a u vodi. Nakon otapanja, uz miješanje, pomiješane su otopine LRS HCl-a i PVP-a pri čemu je dobivena smjesa sa određenim omjerom LRS HCl-a i PVP-a od 1:1 odnosno 3:1. Pripremljeni uzorak stavljen je na magnetsku miješalicu i otparivaje otapala provedeno je na temperaturi od 70 °C. Nakon otparivanja otapala uzorci se suše na zraku 24 sata i potom dodatno u sušioniku u uvjetima vakuuma.

4.2.4. Mjerenje raspodjela veličina čestica metodom laserske difrakcije

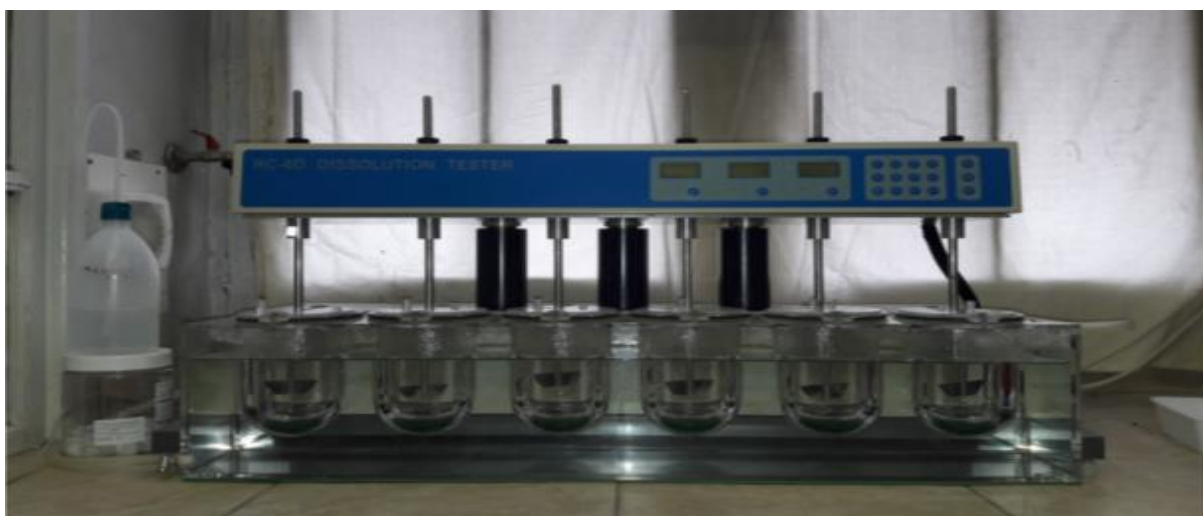
Raspodjela veličina čestica mjerena je metodom laserske difrakcije zraka na uređaju naziva prikazanom na slici 13. Uređaj koristi principe statičkog raspršenja svjetlosti (eng. *Static light scattering*, SLS) te uz Mie teoriju može izračunati veličinu čestica uzorka u rasponu 0,02-2000 μm pri mokrim, suhim i vlažnim uvjetima. Mjerenja raspodjele veličina čestica pripremljenih uzoraka u sklopu ovoga rada provedena su u suhim uvjetima pri tlaku od 2,0 bara uz ekstinkciju elektromagnetskog zračenja 0-5 %. Napravljena su tri mjerenja u intervalima od po 3 sekunde.



Slika 13. Fotografija uređaja za određivanje raspodjele veličina čestica metodom laserske difrakcije MASTERSIZER 2000²² (Malvern Instruments Limited, Malvern, Worcestershire, Ujedinjeno Kraljevstvo)

4.2.5. Ispitivanje oslobađanja djelatne tvari iz raspadljivih tableta

Određivanje profila oslobađanja LRS HCl-a provode se u laboratorijskom okruženju (*in vitro*), prateći promjenu koncentracije otopljene djelatne tvari kao funkciju vremena t ($c = f(t)$). Testovi se provode u McIlvaine puferu (900 ml, pH = 3,8), uz broj okretaja miješala s lopaticama od 50 min^{-1} (metoda USP apparatus II Paddle) prikazanog na slici 14. Svakih 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 minuta provodi se uzorkovanje UV/Vis spektrofotometrijom (slika 15.) pri čemu se određuje koncentracija LRS HCl-a u svakom pojedinom trenutku uzorkovanja.



Slika 14. Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari RC-6D
(Zhengzou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)



Slika 15. Spektrofotometar UV-1280
(Shimadzu, Kyoto, Japan)

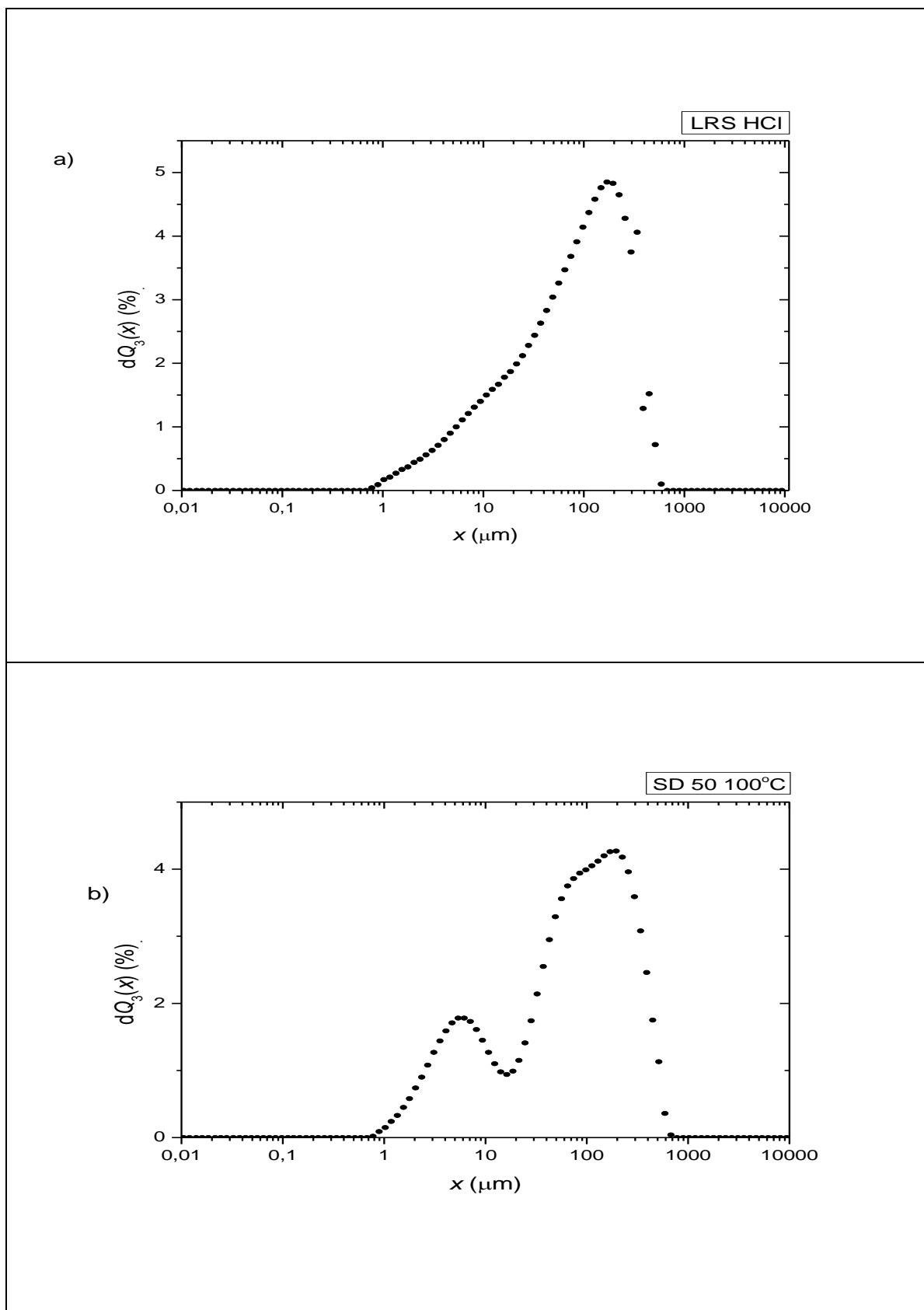
4.2.6. Matematički opis i usporedba profila oslobađanja primjenom *DDSolvera*

Dobiveni profili oslobađanja analiziraju se i uspoređuju uporabom matematičkog opisivanja. Za takvu matematičku analizu potreban je DDSolver, programski dodatak, koji se koristi za pojednostavljenje kalkulacija potrebnih za uspješno modeliranje. U obradi podataka ovaj programski dodatak koristi mogućnost analize s korekcijom volumena budući da se svakim uzorkovanjem mijenja volumen medija, a ne dodaje se nova količina pufera.

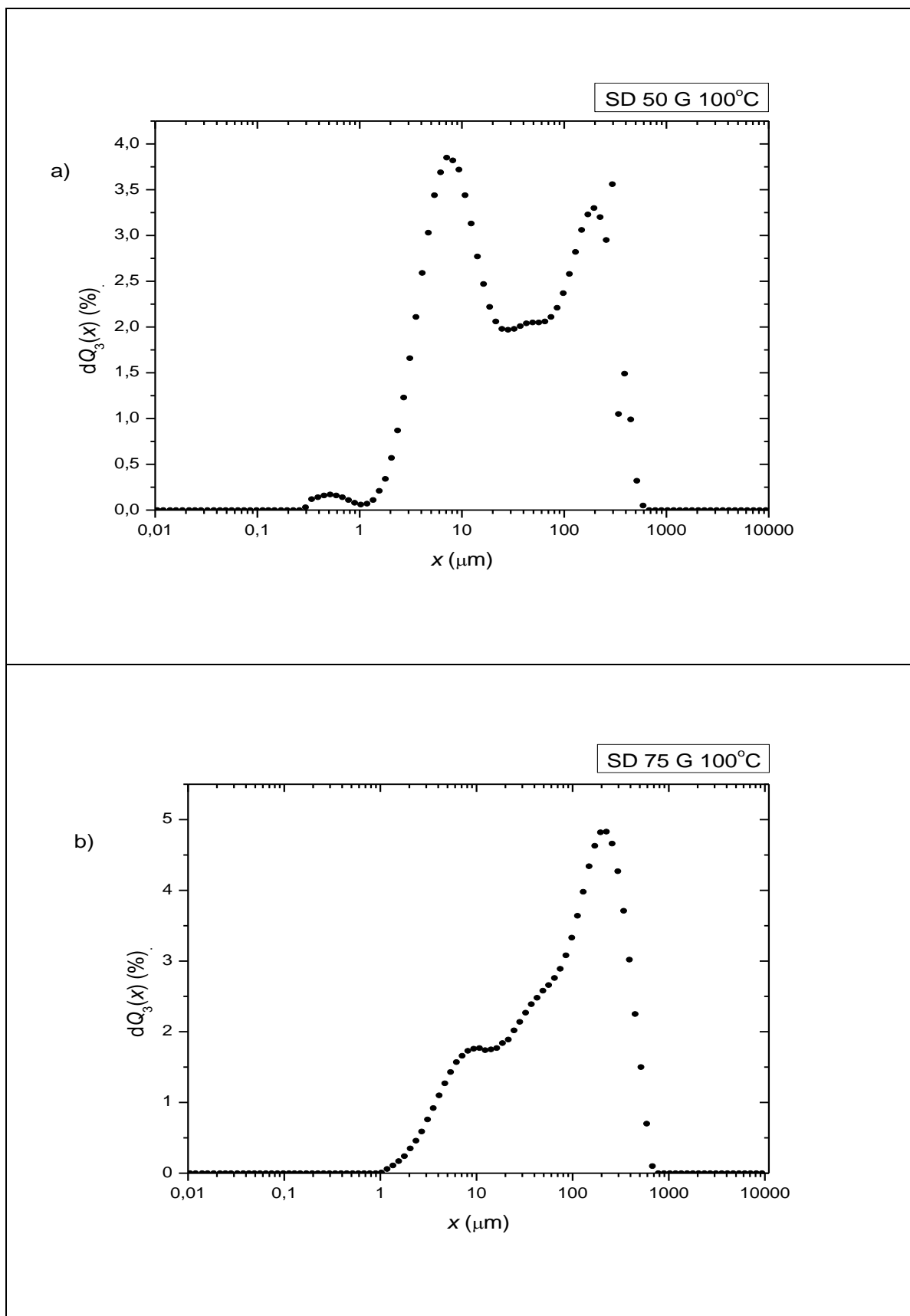
5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Raspodjela veličina čestica uzoraka

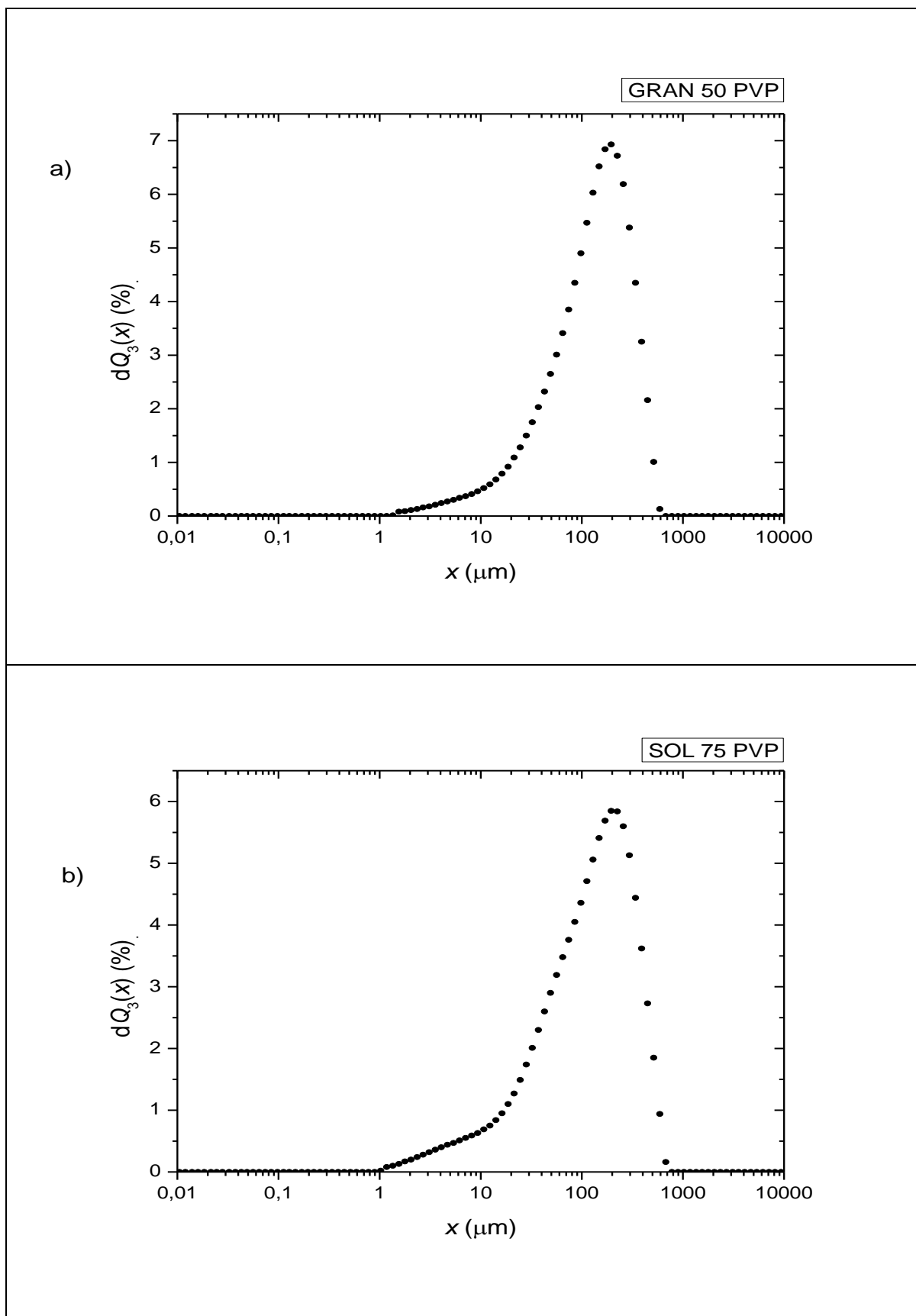
Iz diferencijalnih raspodjela veličina čestica uzoraka čvrstih disperzija, prikazanih na slikama 16-19., vidi se da su raspodjele većinom unimodalne, osim kod uzoraka čvrstih disperzija pripremljenih metodom sušenja raspršivanjem gdje su raspodjele bimodalne. Zbog jednostavnosti određeni uzorci čvrstih disperzija označeni su kraticama. Sauterovi promjeri čestica uzoraka prikazanih u tablici 4., imaju vrijednosti od 292 μm do 386 μm . Specifična površina najmanja je kod čestica granulata s udjelom LRS HCl-a 50% (GRAN 50 PVP), a razlog tome je veličina i morfologija čestica granulata. Uzorak s najvećom specifičnom površinom čestica, čvrstih disperzija, je onaj pripremljen metodom sušenja raspršivanjem uz dodatak granulata pri 100 °C s udjelom LRS HCl-a 50 % što je očekivano s obzirom na to da je i Sauterov promjer tog uzorka najmanji. Još jedan dokaz tog tvrdnji je i oblik bimodalne krivulje tog uzorka (slika 17. a) gdje se vidi da je x_{mod} značajno manji, u odnosu na ostale uzorke, što znači da je veći udio manjih čestica u uzorku.



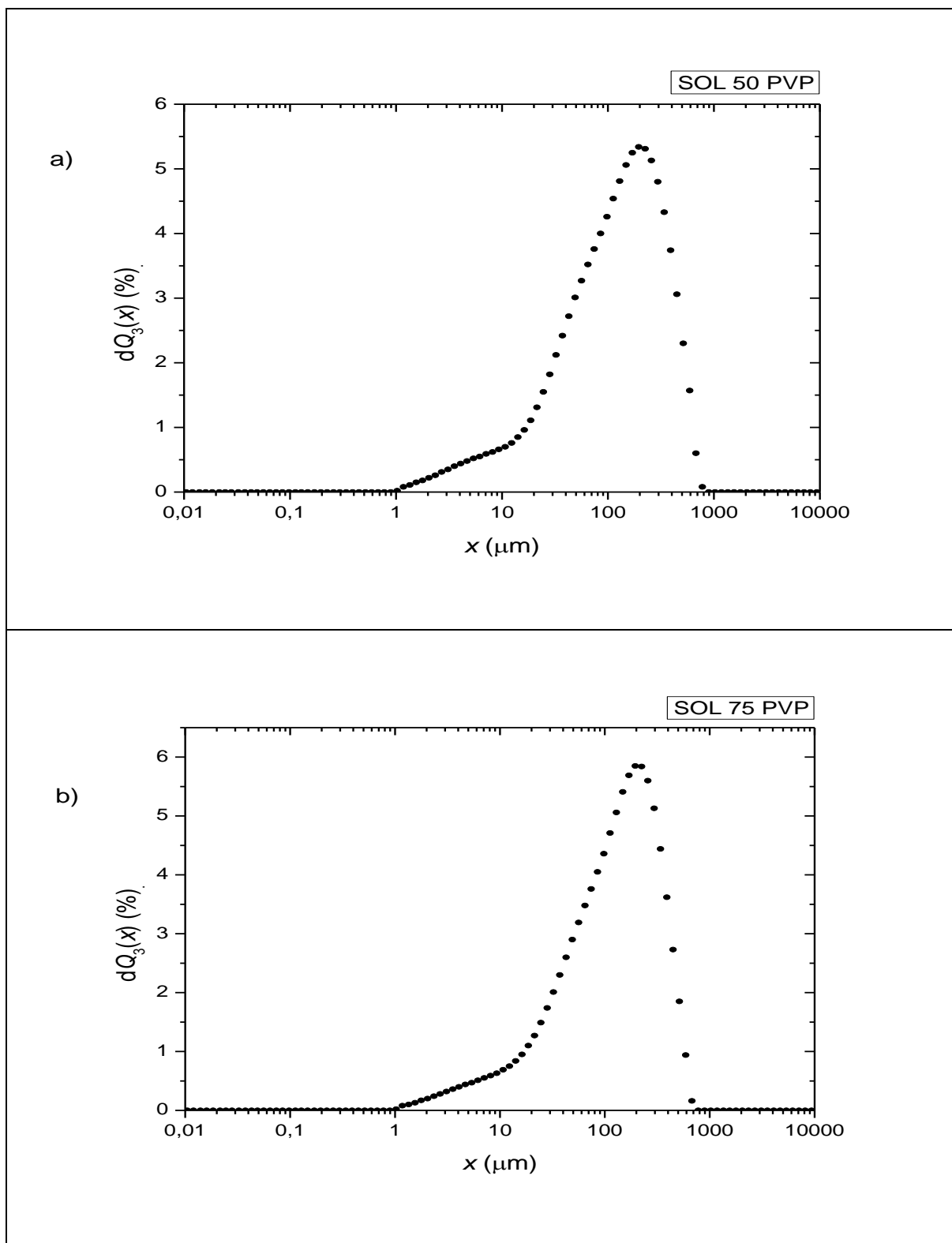
Slika 16. Diferencijalna raspodjela veličina čestica uzorka:
a) čistog kristalnog lurasidon-hidroklorida b) čvrste disperzije pripravljene metodom sušenja raspršivanjem pri 100 °C s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 1:1



Slika 17. Diferencijalna raspodjela veličina čestica uzoraka čvrstih disperzija pripremljenih metodom sušenja raspršivanjem uz dodatak granulata pri 100 °C:
 a) s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 1:1 i b) s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 3:1



Slika 18. Diferencijalna raspodjela veličina čestica uzorka čvrstih disperzija pripremljenih metodom in-situ granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem u suhim uvjetima:
 a) s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 1:1 i b) s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 3:1



Slika 19. Diferencijalna raspodjela veličina čestica uzoraka čvrstih disperzija pripremljenih metodom sušenja otparivanjem otapala:

a) s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 1:1 i b) s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 3:1

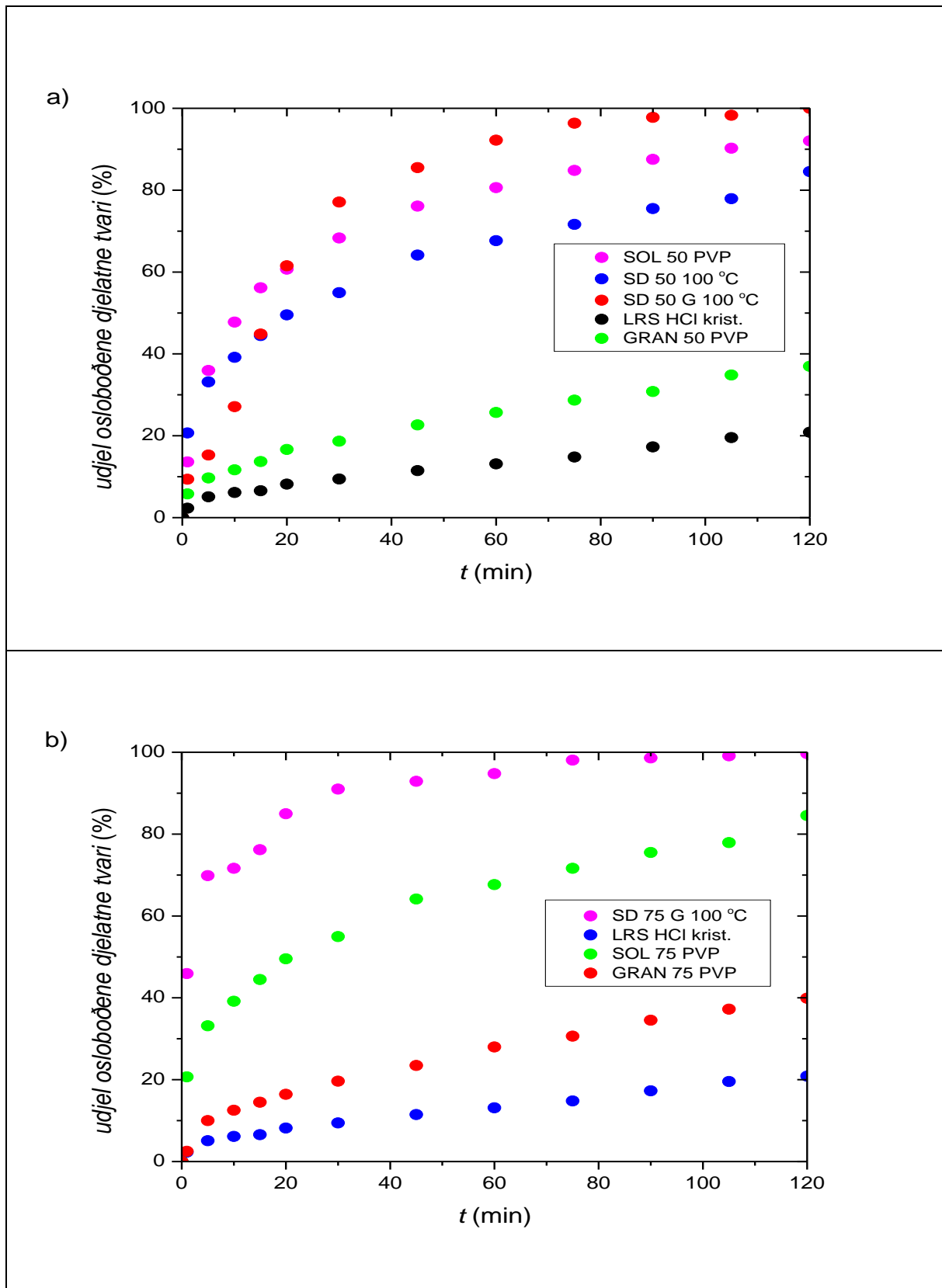
Tablica 4. Granulometrijski podatci dobiveni analizom raspodjela veličina čestica u testiranim uzorcima

Uzorak	$x_{3,2}/\mu\text{m}$	$x_{1,0}/\mu\text{m}$	$x_{50}/\mu\text{m}$	$x_{\text{mod}}/\mu\text{m}$	$S_m/\text{m}^2 \text{g}^{-1}$
LRS HCl krist.	297,42	120,19	84,75	170,23	0,300
GRAN 75 G PVP	316,51	158,32	132,52	195,45	0,138
GRAN 50 G PVP	304,31	159,40	136,47	195,45	0,118
SD 50 G 100°C	292,23	80,88	25,31	7,10	0,643
SD 75 G 100°C	346,84	134,29	90,33	224,41	0,284
SOL 75 PVP	349,74	161,92	128,26	195,45	0,161
SOL 50 PVP	386,79	167,17	125,17	195,45	0,170
SD 50 100°C	326,72	119,85	77,71	195,45	0,395

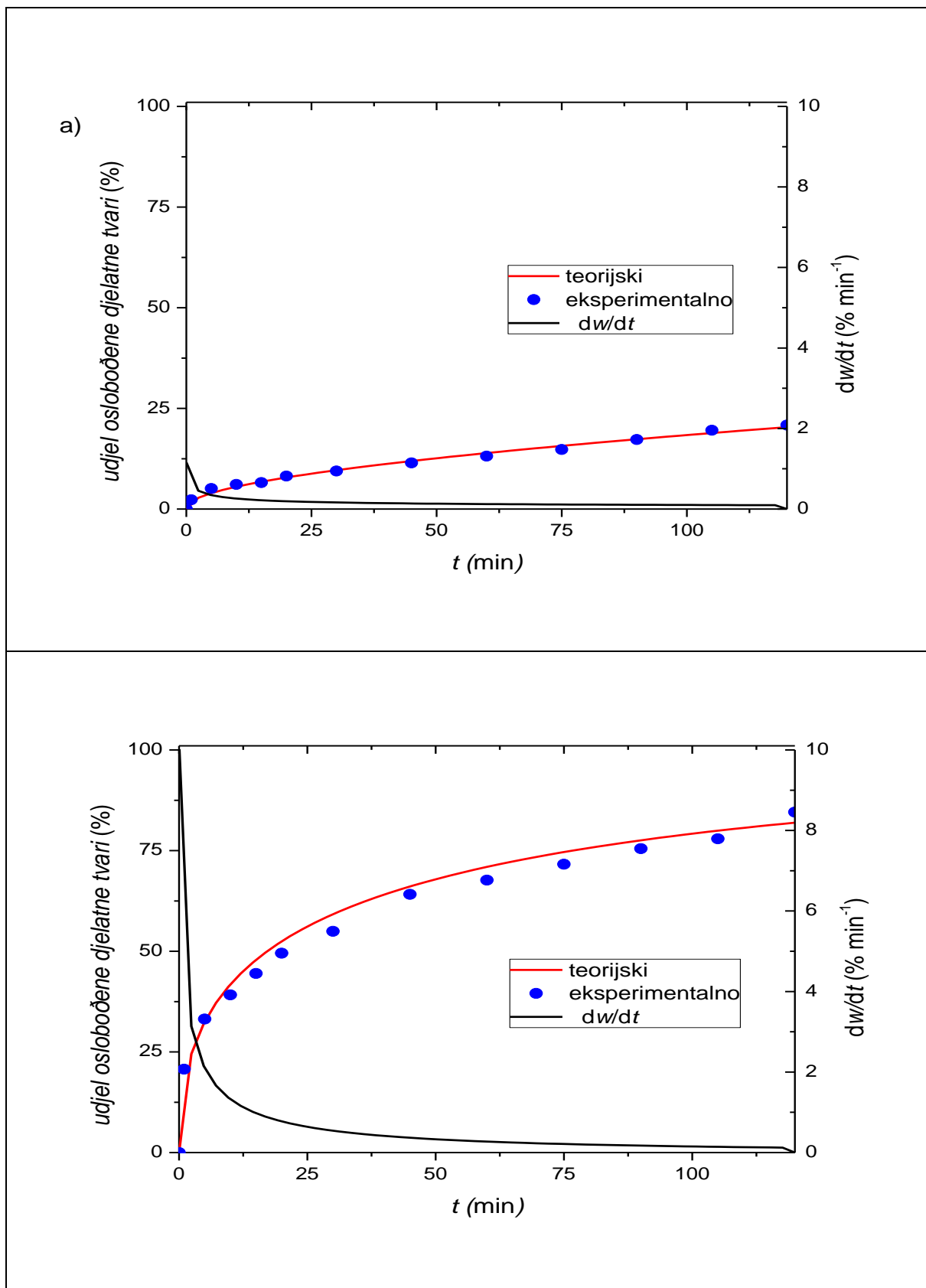
5.2. Profili oslobađanja i funkcija brzine oslobađanja djelatne tvari

In-vitro ispitivanjima dobiveni su profili oslobađanja djelatne tvari iz polimernog nosača u čvrstim disperzijama i prikazani su na slici 20. Nakon 120 minuta ispitivanja dobiveni eksperimentalni podaci opisani su matematičkim modelima radi lakše usporedbe i analize (Slika 21-24.). U tablici 5. određenim uzorcima pridodani su matematički modeli koji ih najbolje opisuju sa specifičnim pokazateljem reprezentativnosti regresije, koeficijentom determinacije (R^2). Čvrsta disperzija pripremljena metodom sušenja raspršivanjem uz dodatak granulata, s udjelom LRS HCl-a 75 % u odnosu na polimernu matricu (SD 75 G 100 °C), ima najveću brzinu oslobađanja. Udio oslobođene djelatne tvari nakon 1 minute od unosa oralnog dozirnog oblika, pripremljenog na taj način, iznosi 46 %. Nakon 60 minuta udio LRS HCL-a oslobođenog iz polimerne matrice prelazi 94 % što pokazuje izvrsnu brzinu oslobađanja djelatne tvari iz formulacija pripremljenih metodom sušenja raspršivanjem. Razlog ovakvim rezultatima je dobra dispergiranoost djelatne tvari u čvrstim disperzijama pripremljenih metodom sušenja raspršivanjem. No specifična površina čestica, tako pripremljene disperzije, jedna je od manjih u odnosu na ostale ispitivane uzorke (Tablica 4.), što ukazuje da utjecaj veličine čestica na oslobađanje djelatne tvari nije značajan. Veličina čestica utječe na brzinu otpuštanja i topljivost djelatne tvari (Rok Chu i sur., 2012; Zheng i sur., 2019), no njezin je značaj malen u odnosu na metodu i uvjete pripreme čvrstih disperzija. Dokaz tome je rezultat ispitivanog uzorka čistog LRS HCl-a, sa Sauterovim promjerom 292 μm . Čisti LRS HCl bi, s obzirom na veličinu čestica, trebao imati najbolje rezultate ispitivanja profila oslobađanja, odnosno jednu od najvećih brzina oslobađanja, od promatranih uzoraka. No on to nema, iz

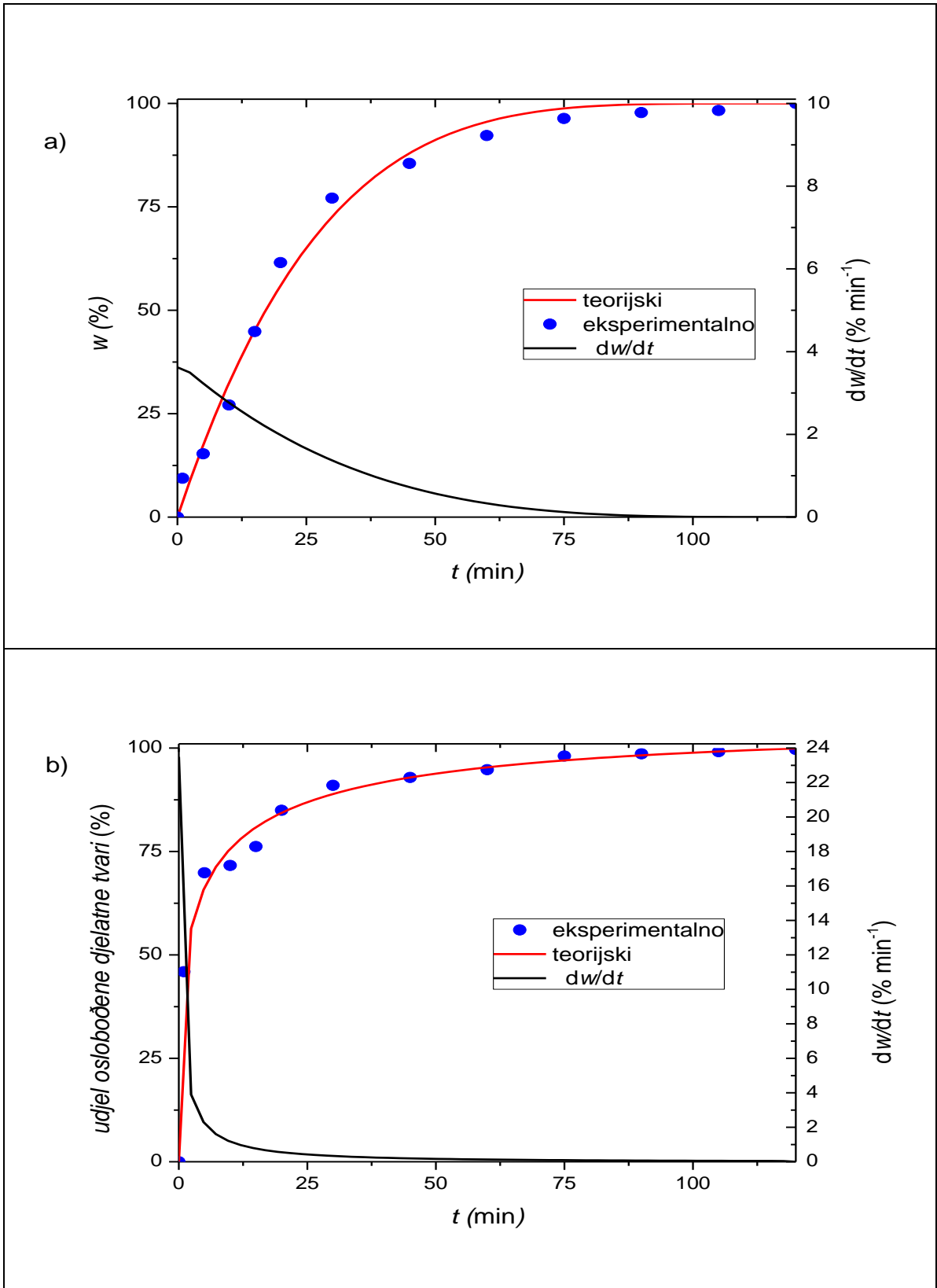
jednostavnog razloga što LRS HCl nije ugrađen u polimerni nosač što je i dokaz da dodatak matrice poli(vinil-pirolidona) znatno doprinosi topljivosti lurasidon-hidroklorida.



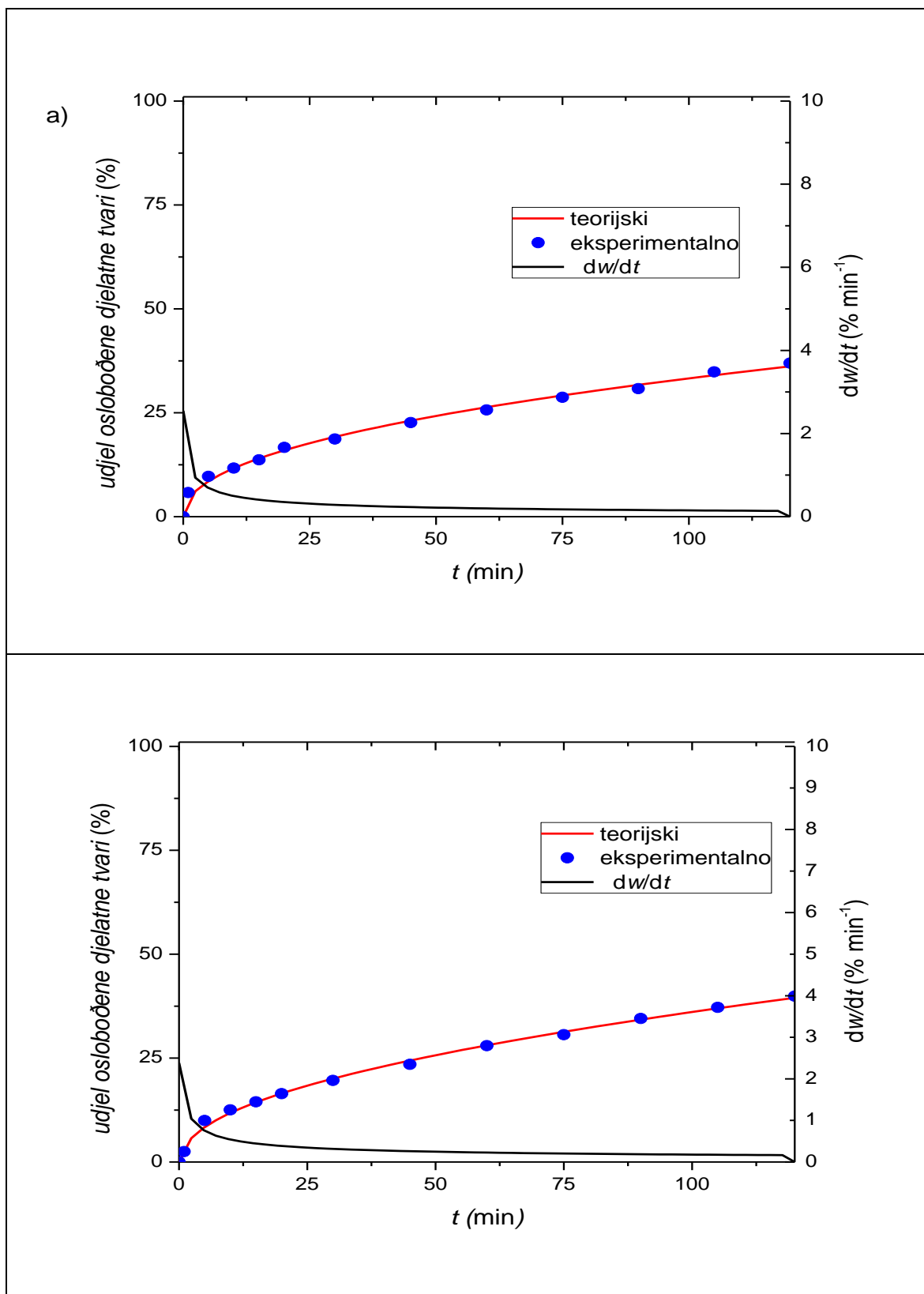
Slika 20. Eksperimentalno dobiveni profili oslobađanja djelatne tvari za uzorke čvrstih disperzija: a) s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 1:1 i b) s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 3:1



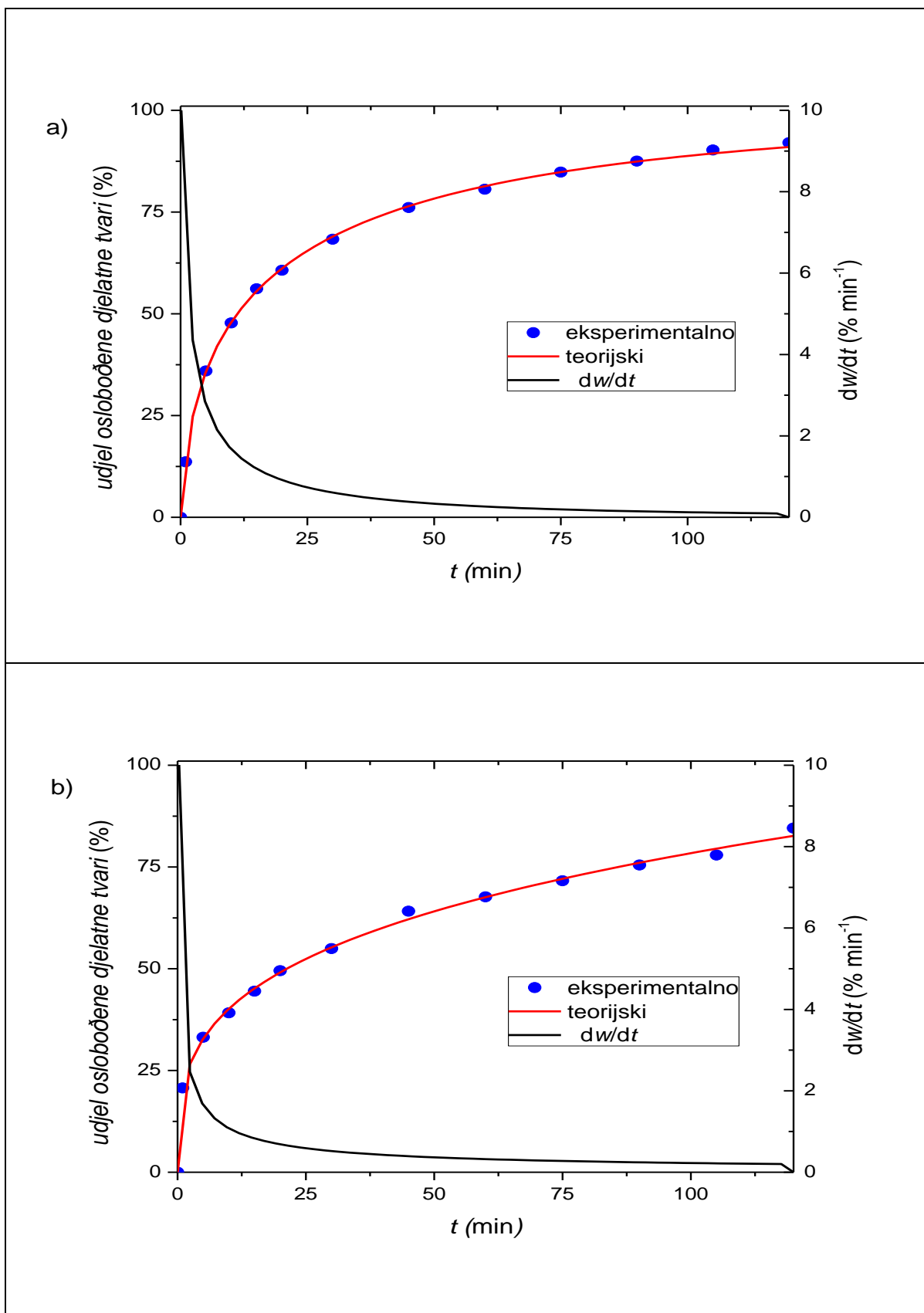
Slika 21. Profili oslobađanja i funkcija brzine oslobađanja LRS HCl-a uzoraka: a) čistog, kristalnog lurasidon-hidroklorida, b) čvrste disperzije pripravljene metodom suišenja raspršivanjem pri 100 °C uz omjer LRS HCl-a i PVP-a 1:1



Slika 22. Profili oslobađanja i funkcija brzine oslobađanja LRS HCl-a, uzoraka čvrstih disperzija pripremljenih metodom sušenja raspršivanjem s dodatkom granulata pri 100 °C: a) s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 1:1 i b) s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 3:1



Slika 23. Profili oslobađanja i funkcija brzine oslobađanja LRS HCl-a, uzoraka čvrstih disperzija pripremljenih metodom *in-situ* granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem: a) s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 1:1 i b) s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 3:1



Slika 24. Profili oslobađanja i funkcija brzine oslobađanja LRS HCl-a, uzoraka čvrstih disperzija pripremljenih metodom sušenja otparivanjem otapala:
 a) s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 1:1 i b) s omjerom LRS HCl-a i PVP-a 3:1

Tablica 5. Rezultati matematičkog opisivanja profila oslobađanja djelatne tvari

Uzorak	Model	R²_{pril.}
LRS HCl krist.	Peppas-Sahlin	0,9896
GRAN 75 G PVP	Peppas-Sahlin 1 s vremenom odmaka	0,9963
GRAN 50 G PVP	Peppas-Sahlin	0,9939
SD 50 G 100°C	Weibull	0,9908
SD 75 G 100°C	Weibull	0,9929
SOL 75 PVP	Korsmeyer-Peppas	0,9982
SOL 50 PVP	Weibull	0,9996
SD 50 100°C	Weibull	0,9841

6. ZAKLJUČAK

Priprava čvrstih disperzija nužno prethodi formulaciji raspadljivih tableta za usta s povećanom topljivosti i bržim oslobađanjem djelatne tvari. Odabir metode pripreme disperzija ovisi o namjeni farmaceutika, ciljanom profilu oslobađanja djelatne tvari te troškovima pripreme.

Amorfne čvrste disperzije pripravljene sušenjem raspršivanjem pokazuju najbolje rezultate topljivosti i oslobađanja djelatne tvari. U odnosu na ostale testirane uzorke, djelatna tvar oslobađa se najvećim brzinama te u potpunosti nakon 120 minuta.

Poznato je da raspodjela veličina čestica u farmaceutskim pripravcima utječe na topljivost i brzinu oslobađanja djelatne tvari.

Ovim istraživanjem ne dokazuje se utjecaj raspodjele veličina čestica lurasidon-hidroklorida na njegovu topljivost i brzinu oslobađanja. Za jednoznačno definiranje utjecaja potrebna su dodatna ciljana istraživanja u kojima će jedini varijabilni parametar testiranog sustava biti stanje disperznosti.

7. LITERATURA

1. Frye MA, Prieto ML, Bobo WV, Kung S, Veldic M, Alarcon RD, et al. Current landscape, unmet needs, and future directions for treatment of bipolar depression. *Journal of Affective Disorders* 2014, S18-S21
2. Findlay LJ, El-Mallakh P, El-Mallakh RS. Management of bipolar I depression: clinical utility of lurasidone. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015;11:75–81
3. Mrežna stranica <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08815> (pristup 21. srpnja 2020.)
4. Zakon o lijekovima. (NN 76/2013, 90/2014, 100/2018)
5. Nadia Saffoon, RIaz Uddin, Naz Hasan Huda and Kumar Bishwajit Sutradhar, Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01 (07); 2011; 13-20
6. "IUPAC gold book," <http://goldbook.iupac.org/S05740.html>
7. Ketan T.Savjani, Anuradha K. Gajjar, and Jignasa K. Savjani, Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques, Review Article, International Scholarly Research Network, ISRN Pharmaceutics, Volume 2012, Article ID 195727, 10 pages
8. Singh Jaskirat, Walia Manpreet, Harikumar S L, Solubility Enhancement by Solid Dispersions Method: A Review , *Jurnal of Drug Delivery & Therapeutics*; 2013, 3(5), 148-155
9. Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd edition, 2006, 775-777
10. Ivana Zorić, Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem: usporedni studij in-situ metode i metode raspršivanjem, Diplomski rad, Fakultet Kemijskog Inženjerstva i Tehnologije u Zagrebu, Sveučilište u Zagrebu, 2017, 7-11
11. Navnit Snah, Harpreet Sandhu, Duk Soon Choi, Hitesh Choksi, A. Waseem Malick, *Amorphous Solid Dispersions: Theory and Practice*, Springer New York Heidelberg Dordrecht London, 93
12. Prashant Ghule, Ritu Gilhotra, Aukunuru Jithan, Shriped Bairagi, Abhijeet Aher, Amorphous solid dispersion: a promising technique for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs, *S Afr Pharm J*, 2018 ,Vol 85 No 1, 50-56
13. Bhatu P. Badgular, Atish s. Mundada, The technologies used for developing orally disintegrated tablets: A review, *Acta Pharm.* , 61 (2011), 117-139
14. Igor Nežić, Aleksandra Sander, Ernest Meštrović & Dražen Čavuzić, Production of stable amorphous form by means of spray drying, *Particulate Science and Technology*, An international Journal, 2018
15. Celik, M., Wendel, S.C., *Spray Drying and Pharmaceutical Applications*. Patikh, D.M., ur., *Handbook of Pharmaceutical Granulation Tehnology (Second Edition)*, Taylor & Francis, U.S.A. (2005) str. 129-151
16. Abhishek Singh, Guy Van den Mooter, Spray drying formulation of amorphous solid dispersions, Elsevier, *Advanced Drug Delivery Reviews* 100 (2016), 27-50
17. Prakash Khadka, Jieun Ro, Hyengmin Kim, Iksoo Kim, Jeong Tae Kim, Hyunil Kim, Jae Min Cho, Gyiae Yun, Jaehwi Lee, *Pharmaceutical particle technologies: An*

- approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability, Asian, Journal of Pharmaceutical Sciences 9 (2014), Elsevier,304-316
18. Kurt D Pannell, Specific Surface Area, Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences, Elsevier 2016, 1-3
 19. Ramteke K.H., Dighe P.A., Kharat A.R., Patil S.V., Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review, Scholars Academic Journal of Pharmacy(SAJP), 2014; 3(5), 388-396
 20. Omar Mady,Ph.D., Mechanisms and Percent of Drug Release of Each New Mathematic Approach, International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences (IRJPAS),2013, 3(6): 56-69
 21. Mrežna stranica
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurasidone-hydrochloride#section=2DStructure> (pristup 9. rujna 2020.)
 22. Mrežna stranica
<https://www.malvernpanalytical.com/en/support/product-support/mastersizer-range> (pristup 10. rujna 2020.)

8. POPIS SIMBOLA, AKRONIMA I KRATICA

Simboli korišteni u radu:

C	- koncentracija djelatne tvari (mol m^{-3})
C_0	- koncentracija u vremenu $t = 0$ (mol m^{-3})
C_t	- koncentracija u vremenu t (mol m^{-3})
D	- koeficijent difuzije, difuzivnost ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$)
d_ε	- promjer čestica (m)
F	- udjel oslobođene djelatne tvari u određenom vremenu t (%)
K	- konstanta trenda oslobađanja
K_1	- Fickova kinetička konstanta
K_2	- konstanta stope erozije
M_∞	- maksimalan doseg oslobađanja djelatne tvari
M_0	- količina oslobođene djelatne tvari
M_t	- količina oslobođene djelatne tvari u vremenu t
m	- kinetički parametar Peppas-Sahlinovog modela
n	- eksponent oslobađanja Korsemeyer-Peppasovog modela (-)
r	- polumjer čestica (m)
R_p^2	- prilagođeni koeficijent korelacije (-)
S_m	- specifična površina čestica iskazana po jedinici mase ($\text{m}^2 \text{g}^{-1}$)
T	- vrijeme odgode procesa oslobađanja (s)
t	- vrijeme (s)
V_ε	- volumen čestice (m^3)
w	- udjel oslobođene djelatne tvari (%)

α	- parametar koji opisuje ovisnost o vremenu u Weibullvom modelu (-)
β	- parametar oblika krivulje Weibullovog modela (-)
δ	- debljina difuzijskog graničnog sloja (m)
π	- pi radijan (-)
ρ	- gustoća čestica (kg m^3)

Akronimi korišteni u radu:

5HT _{2A}	- <i>5 hydroxytryptamine 2A receptor</i> , serotonin receptor
API	- <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar
ATK	- Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija djelatnih tvari
BCS	- <i>Biopharmaceutical Classification System</i> , Biofarmaceutski sustav klasifikacije
D ₂	- dopamin receptor
DSC	- <i>Differential Scanning Calorimetry</i> , diferencijalna pretražna kalorimetrija
FBMG	- <i>Fluid-Bed Melt Granulation</i> , granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem
IUPAC	- <i>International Union for Pure and Applied Chemistry</i>
LRS HCl	- lurasidon-hidroklorid
PEG	- poli(etilen-glikol)
PVP	- poli(vinil-pirolidon)
SD	- <i>Spray Drying</i> , sušenje raspršivanjem
SLS	- <i>Sodium Lauryl Sulfate</i> , natrijev lauril sulfat
SLS	- <i>Static Light Scattering</i> , raspšenje statičkog zračenja
SOL	- <i>Solvent Evaporation Method</i> , metoda sušenja otparivanjem otapala

Kratice korištene u radu:

GRAN 50 G PVP	- uzorak granulata sa omjerom LRS HCl/PVP 1:1
GRAN 75 G PVP	- uzorak granulata sa omjerom LRS HCl/PVP 3:1
LRS HCl krist.	- uzorak čistog lurasidon-hidroklorida u kristalnom obliku
SD 50 100°C	- uzorak čvrste disperzije pripremljene metodom sušenja raspršivanjem pri 100 °C s omjerom LRS HCl/PVP 1:1
SD 50 G 100°C	- uzorak čvrste disperzije pripremljene metodom sušenja raspršivanjem uz dodatak granulata pri 100 °C s omjerom LRS HCl/PVP 1:1
SD 75 G 100°C	- uzorak čvrste disperzije pripremljene metodom sušenja raspršivanjem uz dodatak granulata pri 100 °C s omjerom LRS HCl/PVP 3:1
SOL 50 PVP	- uzorak čvrste disperzije pripremljene metodom sušenja otparivanjem otapala s omjerom LRS HCl/PVP 1:1
SOL 75 PVP	- uzorak čvrste disperzije pripremljene metodom sušenja otparivanjem otapala s omjerom LRS HCl/PVP 1:1