

Ispitivanje sadržaja i brzine otpuštanja djelatne tvari iz farmaceutskih oblika

Štokić, Marina

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

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:149:782498>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-10-22**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Marina Štokić

**Ispitivanje sadržaja i brzine otpuštanja djelatne tvari iz
farmaceutskih oblika**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj završnog rada: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitne komisije: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić
Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek
Prof. dr. sc. Juraj Šipušić

Zagreb, rujan 2017.

*Završni rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo Fakulteta
kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

SAŽETAK

Cilj farmaceutskih istraživanja jest ujednačen sadržaj tableta kako bi im se poboljšala kvaliteta i svojstva te smanjili troškovi proizvodnje. Ujednačenost pripravaka uključuje homogenost mase i ujednačenost sadržaja. Određivanje sadržaja djelatnih tvari u pojedinoj tableti provodi se u cilju kontrole kakvoće pripravka i njegove postojanosti i stabilnosti. Tableta mora otpuštati djelatnu tvar na željeno mjesto učinka u pravilnoj dozi, optimalnom vremenu te smanjiti nepoželjna djelovanja pa je ispitivanje oslobađanja djelatne tvari jedno od glavnih testova pri karakterizaciji pripravka. Kod uobičajenih metoda za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari iz oralnih oblika pripravak je potrebno unijeti u veliki volumen medija i izložiti miješanju radi što boljeg postizanja *in vivo* uvjeta.

U ovom je radu provedeno istraživanje na uzorku od 10 Multaq tableta. Provedeno je ispitivanje ujednačenosti mase, mjerenje tvrdoće i dimenzija tableta koje uključuju promjer i debljinu te ispitivanje rastrošljivosti tableta. Ujednačenost sadržaja ispitivana je UV/Vis spektrofotometrijskom metodom. *In vitro* ispitivanje otpuštanja dronedarona iz tableta provedeno je u USP2 uređaju prema propisanim uvjetima.

Rezultati su pokazali da prilikom ispitivanja rastrošljivosti tableta nije došlo do gubitka mase. Relativna standardna devijacija sadržaja dronedarona manja je od 6 % što pokazuje prihvatljivost varijacije sadržaja. Dobiveni profili otpuštanja dronedarona bliski su onima dobivenim na temelju literaturnih podataka.

Ključne riječi:

ujednačenost sadržaja, dronedaron-hidroklorid, rastrošljivost, Multaq, profili otpuštanja

Assessment of the content and the release rate of the substance from the pharmaceutical dosage forms

ABSTRACT

The goal of pharmaceutical studies is to keep equable content of active pharmaceutical ingredient in tablets in order to enhance their quality and properties and to reduce production costs. The homogeneity of preparation includes homogeneity of mass and uniformity of the content. Determination of the content of active ingredient in each tablet is carried out in order to control the quality of the preparation and its stability. The tablet should release the active ingredient to the desired location at a correct dose, optimum time and reduce side effects, so testing the release rate of the active ingredient is one of the major tests to characterize the preparation. In conventional methods for testing the release of the active ingredient from oral forms, the composition should be injected into a large volume of medium and subjected to mixing to achieve better *in vivo* conditions.

In this paper, the study was conducted on a sample of 10 Multaq tablets. The uniformity of mass, the hardness and tablet dimensions, which include diameter and thickness, and tablet dissolution test were performed. The uniformity of the contents was tested by UV/Vis spectrophotometric method. *In vitro* research of the release of dronedarone from tablets was performed in the USP2 device under the prescribed conditions.

The results show that there was no loss of weight during the research of tablets friability. The relative standard deviation of dronedarone content is less than 6 %, which indicates the plausibility of content variation. The obtained dronedarone release profiles are similar to those obtained on the basis of research data.

Key words:

uniformity of content, dronedarone hydrochloride, friability, Multaq, dissolution profiles

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. TEORIJSKI DIO | 2 |
| 2.1. Tablete | 2 |
| 2.1.1. Sastav tableta | 2 |
| 2.1.2. Pomoćne tvari u tabletama | 2 |
| 2.1.2.1. Osnovne pomoćne tvari | 3 |
| 2.1.2.2. Sporedne pomoćne tvari | 5 |
| 2.2. Ispitivanje tableta | 6 |
| 2.2.1. Promjer, debljina i tvrdoća tableta | 6 |
| 2.2.2. Variranje mase | 6 |
| 2.2.3. Rastrošljivost | 7 |
| 2.2.4. Ujednačenost sadržaja | 7 |
| 2.2.5. Metoda oslobađanja djelatne tvari | 7 |
| 2.3. Dronedaron-hidroklorid | 9 |
| 2.3.1. Kemijska struktura dronedarona | 9 |
| 2.3.2. Apsorpcija dronedarona | 10 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO | 11 |
| 3.1. Materijali | 11 |
| 3.2. Ispitivanje tableta | 11 |
| 3.2.1. Ujednačenost mase i rastrošljivost | 11 |
| 3.2.2. Određivanje promjera, debljine i tvrdoće tableta | 12 |
| 3.2.3. Određivanje koncentracije dronedarona u Multaq tableti | 13 |
| 3.2.3.1. Priprema standardnih otopina i umjerni pravac | 13 |
| 3.2.3.2. Određivanje sadržaja dronedarona u tabletama | 13 |
| 3.2.4. Određivanje brzine otpuštanja dronedarona iz Multaq tablete | 14 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA | 16 |
| 5. ZAKLJUČAK | 22 |
| 6. LITERATURA | 23 |
| 7. ŽIVOTOPIS | 24 |

1. UVOD

Tablete su jedan od najčešće primjenjivanih ljekovitih oblika, a prednost im je u točnosti doziranja te fizičkoj, mikrobiološkoj i kemijskoj stabilnosti djelatne tvari. Važno je osiguravati nepromijenjenost i zadržavanje pune terapijske vrijednosti tablete pri pakiranju, prenošenju i čuvanju.

Proizvodnja lijeka obuhvaća cjelovit proizvodni postupak ili pojedine dijelove njega kao što je postupak farmaceutsko-tehnološkog oblikovanja lijeka, proizvodnja tvari sintezom ili daljna prerada pribavljene tvari i materijala, tehnološka obradba i opremanje lijekova te provjera njihove kakvoće, skladištenje i isporučivanje. Uz prikladne tehnološke postupke i dodatak pomoćnih tvari poboljšava se terapijski učinak lijeka i njegova podnošljivost.

Kako bi se objasnila učinkovitost i djelovanje djelatne tvari potrebno je ispitati i način otpuštanja djelatne tvari kao i fizičke karakteristike samog proizvoda koje uključuju ispitivanje promjera, debljine i tvrdoće tableta, ujednačenost mase, rastrošljivost, ujednačenost sadržaja i metode oslobađanja djelatne tvari.

Cilj ovog rada je ispitati sadržaj, fizičke karakteristike i profil otpuštanja dronedarona iz uzorka komercijalne tablete, Multaq. Uzorci tableta moraju odgovarati utvrđenom zahtjevu kakvoće ili se u suprotnom odbacuju.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Tablete

Tablete su kruti pripravci od kojih svaki sadržava dozu jedne ili više djelatnih tvari. Pripravljaju se komprimiranjem jednolikog volumena čestica ili tehnikama kao što su prešanje, kalupljenje, liofiliziranje u oblike okruglih, elipsoidnih, valjkastih i četvrtastih pločica, ravnih ili ispupčenih površina, oštih ili zaobljenih bridova.

Tablete se sastoje od djelatne tvari (*remedia*) koja je nositelj terapijskog djelovanja i pomoćnih sredstava (*excipientia*) koja su nositelji fizičkih svojstava pripravka.

Pomoćne tvari su u pravilu neutralna sredstva koja se dodaju kako bi omogućila oblikovanje tablete, zaštitile djelatnu tvar i povećale njenu postojanost, osigurale željenu prihvatljivost i učinkovitost za bolesnika te zajamčile njegovu sigurnost tijekom čuvanja i uporabe. ^[1,2]

2.1.1. Sastav tableta

Postoje tri moguća sastava tableta ^[3]:

- *Sastav tablete čini samo djelatna tvar* - sama djelatna tvar obično nema dovoljna dobra tehnološka svojstva i ne ispunjava zahtjeve koji su postavljeni za tabletu kao krajnji proizvod. Količina djelatne tvari u tableti je mala pa time onemogućava i samu izradu tablete odgovarajuće veličine i oblika za proizvodnju i primjenu.
- *Sastav tablete čine samo pomoćne tvari* - takve se tablete izrađuju za potrebe kao što su klinička ispitivanja i potrebe razvoja analitičkih metoda.
- *Tablete koje u svom sastavu imaju djelatnu tvar (ili više njih) i pomoćne tvari* - pomoćne tvari omogućuju oblikovanje ljekovitih pripravaka i nositelji su fizičkih svojstava lijekova; služe za zaštitu djelatne tvari, povećavaju njenu postojanost i omogućavaju obradu djelatne tvari suvremenim industrijskim metodama.

2.1.2. Pomoćne tvari u tabletama

U farmaceutskoj industriji se uvijek javlja potreba za što boljim lijekom, odnosno tabletom. Kako bi se postigao taj cilj važnu ulogu ima izrada, ali i sastav tablete koju, osim aktivne tvari čine i dodatne sastavnice, pomoćne tvari.

Pomoćne tvari upotpunjuju ciljana svojstva djelovanja lijeka i omogućuju njegovo oblikovanje, a utječu i na bioraspodivnost aktivne tvari u lijeku, stabilnost i mogućnost proizvodnje na industrijskoj razini.

Važno je ispitati kako one utječu na procese oslobađanja djelatne tvari iz oblika, kao i na apsorpciju u organizmu.

Tvari koje se primjenjuju kao pomoćne tvari moraju biti:

- *Terapijski indiferentne* – u primijenjenim koncentracijama ne smiju imati terapijski učinak
- *Fiziološki podnošljive* – ne smiju izazivati nadražajne i alergijske pojave
- *Mikrobiološki ispravne* – nazočnost mikroorganizama mora biti ograničena
- *Kompatibilne* – s ljekovitim i drugim pomoćnim tvarima
- *Stabilne* – radi mogućnosti skladištenja i nemogućnosti promjene osobina ljekovitog oblika

U pomoćne tvari se ubrajaju: sredstva za dopunjavanje, vezivna sredstva, sredstva za raspadanje, sredstva za klizenje, boje, korigensi okusa, adsorbensi, ovlaživači i hidrofilizatori.^[1,2]

2.1.2.1. Osnovne pomoćne tvari

Osnovne pomoćne tvari omogućuju oblikovanje pripravka: sredstva za dopunjavanje, vezivna sredstva, sredstva za raspadanje i sredstva za klizenje.

Sredstva za dopunjavanje. Sredstva za dopunjavanje su punila, razrjeđivači, konstituenti i ona služe za povećavanje mase u izradi tableta kada je sama količina djelatne tvari u tableti vrlo mala ili kada se ona teško komprimira. Zauzimaju gotovo 90% ukupne mase tableta pa je bitno da su probavljiva, fiziološki i kemijski indiferentna te stabilna. Punila se biraju ovisno o svrsi primjene i većina tih sredstava je organskog podrijetla. Najvažnija karakteristika je topljivost koja može utjecati na raspadanje tableta i oslobađanje djelatne tvari iz oblika. Koriste se: laktoza, saharoza, škrob, celuloza, dikalcij-fosfat dihidrat, natrij klorid.

Vezivna sredstva. Vezivna sredstva služe za povezivanje finih čestica ljekovitih tvari i sredstava za dopunjavanje u veće aglomerate pa omogućuju stabilnost farmaceutskog pripravka. Ona omogućuju koheziju čestica i poboljšavaju osobine protjecanja i kompresibilnosti. Mogu se dodati u kruti i tekući pripravak. Vezna sredstva se dodaju čvrstim pripravcima kako bi se povećala kohezija praha i kompaktiranjem dobila optimalna masa za izradu tablete. Povezivanje čestica lijeka i punila moguće je u nekim slučajevima postići i primjenom čistih otapala (voda, alkohol), ali ona djelomično otapaju te tvari koje se onda

nakon sušenja povezuju u agregate relativno niske čvrstoće. Vrsta i količina uporabljenog veziva utječu na kakvoću gotovog lijeka, odnosno određuju čvrstoću i raspadljivost tableta. Veziva su uglavnom makromolekulske tvari prirodnog, polusintetskog i sintetskog podrijetla, a najčešće se dodaju kao vodene i alkoholne otopine. Otopljena veziva imaju bolje adhezivne osobine od onih koja se miješaju s lijekom pa se zatim aktiviraju dodavanjem otapala. Koriste se: šećer, škrob, želatina, celuloza, akacija i tagant, polivinilpirolidon.

Sredstva za raspadanje. Sredstva za raspadanje (dezintegratori) olakšavaju raspad tableta u dodiru s vodom, a uloga im je suprotstavljanje učinku vezivnog sredstva i fizičkim silama pri komprimiranju. Većina tih sredstava u prisutnosti vode pokazuju povišenu kapilarnost čime se pospješuje adsorpcija vode, a time i bubrenje. Dakle, u dodiru sa želučanim sokom, sredstva bubre i uzrokuju mehanički tlak iz unutrašnjosti tablete te izazivaju raspadanje tablete na manje dijelove čime se zbog povećanja površine lijek ubrzano oslobađa. Sredstva za raspadanje se mogu dodati prije komprimiranja-potpuno suha ili se dodaju u praškaste sastojke prije vlažne granulacije, jer se u fazi sušenja granulata dovoljno osuše. Najbolji način dodavanja uključuje podjednaku raspodjelu ukupne količine sredstva za raspadanje i dodavanje jednog dijela praškastim sastojcima prije vlažne granulacije, a drugog granulatu prije komprimiranja. Koriste se: škrob, alginska kiselina, mikrokristalična i natrij-karboksimetil celuloza, polivinilpirolidon, polisaharidi soje, različiti enzimi, glina.

Sredstva za klizenje. Sredstva za klizenje su uglavnom hidrofobne tvari koje poboljšavaju i ujednačavaju protjecanje granulata potrebno za tabletiranje, a isto tako smanjuju trenje između granulata i dodirnih površina tabletnog stroja. U sredstva za klizenje spadaju lubrikanti čija nenazočnost može uzrokovati naprezanje stroja što rezultira pojavom ogrebotina na tableti, tvari koje sprječavaju lijepljenje granulata za žigove i matrice. Dodaju se prije komprimiranja jer je potrebno da se nalaze na površini granulata te između granula i dijelova tabletirke, a djelotvornija su usitnjenija jer omogućavaju prekrivanje većih površina. Premale količine sredstava mogu uzrokovati odvajanje površinskih dijelova tableta (stvaranje kapica), a veće količine uzrokuju produženo vrijeme oslobađanja djelatne tvari. Koriste se sredstva netopljiva u vodi: lubrikanti i glidanti, npr. magnezij-stearat, stearinska kiselina, talk, hidrirana biljna ulja; a ona topljiva u vodi su rjeđa: natrij-klorid, natrij-benzoat, natrij-acetat, boratna kiselina, propilenglikol.

2.1.2.2. Sporedne pomoćne tvari

Sporedne pomoćne tvari su odgovorne za mikrobiološku i kemijsku stabilnost, bolji okus i izgled tablete

Boje. Boje se dodaju tabletama zbog estetskih razloga, mogućnosti nadzora tijekom proizvodnje i pomoći u razlikovanju proizvoda. Boje za farmaceutsku namjenu su one koje se koriste u prehrambenoj industriji i najčešće su biljnog podrijetla. Koriste se uglavnom pastelni tonovi zbog smanjenje mogućnosti pojava tamnijih mjesta na površini tablete. Primjenjuju se prirodne i sintetsketopljive i netopljive boje u vodi, pigmenti i boje-lakovi.

Korigensi okusa. S obzirom na količinu i stupanj slatkoće tableta, dodaju se i umjetna sladila koja se odlikuju većim stupnjem slatkoće od saharoze, a nemaju hranjivu vrijednost. Heksaminska kiselina je slabog kiselog okusa pa osobito u kombinaciji s voćnim aromama te vinskom i limunskom kiselinom može prekriti neželjeni okus tableta. Arome su eterična ulja i dodaju se raspršivanjem alkoholnih otopina na suhe granulate ili se ugrađuju u talk. Pravilo je da ne smiju nadjačati okus pripravka, već samo ublažiti. Ne dodaju se tijekom procesa vlažne granulacije jer bi se postupkom sušenja granulata smanjila njihova koncentracija. Potrebno je ograničiti njihovu količinu jer utječu na kohezivnost i protjecanje granula. Pri izboru aroma treba voditi računa o obliku ljekovitog pripravka, osobini okusa, potrebi aromatiziranja, načinu uzimanja, inkompatibilnosti s ljekovitom tvari i pomoćnim tvarima, pH-vrijednosti pripravka i o potrošaču.

Adsorbensi. Adsorbensi su tvari koje mogu prihvatiti određenu količinu tekućine. Tekuće djelatne tvari se sorpcijom vežu na adsorbense, primjerice na škrob. Češći slučaj su tvari anorganskog podrijetla kao što je silicij-dioksid koji zbog svoje velike površine može vezati vodu u količini do 50% svoje mase, a da još uvijek djeluje kao prašak dobrih osobina protjecanja. Koriste se magnezij-karbonat i magnezij-oksidi, magnezij-aluminij-silikat, trikalcij-fosfat.

Ovlaživači i hidrofilizatori. Ovlaživači se dodaju previše suhim smjesama za tabletiranje za sprječavanje nastajanja tzv. kapica tableta. Rabe se uglavnom glicerol i sorbitol. Sredstva za hidrofiliranje povišuju sposobnost močenja tableta i time olakšavaju prodiranje vode u pore čime je učinak raspadanja potpomognut. Koriste se površinske aktivne tvari i visokodispersni silicij-dioksid.

2.2. Ispitivanje tableta

Ispitivanje tableta provodi se od početka razvitka oblika do finalnog proizvoda namijenjenog tržištu, a ona mogu biti subjektivna i klinička. Tablete moraju ispunjavati fizičke specifikacije i standarde kvalitete koji ovise o osobinama djelatne tvari i pomoćnih tvari kao i o tehnologijama izrade. Standardni parametri kakvoće tableta uključuju: promjer, debljinu, masu, čvrstoću, tvrdoću, rastrošljivost i raspadljivost. Veliki značaj ima ispitivanje ujednačenosti sadržaja i oslobađanje djelatne tvari. Ovi čimbenici moraju biti kontrolirani tijekom proizvodnje kako bi se osiguralo da željena tableta ispunjava standarde kvalitete.^[1,2,4]

2.2.1. Promjer, debljina i tvrdoća tableta

Mjerenje promjera i debljine tableta provodi se ručnim mjeračem ili automatiziranom opremom. Tablete moraju biti jednoličnog oblika, veličine i boje, glatke površine i neoštećenih bridova pa su time promjer i debljina u neposrdnoj vezi s izgledom tablete. Promjer tableta je uvjetovan njihovom masom. Debljina tableta, bez obzira na masu može varirati zbog razlika u gustoći granulata i uporabljenog tlaka pri komprimiranju, ali ne više od $\pm 5\%$ od predviđene vrijednosti.^[5] Ona je često u vezi sa čvrstoćom tablete pa se može koristiti kao početna kontrola čvrstoće. Variranje debljine tableta uzrokuje netočan broj tableta u ambalaži. Debljina tablete određena je pomoću promjera kalupa, dopuštene količine punjenja za kalup, karakteristike zbijanja materijala za punjenje i sile koja se primjenjuje tijekom kompresije. O sili pritiska ovisi i tvrdoća koja je možda i važnija od debljine jer može utjecati na dezintegraciju i ona podrazumijeva izdržljivost tablete. Ta mehanička osobina važna je s gledišta otpornosti na udarce tijekom izrade, pakiranja, transporta i same primjene. O tvrdoći ovisi i raspadljivost tablete. Tvrdoća tablete ovisi i o veličini i raspodjeli veličina zrna granulata, gustoći i poroznosti pa tako određene tablete kao što su pastile i bukalne koje su namijenjene sporom otapanju su tvrde, a one kojima je svrha trenutno oslobađanje lijeka imaju manju tvrdoću.

2.2.2. Variranje mase

Masa tableta ovisi o osobinama granulata i omjeru velikih i malih zrna. Masa može varirati neznatno, tj. u dopuštenim granicama što upućuje na točno doziranje djelatne tvari u pripravku.

2.2.3. Rastrošljivost

Rastrošljivost se smatra boljom mjerom integriteta tableta od tvrdoće. Ispitivanje rastrošljivosti provodi se tako da se tablete podvrgnu rotaciji pri čemu nastaje trenje i udaranje o stijenke uređaja, odnosno međusobno trenje tableta koje uzrokuje oštećenja površine tableta. S debljim tabletama se to manje događa nego s tankim, osobito ako su većeg promjera.

Rezultati ispitivanja se uvijek izražavaju kao postotak gubitka mase tableta zbog abrazije i loma, a ovise o broju okretaja uređaja i vremenu rotacije. Ispitivanje se obično provodi jednokratno, a u slučaju gubitka mase većeg od 1 % , ponavlja se još dva puta i računa srednja vrijednost rezultata. Gubitak mase pojedine tablete mora biti manji od 1% u odnosu na srednju vrijednost da bi odstupanje bilo prihvatljivo. U slučaju ispitivanja tableta promjera jednakog ili većeg od 13 mm može biti smanjena ponovljivost rezultata zbog učestalog nepravilnog kotrljanja tableta. Tada je potrebno podesiti bubanj tako da tablete mogu slobodno padati i da se međusobno ne lijepe.

2.2.4. Ujednačenost sadržaja

Sastojci smjese za granuliranje moraju biti homogeno raspoređeni do kraja komprimiranja da bi se variranje mase tableta uzelo kao mjera sadržaja lijeka. Provodi se uglavnom kod niskodoziranih pripravaka s visokim udjelom tvari gdje je homogenost gotovo zajamčena kod izuzetno precizne izrade. Potrebno je samljeti veliki broj tableta i ispitati sadržaj lijeka u njima i izraziti ga na pojedinačnu tabletu. Slijepim uzorkom moguće je dokazati da se sadržaj lijeka pojedinačnih tableta može prikriti. Zahtjevi za ujednačenost sadržaja su ispunjeni ako je standardna devijacija manja od 6 % .^[4]

2.2.5. Metoda oslobađanja djelatne tvari

U farmaceutskoj industriji je vrlo bitno postići formulaciju lijeka koja će biti stabilna te u točno određenom trenutku i na određenim mjestima u tijelu čovjeka otpuštati djelatnu tvar. U većini slučajeva djelatna tvar se otpušta odmah i njeno djelovanje je trenutno.

Prilikom formuliranja lijeka potrebno je voditi računa na svojstvo topljivosti pomoćne tvari. Ukoliko topljivost nije zadovoljavajuća postoji mogućnost ne otpuštanja djelatne tvari.

Otapanje se koristi za definiranje fizičke promjene u djelatnoj tvari i označava pretvaranje čvrstih čestica u molekularno disperzno stanje, ali ne uključuje raspadanje ljekovitog oblika. Ono je preduvjet za bioraspoloživost i terapijski učinak djelatne tvari.

Ispitivanjima provedenim testovima otapanja nastoji se postići sličnost s odnosima *in vivo*, što veća raznolikost primjene i dobra ponovljivost.

Mjera otapanja ima važnu ulogu u mehanizmu apsorpcije lijeka u organizmu, međutim, niti oslobađanje aktivnog sastojka niti raspadljivost tableta nisu presudni za terapijski učinak.

Uvjeti ispitivanja i oslobađanja djelatne tvari uključuju:

- tip naprave i način pokretanja sustava
- optimalnost sastava, volumena i temperature medija za ispitivanje oslobađanja
- brzinu okretaja ili protoka tekućeg medija
- vremenski interval uzimanja uzoraka, metodu određivanja sadržaja i količinu ispitivane otopine ili uvjete kontinuiranog rada
- postupak analize
- količinu djelatne tvari koja se mora otopiti u određenom vremenu

Tekućina za ispitivanje mora biti prikladna za jednostavnu i preciznu analitičku metodu kojom će se odrediti sadržaj. pH-vrijednost tekućine ima velik utjecaj na brzinu otapanja kao i na fiziološke uvjete pa se osim vode primjenjuju i tekućine različitih pH-vrijednosti.

Vrlo je važno osigurati uvjete topljivosti lijeka tako da u volumenu medija nije postignuta granična koncentracija topljivosti lijeka. Isto tako potrebno je osigurati i stalnu temperaturu tekućine koja uglavnom iznosi 37 °C s mogućim odstupanjima $\pm 0,5$ °C. Pokretanje sustava mora osigurati istu koncentraciju oslobođenog lijeka na svakom mjestu u tekućini. Treba odabrati najprikladniji broj okretaja miješalice, košarice ili tikvice i najprikladniju brzinu potresanja posude, odnosno frekvenciju pokretanja cilindra. Bitno je paziti da se ljekoviti oblik ne oštećuje u dodiru s miješalicom ili stijenkama posude, a samo miješanje može biti i okomito, rotacijsko i vibracijsko. Intenzitet radnji nije strogo određena, ali se prilagođava peristaltici želuca, što znači da bi miješanje trebalo biti do 50 okretaja u minuti. Vrijeme ispitivanja ovisi o osobinama pripravka pa se za brzo oslobađanje pokus provodi 15 do 30 minuta, a vremenski interval uzimanja uzoraka iznosi 3 do 5 minuta tako da se osigura dovoljan broj podataka za grafički prikaz i matematičku obradu. Za pripravke produženog učinka vrijeme ispitivanja iznosi i do 8 sati. Na početku, u periodu oslobađanja inicijalne doze, uzorci se uzimaju u kraćim vremenskim razmacima od 5 do 15 minuta, a kasnije kada se oslobađa doza održavanja, svakih 30 do 60 minuta.

Ispitivanja se provode u zatvorenim i otvorenim sustavima. U zatvorenim sustavima se izvađeni uzorak zbog nepromjenjivosti volumena nadomještava svježom tekućinom, a u

otvorenim sustavima pripravak povremeno dolazi u doticaj sa svježom tekućinom ili se veći dio zamjenjuje novom. Najčešće korištene metode ispitivanja su one s jednim odjeljkom u kojima se strujanje tekućine za ispitivanje postiže miješanjem metodom čaše, okrećuće košarice, tikvice i miješalice. U metode s jednim odjeljkom ubrajaju se i one u kojima se posuda s tekućinom za ispitivanje nalazi u pokretanju: metoda kosorotirajuće tikvice i metoda cijevi, kao i metode protočnih ćelija koje se zasnivaju na načelu kolonske ekstrakcije kroz staklene cilindre s ugrađenim sinter ili Millipor-filtrima. Razdiobna i membranska metoda spadaju u metode s dva odjeljka, a ispitivanja oslobađanja uključuju i apsorpciju djelatne tvari čime su bliže *in vivo* uvjetima. ^[1,2,6,7]

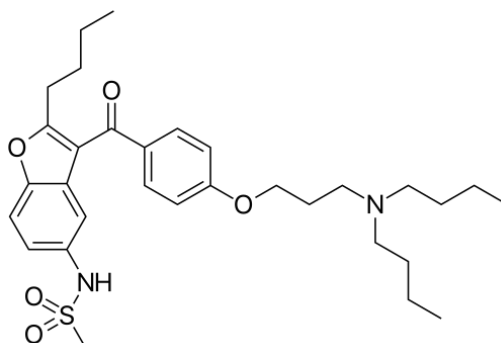
2.3. Dronedaron-hidroklorid

Amiodaron je popularan antiaritmik, ali njegova toksičnost uzrokovana prevelikim sadržajem joda može uzrokovati bolesti štitnjače, plućnu fibrozu te bolesti jetre. Dronedaron je antiaritmijski i sintetski derivat amiodarona koji se koristi za održavanje sinusnog ritma kod bolesnika s atrijskom fibrilacijom. Dokazano je da je sasvim siguran lijek u kontroli sinusnog ritma, a i vrijeme poluraspada je puno kraće (13 – 19 h) u odnosu na amiodaron (nekoliko tjedana). ^[8]

2.3.1. Kemijska struktura dronedarona

Prema IUPAC-u se naziva N-(2 - butil-3-(4-(3-(dibutilamino)propoksi)benzoil)-1-benzofuran-5-il) metan sulfonamid. ^[9]

Molekulska formula dronedarona je $C_{31}H_{44}N_2O_5S$, a molekulska masa iznosi 556,758 g/mol. Kemijska struktura prikazana je na slici 1.



Slika 1. Kemijska struktura dronedarona ^[10]

Dronedaron je heterociklički spoj, derivat benzofurana i strukturno je sličan amiodaronu. Jodna skupina koja uzrokuje toksičnost kod amiodarona zamijenjena je metan-sulfonskom kako bi se reducirala topljivost masti i na taj način smanjio rizik od oštećenja drugih organa.

Dronedaron je u prirodi kristalan s temperaturom tališta 149 – 153 °C.

To je bijeli fini prašak (Slika 2), netopljiv u vodi, topljiv u metilen kloridu i metanolu, etanolu.



Slika 2. Dronedaron pri sobnoj temperaturi kao prah ^[7]

2.3.2. Apsorpcija dronedarona

Dronedaron se dobro apsorbira nakon oralnog doziranja gdje apsorpcija iznosi oko 70 – 94 % što se značajno povećava u prisutnosti hrane. Bioraspoloživost dronedarona u odsutnosti hrane je niska (oko 4 %), a prisutnost masnih jela ju povećava za gotovo 15 % pa se zbog toga preporučuje i konzumiranje s takvom hranom.

Primjenjuje se u tabletama koje sadrže 400 mg dronedarona prisutnog kao hidrokloridna sol. Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) odobrila je korištenje dronedarona 2009. godine u tabletama Multaq kao lijek za regulaciju srčane aritmije. ^[11]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

Brzina otpuštanja djelatne tvari, dronedaron-hidroklorida, ujednačenost mase, rastrošljivost, dimenzije (promjer, debljina), tvrdoća i ujednačenost sadržaja ispitani su za tablete Multaq koje su namijenjene za liječenje bolesnika s paroksizmom ili trajnom atrijskom fibrilacijom. Multaq tablete (Slika 3) su bijele tablete obložene filmom, ovalnog oblika s urezanim dvostrukom oznakom vala na jednoj strani i koda „4142“ na drugoj strani. Pakirane su u neproziran PVC/Al blister (6x10 tableta).



Slika 3. Multaq tablete (Sanofi Aventis)^[12]

3.2. Ispitivanje tableta

3.2.1. Ujednačenost mase i rastrošljivost

Ispitivanje rastrošljivosti pokazuje sklonost površine tableta oštećenju uslijed nekog mehaničkog opterećenja. Potrebno je izvagati 10 tableta na analitičkoj vagi i zabilježiti njihove vrijednosti, a one moraju biti vrlo slične čime opravdavaju karakteristiku ujednačenosti mase koju proizvod mora ispunjavati.

Nakon toga se tablete stave u rotacijski bubanj (Slika 4) u kojem se tijekom vrtnje sudaraju međusobno i sa stijenkom uređaja. Mjerenje se izvodi 4 minute. Po završetku se tablete otpraše mekom četkicom te važu. Razlika u masi prije i poslije rotiranja je postotak

rastrušljivosti i on ne smije biti veći od 1 % razlike u gubitku mase. Ako tablete podlijegnu lomu ili pretjeranoj abraziji, također se smatraju neprikladnima za korištenje.



Slika 4. Uređaj za test rastrošljivosti (J. Engelsmann)

3.2.2. Određivanje promjera, debljine i tvrdoće tableta

Višenamjenskom opremom moguće je odrediti promjer, debljinu i tvrdoću tablete. Dimenzije i tvrdoća tableta određeni su pomoću uređaja TBH30, Erweka GmbH (Slika 5). Svaka tableta se stavi u ležište između dva dijela uređaja i mjeri se sila koja je potrebna da ju slomi. Tabletu je potrebno isto pozicionirati u ležište. Rezultat mjerenja su za debljinu i promjer iskazani u milimetrima (mm), a za tvrdoću u njutnima (N).

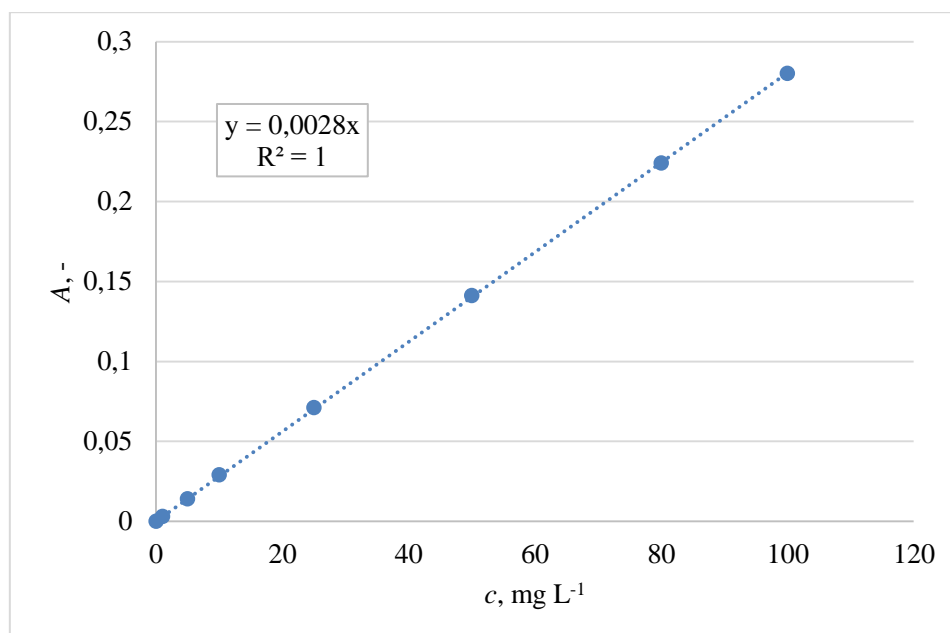


Slika 5. TBH 30 (Erweka GmbH)

3.2.3. Određivanje koncentracije dronedarona u Multaq tableti

3.2.3.1. Priprema standardnih otopina i umjerni pravac

Prije početka mjerenja se pripremaju standardne otopine dronedarona kako bi se dobio umjerni pravac (Slika 6) potreban za određivanje koncentracije dronedarona u uzorcima. Točno odvagana masa uzorka otopi se u poznatom volumenu metanola i potom se razrjeđivanjem iz pripremljene otopine dobivaju ostale standardne otopine određenih koncentracija: 1, 5, 10, 25, 50, 80, 100 mg L⁻¹. Mjerenje se vrši redosljedom od najmanje prema najvećoj koncentraciji otopina pri određenoj valnoj duljini i dobiva se ovisnost apsorbancije o koncentraciji pojedine otopine, odnosno umjerni pravac na osnovu kojeg se određuje nepoznata koncentracija dronedarona u uzorku tablete.



Slika 6. Umjerni pravac dronedaron-hidroklorida u metanolu

3.2.3.2. Određivanje sadržaja dronedarona u tabletama

Svaka tableta samljevena je u tarioniku i otopljena u 20 mL metanola. Uzorci se potom stavljaju u ultrazvučnu kupelj na 20 minuta nakon čega se filtriraju pomoću filtra Chromafil Xtra H-PTFE-20/25 veličine pora 0,20 μm.

Analiza je provedena pomoću UV/Vis spektrofotometra UV-1280, Shimadzu (Slika 7). Radno područje korištenog spektrofotometra je od 190 do 1100 nm, a prije početka mjerenja

potrebno je podesiti valnu duljinu na maksimalnu vrijednost od 289 nm. Uređaj je potrebno podesiti na nulu pomoću deionizirane vode. Nakon toga počinje mjerenje apsorbancije uzoraka za određivanje točnog sadržaja.



Slika 7. UV/Vis spektrofotometar (UV-1280, Shimadzu)

3.2.4. Određivanje brzine otpuštanja dronedarona iz Multaq tablete

Ispitivanje brzine otpuštanja dronedarona provedeno je pomoću uređaja RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument (Slika 8). Medij je fosfatni pufer volumena 1000 mL, pH-vrijednosti 4,5, a temperatura mu je podešena na $37 \pm 0,5$ °C. Miješanje se provodi lopaticama prema metodi 2 definiranoj farmakopejom. ^[13]



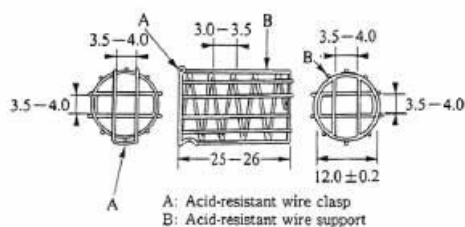
Slika 8. Uređaj za ispitivanje otpuštanja djelatnih tvari (RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument)

Uzorkovanje je provedeno u vremenima 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 i 120 min, prema FDA metodi za ispitivanje otpuštanja dronedarona iz tableta (Tablica 1). ^[14]

Tablica 1. Procesni uvjeti ispitivanja brzine otpuštanja DNR-a *in vitro* metodom

| | |
|---------------------------------------|---------------------------------|
| Dozirni oblik | tableta |
| USP aparatura | II (lopatice) |
| Broj okretaja (o/min) | 75 |
| Medij | Fosfatni pufer, pH = 4,5 |
| Volumen pufera | 1000 mL |
| Preporučeno vrijeme uzorkovanja (min) | 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 |

Pri izvedbi eksperimenta korištene su košarice za potapanje tableta (Slika 9).



Slika 9. Košarica za potapanje tablete

4. REZULTATI I RASPRAVA

U ovom su poglavlju prikazani rezultati ispitivanja Multaq tableta.

Dimenzije, tvrdoća, sadržaj i rastrošljivost su ispitivani na uzorku od 10 tableta. Otpuštanje dronedaron-hidroklorida ispitano je u tri eksperimenta, a rezultati su prikazani kao srednja vrijednost tri mjerenja.

Odstupanja svojstava tableta od srednje vrijednosti izražena su standardnom devijacijom s pripadajućom jedinicom ovisno o promatranom svojstvu:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}{N-1}} \quad (1)$$

te relativnom standardnom devijacijom izraženom postotno:

$$\sigma_0 = \frac{\sigma}{\bar{y}} \cdot 100 \quad (2)$$

Prvi korak u provođenju ispitivanja je precizno vaganje svake tablete na analitičkoj vagi zatim provođenje testa rastrošljivosti te mjerenje promjera, debljine i tvrdoće tablete kako bi se utvrdila ujednačenost svojstava tableta. Ispitivanjem rastrošljivosti tablete se izlažu mehaničkim opterećenjima izazvanim okretanjem bubnja. Rastrošljivost se iskazuje kao gubitak mase tableta nakon rotacije tableta u bubnju. Ispitivanje se provodi samo jednom za određeni uzorak. Rezultat testa ne smiju biti napukle, rascjepkane i polomljene tablete ili tablete s kojih se odlomila kapica. Također, maksimalan gubitak mase ne smije biti veći od 1 %. Eksperiment je proveden na uzorku od 10 tableta. Analizom tableta nakon testa rastrošljivosti vidljivo je da nema nikakve promjene na tabletama, a vaganjem je utvrđeno da nije došlo do promjene mase tableta. Ovo je posljedica i izuzetno velike tvrdoće tableta čija srednja vrijednost iznosi 158 N. U tablici 2 se nalaze vrijednosti tvrdoće, promjera, debljine i mase pojedinih tableta, njihove srednje vrijednosti kao i vrijednosti standardne devijacije svakog svojstva te relativne standardne devijacije izražene postotno. Relativna standardna devijacija za promjer, debljinu i masu iznosi manje od 1 % dok je za tvrdoću 5,8 %. Mala odstupanja u dimenzijama i masi pokazuju na ujednačenost proizvedenih tableta, a time i na ujednačenost doziranja lijeka.

Tablica 2. Dimenzije, tvrdoća i masa ispitivanih tableta

| | Tvrdoća, N | Promjer, mm | Debljina, mm | Masa, g |
|----------------|------------|-------------|--------------|---------|
| 1 | 168 | 17,54 | 6,14 | 0,6616 |
| 2 | 151 | 17,74 | 6,16 | 0,6639 |
| 3 | 142 | 17,67 | 6,17 | 0,6678 |
| 4 | 161 | 17,67 | 6,14 | 0,6594 |
| 5 | 168 | 17,68 | 6,12 | 0,6712 |
| 6 | 164 | 17,74 | 6,11 | 0,6666 |
| 7 | 158 | 17,68 | 6,08 | 0,6601 |
| 8 | 161 | 17,71 | 6,11 | 0,6673 |
| 9 | 164 | 17,74 | 6,08 | 0,6598 |
| 10 | 145 | 17,69 | 6,1 | 0,6643 |
| \bar{y} | 158 | 17,69 | 6,12 | 0,6642 |
| σ | 9,2 | 0,059 | 0,031 | 0,0040 |
| $\sigma_0, \%$ | 5,82 | 0,33 | 0,51 | 0,60 |

Ujednačenost sadržaja testirana je UV/Vis spektrofotometrom. Prvo je dobiven umjerni pravac (Slika 6) koji prikazuje ovisnost apsorbancija o koncentracijama standardnih otopina. Nakon toga su mjerene apsorbancije prethodno pripremljenih otopina uzoraka i na temelju jednadžbe umjernog pravca dobivene su koncentracije te su preračunate u mase dronedarona u svakom uzorku.

Tablica 3. Ujednačenost sadržaja dronedarona u ispitivanim tabletama

| | Masa (DNR), mg |
|----------------|----------------|
| 1 | 400,9 |
| 2 | 390,3 |
| 3 | 392,3 |
| 4 | 407,0 |
| 5 | 389,9 |
| 6 | 400,7 |
| 7 | 402,0 |
| 8 | 399,5 |
| 9 | 400,0 |
| 10 | 391,7 |
| μ | 400,0 |
| σ | 6,2 |
| $\sigma_0, \%$ | 1,54 |

U tablici 3 su prikazani rezultati mase dronedarona u pojedinoj tableti. Standardna devijacija izračunata je kao odstupanje izmjerenih vrijednosti od deklarirane vrijednosti sadržaja koja

iznosi 400 mg (μ). Relativna standardna devijacija dobivena je tako da je standardna devijacija podijeljena s vrijednosti od 400 mg. Odstupanje od 1,54 % pokazuje da je zahtjev za ujednačenosti sadržaja ispunjen budući da prema literaturi ^[4] ova vrijednost ne smije prelaziti 6 %.

Na kraju je ispitano otpuštanje dronedarona iz tableta. Zahtjev za oslobađanje djelatne tvari izražen je kao postotak otpuštanja dronedarona od deklarirane količine u vremenima 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 i 120 min. Mjerenje je provedeno u tri uzastopna eksperimenta. Spektrofotometrijskom analizom dobiveni su rezultati koncentracija dronedarona u mediju tijekom vremena za pojedina mjerenja, a prikazani su u tablici 4. U tablici 5 su prikazane promjene mase otpuštenog dronedarona u puferu tijekom vremena, a u tablici 6 preračunati su udjeli. Tablica 7 sadrži literaturni podatak promjene udjela dronedarona u puferu tijekom vremena.

Tablica 4. Promjena koncentracije dronedarona u puferu tijekom vremena

| t, min | Koncentracija, mg L ⁻¹ | | | | σ | σ_0 , % |
|--------|-----------------------------------|-------|-------|-------------|----------|----------------|
| | #1 | #2 | #3 | Srednja vr. | | |
| 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | |
| 10 | 53,7 | 34,9 | 28,7 | 39,1 | 13,0 | 33,3 |
| 15 | 86,0 | 64,2 | 55,8 | 68,6 | 15,6 | 22,7 |
| 20 | 118,5 | 100,1 | 94,6 | 104,4 | 12,5 | 12,0 |
| 30 | 182,5 | 162,5 | 144,2 | 163,1 | 19,1 | 11,7 |
| 45 | 267,1 | 249,5 | 238,8 | 251,8 | 14,3 | 5,7 |
| 60 | 333,3 | 306,3 | 309,5 | 316,4 | 14,8 | 4,7 |
| 90 | 395,5 | 374,0 | 394,3 | 387,9 | 12,1 | 3,1 |
| 120 | 400,9 | 390,3 | 392,3 | 394,5 | 5,6 | 1,4 |

Tablica 5. Promjena mase dronedarona u puferu tijekom vremena

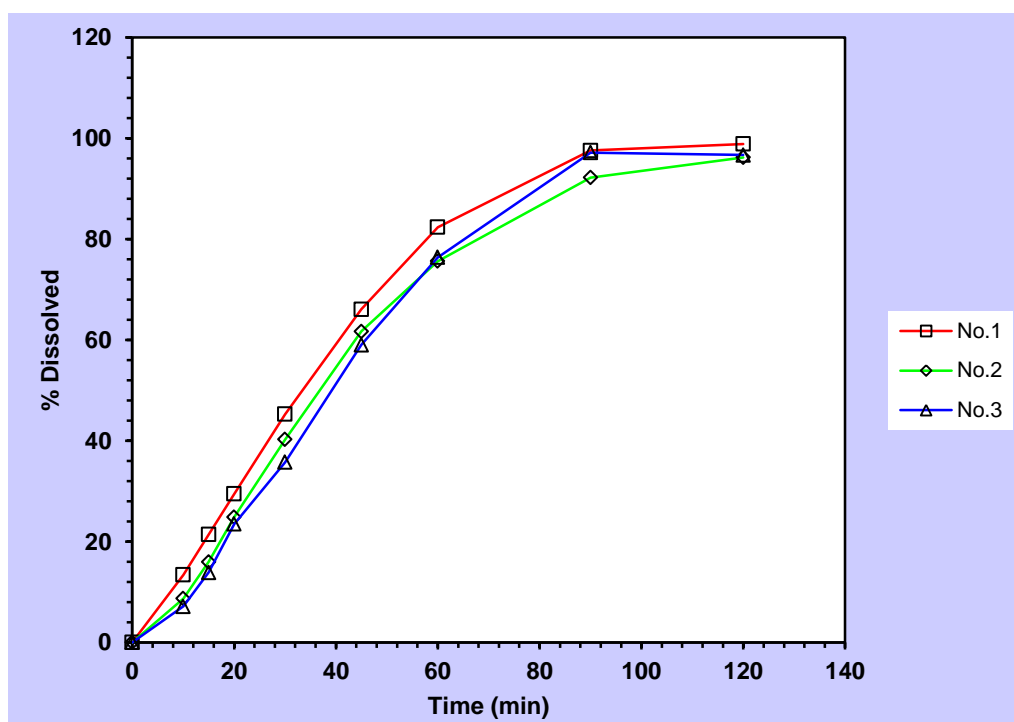
| t, min | Masa, mg | | | | σ | σ_0 , % |
|--------|----------|-------|-------|-------------|----------|----------------|
| | #1 | #2 | #3 | Srednja vr. | | |
| 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | |
| 10 | 53,6 | 34,8 | 28,6 | 39,0 | 13,0 | 33,3 |
| 15 | 85,6 | 63,9 | 55,5 | 68,3 | 15,5 | 22,7 |
| 20 | 117,8 | 99,5 | 94,0 | 103,8 | 12,5 | 12,0 |
| 30 | 181,1 | 161,1 | 143,0 | 161,7 | 19,0 | 11,8 |
| 45 | 264,4 | 246,9 | 236,2 | 249,1 | 14,2 | 5,7 |
| 60 | 329,4 | 302,6 | 305,6 | 312,5 | 14,7 | 4,7 |
| 90 | 390,3 | 368,9 | 388,7 | 382,6 | 11,9 | 3,1 |
| 120 | 395,6 | 384,8 | 386,7 | 389,0 | 5,8 | 1,5 |

Tablica 6. Promjena udjela dronedarona u puferu tijekom vremena

| t, min | Udio, % | | | Srednja vr. | σ | σ_0 , % |
|--------|---------|------|------|-------------|----------|----------------|
| | #1 | #2 | #3 | | | |
| 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | |
| 10 | 13,4 | 8,7 | 7,2 | 9,7 | 3,2 | 33,3 |
| 15 | 21,4 | 16,0 | 13,9 | 17,1 | 3,9 | 22,7 |
| 20 | 29,5 | 24,9 | 23,5 | 25,9 | 3,1 | 12,0 |
| 30 | 45,3 | 40,3 | 35,8 | 40,4 | 4,8 | 11,8 |
| 45 | 66,1 | 61,7 | 59,0 | 62,3 | 3,6 | 5,7 |
| 60 | 82,4 | 75,7 | 76,4 | 78,1 | 3,7 | 4,7 |
| 90 | 97,6 | 92,2 | 97,2 | 95,7 | 3,0 | 3,1 |
| 120 | 98,9 | 96,2 | 96,7 | 97,3 | 1,4 | 1,5 |

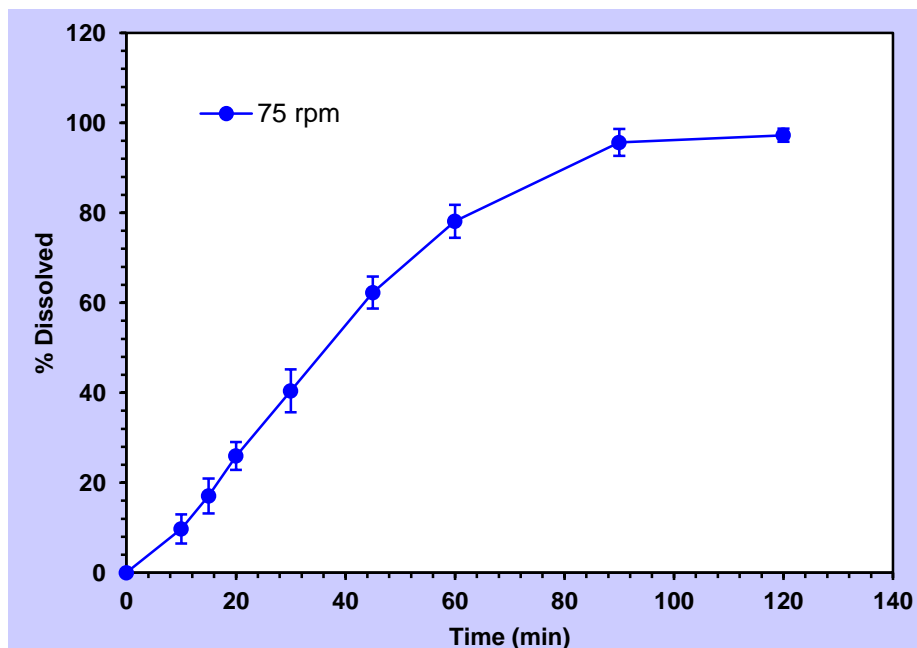
Tablica 7. Promjena udjela dronedarona u puferu tijekom vremena – literaturni podatak ^[15]

| | | | | | | | | | |
|---------|---|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| t, min | 0 | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 |
| Udio, % | 0 | 12,4 | 26,2 | 36,6 | 52,7 | 73,3 | 84,9 | 95,2 | 100,4 |



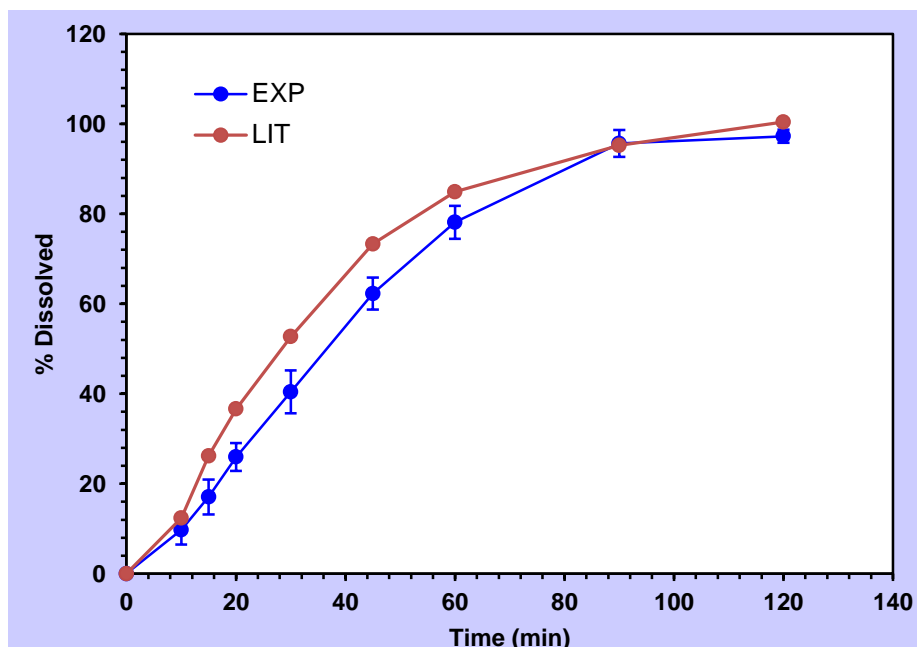
Slika 10. Profil otpuštanja dronedarona; usporedba tri eksperimenta

Slika 10 prikazuje usporedbu profila otpuštanja, odnosno promjene udjela dronedarona tijekom vremena za sva tri provedena eksperimenta. Dobiveni profili ukazuju na ponovljivost mjerenja. Na Slici 11 su isti profili otpuštanja izraženi preko srednje vrijednosti svih triju mjerenja.



Slika 11. Profil otpuštanja dronedarona; srednja vrijednost mjerenja

Otpuštanje dronedarona je ravnomjerno s usporavanjem brzine otpuštanja tijekom vremena. Nakon 90 minuta otpušteno je više od 95 % djelatne tvari. Otpuštanje bi nastavilo usporeni trend tijekom vremena do iscrpljenja ukupne količine dronedarona iz dozirnog oblika.



Slika 12. Usporedba profila otpuštanja dronedarona dobivenih eksperimentom s literaturno dostupnim podacima^[15]

Budući da nisu dostupni profili otpuštanja za Multaq tablete tvrtke Sanofi Aventis, eksperimentalni podaci uspoređeni su s literaturnim podacima drugih autora ^[15]. Na slici 12 prikazana je usporedba literaturnog i eksperimentalnog profila otpuštanja. Može se uočiti da je eksperimentom dobiveno nešto brže otpuštanje nego što su pokazali Ramesh i sur. ^[15]. Međutim, trend otpuštanja se podudara, a prikazana odstupanja mogu biti posljedica i eksperimentalne pogreške.

U konačnici se može zaključiti da ispitane Multaq tablete zadovoljavaju propisane uvjete kvalitete prema farmaceutskim normama.

5. ZAKLJUČAK

Provedeno je ispitivanje rastrošljivosti, ujednačenosti mase, ujednačenosti sadržaja, mjerenje tvrdoće i dimenzija tableta te ispitivanje brzine otpuštanja dronedarona iz komercijalnih Multaq tableta.

Rezultati su pokazali da prilikom ispitivanja rastrošljivosti tableta nije došlo do gubitka mase.

Relativna standardna devijacija sadržaja dronedarona manja je od 6 % što pokazuje na ujednačenost sadržaja u ispitanim uzorcima.

Odstupanje u masi i dimenzijama manje je od 1 %.

Dobiveni profili otpuštanja dronedarona podudaraju se s onima dobivenim na temelju literaturnih podataka.

Ispitane Multaq tablete zadovoljavaju propisane uvjete kvalitete prema farmaceutskim normama.

6. LITERATURA

- [1] R. Senjković, Osnove oblikovanja lijekova, 2. Izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 2003.
- [2] V. Grdinić, Farmaceutski oblici: opći pregled i osnove ispitivanja kakvoće, Hrvatska ljekarnička komora, Zagreb, 2012.
- [3] M. Gretić, Utjecaj sastava mješavina na svojstva gotovih tableta, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, 2015.
- [4] L. V. Allen, Jr., H.C. Ansel, Ansel's Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems, 10th edition, (2014) 270-272
- [5] <http://www.srmuniv.ac.in/sites/default/files/files/TABLETS.pdf> (pristup 17.9.2017.)
- [6] http://www.particlesciences.com/docs/technical_briefs/TB_2010_5.pdf (pristup 14. 9. 2017.)
- [7] M. Krakić, Mikroinkapsuliranje djelatne tvari, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, 2016.
- [8] K.Lukin, A.Pelesk, Porozne pelete kao nosači lijeka za reguliranje srčane aritmije, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, 2016.
- [9] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/208898#section=Interactions> (pristup 13. 9. 2017.)
- [10] https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/fd/Dronedarone_structure.svg/1200px-Dronedarone_structure.svg.png (pristup 14. 9. 2017.)
- [11] Product monograph Multaq® dronedarone tablets, ATC code: C01BD07 (2013) 1-39.
- [12] <http://www.njuskalo.hr/image-bigger/medicinska-oprema-ostalo/lijek-multaq-400mg-90-kom-slika-9634789.jpg> (pristup 14.9.2017.)
- [13] EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2.9. Pharmaceutical technical procedures, 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms, 8th edition, (2015) 285-297.
- [14] https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_getallData.cfm (pristup 14. 9. 2017.)
- [15] K. Ramesh, B. Chandra Shekar, P. Khadgapathi, Optimization and evaluation of formulation for pH dependant soluble dronedarone hydrochloride, Eur. J. Biom. Pharm. Sci., **2** (2015) 407-425.

7. ŽIVOTOPIS

████████████████████ Odrasla sam u Senju gdje sam pohađala Osnovnu školu Silvija Strahimira Kranjčevića te sam nakon toga upisala Opću gimnaziju u Srednjoj školi Pavla Rittera Vitezovića u Senju. Maturirala sam 2013. godine te od akademske godine 2013./2014. pohađam Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, sveučilišni preddiplomski studij Kemija i inženjerstvo materijala. Akademske godine 2015./2016. promijenila sam studij u Kemijsko inženjerstvo.