

# Utjecaj formulacije lijeka na otpuštanje djelatne tvari

---

**Malekinušić, Nikolina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:368475>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-27**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

**Nikolina Malekinušić**

**UTJECAJ FORMULACIJE LIJEKA NA  
OTPUŠTANJE DJELATNE TVARI**

**DIPLOMSKI RAD**

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek  
Prof. dr. sc. Gordana Matijašić  
Prof. dr. sc. Zvezdana Findrik Blažević

Zagreb, lipanj 2018.

*Diplomski rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo  
na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

## SAŽETAK

Ovim istraživanjem pripravljene su konvencionalne i raspadljive tablete za usta s lurasidon hidrokloridom (LRD HCl) kao djelatnom tvari. U izradi tableta dobrih primjenskih svojstava korištene su procesne tehnologije granuliranja u fluidiziranom sloju tehnikom *in-situ* taljenja, oblaganja u fluidiziranom sloju i tabletiranja.

U formulaciji lijeka korištene su pomoćne tvari: manitol, mikrokristalna celuloza te laktoza monohidrat kao punila; natrijeva kroskarmeloza kao sredstvo za raspadanje, magnezijev stearat kao lubrikant te polietilen glikol 4000 Da kao vezivo. Sredstvo za raspadanje ugrađeno je u matricu tablete granuliranjem i oblaganjem u fluidiziranom sloju. Pripremljene matrice tableta karakterizirane su testiranjem masa, tvrdoća i raspadljivosti tableta, te snimanjem profila otpuštanja djelatne tvari.

Ispitan je utjecaj formulacije lijeka i načina ugradnje sredstva za raspadanje na primjenska svojstva tablete. Primjenom programskog dodatka *DDSolvera* analizirani su profili otpuštanja LRD HCl iz konvencionalnih i raspadljivih tableta za usta. Testirana je primjenjivost postojećih modela u opisu profila otpuštanja LRD HCl. Kinetika otpuštanja LRD HCl iz pripremljenih matrica tableta opisana je modelom nultog reda s vremenom odgode otpuštanja te Korsmeyer-Peppas modelom. Dobiveni eksponenti modela ukazuju na prisutne mehanizme otpuštanja LRD HCl iz matrica raspadljivih tableta.

Ključne riječi:

konvencionalna tableta, raspadljiva tableta za usta, lurasidon hidroklorid, raspadljivost tablete, otpuštanje djelatne tvari

## **EFFECT OF FORMULATION ON DRUG RELEASE**

With this study, conventional and orally disintegrated tablets have been prepared with lurasidone hydrochloride as an active pharmaceutical ingredient. Process technologies of in-situ fluidized bed melt granulation, fluidized bed coating and tableting have been used for preparation of tablets with good end-use properties.

Excipients used in drug formulation are: mannitol, microcrystalline cellulose and lactose monohydrate as fillers; croscarmellose sodium as a disintegrant; magnesium stearate as a lubricant and polyethylene glycol 4000 Da as a binder. Disintegrant has been embedded in a tablet matrix using fluidized bed granulation and coating. Prepared tablet matrices are characterized by testing the mass, hardness and the disintegration of the tabs and by recording the drug release profiles.

The effect of drug formulation and the way for embedding the disintegrant on the end-use properties of a tablet has been studied. Lurasidone release profiles from conventional and orally disintegrated tablets are analysed using *DDSolver* add-in program. Available models have been tested to describe the release profiles of LRD HCl. The drug release kinetics for LRD HCl from prepared tablet matrices is described with zero-order model with lag time prior to drug release and by Korsmeyer-Peppas model. Derived model exponents indicate the mechanisms for lurasidone release from the disintegrated tablet matrices.

Keywords:

conventional tablet, orally disintegrated tablet, lurasidone hydrochloride, tablet disintegration, drug release

*Od srca hvala doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na mentorstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada. Također, veliko hvala i mag. ing. cheming. Jošku Barbariću na sveprisutnoj pomoći i strpljivosti. Mentore i Joško, svojim znanjem i iskustvom te prijateljskim i toplim pristupom uz sve vaše predivne ljudske osobine, učinili ste rad na Zavodu više nego ugodnim iskustvom. Hvala vam za nesebično dijeljenje vašeg znanja, hvala za svaku konstruktivnu kritiku te šalu i osmijeh prilikom rada u laboratoriju.*

*Dragi moji mama, tata, Monika, Mato i Ivane, hvala vam što ste uvijek bili tu tijekom cijelog mog školovanja i života općenito kako bi mi bili podrška i kako bih s vama mogla podijeliti svaku suzu i radost.*

*Moj Šimune, hvala ti što postojiš i što si sa mnom iz najbližeg kuta podnosio sve situacije i bio najveća podrška.*

*(Ps 115:1)*

## SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
2.	OPĆI DIO .....	2
2.1.	Lijek.....	2
2.2.	Podjela lijekova - dozirni oblici lijeka.....	2
2.3.	Podjela pomoćnih tvari .....	3
2.4.	Čvrsti oralni dozirni oblici lijeka.....	4
2.4.1.	Podjela oralnih dozirnih oblika lijeka .....	4
2.4.2.	Podjela djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima - BCS klasifikacija.....	5
2.4.3.	Raspadljive tablete za usta ( <i>Orally disintegrated tablets, ODT's</i> ) .....	6
2.4.4.	Dizajn formulacije lijeka .....	7
2.5.	Procesne tehnologije u pripravi raspadljivih tableta.....	8
2.5.1.	Procesna tehnologija granuliranja.....	8
2.5.2.	Procesna tehnologija oblaganja .....	15
2.5.3.	Procesna tehnologija tabletiranja .....	18
3.	METODIKA .....	19
3.1.	Ispitivani sustav, ulazni i izlazni procesni tokovi.....	19
3.1.1.	Djelatna tvar - Lurasidon hidroklorid .....	19
3.1.2.	Vezivo – polietilen glikol.....	20
3.1.3.	Pomoćne tvari .....	20
3.2.	Provedba procesa .....	21
3.2.1.	Provedba procesa granuliranja.....	21
3.2.2.	Provedba procesa oblaganja .....	23
3.2.3.	Provedba procesa tabletiranja .....	24
3.3.	Karakterizacija procesnih tokova .....	25
3.3.1.	Metode ispitivanja.....	25
4.	REZULTATI I RASPRAVA .....	34
4.1.	Priprema i karakterizacija veziva .....	34
4.2.	Karakterizacija dobivenih granula .....	35
4.3.	Karakterizacija dobivenih tableta.....	37
4.3.1.	Karakterizacija tableta bez ugrađene djelatne tvari.....	37
4.3.2.	Karakterizacija tableta s ugrađenom djelatnom tvari.....	40
4.3.3.	Određivanje sadržaja djelatne tvari .....	44
4.3.4.	Analiza otpuštanja djelatne tvari.....	48

5. ZAKLJUČAK.....	55
6. LITERATURA.....	56
7. SIMBOLI .....	59



## 1. UVOD

Oralni dozirni oblici, kojima se lijek u čvrstom obliku dostavlja u organizam i primjenjuje enteralno, smatra se još uvijek i ostaje zlatnim standardom za aplikaciju lijeka unatoč novim trendovima u razvoju složenih biotehnoloških terapijskih agensa. Priprava čvrstih dozirnih oblika za oralnu primjenu lijeka smatra se dizajnom partikulskih sustava. Pri tome praškasti sustav djelatne i pomoćnih tvari nastoji se učiniti sustavom točno definiranih i ciljanih primjenskih svojstava. Uspješan dizajn formulacije lijeka iziskuje primjenu mnogih znanja, među ostalim i ona kemijsko inženjerske discipline.

Tablete su najčešće korišteni dozirni oblici, a posebnu kategoriju tableta čine raspadljive tablete za usta (*Orally Disintegrating Tablets, ODTs*). Zbog njihove mogućnosti potpunog raspadanja, u vrlo kratkom periodu, u usnoj šupljini te u dodiru sa slinom bez primjene vode smatraju se boljim rješenjem za liječenje mnogih ciljanih skupina bolesnika te na taj način i atraktivnim područjem za nova istraživanja.

Ovim istraživanjem nastoji se pripremiti konvencionalne i raspadljive tablete za usta s lurasidon hidrokloridom (LRD HCl) kao djelatnom tvari. LRD HCl je djelatna tvar, relativno nova na tržištu lijekova, i služi u liječenju shizofrenije i bipolarnih poremećaja. Upravo takva ciljana skupina bolesnika opravdava primjenu brzo raspadljivih tableta za usta koje će biti znatno pogodnije za aplikaciju u psihičkih bolesnika te će svojim brzim raspadanjem i pridonijeti bržoj apsorpciji djelatne tvari u organizam te konačno i bržem djelovanju lijeka.

Formulacijom različitih dozirnih oblika moguće je utjecati na raspadljivost tablete i otpuštanje lijeka te postići ciljani profil otpuštanja djelatne tvari. Ovim istraživanjem nastojat će se pripremiti različite formulacije lijeka s različitim načinima ugradnje sredstva za raspadanje te ispitati njihov utjecaj na raspadljivost i profil otpuštanja djelatne tvari. U tome, koristit će se procesne tehnologije granuliranja u fluidiziranom sloju tehnikom *in-situ* taljenja, oblaganja u fluidiziranom sloju i tabletiranja. Konvencionalne i raspadljive tablete karakterizirat će se s obzirom na masu, tvrdoću, testirat će se na raspadljivost te će se snimiti profili otpuštanja LRD HCl iz matrica dobivenih tableta.

Dodatno, analizirat će se profili otpuštanja djelatne tvari te testirati primjenjivost postojećih modela u opisu profila otpuštanja LRD HCl. Očekuje se da se kinetika otpuštanja opiše jednim od modela otpuštanja djelatne tvari. Moguće je da će dobra primjenjivost modela ukazati na mehanističku sliku otpuštanja djelatne tvari.

## 2. OPĆI DIO

### 2.1. Lijek

Lijek (*drug product*) jest svaka tvar ili mješavina tvari namijenjena liječenju ili sprječavanju bolesti kod ljudi te svaka tvar ili mješavina tvari koja se može primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili postavljanja medicinske dijagnoze. Djelatna tvar (*Active Pharmaceutical Ingredient API, API*) jest tvar koja je nositelj djelovanja gotovoga lijeka. Pomoćna tvar (*excipient*) jest tvar koja nije nositelj djelovanja gotovog lijeka već: pomaže pri farmaceutskom oblikovanju gotovog lijeka, štiti, podupire ili poboljšava stabilnost, biološku raspoloživost ili podnošljivost lijeka, pomaže pri prepoznavanju gotovog lijeka.<sup>1</sup>

### 2.2. Podjela lijekova - dozirni oblici lijeka

Ovisno o putu dostave lijeka u organizam razlikuju se ovi dozirni oblici lijeka:

- 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*),
- oralni dozirni oblici (*oral dosage forms*).

Parenteralni dozirni oblici primjenjuju se mimo gastrointestinalnog trakta npr. injekcije. Dozirni oblici za inhalaciju primjenjuju se kroz nos ili usta i prodiru u respiratorni sustav. Oftalmološki dozirni oblici primjenjuju se kroz oko npr. kapi za oči. Nazalni dozirni oblici primjenjuju se kroz nos npr. kapi za nos. Kod transdermalnih dozirnih oblika karakteristična je aplikacija lijeka kroz kožu.

Oralni dozirni oblici su čvrsti dozirni oblici za koje je karakteristična enteralna primjena lijeka, odnosno putem gastrointestinalnog trakta.

### 2.3. Podjela pomoćnih tvari

Djelatna farmaceutska tvar (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient*, API), najvažniji sastojak svake tablete, nositelj je njene farmakološke aktivnosti i direktno utječe na dijagnozu oboljenja, sprječavanje, liječenje i izlječenje bolesti. Pomoćne tvari, zastupljene u znatno većem omjeru, su prirodne ili sintetske farmakološki neaktivne tvari (engl. *pharmacologically inactive substances*) koje doprinose lakšem tabletiranju i kvaliteti tablete. Postoji više grupacija pomoćnih tvari odnosno njihovih uloga u formulacijama tableta.

**Tablica 1.** Pregled pomoćnih tvari i njihovih uloga u formulacijama tableta.

GRUPACIJA	ULOGA	POMOĆNA TVAR
Mazivo sredstvo ( <i>lubricant</i> )	Sprječavanje neželjenog lijepljenja mješavine partikulativne tvari za elemente procesne jedinice	Magnezij stearat Natrij stearil fumarat Talk
Punilo ( <i>filler/diluent/bulk-up agent</i> )	Osiguravanje dostatne voluminoznosti matrice tablete	Mikrokristalna celuloza Manitol Laktoza monohidrat
Sredstvo za poboljšanje tečnosti ( <i>glidant</i> )	Poboljšanje tečnosti/reoloških svojstava mješavine za tabletiranje	Koloidalni silicij dioksid
Sredstvo za raspadanje ( <i>disintegrant</i> )	Doprinose učinkovitom raspadanju matrice tablete	Umreženi polivinilpirolidon Natrij glikolat Gelatinirani škrob
Stabilizator ( <i>stabiliser</i> )	Doprinose stabilnosti aktivne tvari djelujući na sadržane ravnoteže	Natrij karbonat
Vezivo ( <i>binder</i> )	Doprinose vezivanju jedinica u matricama tablete	Polivinilpirolidon Gelatinirani škrob Hidroksiopropilceluloza

## 2.4. Čvrsti oralni dozirni oblici lijeka

### 2.4.1. Podjela oralnih dozirnih oblika lijeka

Oralni dozirni oblici su čvrsti dozirni oblici, a koriste se za enteralnu primjenu lijeka.

Postoje:

- tablete
- pastile
- granule
- kapsule.

Oralni dozirni oblici dijele se na monojedinične (*single-unit dosage forms*) i višejedinične dozirne oblike (*multiparticulate dosage forms*) za oralnu primjenu. Primjer monojediničnih dozirnih oblika su tablete i kapsule, a višejediničnih dozirnih oblika su granule, mini tablete, pelete, sferoidi itd.



**Slika 1.** Vrste oralnih dozirnih oblika.  
Gore lijevo: tablete, gore desno : pastile .  
Dolje lijevo: granule, dolje desno kapsule

## 2.4.2. Podjela djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima - BCS klasifikacija

Topljivost lijekova u vodi izravno je povezana s njihovom bioraspoloživošću. Sve veći broj djelatnih tvari niske topljivosti u vodi je usmjerio pažnju znanstvenih krugova na istraživanja vezana za povećanje topljivosti lijeka, a time i njegove bioraspoloživosti.

LRD HCl, djelatna tvar korištena u okviru ovog istraživanja, primjer je lijeka niske topljivosti u vodi. Klasificiran je kao lijek klase II prema BCS klasifikaciji (engl. *Biopharmaceutical Classification System*). Karakteriziraju ga velika permeabilnost ( $\log P = 5.6$ ) i niska topljivost (topljivost u vodi =  $0,165 \text{ mg/ml}$ ). Posljedica toga je niska biološka raspoloživost (9-19 %), koja se povećava ukoliko se primjenjuje s hranom.



**Slika 2.** Klasifikacija lijekova prema klasama Biofarmaceutskog klasifikacijskog sustava.

Posljedično, uloženi su mnogi naporu kako bi se povećala topljivost lijekova klase II u vodenim medijima u svrhu poboljšanja njihove bioraspoloživosti. Jedna od mogućnosti je priprava čvrste disperzije koja predstavlja koristan način dispergiranja lijekova na molekularnoj razini pomoću hidrofilnog nosača.<sup>2</sup>

### 2.4.3. Raspadljive tablete za usta (*Orally disintegrated tablets, ODT's*)

Raspadljiva tableta za usta definira se kao kruti dozirni oblik koji se rapidno raspada u usnoj šupljini bez primjene vode. Bolje su rješenje od uobičajenih krutih dozirnih oblika za usta kao što su kapsule i tablete budući da kapsule i tablete stvaraju probleme kod ljudi starije životne dobi, pacijenata koji su vezani za krevet, žrtava moždanih i srčanih udara, pacijenata koji boluju od poremećaja disfagije, fagofobije, pnigofobije te kod psihijatrijskih pacijenata. Postoji niz razloga zbog kojih pacijenti preferiraju korištenje ove vrste tableta, a neki od razloga su : lako rukovanje, lako gutanje, dobar osjećaj u ustima, brzi raspad, nije potrebna voda za raspad tablete te učinkovito maskiranje okusa tablete. Izvedba raspadljive tablete za usta uvelike ovisi o tehnologiji koja se koristi tijekom njihove proizvodnje. Idealna raspadljiva tableta za usta trebala bi zadovoljiti sljedeće kriterije :

- ne zahtijeva vodu za oralnu primjenu, ali se raspada i otapa u usnoj šupljini u roku od nekoliko sekundi
- dovoljno je čvrsta da izdrži krutost proizvodnog procesa i rukovanje nakon proizvodnje
- ugodnog okusa u ustima
- otporna na okolišne uvjete kao što su vlažnost i temperatura
- prilagodljiva i pogodna postojećim strojevima za preradu i pakiranje

Vrijeme dezintegracije raspadljivih tableta za usta općenito je manje od jedne minute. Osnovni pristupi razvijanju raspadljivih tableta za usta uključuju maksimiziranje porozne strukture matrice tablete, koji uključuje odgovarajuće sredstvo za raspadanje i upotrebu visoko vodotopivih pomoćnih tvari u formulaciji.

Za postizanje željenih karakteristika i brzog raspadanja, raspadljive tablete za usta uključuju sljedeće mehanizme :

- 1) Voda mora brzo ući u matricu tableta kako bi prouzročila brzo raspadanje i trenutačno otapanje tablete
- 2) Sjedinjavanje odgovarajućeg sredstva za raspadanje i visoko vodotopivih pomoćnih tvari u formulaciji tablete
- 3) Postoje mehanizmi kojima se tableta razgrađuje u manje čestice, a potom rezultira otopinom ili suspenzijom lijeka, to su: kapilarnost, kemijska reakcija, znatno bubrenje

Važni sastojci koji se koriste u formulaciji raspadljivih tableta za usta trebaju omogućiti brzo raspadanje lijeka, što rezultira bržim otapanjem. To uključuje farmakološki aktivnu tvar i pomoćne tvari. Najčešće prisutne pomoćne tvari u raspadljivim tabletama za usta su sredstvo za raspadanje (*disintegrant*), lubrikant (*lubricant*), zaslađivač (*sweeteners*), sredstvo za okus (*flavoring agents*). Idealne pomoćne tvari za raspadljive tablete za usta trebaju imati sljedeća svojstva:

- Raspršiti se i otopiti u ustima u nekoliko sekundi bez ostavljanja ostataka
- Maskirati neugodan okus lijeka i omogućiti bolji okus u ustima
- Omogućiti dovoljnu čvrstoću lijekovima i ostati relativno nepromijenjen promjenama vlage ili temperature.<sup>3-6</sup>

#### **2.4.4. Dizajn formulacije lijeka**

Priprava čvrstih dozirnih oblika za oralnu primjenu smatra se dizajnom partikulskih sustava. Pri tome praškasti sustav djelatne i pomoćne tvari nastoji se učiniti sustavom točno definiranih i ciljanih primjenskih svojstava. Dizajn formulacije lijeka podrazumijeva pripremu dozirnog oblika lijeka koji će svojim svojstvima u potpunosti zadovoljiti sljedeće kriterije :

- ciljani profil proizvoda
- kritične parametre kvalitete
- trgovinske i tržišne aspekte
- procjenu rizika
- ekološke i zdravstvene aspekte
- intelektualno vlasništvo

Uspješan dizajn formulacije lijeka iziskuje primjenu mnogih znanja, među ostalima i ona kemijsko inženjerske discipline. Apsorpcija djelatne tvari u organizmu nakon oralne primjene lijeka i njeno doziranje značajno ovise o otpuštanju djelatne tvari iz dozirnog oblika. Stoga, ispitivanje otpuštanja djelatne tvari prepoznato je kao neizostavan kontrolni mehanizam u razvoju lijekova i procjeni kvalitete farmaceutskih proizvoda. Kritični parametri kvalitete smatraju se ključnim primjenskim svojstvima formulacije proizvoda; za injekcije to je sterilnost, za transdermalne oblike to su svojstva adhezije, a za nazalne dozirne oblike to su aerodinamska svojstva. Kod oralnih dozirnih oblika kritični parametri kvalitete su čistoća proizvoda, tvrdoća, stabilnost i otpuštanje djelatne tvari. Formulacijom različitih dozirnih

oblika moguće je utjecati na otpuštanje lijeka i postići ciljani profil otpuštanja djelatne tvari. Priprema različitih formulacija lijeka podrazumijeva primjenu procesnih tehnologija granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem, oblaganje te tabletiranje.

## **2.5. Procesne tehnologije u pripravi raspadljivih tableta**

### **2.5.1. Procesna tehnologija granuliranja**

Granuliranje je kompleksan proces fizičke pretvorbe tvari u krajnje formulacije (konačni proizvod ili intermedijer) željenih svojstava (reologija, tvrdoća, topljivost, trošivost, mogućnost kompaktiranja, itd.) u kojem dolazi do okrupnjavanja jedinki primjenom vezivnog sredstva. Ulaznu struju materijala čine praškasta tvar i vezivo (u većini slučajeva), dok izlaznu struju čini kolektiv jedinki željenih svojstava (granulat) koji se sastoji od granula (G, L, S) i neokrupnjenog materijala.

Granuliranjem se mogu poboljšavati i kontrolirati mnoga svojstva partikulskog sustava: reologija, permeabilnost, poroznost, topivost, nasipna gustoća, atraktivnost, pogodnost pri rukovanju, itd. Uslijed toga što praškasti sustavi čine trećinu svih proizvoda kemijske procesne industrije, proces granuliranja svoju primjenu pronalazi u farmaceutskoj te prehrambenoj industriji, industriji detergenata, metalurgiji, proizvodnji mineralnih gnojiva u poljoprivredi, proizvodnji keramike te katalizatora. Procesna tehnologija granuliranja je vrlo zastupljena u farmaceutskoj domeni, a sam proces granuliranja nerijetko prethodi procesu tabletiranja u svrhu osiguravanja željene funkcionalnosti mješavine za tabletiranje.

Stohastičko (nasumično, nepravilno) kretanje partikulativne tvari osigurava međusobne sudare jedinki u procesnom prostoru i ono je neophodno za induciranje njihova rasta. Ukoliko su jedinke vrlo sitne (fini prašak) dodatak vezivnog sredstva nije potreban već će, radi izrazite kohezivnosti takvih prašaka, međusobni sudari jedinki rezultirati nastankom čvrstih premoštenja i, u konačnici, nastankom granula. U tom slučaju, procesna tehnologija se naziva suho granuliranje. No, u većini slučajeva čvrsta premoštenja među kolidirajućim jedinkama nemaju dostatnu razinu otpornosti degradacijama uslijed daljnjih sudara. Međučestična djelovanja je potrebno dodatno potaknuti dodatkom kapljevite vezivne tvari prilikom čega se stvaraju kapljevita premoštenja, najčešće pokretna. Tada je riječ o procesnoj tehnologiji mokrog granuliranja. Granuliranje s taljenjem je relativno nova procesna tehnologija za koju se u novije vrijeme iskazuje pojačan interes u farmaceutskim krugovima.<sup>9</sup> Uključuje upotrebu rastaljene vezivne tvari koja rezultira nastankom kapljevutih premoštenja



među česticama. Granule nastaju očvršćivanjem nastalih kapljevitih premoštenja hlađenjem procesnog prostora. U ovom radu korištena je isključivo tehnologija granuliranja s taljenjem.

Ovisno o načinu postizanja i održavanja stohastičkog kretanja čestica postoje: granuliranje u fluidiziranom sloju, granuliranje prevrtanjem te smično granuliranje. Granuliranje prevrtanjem može se odvijati u disku, bubnju ili konusu. Ukoliko je stohastičko kretanje čvrste tvari omogućeno njezinim prevrtanjem na kosom disku, bubnju ili konusu tada govorimo o granuliranju prevrtanjem. Prilikom smičnog granuliranja, stohastičko kretanje čvrste tvari omogućeno je vrtnjom rotirajućeg radnog elementa, miješala, unutar fiksne posude što zajedno nazivamo miješalicom. Prilikom svake procesne tehnike granuliranja dodavanjem vezivne formulacije utječe se na postizanje pogodnih uvjeta za razvoj željenih događaja na mikro-, mezo- i makrorazini koji posljedično pogoduju mehanističkoj slici fenomena, a time i na konačan produkt željenih svojstava, tzv. dizajnirani sustav jedinki. U ovom radu korištena je fluidizacija pri ostvarivanju željenog stohastičkog kretanja tvari.

Stohastičko kretanje čestica u procesnom prostoru, neophodno za poticanje mehanizama rasta jedinki, ostvareno je strujom komprimiranog zraka. Granulati dobiveni granuliranjem u fluidiziranom sloju mogu sadržavati porozne granule (iz čvrstog supstrata) ili čvrste slojevite granule (iz tekućeg supstrata). U većini slučajeva prevladavaju čvrste slojevite granule.

Tri su osnovna načina dodavanja vezivne tvari u procesni prostor granulatora s fluidiziranim slojem: direktno ulijevanje veziva u masu čvrstog (rijetko korištena tehnika), raspršivanje vezivne formulacije te dodatak veziva u čvrstom obliku. Raspršivanje veziva se vrši primjenom dvofluidnih raspršivača. Ovisno o lokaciji raspršivača, vezivna tvar se u procesni prostor može raspršivati odozgo ili odozdo. Posljedično, moguća je primjena granuliranja s gornjim, odnosno donjim raspršivanjem. Dodatno postoji i Wursterova konfiguracija granulatora s fluidiziranim slojem.

### 2.5.1.1. Granuliranje u fluidiziranom sloju

Četrdesetih godina prošlog stoljeća fluidizacija se počela primjenjivati kao proces kontaktiranja u katalitičkom krekiranju nafte (FCC), a potom započinje i njezina primjena u metalurškim procesima za sušenje i kalciniranje. Danas je fluidizacija neizostavna u procesima granuliranja tvari, a primjenjuje se i u procesima polimerizacije. Prednosti i nedostaci granuliranja u fluidiziranom sloju prikazani su u tablici 2.

**Tablica 2.** Prednosti i nedostaci granuliranja u fluidiziranom sloju.

<b>PREDNOSTI</b>	<b>NEDOSTATCI</b>
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 1mm) iz čvrstog supstrata	Nemogućnost uzgibavanja finih, kohezivnih prašaka
Mogu se dobiti čvrste, slojevite granule sa uskom raspodjelom veličina čestica iz tekućeg supstrata	
Jako dobar prijenos tvari i topline	
Visok stupanj učestalosti nasumičnih sudara među jedinkama (poticanje mehanizama rasta).	

### 2.5.1.2. Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem

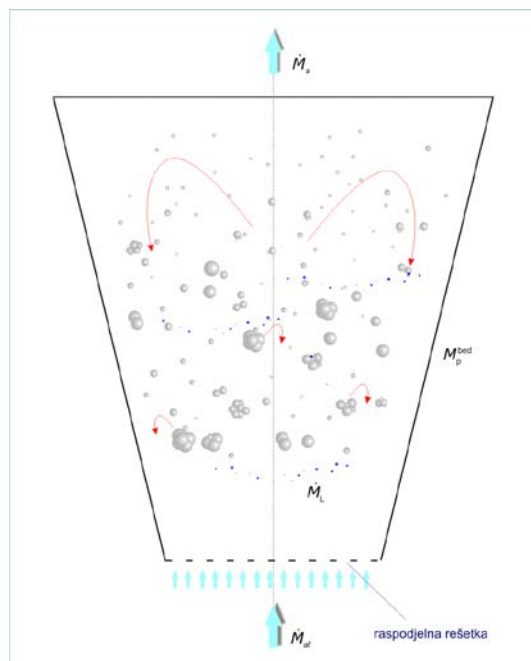
U ovom radu upotrijebljena je tehnika granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem. Naglasak je stavljen na dobivanje granula željenih svojstava koje će se dalje primjenjivati u procesu tabletiranja.

Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem (engl. *Fluidized Bed Melt Granulation*) je tehnika u kojoj se jedinice aglomeriraju upotrebom veziva čije je talište na relativno niskim temperaturama (50-80 °C), a provodi se na dva načina.<sup>9</sup>

Prvi način je raspršivanje rastaljenog veziva na fluidizirane čvrste čestice, tzv. *spray-on* tehnika. Drugi način izvedbe je onaj kod kojeg se vezivo u čvrstoj formi (kontinuirana faza) i tvar koja se nastoji okrupniti (disperzna faza) dodaju u procesni prostor, zajedno fluidiziraju u struji zraka i zagrijavaju iznad temperature tališta korištenog veziva (tzv. *in-situ* tehnika). U okviru ovog istraživanja korištena je *in – situ* tehnika.<sup>7,8</sup>

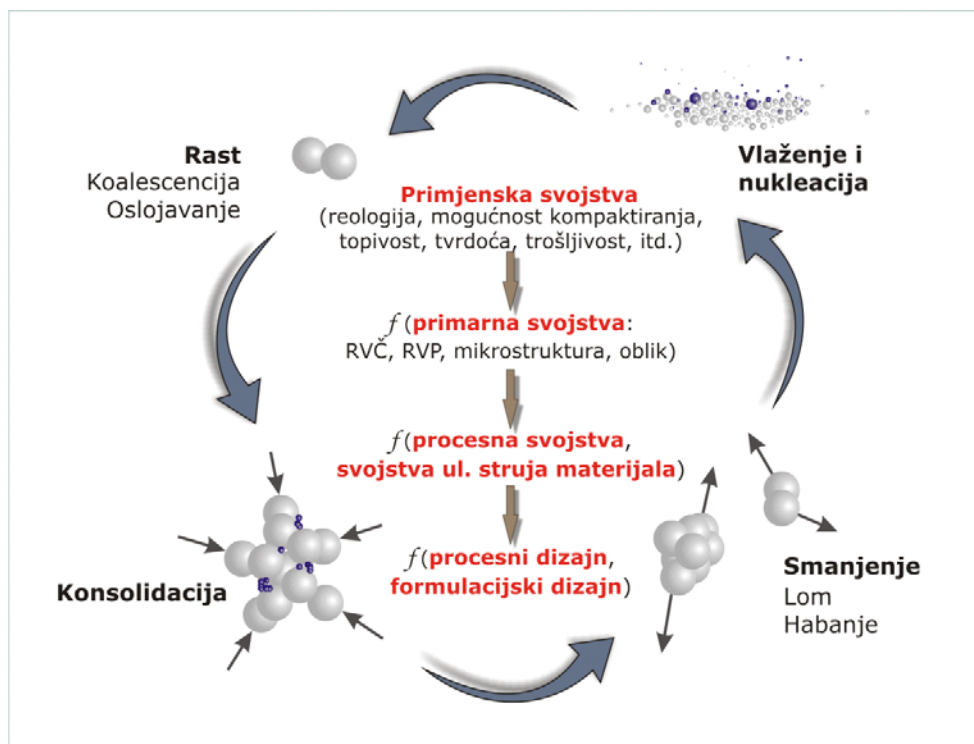
U oba slučaja rastaljena tvar djeluje kao tekuće vezivo, a granule nastaju očvršćivanjem rastaljenog veziva koje hlađenjem prelazi iz kapljevito u čvrsti oblik. Bolja kontrola procesa se ostvaruje provođenjem *in-situ* tehnike granuliranja. Posljednjih je godina povećan interes za granuliranje s taljenjem zbog brojnih prednosti ove tehnike u odnosu na mokro granuliranje raspršivanjem. Granuliranje s taljenjem ne zahtijeva primjenu organskih ni vodenih otapala.<sup>9</sup> Nekorištenje organskih otapala eliminira mogućnost zaostajanja određene količine otapala u konačnom proizvodu, a posljedično i potrebu za njihovim sakupljanjem i recikliranjem što je značajno s aspekta zaštite okoliša.<sup>10</sup> Također, odsustvo vode u ovom procesu rezultira eliminacijom vlaženja i sušenja što čini proces vremenski kraćim i energetski povoljnijim u odnosu na mokro granuliranje s raspršivanjem. Glavni nedostatak granuliranja s taljenjem je nužnost postizanja visokih temperatura unutar procesnog prostora koje mogu uzrokovati degradaciju i/ili oksidativnu nestabilnost čestica, naročito termolabilnih lijekova.<sup>9</sup>

Ovaj tip granuliranja je naročito prikladan za okrupnjavanje lijekova i pomoćnih tvari farmaceutske industrije nestabilnih u otopinama te pripravu granula koje se koriste u formulacijama s kontroliranom brzinom otpuštanja ili pojačanom brzinom otpuštanja djelatne tvari. Primjeri hidrofilnih veziva koja se koriste u pripravi dozirnih oblika s pojačanim otpuštanjem uključuju polietilen glikole i poloksamere dok se hidrofobna veziva kao što su voskovi, masne kiseline, viši (dugolančani) alkoholi i gliceridi mogu koristiti za formulacije s dugoročnim otpuštanjem.



**Slika 3.** Prikaz procesnog prostora u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem.

### 2.5.1.3. Mehanistički opis procesa granuliranja s taljenjem



**Slika 4.** Fizička slika procesa mokrog granuliranja, mehanizmi (potprocesni) koji upravljaju i usmjeravaju proces mokrog granuliranja.<sup>11</sup>

Fizička slika procesa granuliranja izrazito je kompleksna i sastoji se od sedam mehanizama koji se istovremeno odvijaju i nadopunjuju.<sup>11,12</sup> Razvoj pojedinog mehanizma, njihova istodobnost i nadopunjenost posljedica je kontinuiranosti, nasumičnosti i mnogobrojnosti sudara jedinki u procesnom prostoru. Svaka faza procesa granuliranja utječe na svojstva dobivenih granula, njihovu poroznost, čvrstoću, raspodjelu veličina čestica itd.

U samom početku procesa granuliranja prevladavaju mehanizmi vlaženja i naknadne nukleacije. Vlaženje jedinki predstavlja kapilarnu penetraciju kapljica vezivne komponente u masu čvrstih čestica ili depoziciju istih na njihovoj površini. 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 (RVC), nepoželjnog svojstva granuliranog materijala. Na nukleaciju utječu karakteristike praškastog materijala i vezivnog sredstva, temperatura, broj nasumičnih sudara itd.<sup>11</sup>

U isto vrijeme je moguće odvijanje mehanizma konsolidacije pri kojem sudar primarnih jedinki može dovesti do istiskivanja kapljevitih faza 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 jedinice 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 jedinice, 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 jedinice 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.

Tijek granuliranja ovisit će o mehanizmima koji se odvijaju u procesnom prostoru, odnosno o tome koji će prevladati. Izborom makroskopskih svojstava utječe se na mikrorazinu procesa, a time i na stupanj doprinosa pojedinog mehanizma u ukupnom procesu granuliranja. Uvjeti u pojedinim dijelovima procesne jedinice posljedica su odabira makroskopskih svojstava pri kojima se vodi proces granuliranja. Stoga, na fizičku sliku procesa granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem, a time i na odabrano svojstvo kolektiva jedinki utječu brojni faktori, makroskopska svojstva sustava.<sup>13-15</sup>

#### **2.5.1.4. Granuliranje - neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta**

Tabletiranje je, poput granuliranja, proces okrupnjavanja u čijim se okrupnjenim matricama (tabletama) još uvijek razabiru izvorne jedinice. Okrupnjavanje jedinki ostvareno je primjenom vanjske sile u manje ili više zatvorenim kalupima, za razliku od granuliranja gdje je ono rezultat stohastičkog kretanja čestica.<sup>16</sup>

Pomoćna tvar u svom inicijalnom, praškastom obliku nije prikladna za tabletiranje budući će rezultirati tabletama loših primjenskih svojstava (mala tvrdoća, velika rastrošljivost, neujednačenost sadržaja aktivne tvari i dr.). Kompatibilnost sastojaka tablete u veličini, gustoći, tecivosti, sadržaju vlage i kompresivnosti je od izrazitog značaja za tabletiranje jer u protivnom dovodi do neželjenog efekta, segregacije aktivne tvari. Granuliranjem se postiže tražena funkcionalnost mješavine za tabletiranje: dobra reološka svojstva, izvrsna kompresivnost, jednolika raspodjela aktivne tvari u matricama tableta te kontrolirano otpuštanje aktivne tvari. Prema tome, rad na procesnoj jedinici tabletiranja znatno je olakšan, dobivaju se tablete željenih svojstava te je smanjena mogućnost pojave neželjenih defekata tableta, laminacije i tzv. *cappinga*.

Procesni slijed koji osigurava dobivanje mješavine za tabletiranje željenih svojstava uključuje prethodno umješavanje aktivne tvari u masu pomoćnih tvari te naknadno granuliranje pripremljene mješavine primjenom odgovarajuće vezivne tvari. Isto tako, mnogi postupci pripreme mješavine za tabletiranje slijede procesne korake inicijalnog granuliranja pomoćne tvari u najvećem omjeru (punilo) te naknadnog miješanja iste s ostalim sastojcima, aktivnom i pomoćnim tvarima.<sup>16</sup>

## 2.5.2. Procesna tehnologija oblaganja

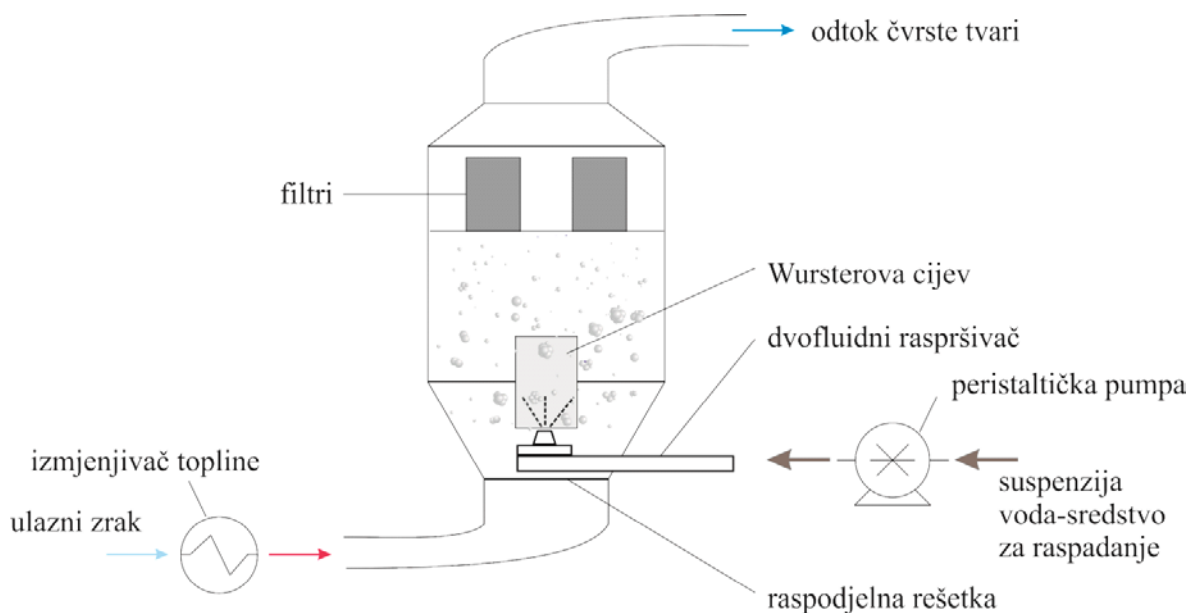
Oblaganje je proces koji se primjenjuje u raznim granama industrije, naročito u farmaceutskoj industriji za kontrolu otpuštanja djelatne tvari. To je ponovljeno izlaganje čestica kapljicama koje sadrže sredstvo za oblaganje i otapalo, svakim prolaskom čestica kroz zonu oblaganja na njihovu površinu nanosi se određena količina sredstva za oblaganje. Količina obloge koja se zadrži na površini ovisi o uvjetima unutar samog procesnog prostora. Brojni su razlozi za primjenu oblaganja u farmaceutskoj industriji, mogu se podijeliti u tri osnovne grupe:

- Terapijski:
  1. kontrola otpuštanja djelatne tvari,
  2. poboljšanje učinkovitosti,
  3. smanjenje iritacije želuca,
  4. lakše gutanje tableta.
  
- Tehnološki:
  1. poboljšanje stabilnosti lijeka,
  2. otpornosti na vlagu,
  3. umanjeње neželjene prašine,
  4. produljenje vijeka trajanja.
  
- Marketinški:
  1. doprinosi vizualnom identitetu tablete,
  2. maskiranje lošeg okusa.

U novije vrijeme za provedbu oblaganja razvijeni su uređaji s fluidiziranim slojem, u kojima se otopina za oblaganje nanosi na čestice tablete (granule) tijekom njihove fluidizacije u struji zraka. Prednost oblaganja u fluidiziranom sloju jest ujednačeni sloj te dobra kontrola kvalitete filma odabirom pogodnih procesnih uvjeta i načina raspršivanja otopine za oblaganje. Veličina tableta predstavlja ograničavajući faktor ove tehnologije. Tablete ne smiju biti prevelike jer nije moguće postići njihovu fluidizaciju, te minimalna tvrdoća oblaganih tableta je 20 N, zbog toga je često primjenjivano oblaganje granula. Razvoj tehnologija oblaganja u fluidiziranom sloju doprinijelo je poboljšanju mnogih procesa, naročito tehnologijama oblaganja u procesnom prostoru s unutarnjim raspršivanjem.<sup>17</sup>

1. Oblaganje s gornjim raspršivanjem (*top spray*) – oblaganje se odvija u granulatorima gdje je raspršivač smješten na vrhu komore za oblaganje. Ova metoda ima malu učinkovitost, zbog neujednačenosti oblaganja, mali dio čestica uspijeva stupiti u kontakt sa sredstvom za oblaganje tijekom prolaska kroz fluidizirani sloj. Učinkovitost se može povećati promjenom procesnih uvjeta (tlak zraka za raspršivanje, dinamika doziranja otopine za oblaganje). Sustav čestica odnosno granula pokreće se u stohastičko kretanje strujom ulaznog zraka. Dvofluidni raspršivač formira kolektiv kapljica raspršivanjem otopine za oblaganje i usmjerava je na pokrenut sloj čvrstoga. Obložene čestice putuju kroz zonu oblaganja u ekspanzijsku komoru nakon čega se vraćaju u fluidizacijski dio komore i dalje kruže kroz proces.
2. Oblaganje s donjim raspršivanjem (*bottom spray*) – povećava učestalost sudara između čestica i kapljica, što rezultira većom učinkovitost i polaganijim sušenjem. Čestice tijekom procesa kruže u zoni oblaganja, te je ovim načinom doziranja omogućeno lakše postizanje željene fizičke slike promatranog fenomena. Udaljenost koju kapljice prolaze na putu do čestica za oblaganje je relativno kratka, te je na taj način eliminirano isparavanje otapala. Nedostatak ove metode je neujednačenost debljine nastalog filma. Ovakav način oblaganja u fluidiziranom sloju naročito je učinkovit za veće čestice.
3. Oblaganje u fluidiziranom sloju Wurster tehnologijom – uređaj je pogodan za ravnomjerno oblaganje čestica. Razlikuje se od prethodno opisanih metoda po tome što čestice se više ne kreću ravnomjerno, nego prate određenu putanju. Time je osiguran povoljniji odnos između vremena oblaganja i vremena sušenja čestica. Wursterova cijev dizajnirana je na način da su čestice prisiljene pratiti određenu eliptičnu putanju, to se omogućuje raspodjelnom rešetkom na dnu procesnog prostora i Wursterove cijevi u središtu (slika 5.).



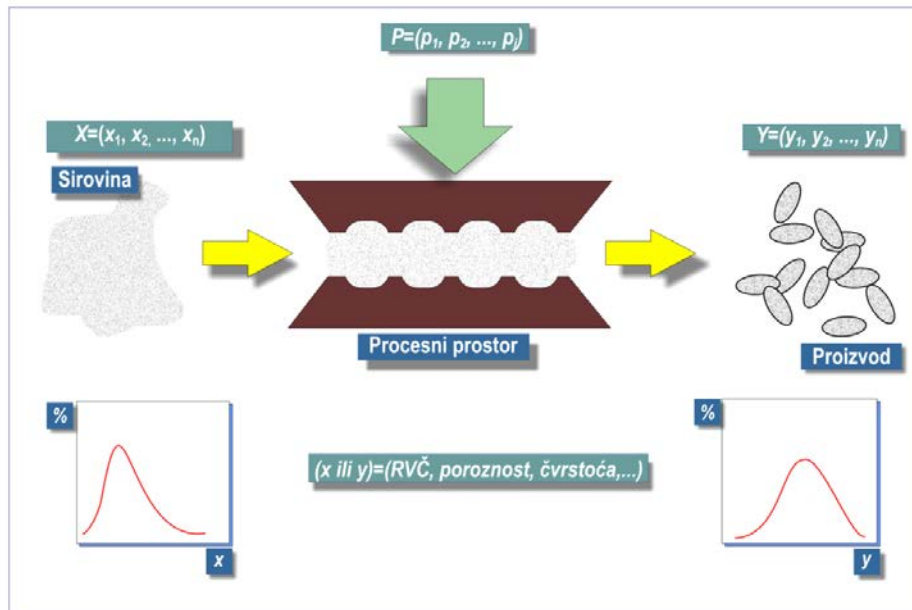


**Slika 5.** Shematski prikaz procesne jedinice za oblaganje u fluidiziranom sloju Wursterovom tehnologijom.

Unutrašnjost uređaja može se podijeliti na četiri dijela: zona uvlačenja (čestice dolaze u kontakt s otopinom za oblaganje), zona unutar cilindra (proces sušenja), kružna zona (tablete padaju prema dnu komore pod utjecajem gravitacije) i tampon zona (čestice se postupno, skokovito kreću prema zoni uvlačenja).<sup>17, 18</sup> Veličina otvora raspodjelne rešetke je veća u središtu nego na rubu što omogućuje eliptičnu putanju čestica. Tablete u zoni velike brzine se kreću do vrha Wursterove cijevi nakon čega padaju u zonu manje brzine, pod utjecajem gravitacije padaju na dno, te se ciklus ponavlja. Raspršivač kroz koji se raspršuje otopina za oblaganje nalazi se na dnu zone visoke brzine. Recirkulirajuće kretanje čestica se ponavlja sve dok nije zadovoljen stupanj obloženosti čestica. Vrijeme potrebno da bi čestice ostvarile jedan prolaz kroz sve zone podešava se mijenjanjem udaljenosti Wursterove cijevi od raspodjelne rešetke. Primjenjuje se pri oblaganju partikulskog sustava čestica i peleta veličina od 100  $\mu\text{m}$  do 1 mm.<sup>19</sup>

### 2.5.3. Procesna tehnologija tabletiranja

Procesnom tehnologijom tabletiranja (slika 6.) nastaju okrupnjene matrice tablete. Matricu tablete (slika 7.) čine aktivna (djelatna) tvar i pomoćne tvari. Tabletiranje je metoda okrupnjavanja čije je karakteristično svojstvo primjena vanjskih sila odnosno opterećenja mješavine u ograničenom prostoru, kalupu. Za ovu metodu karakteristično je mehaničko spajanje, odnosno mehanizam vezivanja aglomerata.



Slika 6. Shematski prikaz procesne tehnologije tabletiranja



Slika 7. Fotografija matrica tableta različitih oblika.

### 3. METODIKA

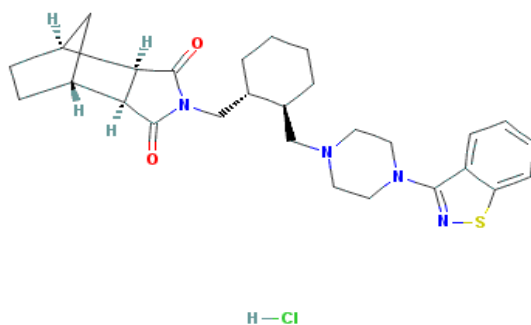
#### 3.1. Ispitivani sustav, ulazni i izlazni procesni tokovi

Ulazni procesni tok u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem su zrak, sredstvo za fluidizaciju i medij za grijanje ili hlađenje, te razmatrani disperzni sustav kojeg čine dvije disperzne faze (praškasti sustav koji se nastoji okrupniti i djelatna tvar koja se nastoji ugraditi u granule), te kontinuirana faza, odnosno vezivo.

Izlazni procesni tok u primijenjenoj tehnologiji granuliranja jest kolektiv jedinica u čijoj populaciji su prisutne neokrupnjene jedinice, inicijalni praškasti sustav i svojom najvećom zastupljenošću granule. Nastalu granulu čine kompleksna matrica čvrste tvari (djelatne i pomoćne tvari), kapljevite faze (veziva) te plinske faze (zrak zaostao u međuprostorima granule).<sup>20</sup>

##### 3.1.1. Djelatna tvar - Lurasidon hidroklorid

Lurasidon hidroklorid (LRD HCl) pripada skupini antipsihotičkih sredstava. To su lijekovi koji djeluju na receptore dopamina smanjujući njihovu razinu u živčanom sustavu. Primjenjuje se u liječenju shizofrenije i bipolarnih poremećaja. Molekulska formula lurasidon HCl je  $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$  (slika 8.). LRD HCl je bijeli do prljavobijeli prašak. Točka taljenja mu je na 198- 205°C. Skladišti se u suhom obliku pri 4°C. Pripada drugoj grupi BSC klasifikacije. Karakteriziraju ga velika permeabilnost ( $\log P = 5,6$ ) i niska topljivost (topljivost u vodi = 0.165 mg/ml). Posljedica toga je niska biološka raspoloživost (9-19 %), koja se povećava ukoliko se primjenjuje s hranom. Dostiže vršnu serumsku koncentraciju za otprilike 1-3 sata, a vrijeme polueliminacije mu je 20-40 sati.<sup>21-24</sup>



Slika 8. Strukturni prikaz LRD HCl.

### 3.1.2. Vezivo – polietilen glikol

Polietilen glikol (PEG) 4000, primijenjen je kao kontinuirana faza. Inicijalno je zaprimljen u obliku pločica te ga je prije izvođenja procesa granuliranja bilo potrebno usitniti na željeni raspon veličina. U ispitivanjima je korištena ona granulacija polietilen glikola koja se pokazala najboljom, odnosno ona koja je rezultirala najboljim granulatom.

PEG je kruti polimerni materijal topiv u hidrofilnim otapalima, a primjenjuje se kao pomoćna tvar u mnogim farmaceutskim proizvodima. Također se koristi u tekstilnoj, metaloprerađivačkoj, drvnoj, keramičkoj te brojnim drugim industrijama. Osigurava povezivanje finih čestica ljekovitih tvari i sredstava za dopunjavanje u veće aglomerate (granule). Također, povećava mogućnost kohezije čestica i poboljšava osobine protjecanja i kompresibilnosti.<sup>20</sup>

### 3.1.3. Pomoćne tvari

U radu su kao disperzne faze korištene mikrokristalna celuloza te laktoza monohidrat. Mikrokristalna celuloza je polisaharid koji se sastoji od molekula glukoze povezanih glikozidnom vezom. Dobiva se iz pulpe drveta, a primjenjuje se kao punilo, emulgator te tvar koja sprječava zgrudnjavanje. Zaprimljena mikrokristalna celuloza je nekohezivan prašak, a prema Geldartovoj klasifikaciji prašaka pripadnik je skupine B. Time, ovu pomoćnu tvar moguće je dovesti u stanje stohastičke uzmiještanosti njezinom fluidizacijom što je temeljni uvjet održivosti mehanizama rasta u ukupnom procesu granuliranja.

Laktoza monohidrat je kemijski inertna tvar koja se u farmaceutskoj industriji koristi u mnogim ljekovitim formulacijama s ulogom osiguravanja voluminoznosti matrica tableta. Uklapa se u farmaceutski oblik kako bi se omogućilo njegovo oblikovanje, da bi se zaštitila djelatna tvar i povećala njezina postojanost, te osigurala željena bioraspoloživost lijeka. Ovakav disperzni praškasti sustav nastoji se okrupniti granuliranjem u fluidiziranom sloju primjenom *in-situ* tehnike taljenja.<sup>20,25</sup>

Manitol je nehigroskopni, bijeli ili bezbojni kristalni prah. Šećerni je alkohol te je kao takav prirodno sredstvo za zaslađivanje, sredstvo protiv zgrudnjavanja, te punilo u pripravcima. Svoju primjenu nalazi u prehrambenoj i farmaceutskoj industriji. Gotovo je duplo manje slatkoće od saharoze i ne povisuje razinu glukoze u krvi.<sup>26</sup>

Natrij kroskarmeloza je prašak bijele do prljavobijele boje. Korištena je kao sredstvo za raspadanje jer olakšava dezintegraciju tableta u dodiru s vodom. Higroskopna je, netopljiva u vodi, ali brzo nabubri u dodiru s vodom, 4-8 puta u odnosu na početni volumen, što pospješuje raspadanje tablete i ubrzano oslobađanje lijeka.<sup>27</sup>

## 3.2. Provedba procesa

### 3.2.1. Provedba procesa granuliranja

Proces granuliranja u fluidiziranom sloju proveden je u granulatoru konusnog oblika (slika 9.) s prozorom izrađenim od pleksiglasa pomoću kojeg je omogućeno vizualno praćenje fluidizacije, kao i samog procesa okrupnjavanja čvrste tvari. Filtar koji onemogućava odlazak sitnih čestica van procesnog prostora nalazi se u gornjem dijelu konusa dok se u donjem dijelu nalazi raspodjelna rešetka koja zadržava sloj čvrstog i omogućuje ulaz zraka koji se upuhuje preko kompresora. Ovaj tip granulatora podržava izvođenje mokrog granuliranja s gornjim raspršivanjem veziva i donjim raspršivanjem veziva, kao i korištenje Wursterove cijevi. Eksperimenti provedeni u okviru ovog istraživanja nisu zahtijevali korištenje dvofluidnog raspršivača budući je primijenjena procesna tehnologija granuliranja s taljenjem *in-situ* tehnikom, odnosno vezivna tvar u čvrstom obliku (PEG 4000) i tvari koje se nastoje okrupniti su direktno dodane u procesni prostor. Temperaturno osjetilo je korišteno za praćenje temperature unutar procesnog prostora.

U prvoj fazi unosi se kompletna masa praškaste djelatne i pomoćne tvari u granulator te se potiče stohastičko kretanje pri protoku koji odgovara dobroj fluidizaciji. Zagrijavanjem mase čvrstoga na temperaturu faznog prijelaza veziva omogućuje se nastajanje kapljevutih premoštenja. Zatim slijedi hlađenje sustava na temperaturu faznog prijelaza veziva iz kapljevitog u čvrsto čime dolazi do očvršćivanja kapljevutih premoštenja veziva, odnosno nastajanja granula.



**Slika 9.** Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, Savezna Republika Njemačka).

**Tablica 3.** Procesni uvjeti granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem.

<b>MAKROSKOPSKO SVOJSTVO</b>	<b>VRIJEDNOST</b>	<b>JEDINICA</b>
Volumni protok sredstva za fluidizaciju	$3 \times 10^{-2}$	$(\text{m}^3 \text{s}^{-1})$
Temperatura ulaznog zraka	90	$(^{\circ}\text{C})$
Veličina čestica vezivne tvari	90-125	$(\mu\text{m})$

### 3.2.2. Provedba procesa oblaganja

Proces oblaganja dobivenih granula proveden je u već spomenutom granulatoru primjenom dvofluidnog raspršivača za raspršivanje otopine za oblaganje. Prvo se nastojalo obložiti granule u geometriji Wursterove cijevi i to je provedeno pri različitim procesnim uvjetima. Oblaganje nije bilo uspješno, stoga je odlučeno granule oblagati samo u geometriji donjeg raspršivanja, što se pokazalo dobrim te su dobivene uspješno obložene granule. Kao sredstvo za oblaganje korištena je vodena otopina natrijeve kroskarmeloze. Procesnim uvjetima omogućilo se isparavanje otapala, bez pojave taljenja vezivne tvari. Širina mlaza dvofluidnog raspršivača iznosila je 2 puna okretaja. Protok zraka za fluidizaciju bio je  $4 \times 10^{-2} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$ , pri tlaku 1 bar i temperaturi 51 °C. Sredstvo za oblaganje dozirano je pri minimalnom protoku svakih 15 sekundi, a između svakog doziranja provedeno je sušenje 30 sekundi. Otopini je dodana boja kako bi se ukazalo na uspješnost granuliranja, intenzitet obojenja varira s obzirom na veličinu granula, što i jest nedostatak ove metode (neujednačenost u debljini obloženog filma). Najintenzivnije obojenje daju granule veće veličine.

### 3.2.3. Provedba procesa tabletiranja

Proces tabletiranja proveden je pomoću tabletirke TDP-5T, Zhejiang Wisely Machinery Co. Ltd, prikazane na slici 10. Tabletirka pripada u skupinu ekscentričnih tabletirki te sadrži jedan par klipova za izradu tablete. Osnovne karakteristike uređaja su prikazane u tablici 4. Za tabletiranje korištena je okrugla matrica.



**Slika 10.** Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co., Kina).

**Tablica 4.** Osnovne karakteristike tabletirke TDP-5T.

Maksimalan pritisak, kN	50
Maksimalan promjer tablete, mm	20
Maksimalna dubina punjenja, mm	18
Kapacitet, tableta/h	4500
Snaga motora, kW	0,75
Masa, kg	120



### 3.3. Karakterizacija procesnih tokova

#### 3.3.1. Metode ispitivanja

##### 3.3.1.1. Razlikovna pretražna kalorimetrija

Razlikovna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC) je toplinska metoda kojom se određuje temperatura i toplinski tokovi vezani uz fazne prijelaze u materijalima. Mjerenja daju kvalitativne i kvantitativne podatke o fizikalnim i kemijskim procesima koji uključuju endotermne ili egzotermne efekte ili promjenu toplinskog kapaciteta.

Provođenjem kalorimetrijskih mjerenja određuje se količina topline oslobođena reakcijom. Izvagani i referentni uzorak podvrgavaju se kontroliranom programu temperature te se mjeri diferencijalna toplina potrebna za održavanje uzorka i referentnog uzorka pri istoj temperaturi. Signal koji je proporcionalan razlici između dovoda topline ispitivanom i referentnom uzorku se registriira i stavlja u odnos prema temperaturi i vremenu (DSC termogram). Ova metoda primjenjuje se za određivanje karakterističnih temperatura (taljenja, kristalizacije, staklastog prijelaza), entalpije, oksidacijske stabilnosti, specifični toplinski kapacitet, itd. Koristi se za tekućine, praškaste tvari, plastike, gume, staklo, keramiku, kompozite i dr.

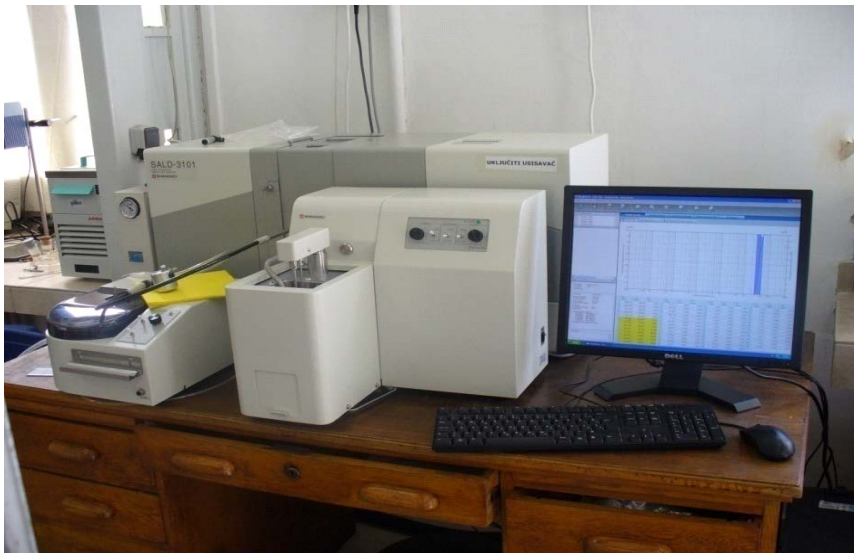
Kao rezultat dobiveni su DSC temperaturni profili iz kojih se dobiva uvid u temperature karakterističkih faznih prijelaza čvrsto-kapljevito i kapljevito-čvrsto potrebne za odabir pogodnih procesnih uvjeta, odnosno temperature unutar procesnog prostora.



**Slika 11.** Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra (Zavod za inženjerstvo površina polimernih materijala, FKIT).

### 3.3.1.1. Metoda laserske difrakcije

Pri određivanju raspodjela veličina čestica korišten je uređaj koji radi na principu difrakcije svjetlosti (slika 12.). Kao izvor zračenja koristi se He-Ne laser koji daje monokromatsko svjetlo dajući tzv. analizatorsku zraku. Jedinka u sudaru sa svjetlosnom zrakom formira određeni obrazac raspršenja svjetlosti koji se sustavom leća fokusira na detektor. Obrazac raspršenja karakteristika je svake jedinice jer znatno ovisi o njezinu promjeru. Analiza snimljenih obrazaca aproksimativnim funkcijama raspršenja ("Mie Scattering", "Rayleigh Scattering" i "Fraunhofer Diffraction" modeli) omogućuje procjenu ekvivalentnog promjera raspršenja. Rezultat analize je volumna raspodjela veličina čestica.



**Slika 12.** Fotografija uređaja za određivanje raspodjele veličina čestica metodom laserske difrakcije SALD-3101 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

Mjerenja se mogu provoditi u suhim i mokrim uvjetima, a u ovom istraživanju su provedena pri suhim uvjetima. Volumna raspodjela veličina čestica iskazana je diferencijalnom funkcijom raspodjele,  $dQ_3(x)$  i karakterističnim promjerima populacije jedinice: medijanom raspodjele, najučestalijom veličinom u populaciji, te Sauterovim srednjim promjerom,  $x_{3,2}$ .

### 3.3.1.3. Metoda nasipnog kuta

Karakterizacija ulazne i izlazne struje materijala podrazumijeva i određivanje tecivosti čvrste tvari metodom mjerenja kuta mirovanja (nasipnog kuta). Praškasta tvar puštena je kroz lijevak za određivanje kuta mirovanja (slika 13.) te je okomito fotografiran formirani stožac. Dobivenom stošcu određen je kut nagiba, odnosno kut mirovanja obradom fotografije primjenom *KLONK Image Measurement* softverskog paketa. Slika se obrađuje tako da se u omjer stave visina stošca i polumjer osnovice stošca, što rezultira vrijednosti kuta mirovanja za promatrani prašak.



**Slika 13.** Fotografija lijevka za određivanje nasipnog kuta.

Pripadajuća tecivost čvrstog prema detektiranom nasipnog kuta određena je temeljem američke Pharmacopeije\*. Nasipni kutovi i pripadajuće tecivosti čvrste tvari iskazani su u tablici 5.

**Tablica 5.** Nasipni kutovi i pripadajuće tecivosti čvrstog.

<b>TECIVOST ČVRSTE TVARI</b>	<b>NASIPNI KUT (°)</b>
Izvrсна	25 – 30
Dobra	31 – 35
Prosječna	36 – 40
Osrednja	41 – 45
Loša	45 – 55
Vrlo loša	56 – 65
Izrazito loša	> 66

#### **3.3.1.4. Metoda ispitivanja tvrdoće**

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. Uređaj za mjerenje tvrdoće se sastoji od rotirajućeg diska koji je podijeljen u odjeljke. Mjerenje se provodi na 10 tableta. Tableta se stavlja u ležište između dva dijela uređaja i mjeri se sila potrebna da ju slomi. Tableta se uvijek isto orijentira na ležište. Nakon mjerenja se izračuna prosječna vrijednost sila potrebnih za lomljenje, a izražava se u njutnima (N). Ispitivanja su provedena u tvrtci Dechra Pharmaceuticals. Uređaj za mjerenje tvrdoće prikazan je na slika 14.<sup>28</sup>



**Slika 14.** Fotografija uređaja za mjerenje tvrdoće tableta

### **3.3.1.5. Metoda ispitivanja raspadljivosti tableta**

Ispitivanje raspadljivosti pokazuje da li se tablete potpuno raspadaju 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 Ph. Eur. 2.9.1. Uređaj za raspadljivost se sastoji od posudice sa 6 košarica visine  $149 \pm 11$  mm i unutarnjeg promjera  $106 \pm 9$  mm u kojima je tekućina za otapanje. Košarica se sastoji od 6 otvorenih kiveta, svaka je duga  $77,5 \pm 2,5$  mm, unutarnjeg promjera  $21,85 \pm 1,15$  mm i stijenke debljine  $1,9 \pm 0,9$  mm. Tekućina se grije na temperaturu između 37 i 39 °C koja odgovara temperaturi tijela. Tableta se u posudi s tekućinom podiže i spušta pomoću mreže kroz udaljenost  $55 \pm 2$  mm pri konstantnoj brzini, 29 – 32 ciklusa u minuti (1 ciklus = 1 dizanje i spuštanje). Tekućina zauzima takav volumen da najviši udar žičane mreže ostane najmanje 15 mm ispod površine tekućine i spušta do ne manje od 25 mm od dna posude pri donjem udaru. Ni u jednom trenutku vrh košare ne smije ostati potopljen. Košara se kreće vertikalno duž svoje osi. Ispitivanje je provedeno sa 6 tableta istovremeno. Tablete se stavljaju u kivete košarice napunjene odgovarajućom tekućinom (destilirana voda ili 0,1 M HCl) temperature  $37 \pm 2$  °C. Košarica se kreće vertikalno duž osi, uranjajući i izranjajući iz tekućine za otapanje. Proces se zaustavlja kada je svih 6 tableta otopljeno 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. Ispitivanje je provedeno na uređaju Erweka ZT 322 prikazanog na slici 15.<sup>29</sup>



**Slika 15.** Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta ZT 322 (Erweka GmbH, Langen, Savezna Republika Njemačka)

### 3.3.1.6. Spektrofotometrijska metoda

Sadržaj djelatne tvari po veličinskim razredima određen je primjenom spektrofotometra. LRD HCl, djelatna tvar korištena u okviru ovog istraživanja daje svoj specifični pik na 229,8 nm. Temeljna standardna otopina LRD HCl priprema se točnim vaganjem određene mase (10 mg) na analitičkoj vagi te otapanjem odvaga u određenom volumenu deionizirane vode. Daljnjim razrjeđivanjem pripremaju se ostale radne standardne otopine koncentracija 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 i 50 mg/L. Spomenute standardne otopine su se koristile radi određivanja umjernog pravca na osnovu kojeg je u uzorcima tableta određena masa LRD HCl-a. Prije početka mjerenja potrebno je podesiti valnu duljinu uređaja koja odgovara maksimumu apsorpcije LRD 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 deionizirana voda, a u drugu se ulije uzorak. Mjerenje se započinje sa standardnim otopinama LRD HCl-a koje se izmjenjuju redom od najmanje prema najvećoj nakon čega se u kivetu stavljaju redom uzorci dobiveni otapanjem tablete u 100 ml deionizirane vode. Tablete

su prije otapanja usitnjene u tarioniku. Prije ispitivanja, otopine su filtrirane. Osim uzoraka, na snimanje se stavlja i slijepi uzorak koji sadrži sve ostale komponente tablete osim LRD HCl-a. Kiveta se između pojedinih uzoraka mora ispirati s demi vodom kako LRD 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 u 10 nasumično odabranih tableta, a odstupanje od poznatog sadržaja (20 mg) je izraženo kao standardna devijacija.



**Slika 16.** Fotografija spektrofotometra UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

### **3.3.1.7. Otpuštanje djelatne tvari**

U posljednje vrijeme otpuštanje djelatne tvari iz krutih farmaceutskih oblika postaje važan predmet znanstvenog razvoja. Uvijek kada se proizvede novi kruti ljekoviti oblik, nužno je osigurati prikladno otpuštanje djelatne tvari.<sup>30</sup>

Prema svojstvima oslobađanja lijeka, tablete se mogu podijeliti na one s trenutnim oslobađanjem i na one s modificiranim oslobađanjem (produženim, ili odgođenim).<sup>31</sup> Oslobađanje je proces u kojem djelatna tvar „napušta“ ljekoviti oblik i djeluje na organizam. Proizvodi s trenutnim oslobađanjem, kao što sama riječ kaže, 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 dospijeca lijeka u tanko crijevo.<sup>31,32</sup>

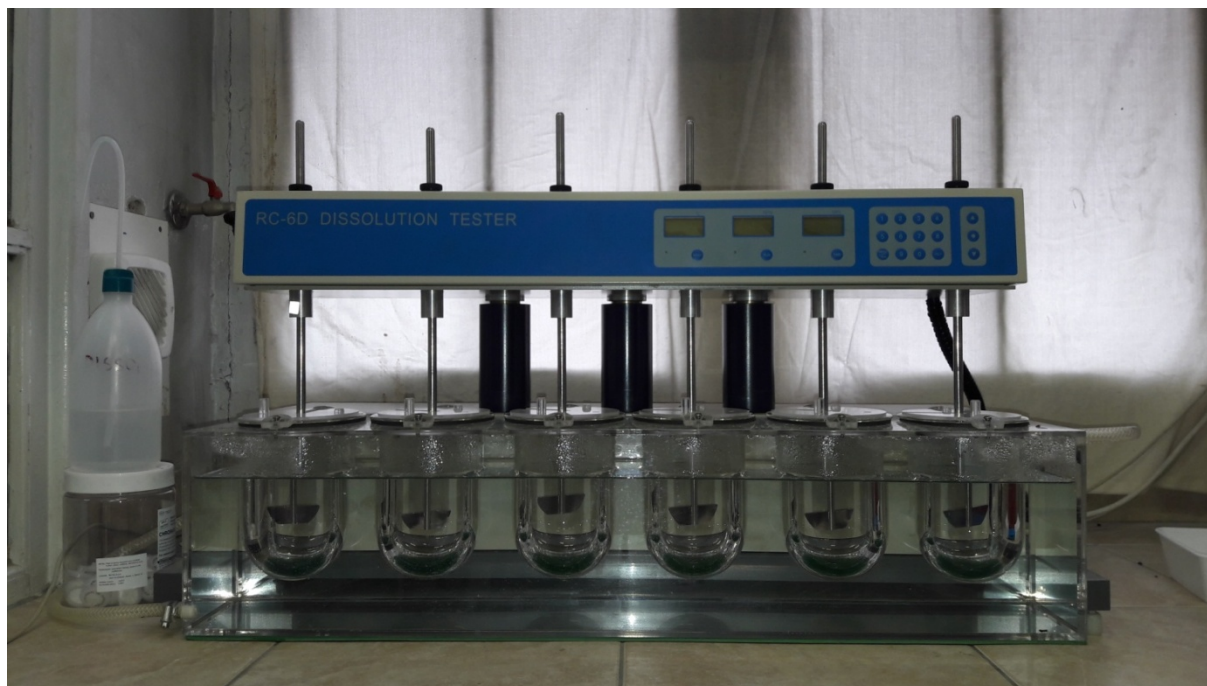
Ljekoviti oblici ispituju se *in vitro* (izvan živog organizma u umjetno stvorenim uvjetima) ili *in vivo* (ispitivanje u živom organizmu). *In vitro* ispitivanja pokazuju određena svojstva ljekovitog oblika, ali nikako ne daju pouzdane prognoze o oslobađanju *in vivo* te se zbog toga trebaju provoditi dodatna *in vivo* ispitivanja. Određivanje oslobađanja ljekovite tvari iz oblika *in vitro* nikako nije zamjena za studije biorasploživosti, ali može biti korisno za razvitak oblika, a nakon dobivanja usporedbe s pokusima *in vivo* i za nadzor proizvodnje. *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.

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.<sup>33</sup>

Otpuštanje djelatne tvari iz tableta provedeno je na uređaju Dissolution tester RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument, prikazanom na slici 17., prema metodi *USP Apparatus II Paddle*. Kao medij korišteno je 645 mL, 0,1 M limunske kiseline (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>) i 355 mL, 0,2 M otopine Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> čime je dobivena otopina pH 3,8. Miješanje je provedeno pri 50 o/min pomoću miješalice s lopaticama. Temperatura je održavana konstantnom, a iznosila je 37,5 ± 0,5 °C. Za svaku vrstu uzorka provedena su dva paralelna eksperimenta, a uzorci od 4 mL su



uzimani u odgovarajućim vremenskim intervalima (1, 5, 10, 15, 20, 30, 45 min). Pri uzorkovanju uzorci su filtrirani pomoću filtra Chromafil Xtra Pet-120/25 veličine pora od 1,20  $\mu\text{m}$  nakon čega su analizirani na UV/Vis spektrofotometru. Iz dobivenih vrijednosti apsorbancije izračunate su koncentracije djelatne tvari u određenom vremenu.



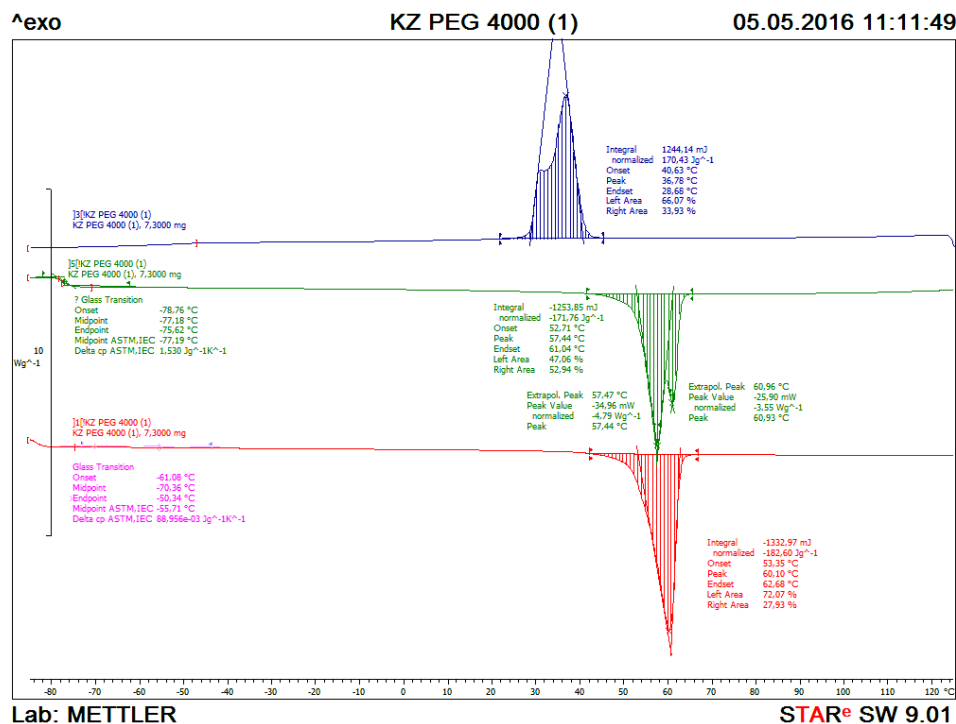
**Slika 17.** Fotografija uređaja za određivanje profila otpuštanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instruments, Zhengzhou, NR Kina).

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Priprema i karakterizacija veziva

Vezivo polietilen glikol srednje molekulske mase 4000 Da zaprimljeno je u obliku čvrstih bijelih pločica te ga je bilo potrebno prethodno usitniti. Prijašnjim istraživanjima utvrđeno je da mlinovi dostupni u laboratoriju nisu pogodni za usitnjavanje ovog veziva te je iz tog razloga za usitnjavanje korišten mlinac za kavu. Nakon usitnjavanja, na osnovu prijašnjih istraživanja odabran je veličinski razred 90 – 125  $\mu\text{m}$ .

Metoda razlikovne pretražne kalorimetrije korištena je za snimanje temperaturnih profila polietilen glikola. Ova analiza nužno prethodi provedbi uspješnog granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem budući daje ključne informacije o uvjetima provedbe procesa, odnosno točno definira temperature karakterističnih faznih prijelaza čvrsto-kapljevito i kapljevito-čvrsto. Utvrđeno je da polietilen glikol, PEG 4000, pri temperaturi od 62,68 °C i višoj doživljava potpuni fazni prijelaz iz čvrstog u kapljeviti oblik (slika 18.), dok je temperatura karakteristična za fazni prijelaz kapljevito-čvrsto 28,68 °C. U provedenim eksperimentima je temperatura faznog prijelaza čvrsto-kapljevito definirana kao ona pri kojoj započinje proces granuliranja stvaranjem nužnih kapljeviti premoštenja, a temperatura faznog prijelaza kapljevito-čvrsto je ona koju je potrebno ostvariti u procesnom prostoru kako bi nastala kapljevita premoštenja očvrsnula.



**Slika 18.** DSC profili polietilen glikola 4000 dobiveni razlikovnom pretražnom kalorimetrijom.

## 4.2. Karakterizacija dobivenih granula

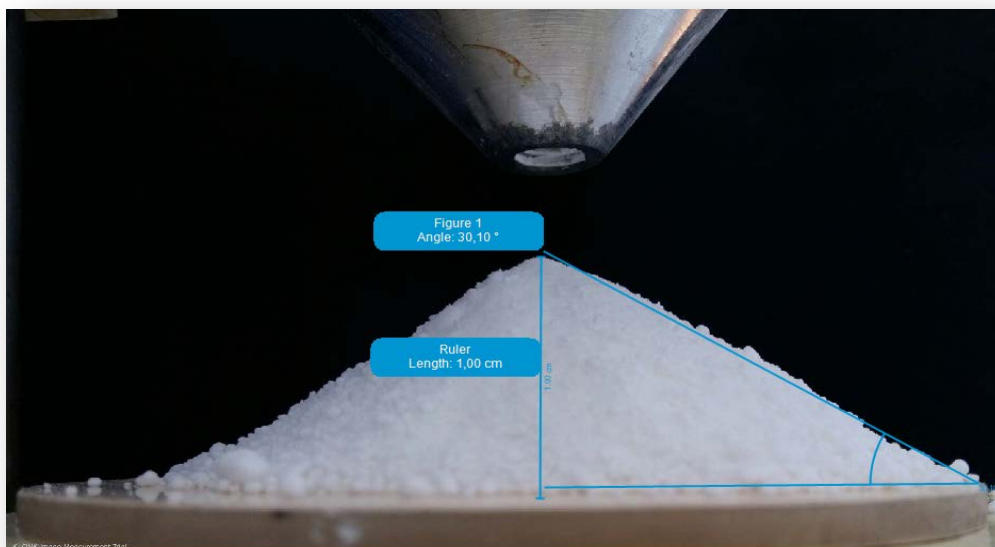
Nakon provedbe procesne tehnologije granuliranja, bilo je potrebno karakterizirati dobivene granulate. U prvoj fazi određena je tecivost čvrstog, a potom je provedeno ispitivanje raspodjele veličina čestica. Raspodjela veličina čestica inicijalnog manitola, kao ulazne struje materijala, nalazi se u području manjih veličina. Budući da je manitol prisutan u najvećoj količini u svim sustavima, a pokazuje vrlo lošu tecivost (tablica 6.), potrebno ga je granulirati. Iz grafičkog prikaza (slika 21.) vidljivo je da su se nakon procesa granuliranja svi sustavi pomaknuli u područje većih veličina i pokazali izvrsnu tecivost.

Tablica 6. Vrijednosti nasipnog kuta

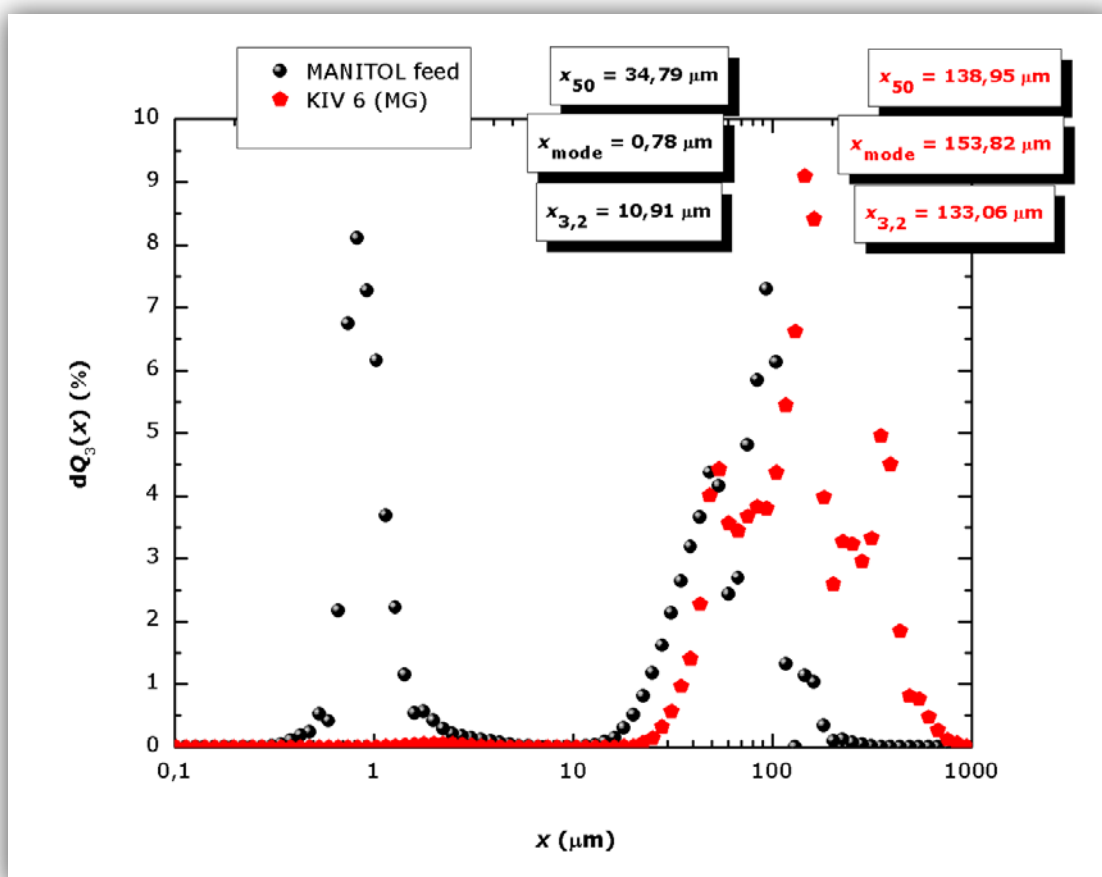
SUSTAV	NASIPNI KUT/ °
Inicijalni manitol	45,66
KIV 1	33,51
KIV 2	32,86
KIV 3	33,42
KIV 4	33,77
KIV 5	29,68
KIV 6	30,10



Slika 19. Fotografija formiranog stošca za inicijalni manitol; primjena *KLONK Image Measurement* softverskog paketa u određivanju nasipnog kuta.



**Slika 20.** Fotografija formiranog stošca za kolektiv KIV 6; primjena *KLONK Image Measurement* softverskog paketa u određivanju nasipnog kuta



**Slika 21.** Grafički prikaz raspodjela veličina čestica za inicijalni manitol i kolektiv KIV 6

### 4.3. Karakterizacija dobivenih tableta

#### 4.3.1. Karakterizacija tableta bez ugrađene djelatne tvari

Kako bi se odredilo koji sustav je najpogodniji za ugradnju djelatne tvari, potrebno je karakterizirati dobivene tablete. Prva metoda karakterizacije je ujednačenost masa. Ciljana, odnosno očekivana masa tableta je 200 mg. Ujednačenost masa iskazana je kvantitativno, odnosno pogodnim statističkim parametrom, standardnom devijacijom kojoj je centralna tendencija ciljana masa tableta i aritmetička srednja masa tableta. Nakon toga je proveden test na tvrdoću te je uočeno da su određene tvrdoće svih tableta i konvencionalnih i raspadljivih tableta do 30 N, što je u skladu sa preporučene vrijednosti za raspadljive tablete za usta. Ujednačenost tvrdoća za dobivene tablete također je izražena standardnom devijacijom, gdje je mjera centralne tendencije aritmetička srednja tvrdoća tableta. Ispitivanje je provedeno na uzorku od 8 tableta.

U prikazanim tablicama može se vidjeti da sustavi koji sadrže sredstvo za raspadanje (KIV 4, KIV 5 i KIV 6) imaju najmanje vrijeme raspadanja, u odnosi na prva tri sustava. Sustav KIV 2 ima najveće vrijeme raspadanja jer sadrži bezvodnu laktozu, a već je i u prijašnjim istražvanjima pokazalo se da ona uzrokuje otežano tabletiranje. Sustavi KIV 5 i KIV 6 imaju približno jednako vrijeme raspada, međutim KIV 6 sadrži mikrokristalnu celulozu, koja je pogodnija za tabletiranje. Odlučeno je koristiti KIV 6 za ugradnju 10% djelatne tvari.

**Tablica 7.** Karakteristike sustava KIV 1 (manitol, 5% PEG)

<b>KIV 1</b>	<b>Masa tablete/mg</b>	<b>Tvrdoća tablete/N</b>	<b>Vrijeme raspadljivosti tablete/s</b>
	207,3	22	60
	208,1	24	80
	211,1	25	88
	211,8	28	88
	212,6	29	96
	213,0	30	96
	214,6	31	<b><math>t_{sr.} = 84,67</math></b>
	<b><math>\sigma = 11,5</math></b>	32	
<b><math>s = 2,6</math></b>	<b><math>s = 3,5832</math></b>		

**Tablica 8.** Karakteristike sustava KIV 2 (manitol, 5% PEG, bezvodna laktoza)

<b>KIV 2</b>	Masa tablete/mg	Tvrdoća tablete/N	Vrijeme raspadljivosti tablete/s
	218,1	15	381
	219,5	14	401
	217,6	11	527
	219,9	13	540
	215,7	11	554
	220,3	15	592
	220,2	15	$t_{sr.} = 499,17$
	$\sigma = 18,8$	$s = 1,8127$	
$s = 1,7$			

**Tablica 9.** Karakteristike sustava KIV 3 (manitol, 5% PEG, MCC)

<b>KIV 3</b>	Masa tablete/mg	Tvrdoća tablete/N	Vrijeme raspadljivosti tablete/s
	214,5	25	47
	219,7	31	47
	227,4	32	60
	209,6	36	61
	199,7	36	73
	220,8	36	78
	212,8	38	$t_{sr.} = 61$
	$\sigma = 0,0171$	38	
	$s = 8,9$	40	
	$s = 4,6098$		

**Tablica 10.** Karakteristike sustava KIV 4 (manitol, 5% PEG, natrij kroskarmeloza)

<b>KIV 4</b>	Masa tablete/mg	Tvrdoća tablete/N	Vrijeme raspadljivosti tablete/s
	222,9	11	25
	225,9	12	29
	214,7	14	36
	218,6	14	36
	213,5	15	36
	226	16	36
	220,6	16	$t_{sr.} = 33$
	$\sigma = 20,8$	17	
	$s = 5,0$	18	
	$s = 2,2791$		

**Tablica 11.** Karakteristike sustava KIV 5 (manitol, 5% PEG, bezvodna laktoza, natrijeva kroskarmeloza)

<b>KIV 5</b>	Masa tablete/mg	Tvrdoća tablete/N	Vrijeme raspadljivosti tablete/s
	224,9	14	31
	225,2	14	34
	207,1	14	38
	228,8	16	38
	224,8	16	38
	229,4	18	38
	210,8	21	$t_{sr.} = 36,17$
	$\sigma = 23,1$	28	
	$s = 8,9$	$s = 4,8385$	

**Tablica 12.** Karakteristike sustava KIV 6 (manitol, 5% PEG, MCC, natrijeva kroskarmeloza)

<b>KIV 6</b>	Masa tablete/mg	Tvrdoća tablete/N	Vrijeme raspadljivosti tablete/s
	205,4	10	35
	225,7	13	37
	223,9	13	39
	224,7	20	42
	211,4	21	42
	220,9	21	42
	217	23	$t_{sr.} = 39,50$
	$\sigma = 19,7$	$s = 5,1223$	
$s = 4,8385$			

#### 4.3.2. Karakterizacija tableta s ugrađenom djelatnom tvari

Nakon što je odlučeno koristiti sustav KIV 6 za ugradnju djelatne tvari bilo je potrebno dodatno poboljšati svojstva tableta mijenjanjem udjela mikrokristalne celuloze (MCC) kao što je navedeno u tablicama. Obzirom na provedenu karakterizaciju dobivenih tableta sustav sa 18,9% mikrokristalne celuloze pokazao se najpogodnijim za tabletiranje i daljnji tijek eksperimenata.

**Tablica 13.** Karakteristike sustava sa 9,4% MCC-a

<b>KIV 6 +API+ 9,4% MCC</b>	Masa tablete/mg	Tvrdoća tablete/N	Vrijeme raspadljivosti tablete/s
	190,5	23	35
	206,7	32	47
	206,1	32	55
	204	34	55
	205,8	34	57
	202,5	35	61
	205,6	37	$t_{sr.} = 51,67$
	196,5	38	
	204,6	40	
	202,8	41	
	$\sigma = 5,48$	42	
	$s = 5,14$	42	
		42	
		43	
	$s = 5,58$		



**Tablica 14.** Karakteristike sustava sa 14,1% MCC-a.

<b>KIV 6+API+14,13% MCC</b>	Masa tablete/mg	Tvrdoća tablete/N	Vrijeme raspadljivosti tablete/s
	202,0	20	28
	204,2	21	28
	205,2	21	28
	203,6	23	33
	202,8	25	34
	200,8	26	39
	203,5	27	$t_{sr.} = 31,67$
	202,9	27	
	202,2	27	
	204,2	27	
	$\sigma = 3,37$	27	
	$s = 1,28$	28	
		28	
		28	
	$s = 2,87$		

**Tablica 15.** Karakteristike sustava sa 18,9% MCC-a.

<b>KIV 6+API+18,9% MCC</b>	Masa tablete/mg	Tvrdoća tablete/N	Vrijeme raspadljivosti tablete/s
	194,7	25	25
	192,1	22	25
	190	21	26
	184,1	22	32
	200,6	22	33
	200,7	21	37
	173,4	24	$t_{sr.} = 29,67$
	193,2	19	
	199,3	27	
	199,5	22	
	$\sigma = 10,95$	23	
	$s = 8,66$	21	
		22	
		20	
	$s = 2,04$		

Nakon što je odlučeno koristiti sustav KIV 6 sa 18,9 % MCC-a, pripremljena su sljedeća tri sustava:

1. KIV 3 (konvencionalna tableta),
2. KIV 6 (sredstvo za raspadanje ugrađeno procesnom tehnologijom granuliranje),
3. KIV 3 (sredstvo za raspadanje ugrađeno procesnom tehnologijom oblaganje).

Iz priloženih tablica vidljivo je da tablete s ugrađenim sredstvom za raspadanje (oblaganjem i granuliranjem) imaju znatno manje vrijeme raspadanja u odnosu na konvencionalnu tabletu, što je u skladu s definicijom za raspadljive tablete za usta, određenom Američkom farmakopejom, po čemu se tableta u potpunosti raspada u usnoj šupljini unutar 180 sekundi, bez primjene vode. Također, primijećeno je da su mase za sve tablete zadovoljavajućeg iznosa. Detektirana tvrdoća raspadljivih tableta je u skladu sa preporučenom vrijednosti, dok su tvrdoće konvencionalnih tableta iznad tih vrijednosti.

**Tablica 16.** Karakteristike konvencionalne tablete.

<b>KIV 3+API</b>	<b>Masa tablete/mg</b>	<b>Tvrdoća tablete/N</b>	<b>Vrijeme raspadljivosti tablete/s</b>
	198,5	32	$t_{sr} = 380$
	203,0	23	
	201,8	29	
	201,4	25	
	201,0	33	
	203,4	24	
	201,8	31	
	199,0	23	
	201,1	29	
	200,7	30	
	$\sigma = 1,87$	33	
	$s = 1,54$	28	
	34		
	28		
	$s = 3,63$		

**Tablica 17.** Karakteristike tablete sa sredstvom za raspadanje ugrađenim granuliranjem

<b>KIV 6+API+18,9% MCC</b>	Masa tablete/mg	Tvrdoća tablete/N	Vrijeme raspadljivosti tablete/s
	194,7	25	25
	192,1	22	25
	190	21	26
	184,1	22	32
	200,6	22	33
	200,7	21	37
	173,4	24	$t_{sr.} = 29,67$
	193,2	19	
	199,3	27	
	199,5	22	
	$\sigma = 10,95$	23	
	$s = 8,66$	21	
		22	
		20	
	$s = 2,04$		

**Tablica 18.** Karakteristike tablete KIV 3 sa sredstvom za raspadanjem ugrađenim oblaganjem

<b>KIV 3 obložen</b>	Masa tablete/mg	Tvrdoća tablete/N	Vrijeme raspadljivosti tablete/s
	199,7	32	$t_{sr.} = 76$
	196,9	23	
	195,9	29	
	200,4	25	
	206,1	33	
	200,6	24	
	202,6	31	
	199,2	23	
	202,3	29	
	198,1	30	
	$\sigma = 2,8$	33	
	$s = 3,0$	28	
		34	
		28	
	$s = 3,6$		

### 4.3.3. Određivanje sadržaja djelatne tvari

Nakon provedenih ispitivanja karakteristika tableta pristupilo se određivanju sadržaja LRD HCl-a u tabletama. U priloženim tablicama prikazani su rezultati određivanja sadržaja LRD HCl-a u 10 nasumično odabranih tableta za svaki sustav. Prema Američkoj farmakopeji dozvoljeno odstupanje sadržaja LRD HCl je  $\pm 15\%$ . Iz slike 23. vidljivo je da sustav KIV 3 ispunjava propisane zahtjeve, jer je sadržaj djelatne tvari kod svih 10 tableta u određenom intervalu. To također vrijedi i za sustav KIV 3 obloženi (slika 25.). Međutim, vidljivo je kako sadržaj djelatne tvari kod sustava KIV 6 (slika 26.) odstupa od tražene vrijednosti 20 mg, samo dvije tablete nalaze se u traženom intervalu. Mogući razlog odstupanja je nedovoljno homogeniziranje mješavine odnosno odmješavanje (segregacija) zbog sadržane razlike u veličini čestica pojedinih komponenata. Dodatna istraživanja ugradnja djelatne tvari te opetovane naknadne karakterizacije ukazala bi na uzrok takve neujednačenosti sadržaja LRD HCl-a za slučaj matrice tablete u koju je sredstvo za raspadanje ugrađeno granuliranjem (sustav KIV 6).

**Tablica 19.** Pregled vrijednost sadržaja LRD HCl-a u konvencionalnoj tableti.

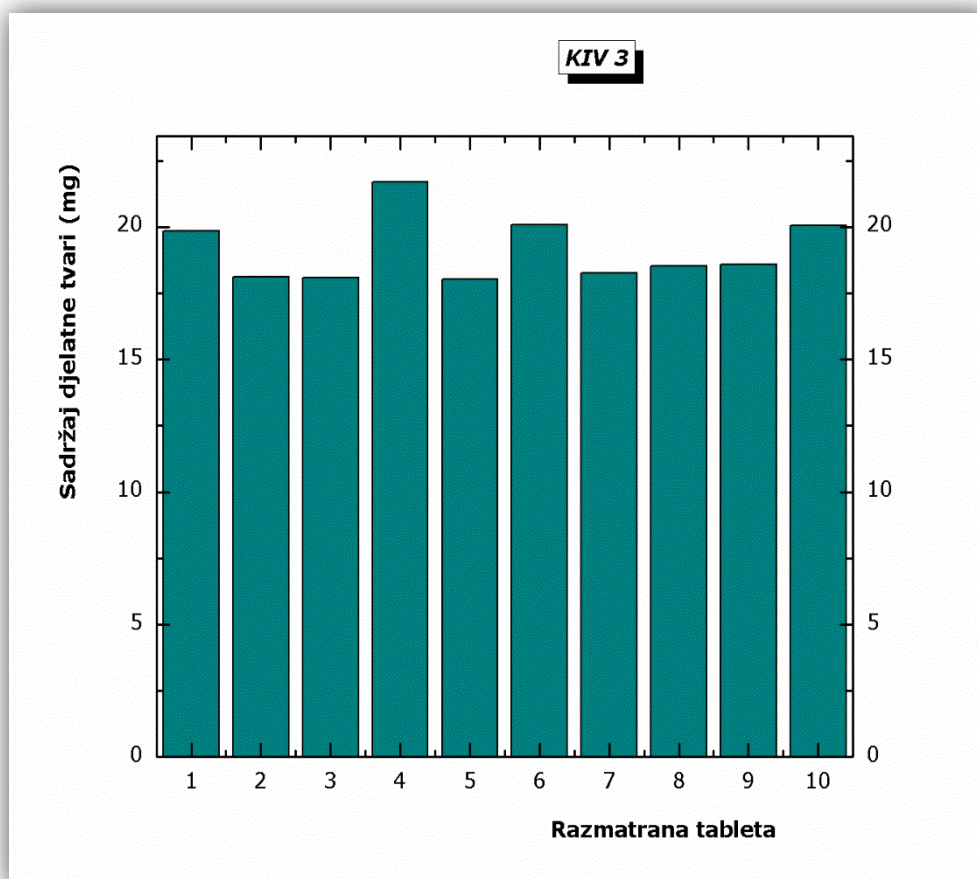
Uzorak	Koncentracija/ppm	Sadržaj LRD HCl/mg	Apsorbancija
SP	0	0	0
1	24,971	19,98	0,762
2	22,809	18,25	0,695
3	22,768	18,21	0,694
4	27,232	21,79	0,833
5	22,710	18,17	0,692
6	25,256	20,20	0,771
7	23,015	18,41	0,701
8	23,332	18,66	0,711
9	23,377	18,70	0,713
10	25,202	20,16	0,770

**Tablica 20.** Pregled vrijednosti sadržaja LRD HCl-a  
u tableti sa sredstvom za raspadanje ugrađenim oblaganjem

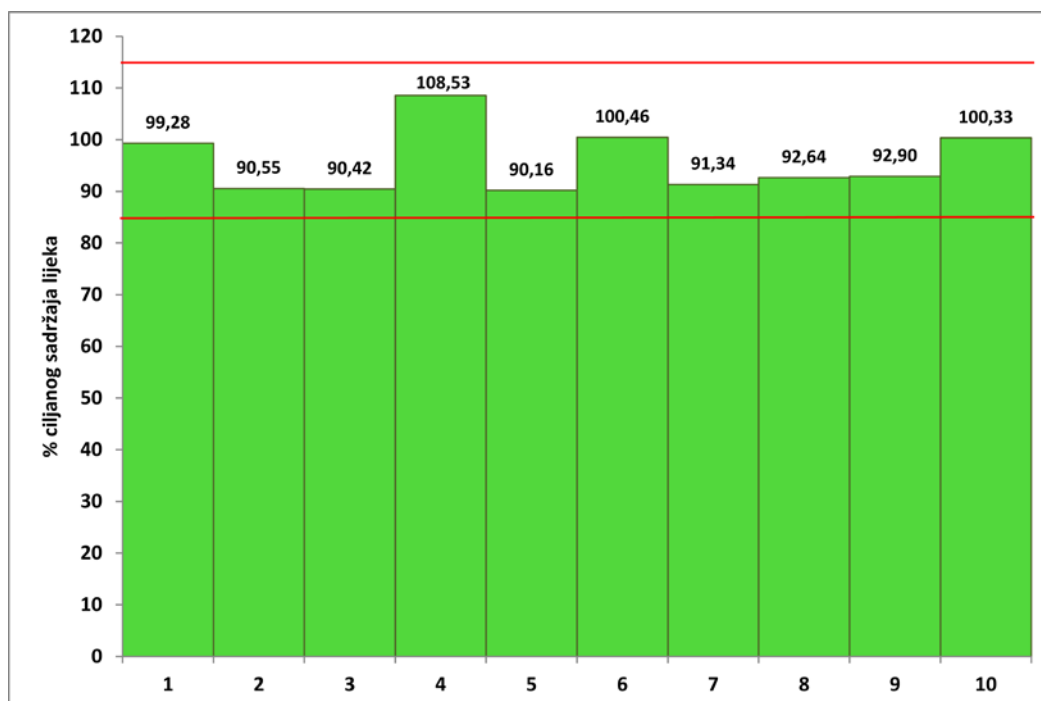
Uzorak	Koncentracija/ppm	Sadržaj LRD HCl/mg	Apsorbancija
SP	0	0	0
1	24,93	19,944	0,920
2	25,47	20,376	0,941
3	24,616	19,6928	0,908
4	27,268	21,8144	1,011
5	24,724	19,7792	0,912
6	25,172	20,1376	0,930
7	22,567	18,0536	0,828
8	24,912	19,9296	0,92
9	25,846	20,6768	0,956
10	26,092	20,8736	0,965

**Tablica 21.** Pregled vrijednost sadržaja LRD HCl-a  
u raspadljivoj tableti s ugrađenim sredstvom za raspadanje granuliranjem

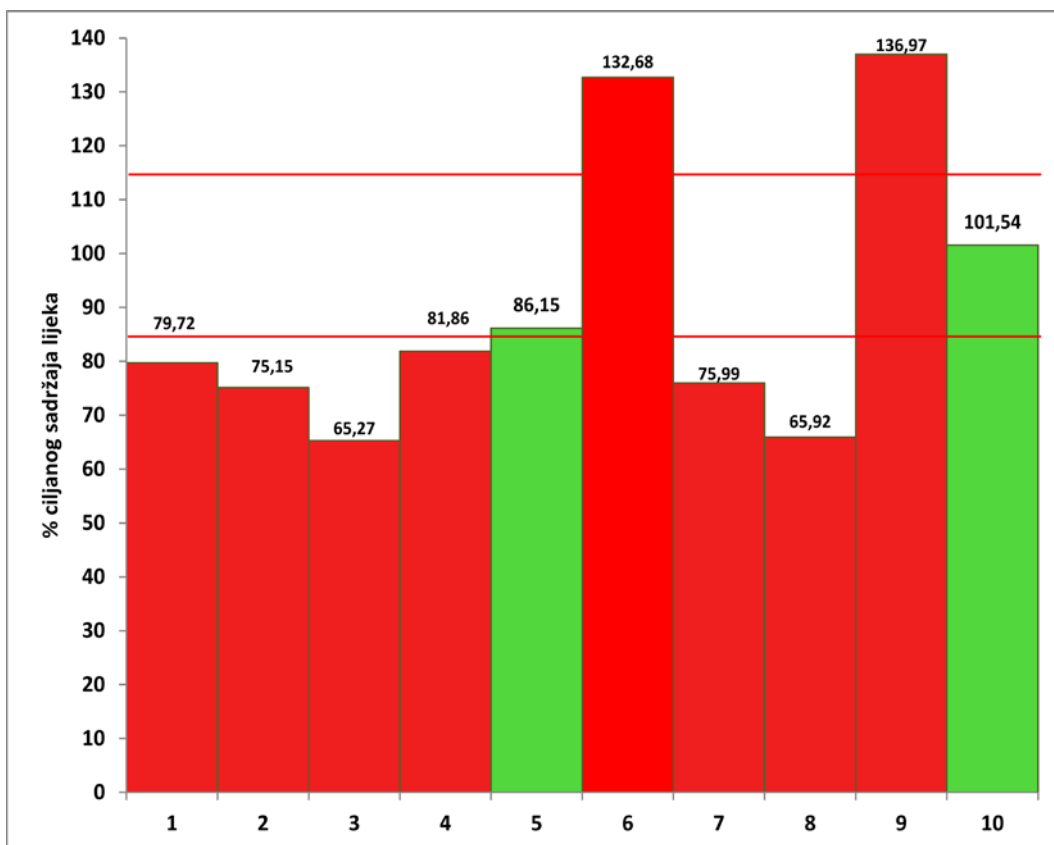
Uzorak	Koncentracija/ppm	Sadržaj LRD HCl/mg	Apsorbancija
SP	0	0	0
1	19,952	159,62	0,855
2	18,813	150,50	0,806
3	16,358	130,86	0,700
4	20,503	164,02	0,878
5	21,568	172,54	0,924
6	33,153	265,22	1,423
7	19,018	152,14	0,815
8	16,528	132,22	0,707
9	34,224	273,79	1,469
10	25,390	203,12	1,089



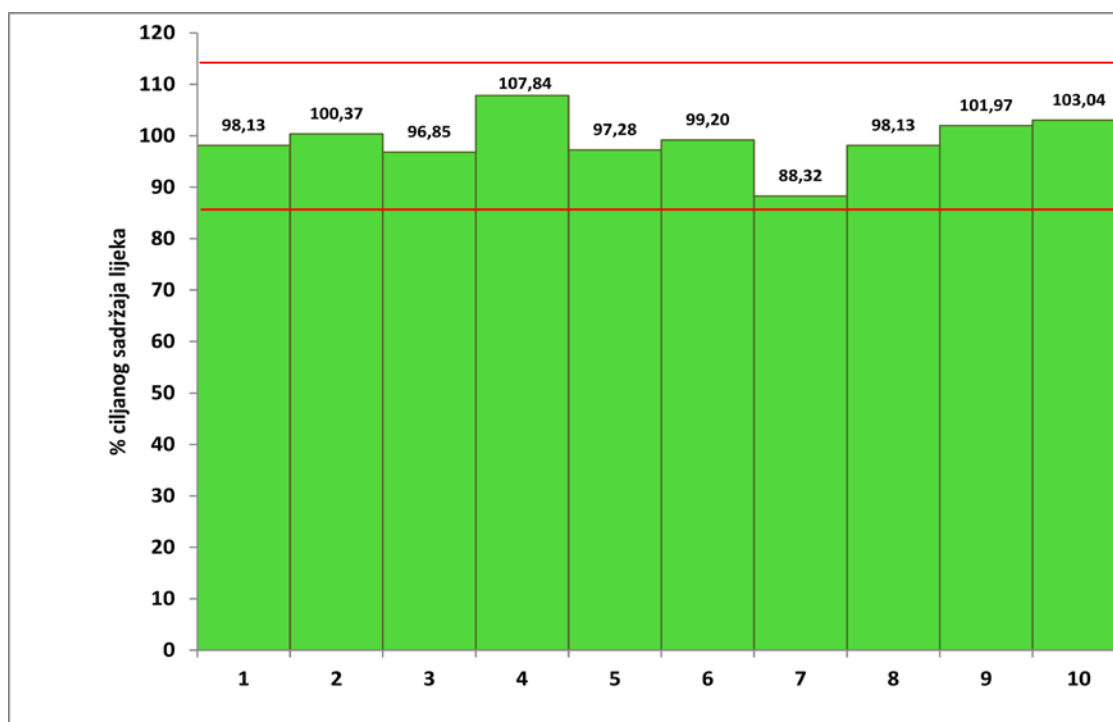
Slika 22. Grafički prikaz ujednačenosti sadržaja djelatne tvari (mg) na uzorku od 10 tableta za sustav KIV 3.



Slika 23. Sadržaj LRD HCl za sustav KIV 3 s prikazom uz dozvoljena odstupanja  $\pm 15\%$ .



Slika 24. Sadržaj LRD HCl za sustav KIV 6 s prikazom uz dozvoljena odstupanja  $\pm 15\%$ .



Slika 25. Sadržaj LRD HCl za sustav KIV 3 obloženi s prikazom uz dozvoljena odstupanja  $\pm 15\%$

#### 4.3.4. Analiza otpuštanja djelatne tvari

**Tablica 22.** Pregled vrijednosti za otpuštanje djelatne tvari prvog uzorka konvencionalne tablete

	Vrijeme (min)	Apsorbancija	Koncentracija/ppm
Želudac A	1	0	0
	5	0	0
	10	0	0
	15	0,002	0,4470
	20	0,003	0,8062
	30	0,004	1,0623
	45	0,008	2,1378

**Tablica 23.** Pregled vrijednosti za otpuštanje djelatne tvari drugog uzorka konvencionalne tablete

	Vrijeme (min)	Apsorbancija	Koncentracija/ppm
Želudac B	1	0,000	6,4911
	5	0,031	7,8739
	10	0,028	7,1825
	15	0,028	7,1313
	20	0,030	7,6690
	30	0,032	8,2324
	45	0,035	9,0518

**Tablica 24.** Pregled vrijednosti za otpuštanje djelatne tvari prvog uzorka tablete sa sredstvom za raspadanje ugrađenim granuliranjem

	Vrijeme (min)	Apsorbancija	Koncentracija/ppm
Želudac C	1	0,01	2,6499
	5	0,018	4,6473
	10	0,020	5,2363
	15	0,024	6,1838
	20	0,023	5,8765
	30	0,026	6,6959
	45	0,027	7,0544



**Tablica 25.** Pregled vrijednosti za otpuštanje djelatne tvari drugog uzorka tablete sa sredstvom za raspadanje ugrađenim granuliranjem

	Vrijeme (min)	Apsorbancija	Koncentracija/ppm
<b>Želudac D</b>	1	0,012	3,0340
	5	0,017	4,3400
	10	0,017	4,3144
	15	0,017	4,4169
	20	0,019	4,8522
	30	0,024	6,0557
	45	0,024	6,2862

**Tablica 26.** Pregled vrijednosti za otpuštanje djelatne tvari prvog uzorka tablete sa sredstvom za raspadanje ugrađenim oblaganjem

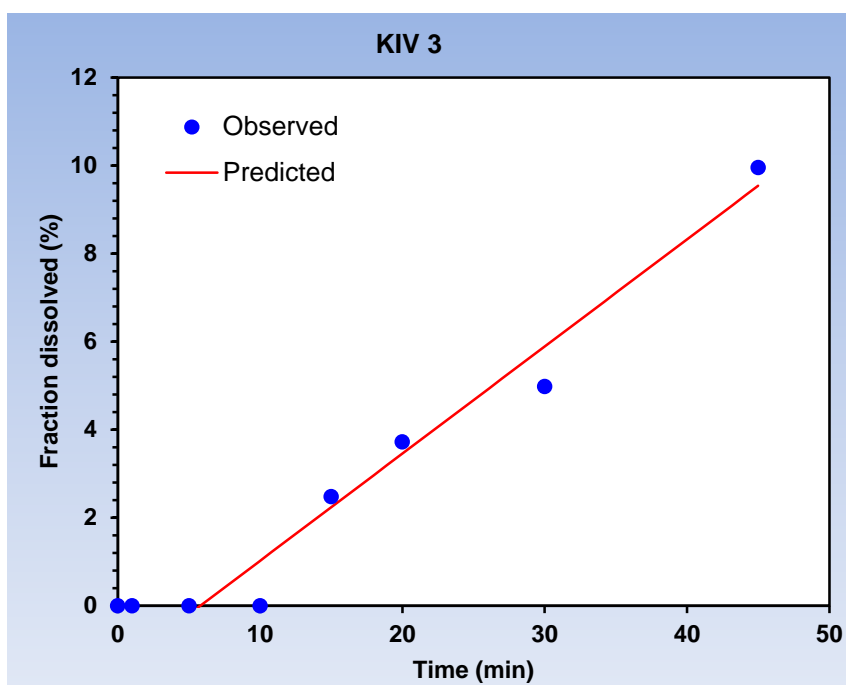
	Vrijeme (min)	Apsorbancija	Koncentracija/ppm
<b>Želudac E</b>	1	0,004	0,9598
	5	0,009	2,2402
	10	0,012	3,1365
	15	0,016	4,2376
	20	0,017	4,3912
	30	0,019	4,8522
	45	0,024	6,1326

**Tablica 27.** Pregled vrijednosti za otpuštanje djelatne tvari drugog uzorka tablete sa sredstvom za raspadanje ugrađenim oblaganjem

	Vrijeme (min)	Apsorbancija	Koncentracija/ppm
<b>Želudac F</b>	1	0,003	0,8062
	5	0,008	2,061
	10	0,014	3,6742
	15	0,015	3,9303
	20	0,017	4,3144
	30	0,021	5,4668
	45	0,026	6,5935

Primjenom programskog dodatka *DDSolver* analizirani su profili otpuštanja LRD HCl iz pripremljenih matrica konvencionalnih tableta i raspadljivih tableta za usta. Dodatno, testirana je primjenjivost postojećih modela u opisu profila otpuštanja LRD HCl. Detektirani su matematički modeli za dinamičko vladanje procesa otpuštanja za svaki sustav.

Testirani su mnogi modeli. Za predviđanje udjela otpuštenog LRD HCl iz matrice konvencionalne tablete KIV 3 najboljim ( $R^2 = 0,9745$ ) se pokazao model nultog reda s vremenom odgode otpuštanja (*Zero-order model with lag time prior to drug release*). Spomenuti model pokazao se u prijašnjim istraživanjima uspješnim u opisu profila otpuštanja slabo topljivih djelatnih tvari, kojima pripada i LRD HCl, iz matrica tableta.



**Slika 26.** Usporedni prikaz eksperimentalnih i simuliranih podataka otpuštanja djelatne tvari za konvencionalnu tabletu KIV 3; model nultog reda s vremenom odgode otpuštanja.

$$R^2 = 0,9745$$

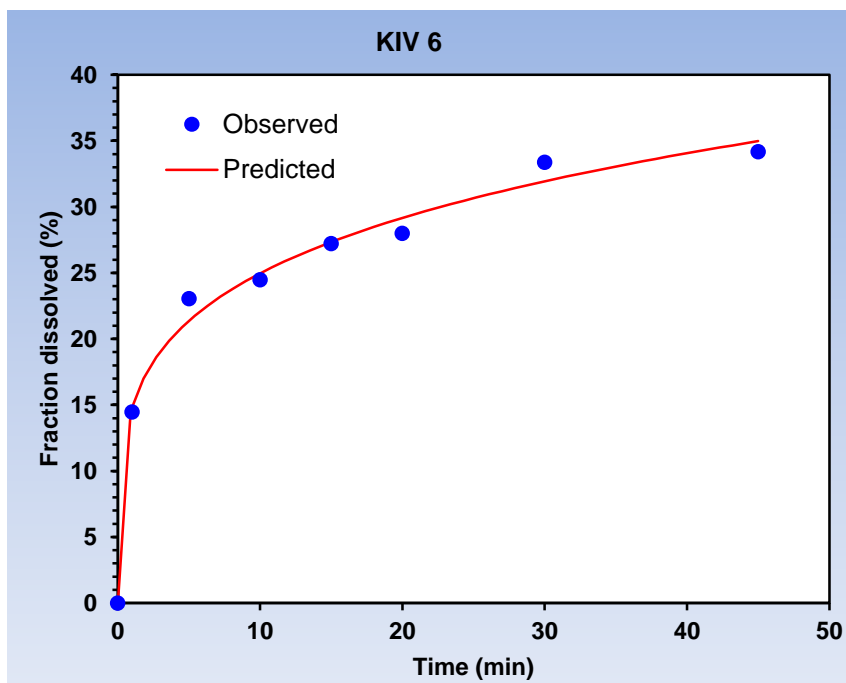
$$\text{Udjel otpuštenog} = k (t - t_{\text{lag}})$$

Parametri modela:

$$\text{Konstanta brzine otpuštanja djelatne tvari } k = 0,24 \text{ \% min}^{-1},$$

$$\text{Vrijeme odgode otpuštanja djelatne tvari } t_{\text{lag}} = 5,79 \text{ min.}$$

U opisu profila otpuštanja LRD HCl iz raspadljive tablete sustav KIV 6, u kojoj je sredstvo za raspadanje ugrađeno granuliranjem, najuspješnijim ( $R^2 = 0,9916$ ) se pokazao *Korsmeyer-Peppas model*.



**Slika 27.** Usporedni prikaz eksperimentalnih i simuliranih podataka otpuštanja djelatne tvari za raspadljivu tabletu KIV 6; *Korsmeyer-Peppas model*.

$$R^2 = 0,9916$$

$$\text{Udjel otpuštenog} = k t^n$$

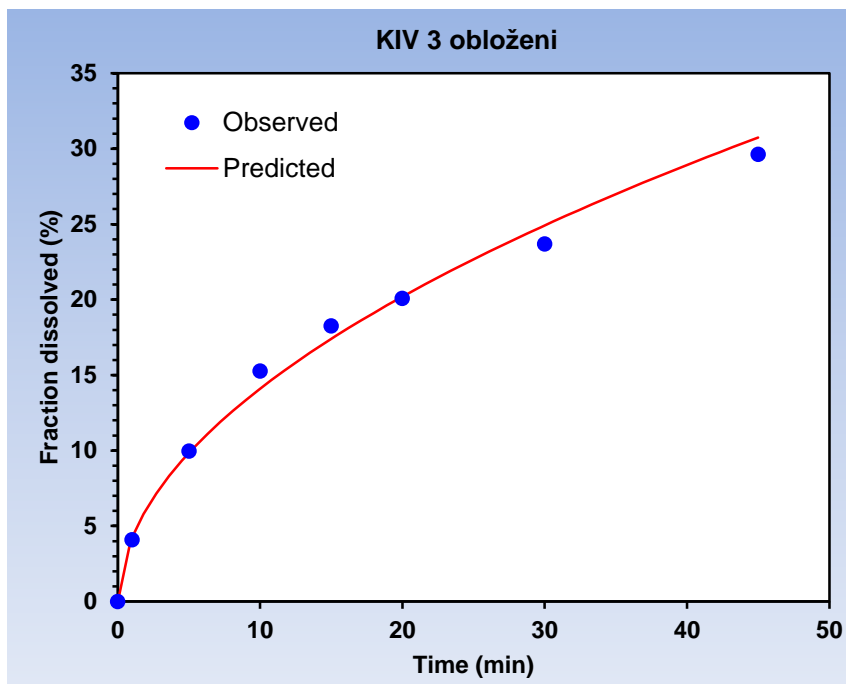
Parametri modela:

Konstanta brzine otpuštanja djelatne tvari  $k = 14,90 \text{ \% min}^{-n}$ ,

Eksponent potencijalnog modela  $n = 0,22$ .

Eksponent potencijalnog modela  $n$  jest indikativan parametar modela budući da može ukazati na mehanizam otpuštanja djelatne tvari. Chime Salome i sur.<sup>34</sup> ukazuju svojim preglednim radom da u slučaju vrijednosti eksponenta Korsmeyer-Peppas modela manjim ili jednakim od 0,45 prisutan je mehanizam otpuštanja djelatne tvari difuzijom koji se ponaša u skladu s Fickovim zakonom (*Fickian diffusion release*) dok za vrijednosti  $n$  u domeni 0,45-0,89 nije prisutna Fickova difuzija kao preferencijalan mehanizam otpuštanja djelatne tvari. Dobiveni eksponent modela  $n = 0,22$  ukazuje na Fickovu difuziju kao dominirajući mehanizam otpuštanja (transporta) LRD HCl iz matrice raspadljive tablete KIV 6 u okruženje.

U opisu profila otpuštanja LRD HCl iz raspadljive tablete sustav KIV 3 obložen, u kojoj je sredstvo za raspadanje ugrađeno oblaganjem, također se najboljim ( $R^2 = 0,9930$ ) pokazao *Korsmeyer-Peppas model*. Upravo taj model pokazao se uspješnim u predviđanju količine otpuštanja različitih djelatnih tvari iz matrice tableta koje pogoduju eroziji (*erodible tabs*).



**Slika 28.** Usporedni prikaz eksperimentalnih i simuliranih podataka otpuštanja djelatne tvari za raspadljivu tabletu KIV 3 obložen; *Korsmeyer-Peppas model*.

$$R^2 = 0,9930$$

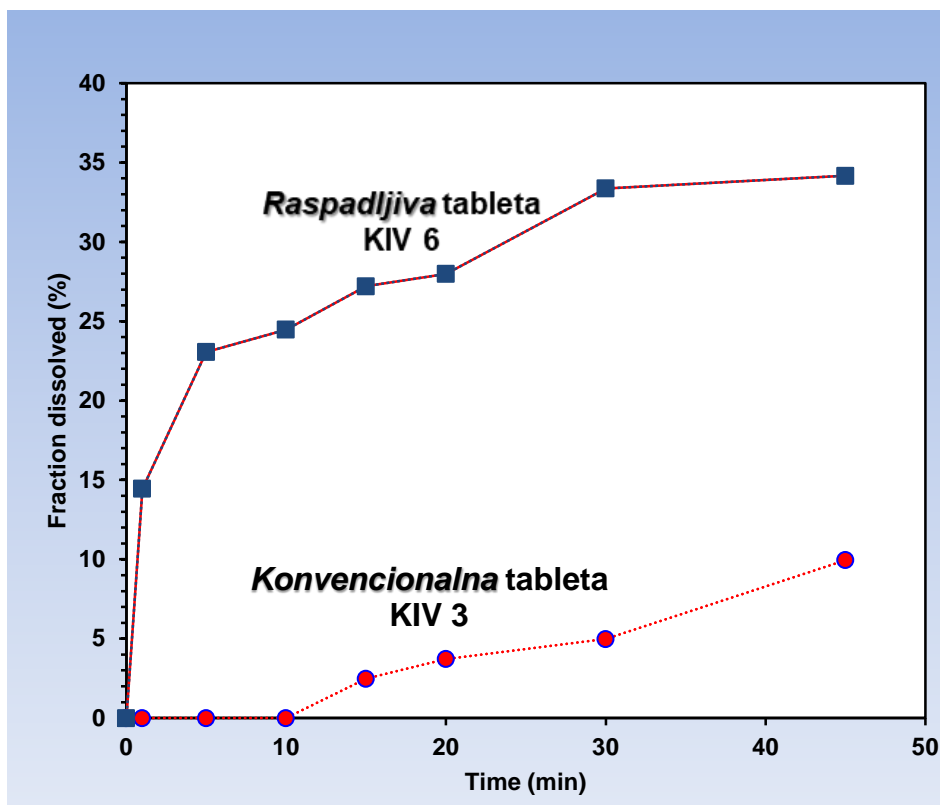
$$\text{Udjel otpuštenog} = k t^n$$

Parametri modela:

Konstanta brzine otpuštanja djelatne tvari  $k = 4,28 \text{ \% min}^{-n}$ ,

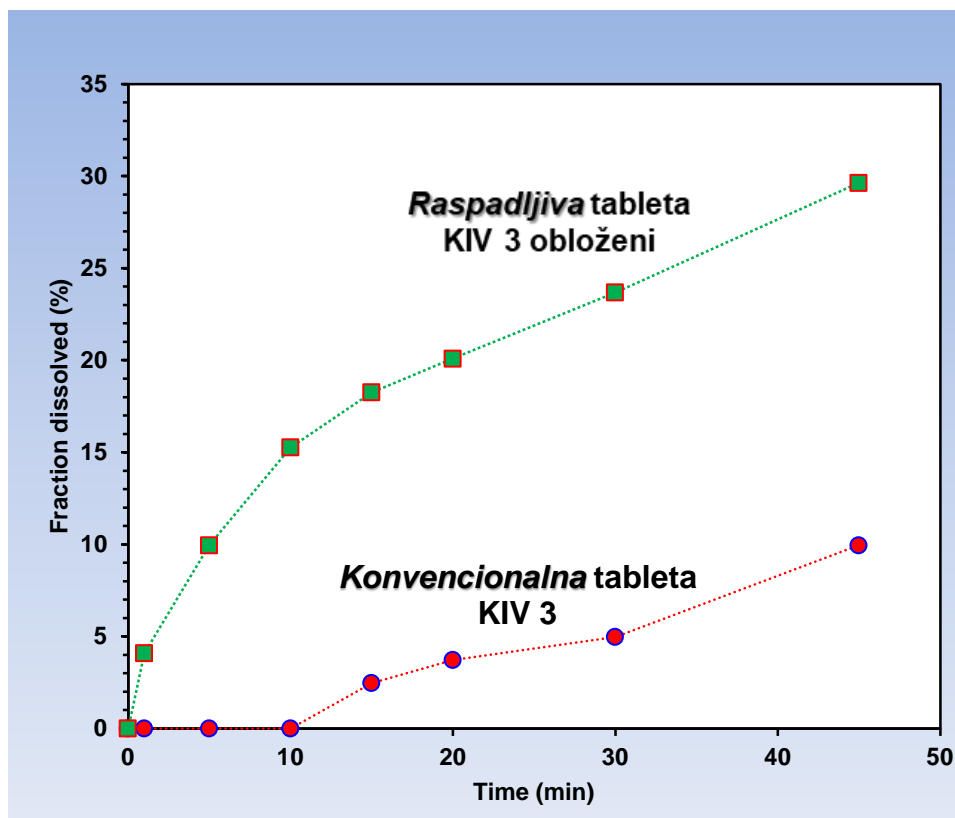
EkspONENT potencijskog modela  $n = 0,52$ .

Dobiveni eksponent modela  $n = 0,52$  ukazuje da Fickova difuzija nije prisutan mehanizam otpuštanja (transporta) LRD HCl iz matrice tablete u kojoj je sredstvo za raspadanje ugrađeno oblaganjem.<sup>34</sup>



**Slika 29.** Usporedni prikaz profila otpuštanja LRD HCl za sustave *KIV 3* & *KIV 6*

Slikom 29. dat je usporedni prikaz profila otpuštanja konvencionalnih tableta i raspadljivih tableta kod kojih je sredstvo za raspadanje ugrađeno granuliranjem. Uočeno je da kod sustava *KIV 3* u prvih 10 minuta nema uopće otpuštanja LRD HCl, a nakon zadnjeg vremena uzorkovanja (45 min.) ukupan udjel otpuštenog iznosi oko 10 %, za razliku od sustava *KIV 6* kod kojeg se već u prvoj minuti otpustilo oko 15 % djelatne tvari. Ukupan udjel otpuštene djelatne tvari kod sustava *KIV 6* nakon 45 minuta iznosi oko 35 %. To se povezuje sa srednjim vremenom raspada koje za konvencionalne tablete iznosi 380 s, dok je za sustav *KIV 6* ono znatno manje i iznosi 30 s.



**Slika 30.** Usporedni prikaz profila otpuštanja LRD HCl za sustave *KIV 3* & *KIV 3* obloženi

Na slici 30. prikazani su usporedno profila otpuštanja konvencionalnih tableta i raspaljivih tableta kod kojih je sredstvo za raspadanje ugrađeno oblaganjem. Uočeno je da kod sustava *KIV 3* u prvih 10 minuta nema uopće otpuštanja LRD HCl, a nakon zadnjeg vremena uzorkovanja (45 min.) ukupan udjel iznosi oko 10 %, za razliku od sustava *KIV 3* obloženog kod kojeg se već u prvoj minuti otpustilo oko 4 % djelatne tvari. Ukupan udjel otpuštene djelatne tvari kod sustava *KIV 6* nakon 45 minuta iznosi oko 30 %. Vjeruje se da je to posljedica raspaljivosti tableta odnosno srednjeg vremena raspada koje za konvencionalne tablete iznosi 380 s, dok je za sustav *KIV 6* ono znatno manje i iznosi 76 s.

## 5. ZAKLJUČAK

Uspješno su pripravljene konvencionalne i raspadljive tablete za usta s relativno novom djelatnom tvari, lurasidon hidrokloridom. Uspješan dizajn formulacije lijeka iziskivao je primjenu znanja kemijsko inženjerske discipline, podrazumijevao je mnoge eksperimente granuliranja u fluidiziranom sloju tehnikom *in-situ* taljenja, oblaganja u fluidiziranom sloju i tabletiranja te provedbu raznolikih metoda karakterizacije.

Pripremljene su mnoge formulacije lijeka, s i bez djelatnom tvari, s različitim udjelima punila te s različitim načinima ugradnje sredstva za raspadanje. Sredstvo za raspadanje uspješno je ugrađeno u matricu tablete prethodnim granuliranjem (KIV 6 formulacija) te oblaganjem (formulacija KIV 3 obloženi). Pripremljene tablete karakterizirane su testiranjem masa, tvrdoća, njihovih ujednačenosti i raspadljivosti tableta, te snimanjem profila otpuštanja djelatne tvari.

Ispitan je utjecaj formulacije lijeka i načina ugradnje sredstva za raspadanje na primjenska svojstva tablete. Uočeno je da sustavi koji sadrže sredstvo za raspadanje imaju znatno manje srednje vrijeme potpunog raspadanja tablete što, pokazuje se, pogoduje bržem otpuštanju djelatne tvari kakvo se i očekuje u liječenju shizofrenije i bipolarnih poremećaja. Konvencionalna tableta (KIV 3) i raspadljiva tableta u čiju matricu je ugrađeno sredstvo za raspadanje oblaganjem (KIV 3 obloženi) pokazuju visoku ujednačenost sadržaja LRD HCl te udovoljavaju propisanim zahtjevima s obzirom na sadržaj djelatne tvari. Loša ujednačenost sadržaja primjećuje se kod raspadljivih tableta u čiju matricu je sredstvo za raspadanje ugrađeno granuliranjem (KIV 6).

Programskim dodatkom *DDSolver* analizirani su profili otpuštanja LRD HCl iz konvencionalnih i raspadljivih tableta za usta. Usporedni prikazi profila otpuštanja ukazuju da raspadljive tablete znatno brže otpuštaju LRD HCl u odnosu na konvencionalne tablete pri istim uvjetima.

Testirana je primjenjivost postojećih modela u opisu profila otpuštanja LRD HCl. Detektirani su modeli koji uspješno opisuju i predviđaju udjel otpuštenog LRD HCl za dobivene tablete. Za predviđanje udjela otpuštenog LRD HCl iz matrice konvencionalne tablete najboljim se pokazao model nultog reda s vremenom odgode otpuštanja. Kinetika otpuštanja LRD HCl iz raspadljivih tableta opisana je Korsmeyer-Peppas modelom. Dobiveni eksponenti Korsmeyer-Peppas modela ukazuju na prisutne mehanizme otpuštanja LRD HCl iz matrica raspadljivih tableta.

## 6. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/2013 1522, članak 3
2. T.C. Andrade, R.M. Martins, L.A.P. Freitas, Granulation of indomethacin and a hydrophilic carrier by fluidized hot melt method: The drug solubility enhancement, *Powder Technol.* 270 (2015) 453-460
3. P. Bhatu, S. Badgajar Atish, S.S. Mundada, The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review, *Acta Pharm.* 61 (2011) 117–139
4. J.J. Hirani, D.A. Rathod, K.R. Vadalia, R.D. Gardi, Orally Disintegrating Tablets: A Review, *Trop. J. Pharm. Res.* 8 (2) (2009) 161-172
5. P. Nagar, K. Singh, I. Chauhan, M. Verma, M. Yasir, A. Khan, R. Sharma, N. Gupta, Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation, *J. Appl. Pharm. Sci.* 1 (4) (2011) 35-45
6. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets, Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets
7. M.A. Ansari, F. Stepanek, Formation of hollow core granules by fluid bed in situ melt granulation: Modelling and experiments, *Int. J. Pharm.* 321 (2006) 108-116
8. S. Kukec, F. Vrečer, R. Dreu, A study of in situ fluid bed melt granulation using response surface methodology, *Acta Pharm.* 62 (2012) 497-513
9. N. Passerini, G. Calogera, B. Albertini, L. Rodriguez, Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes, *Int. J. Pharm.* 391 (2010) 177-186
10. G.M. Walker, S.E.J. Bell, G. Andrews, D. Jones, Co-melt fluidised bed granulation of pharmaceutical powders: Improvements in drug bioavailability, *Chem. Eng. Sci.* 62 (2007) 451-462
11. S.M. Iveson, J.D. Litster, K. Hapgood, B.J. Ennis, Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation process: a review, *Powder Technol.* 117 (2001) 3-39
12. K. Žižek, 2010. Komparativna istraživanja granulacijskog procesa, Doktorska disertacija, Zagreb, Republika Hrvatska. 4-8
13. G.M. Walker, C.R. Holland, M.M.N. Ahmad, D.Q.M. Craig, Influence of process parameters on fluidised hot-melt granulation and tablet pressing of pharmaceutical powders, *Chem. Eng. Sci.* 60 (2005) 3867-3877
14. T. Monteyne, J. Vancoillie, J. Remon, C. Vervaet, T. Beer, Continuous melt granulation: Influence of process and formulation parameters upon granule and tablet properties, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 107 (2016) 249-262



15. C. Mangwandi, N.A. Zainal, L. JiangTao, Y. Glocheux, A.B. Alba Darin, Investigation of influence of process variables on mechanical strength, size and homogeneity of pharmaceutical granules produced by fluidised hot melt granulation, *Powder Technol.* 272 (2015) 173-180
16. M.D. Tousey, The granulation process 101, *Basic technologies for tablet making*, Pharm. Techn. (2002) 8-13
17. R. Turton, Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms, *Powder Technol.* 181 (2008) 186–194
18. D.C. Wurster, Air-suspension technique of coating drug particles – a preliminary report, *J. Am. Pharm. Assoc.* 48(8) (1950) 451-456
19. A. Rajabi-Siahboomi, *Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing*, Harleysville, PA, USA (2017) 68
20. K. Imbrišić, 2016. Granuliranje pomoćne tvari farmaceutske industrije u fluidiziranom sloju taljenjem, *Diplomski rad*, Zagreb, Republika Hrvatska. 15
21. D. Sikarra, V. Shukla, A.A. Kharia, D.P. Chatterjee, Research article techniques for solubility enhancement of poorly soluble drugs: An overview, *J. Med. Pharm. Allied Sci.* 1 (2012) 1–22
22. M. Nakamura, M. Ogasa, J. Guarino, D. Phillips, J. Severs, J. Cucchiaro, Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled trial, *J. Clin. Psychiatry* 70 (2009) 829–836
23. H.Y. Meltzer, J. Cucchiaro, R. Silva, M. Ogasa, D. Phillips, J. Xu, Lurasidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study, *Am J. Psychiatry* 168 (2011) 957–967
24. Mrežna stranica <https://www.scbt.com/scbt/product/lurasidone-hydrochloride-367514-88-3> (pristup 17. svibnja 2018.)
25. J. Bodrožić, 2015. Mokra granuliranje pomoćne tvari farmaceutske industrije u fluidiziranom sloju, *Diplomski rad*, Zagreb, Republika Hrvatska. 13
26. M. Marolt, 2015. Utjecaj stanja disperznosti na reološka svojstva prašaka, *Završni rad*, Zagreb, Republika Hrvatska. 11
27. R. Eyjolfsson, *Design and Manufacture of Pharmaceutical Tablets*, 2015
28. M. Gretić, 2015. Utjecaj sastava mješavina na svojstva gotovih tableta, *Diplomski rad*, Zagreb, Republika Hrvatska. 43
29. Ph. Eur. 2.9.1, metoda A
30. P. Costa, J.M. Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2001) 123-133
31. S. Mirić, *Industrijska farmacija, Nastavni materijali*, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, 2014.

32. S. Dash, P.N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharm. – Drug Res.* 67 (2010) 217-223
33. L. Vuković, 2016. Otpuštanje djelatne tvari iz tableta dobivenih postupkom mokrog granuliranja, *Diplomski rad*, Zagreb, Republika Hrvatska. 36-37
34. A. Chime Salome, C. Onunkwo Godswill, I. Onyishi Ikechukwu, Kinetics and Mechanisms of Drug Release from Swellable and Non Swellable Matrices: A review, *Res. J. of Pharm. Biol. & Chem. Sci.* 4 (2) (2013) 97-103

## 7. SIMBOLI

$k$	- konstanta brzine otpuštanja djelatne tvari (% min <sup>-1</sup> za model nultog reda te % min <sup>-n</sup> za Korsmeyer-Peppas model)
$n$	- eksponent Korsmeyer-Peppas modela (-)
$dQ_3(x)$	- volumni udio čestica u promatranom veličinskom intervalu; eksp. podatci (-)
$s$	- standardna devijacija s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti mase i tvrdoće tableta (mg) te (N)
$t$	- vrijeme otpuštanja djelatne tvari (min)
$t_{lag}$	- vrijeme odgode otpuštanja djelatne tvari (min)
$t_{sr.}$	- srednje vrijeme potpunog raspadanja tablete (s)
$x$	- veličina čestice (iskazana promjerom) (m)
$x_{50}$	- medijan raspodjele, tj. veličina čestice od koje je 50 % manjih u populaciji (m)
$x_{3,2}$	- karakterističan promjer populacije čestica, Sauterov srednji promjer (m)
$x_{mode}$	- najučestalija veličina u populaciji (iskazana promjerom) (m)
$\sigma$	- standardna devijacija s centrom tendencije na ciljanoj/očekivanoj masi tablete (mg)

