

Priprema i karakterizacija raspadljivih tableta za usta

Tomić, Dario

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:149:408205>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-03**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Dario Tomić

**PRIPREMA I KARAKTERIZACIJA
RASPADLJIVIH TABLETA ZA USTA**

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva: Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek
Prof. dr. sc. Gordana Matijašić
Prof. dr. sc. Jelena Macan

Zagreb, lipanj 2019.

*Eksperimenti u ovom istraživanju provedeni su u
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo i Zavodu za fizikalnu kemiju
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

*Karakterizacija čvrstih disperzija izvodi se u
Zavodu za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale i
Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala.*

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

SAŽETAK

PRIPREMA I KARAKTERIZACIJA RASPADLJIVIH TABLETA ZA USTA

Lurasidon-hidroklorid je djelatna tvar izrazito male topljivosti u vodenom mediju što otežava njegovu primjenu u liječenju psihičkih poremećaja. S ciljem povećanja njegove topljivosti, procesnim tehnologijama liofilizacije i sušenja raspršivanjem pripravljene su čvrste disperzije djelatne tvari u matrici hidrofilnog polimera, poli(vinil-pirolidona) (PVP).

Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha i infracrvenom spektroskopijom. Određena je ravnotežna topljivost djelatne tvari u čvrstim disperzijama.

U pripravi raspadljivih tableta promjera 8 mm korištene su pripravljene čvrste disperzije, fizikalne mješavine, a kao pomoćne tvari korišteni su manitol, natrijeva kroskarmeloza te mikrokristalna celuloza. Karakterizacija raspadljivih tableta podrazumijevala je ispitivanje ujednačenosti masa raspadljivih tableta, testiranje njihove raspadljivosti, te određivanje sadržaja djelatne tvari. *In vitro* ispitivanjima određena je topljivost djelatne tvari te su utvrđeni profili njezina otpuštanja iz raspadljivih tableta. Vrijeme raspadljivosti za sve tablete manje je od 3 minute. Profili otpuštanja u laboratorijskom okruženju i uz prisutnosti McIlvaineovog pufera (pH = 3,8) ukazuju na brže otpuštanje djelatne tvari iz raspadljivih tableta pripremljenih iz čvrstih disperzija u odnosu na one koje sadrže čisti LRS HCl i fizikalnu mješavinu djelatne tvari i polimera.

Ključne riječi:

raspadljiva tableta za usta, lurasidon-hidroklorid, poboljšanje topljivosti lijeka, čvrsta disperzija, liofilizacija, sušenje raspršivanjem, otpuštanje djelatne tvari

ABSTRACT

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF ORALLY DISINTEGRATING TABLETS

Lurasidone hydrochloride (LRS HCl) is an active pharmaceutical ingredient with low aqueous solubility that makes this drug difficult to use for the treatment of psychotic disorders. For the purpose of drug solubility enhancement, solid dispersions were prepared by process technologies of lyophilization and spray drying in a matrix of hydrophilic polymer, poly(vinyl pyrrolidone) (PVP).

Derived solid dispersions were characterized by differential scanning calorimetry, X-ray powder diffraction and infrared spectroscopy. Equilibrium solubility of drug in solid dispersions was detected as well.

Orally disintegrating tablets with 8 mm in diameter were prepared using solid dispersions, physical mixtures, and mannitol, sodium croscarmellose and microcrystalline cellulose as excipients. Characterization of orally disintegrating tablets (ODTs) implied testing the mass uniformity, its disintegration and detecting the drug content. Drug solubility and its release profiles were detected as well using *in vitro* dissolution tests. The disintegration time for all tablets is less than 3 minutes. *In vitro* release profiles in the presence of McIlvaine buffer (pH = 3.8) indicate faster release of the active substance from disintegrating tablets prepared from solid dispersions in comparison to those containing pure LRS HCl and physical mixtures of drug and polymer.

Keywords:

orally disintegrating tablet, lurasidone hydrochloride, drug solubility enhancement, solid dispersion, lyophilization, spray drying, drug release

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	2
2.1. Lijek – opći pojmovi.....	2
2.1.1. Podjela pomoćnih tvari.....	2
2.2. Dozirni oblici lijeka	3
2.3. Oralni dozirni oblici lijeka.....	4
2.4. Raspadljive tablete za usta.....	6
2.5. Topljivost djelatne tvari.....	6
2.5.1. Značaj topljivosti djelatne tvari.....	6
2.5.2. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari.....	7
2.6. Čvrste disperzije	8
2.6.1. Priprava čvrstih disperzija.....	8
2.7. Sušenje raspršivanjem	10
2.8. Liofilizacija.....	11
3. METODIKA	13
3.1. Djelatna tvar	13
3.2. Polimerna tvar.....	13
3.3. Pomoćne tvari	14
3.4. Provedba ispitivanja	14
3.4.1. Priprava otopina	18
3.4.2. Sušenje raspršivanjem	19
3.4.3. Liofilizacija	20
3.4.4. Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem.....	20
3.4.5. Tabletiranje.....	21
3.5. Karakterizacija čvrstih disperzija	22
3.5.1. Rendgenska difrakcijska analiza praha	22
3.5.2. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija.....	23
3.5.3. Diferencijalna pretražna kalorimetrija.....	24
3.5.4. Testovi topljivosti.....	25
3.6. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta	26
3.6.1. Ujednačenost masa tableta	26

3.6.2.	Raspadljivost tableta	27
3.6.3.	Sadržaj LRS HCL u tabletama	27
3.6.4.	Profil otpuštanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta.....	28
4.	REZULTATI I RASPRAVA	29
4.1.	Karakterizacija čvrstih disperzija	29
4.1.1.	Čvrste disperzije pripravljene sušenjem raspršivanjem	29
4.1.2.	Karakterizacija čvrstih disperzija dobivenih liofilizacijom	38
4.2.	Karakterizacija raspadljivih tableta	42
4.2.1.	Ujednačenost masa tableta	42
4.2.2.	Testovi raspadljivosti	44
4.2.3.	Sadržaj djelatne tvari	45
4.2.4.	Profili otpuštanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta.....	47
5.	ZAKLJUČAK	50
6.	LITERATURA	51
7.	POPIS SIMBOLA I AKRONIMA	52

1. UVOD

Shizofrenija je najčešća psihička bolest današnjice. Od nje obolijeva 1 % svjetske populacije, a liječi se psihoterapijom i lijekovima koji se nazivaju antipsihoticima. Osobe koje redovito uzimaju propisanu terapiju mogu dobro funkcionirati u društvu, a bolest im neće narušiti kvalitetu života.

Danas, na tržištu lijekova postoje mnogi antipsihotici ovisno o djelotvornosti i profilu nuspojava, od onih starijih, antipsihotika prve generacije do novijih koji se nazivaju antipsihotici druge generacije. Jedan od antipsihotika druge generacije je lurasidon-hidroklorid (LRS HCl), dostupan kao čvrsti oralni dozirni oblik komercijalnog imena Latuda® (*Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd*). Lurasidon-hidroklorid je djelatna tvar II skupine *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) klasifikacije te je karakterizira loša topljivost i posljedično slaba apsorpcija djelatne tvari u organizmu te loša bioraspoloživost (9-19 %) lijeka. Time, djelovanje ovog lijeka nije pogodno u liječenju epizodnih poremećaja shizofrenije.

U ovom istraživanju, nastoji se povećati topljivost djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida, pripravom čvrste disperzije s hidrofilnom polimernom matricom, poli(vinil-pirolidonom), uz primjenu procesne tehnologije liofilizacije i sušenja raspršivanjem. Tako pripravljene čvrste disperzije karakterizirat će se uobičajenim metodama karakterizacije koje mogu potencijalno ukazati i objasniti pomak u topljivosti djelatne tvari.

Budući da kapsule i konvencionalne tablete stvaraju određene poteškoće kod raznih profila pacijenata, uključujući i psihijatrijske, nastojat će se pripremiti raspadljive tablete za usta (*orally disintegrating tablets, ODT's*) koje će omogućiti lakše gutanje, bez primjene vode te koje će se raspasti u usnoj šupljini i time biti pogodniji dozirni oblik za ovakvu vrstu lijeka.

U pripravi raspadljivih tableta koristit će se čvrste disperzije prethodno dobivene liofilizacijom i sušenjem raspršivanjem, fizikalne mješavine djelatne i pomoćne tvari te dodatno pomoćne tvari koje će doprinijeti stabilnosti i raspadanju dozirnog oblika. Dobivene tablete analizirat će se metodama karakterizacije karakterističnim za ovakav tip tableta. Analizirat će se profili otpuštanja djelatne tvari i uvidjeti kako postupci ugradnje polimerne matrice utječu na topljivost odnosno brzinu otpuštanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta. Očekuju se raspadljive tablete s povećanom topljivosti djelatne tvari koje će doprinijeti boljoj apsorpciji lurasidon-hidroklorida u organizmu i na taj način biti pogodnije u ovakvom dozirnom obliku za liječenje poremećaja bipolarnosti i shizofrenije.

2. OPĆI DIO

2.1. Lijek – opći pojmovi

Lijek (*drug product*) je zakonski definiran kao konačan dozirni oblik sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti.¹ Matricu lijeka čine djelatna i pomoćne tvari. Djelatna tvar (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) je tvar ili smjesa tvari s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze. Pomoćna tvar (*excipient*) je sastojak lijeka koji nije djelatna tvar, a doprinosi stabilnosti lijeka te omogućuje dostavu lijeka u organizam.¹

2.1.1. Podjela pomoćnih tvari

Pomoćne tvari su one tvari koje se koriste u formulacijama lijekova za oralnu primjenu. Svaka tvar ima odgovarajuću ulogu, a podijeljene su u 6 različitih grupa:

1. Mazivo sredstvo (*engl. lubricant*): sprječava neželjeno lijepljenje mješavine partikulativne tvari za elemente procesne jedinice
2. Punilo (*engl. filler/diluents/bulk-up agent*): osigurava dostatnu voluminoznost matrice tablete
3. Sredstvo za poboljšanje tecivosti (*engl. glidant*): poboljšava tecivost/reološka svojstva mješavine za tabletiranje
4. Sredstvo za raspadanje (*engl. disintegrant*): doprinosi učinkovitom raspadanju matrice tablete
5. Stabilizator (*engl. stabiliser*): doprinosi stabilnosti aktivne tvari djelujući na sadržane ravnoteže
6. Vezivo (*engl. binder*): doprinosi vezivanju jedinki u matricama tablete

Pomoćne tvari koje se koriste i njihove grupacije, prikazane su u tablici 1.

Tablica 1. Grupacija i vrste pomoćnih tvari

GRUPACIJA	POMOĆNA TVAR
Mazivo sredstvo	magnezij stearat natrij stearil fumarat talk
Punilo	saharoza mikrokristalna celuloza manitol laktoza monohidrat
Sredstvo za poboljšanje tecivosti	koloidalni silicij dioksid
Sredstvo za raspadanje	umreženi poli(vinil-pirolidon) natrij glikolat gelatinirani škrob
Stabilizator	natrij karbonat
Vezivo	poli(vinil-pirolidon) gelatinirani škrob poli(etilen-glikol)

2.2. Dozirni oblici lijeka

Dozirni oblici lijeka predstavljaju put dostave lijeka u organizam. Dijele se u šest osnovnih skupina: parenteralni, dozirni oblici za inhalaciju, oftalmološki, nazalni i transdermalni. Parenteralni dozirni oblici u organizam se unose pomoću injekcija, a najčešći putevi dostave su: intravenozno, intramuskularno i potkožno injektiranje.

Dozirni oblici za inhalaciju u organizam se unose u obliku različitih inhalatora npr. pumpica za astmu, gdje pritiskom na gumb uređaja dolazi do otpuštanja lijeka u usnu šupljinu. Koriste se za liječenje različitih plućnih oboljenja.

Oftalmološki oblici koriste se kod liječenja različitih očnih poremećaja i bolesti, a put dostave im je kroz oči kapanjem ili mazanjem, ovisno radi li se o kapima ili mastima. Nazalni dozirni oblici dostavljaju se u organizam udisanjem različitih kapi i sprejeva kroz nosnu šupljinu, učinkoviti su za ublažavanje dišnih tegoba kao što je npr. začepljenje nosne šupljine. Transdermalni oblici kao što su masti, kreme, gelovi i ulja unose se u organizam preko kože. Djeluju lokalno, odnosno samo na područje na koje su naneseni.

Oralni dozirni oblici predstavljaju posljednju skupinu lijekova s obzirom na put dostave u organizam. Njihova primjena započinje u usnoj šupljini, otkuda djelatna tvar prolazi dalje kroz gastrointestinalni trakt ljudskog organizma. Primjena im je univerzalna, koriste se za liječenje velikog broja različitih bolesti i poremećaja.² Na slici 1 (a) b) c) d) i f)), prikazani su pojedinačni dozirni oblici lijekova.



Slika 1. Dozirni oblici lijekova

2.3. Oralni dozirni oblici lijeka

Svi oralni dozirni oblici u čvrstom su agregatnom stanju, različitih su oblika, dimenzija i boja te se koriste za enteralnu primjenu lijeka, odnosno putem gastrointestinalnog (GI) trakta. Primjena lijeka oralnim putem danas se smatra „zlatnim standardom“ za otpuštanje lijeka.

Neke od prednosti korištenja čvrstih oralnih dozirnih oblika lijekova su: točnost doziranja lijeka, konvencionalni načini pripreme i razvoja tableta i kapsula uz već postojeća postrojenja za proizvodnju, kratko vrijeme proizvodnje s visokim prinosima.

Oralni dozirni oblici dijele se monojedinične (*engl. single-unit dosage forms*) i višejedinčne dozirne oblike (*engl. multiparticulate dosage forms*). Primjeri monojediničnih dozirnih oblika su tablete i kapsule, a višejedinčnih dozirnih oblika su minitablete, granule,

mikrotablete, pelete, sferoidi, itd. Na slici 2. prikazani su određeni predstavnici monojediničnih i višejediničnih dozirnih oblika.³



Slika 2. Čvrsti dozirni oblici lijekova (tablete – gore lijevo, kapsule – gore desno, minitabele - dolje lijevo, granule – dolje desno)

Postoje i dozirni oblici koji ne prolaze gastrointestinalnim (GI) traktom, a primjenjuju se kroz usta. Posebnu kategoriju oralnih lijekova čine oni za sublingvalnu i bukalnu primjenu lijeka. Lijekovi koji se primjenjuju sublingvalno, stavljaju se ispod jezika, gdje se otapaju i apsorbiraju (npr. nitroglicerina). Ne dolazi do njihove razgradnje u jetri niti do njihove destrukcije od strane gastrointestinalne tekućine. Bukalna primjena podrazumijeva aplikaciju lijeka između sluznice usne šupljine i desni. Također se vrlo brzo apsorbiraju (npr. bukalni fentanil).⁴

2.4. Raspadljive tablete za usta

Raspadljive tablete za usta (*engl. Orally Disintegrating Tablets, ODTs*) su čvrsti dozirni oblici lijeka koji se rapidno (unutar 3 minute) raspada u usnoj šupljini bez primjene vode.⁵ Ciljana populacija za korištenje takvih tableta su: ljudi starije životne dobi, adolescenti, žrtve srčanih i moždanih udara, teško bolesni pacijenti vezani uz krevet, pacijenti koji boluju od disfagije (poremećaj otežanog gutanja), fagofobije (strah od gutanja) i pnigofobije (strah od gušenja) te psihijatrijski pacijenti. Mogu se pripremiti na različite načine: sušenjem raspršivanjem, izravnom kompresijom, granuliranjem s taljenjem, kalupljenjem, liofilizacijom. Idealna raspadljiva tableta za usta je ona koja: ne zahtijeva primjenu vode, raspada se unutar 3 minute, ugodnog je okusa u ustima i otporna je na temperaturu i vlagu. Raspadljivost tablete predstavlja značajan parametar kvalitete.

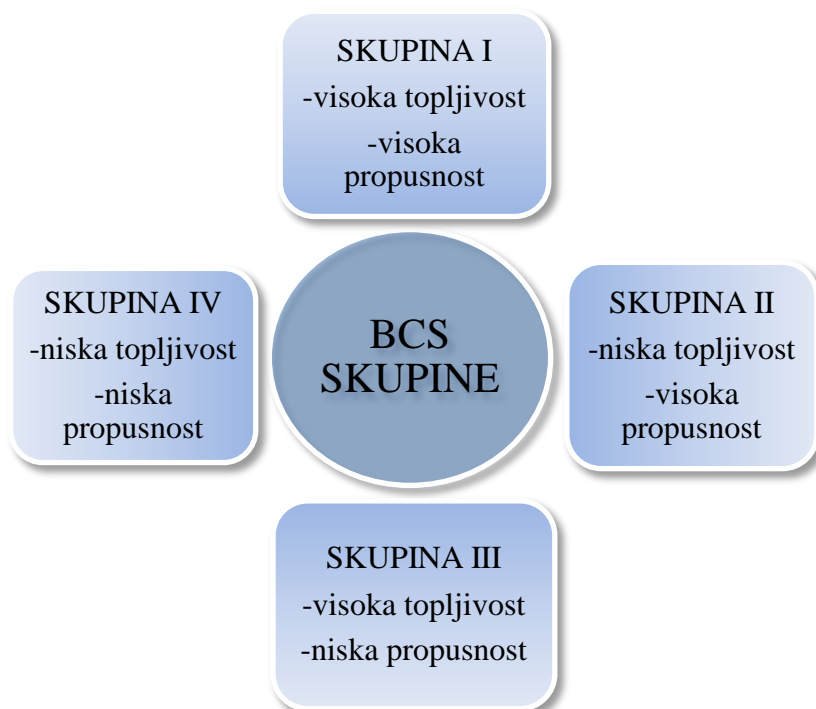
2.5. Topljivost djelatne tvari

2.5.1. Značaj topljivosti djelatne tvari

Topljivost je važan parametar za postizanje željenog otpuštanja djelatne tvari iz oralnog dozirnog oblika. Kako je topljivost lijeka često vrlo niska u vodi, to postaje jedan od glavnih problema koje je potrebno riješiti prilikom formulacije lijeka.

Topljivost djelatne tvari utječe na apsorpciju i bioraspoloživost odnosno udio date doze lijeka koji dopijeva u sistemsku cirkulaciju i dostupan je za djelovanje. Kao vodič za previđanje intestinalne apsorpcije djelatne tvari smatra se biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari (*engl. Biopharmaceutics Classification System, BCS*). U tu svrhu značajna su dva parametra, topljivost i propusnost (permeabilnost). Djelatne tvari kategorizirane su u četiri skupine na temelju njihove propusnosti kroz membrane probavnog sustava i topljivosti u vodi. Djelatne tvari prve BCS skupine dobro su topljive i dobro propusne. U drugu BCS skupinu svrstavaju se djelatne tvari koje su slabo topljive, ali dobro propusne.

Posebnost djelatnih tvari u trećoj skupini je dobra topljivost, ali slaba propusnost, a u četvrtoj, slaba topljivost i slaba propusnost. Djelatna tvar se smatra dobro topljivom ukoliko se njena najveća doza otapa u 250 ml ili manje vodenog medija u pH području 1,2-6,8 pri 37 °C. Definicija dobre topljivosti od strane WHO-a zahtijeva smanjenje pH sa 7,5 koje je inače prisutno u FDA smjernicama na 6,8. Dobro propusna djelatna tvar jest ona kod koje je opseg intestinalne apsorpcije u ljudi 90 % ili veći.⁶ Karakteristike lijekova unutar BCS klasifikacije prikazane su na slici 3.



Slika 3. Svojstva topljivosti i propusnosti djelatnih tvari;
BCS klasifikacija djelatnih tvari

2.5.2. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari

Slabo topljivim lijekovima u vodi moguće je poboljšati topljivost različitim pristupima. Tehnike se biraju s obzirom na svojstva lijeka odnosno prirodu djelatne tvari te odabranih pomoćnih tvari. Dije se u tri skupina:

1. Fizikalne modifikacije: - redukcija veličine čestica (mikronizacija, nanosuspendiranje), modifikacije kristalnog oblika, priprema čvrstih disperzija, kriogene formulacije
2. Kemijske modifikacije: - promjena pH, primjena pufera, kompleksiranje, derivatizacija, dobivanje soli
3. Ostale metode: - proces superkritičnog fluida, primjena površinski aktivne tvari, primjena sredstva za otapanje, hidrotropija.⁷

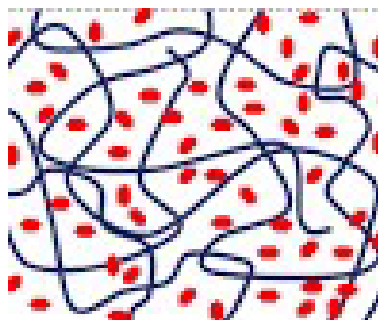
Mnoge djelatne tvari dolaze u kristalnom obliku te je stoga potrebno uložiti znatno više energije za otapanje lijeka. Formiranje amorfnе strukture lijeka može znatno poboljšati njegovu topljivost, a time otpuštanje djelatne tvari i bioraspodivnost. Takav sustav je moguće dobiti pripremom čvrstih disperzija uz primjenu amornog polimernog nosača što kao posljedicu daje manje potreban utrošak energije za otapanje.

2.6. Čvrste disperzije

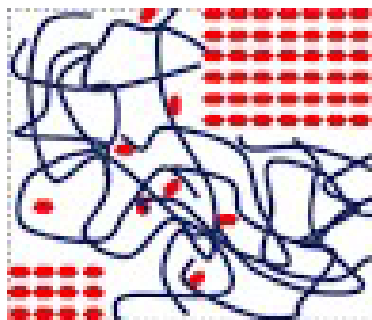
1961. godine Sekiguchi i Obi su prvi put predložili korištenje čvrstih disperzija u svrhu povećanja topljivosti i apsorpcije djelatnih tvari slabo topljivih u vodi. Deset godina kasnije Chiou i Riegelman definiraju čvrste disperzije u farmaceutskom smislu kao disperzne sustave u kojima je jedna ili više djelatne tvari bolje ili lošije raspodijeljena u matrici inertnog, polimernog nosača lijeka. Polimerni nosač može biti kristalan ili amorfan, a unutar nosača tvar može biti raspršena na molekulskoj razini, može postojati u amorfnim nakupinama (klasterima) ili kristalima.⁸ Disperzni sustavi mogu doći u raznim formama kao što su eutektičke smjese (homogene smjese tvari čija je temperatura tališta niža od temperature tališta ostalih komponenti u smjesi), kristalinične/staklene suspenzije i amorfne/kristalinične suspenzije. Ipak, najčešći postupak pripravljanja čvrstih disperzija jest dvokomponentni sustav djelatna tvar/polimer.²

2.6.1. Priprava čvrstih disperzija

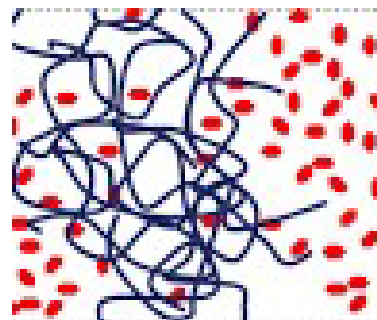
Interakcije između polimerne matrice i djelatne tvari od temeljne su važnosti za razumijevanje ponašanja tako pripremljenog disperznog sustava. Međutim, djelatna tvar i polimer mogu formirati brojne različite strukture tijekom procesa ovisno o njihovom sastavu (Slika 4., 5., 6.).



Slika 4. Čvrsta disperzija u kojoj je djelatna u potpunosti dispergirana u polimernoj matrici



Slika 5. Čvrsta disperzija u kojoj je došlo do kristalizacije djelatne tvari



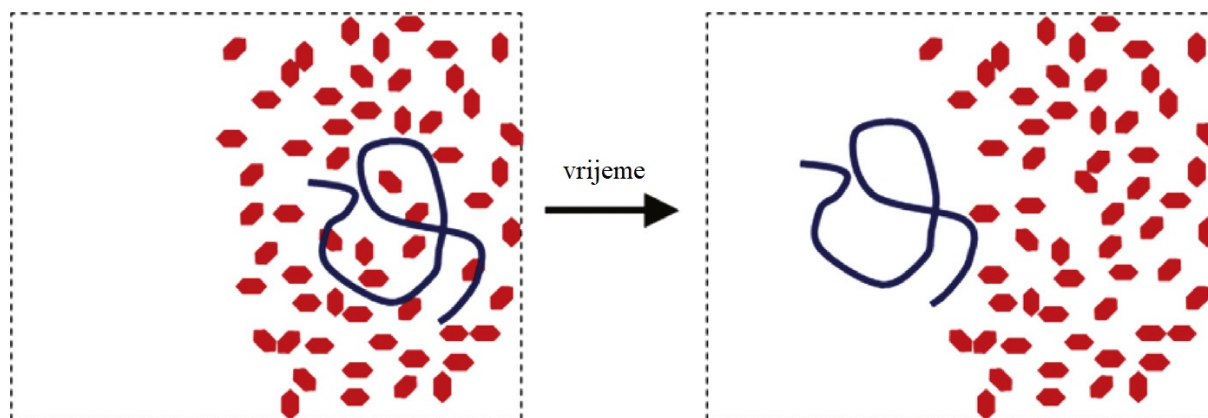
Slika 6. Čvrsta disperzija u kojoj su amorfni agregati djelatne tvari dispergirani u polimernoj matrici

U homogenoj otopini polimer/djelatna tvar, polimerni lanci stvaraju zavojnice koje međudjeluju jedna s drugom i protežu se kroz cijeli sustav, dok je djelatna tvar dispergirana nasumice kroz cijeli sustav. Kada je raspoloživost lijeka manja od ravnotežne topljivosti djelatne tvari unutar lijeka, tada će cijela djelatna tvar biti dispergirana u polimernoj matrici te

će se formirati termodinamički stabilna, homogena smjesa (Slika 4.) što je ujedno i najpoželjnija forma čvrste disperzije. Druga formulacija strukture se javlja prilikom smanjenja temperature kada otopina postaje prezasićena djelatnom tvari što ju potiče na izlazak iz polimerne matrice. Ovo može rezultirati procesom kristalizacije jednog djela djelatne tvari u polimeru unutar kojeg koncentracija djelatne tvari odgovara njegovoj ravnotežnoj topivosti pri zadanoj temperaturi (Slika 5.). Treći formulacija je pojava meta-stabilne strukture tj. međuspoja kada su amorfni agregati djelatne tvari dispergirani u polimeru te održavaju amorfnu topivost lijeka na zadanoj temperaturi (Slika 6.).

U idealnom slučaju, pripremljena čvrsta disperzija trebala bi biti kinetički stabilna na sobnoj temperaturi što ima veliki utjecaj na profil otpuštanja djelatne tvari. Takva stabilnost može se postići vrlo pažljivim odabirom polimerne pomoćne tvari, odgovarajućim omjerom polimer/djelatna tvar u čvrstoj disperziji te odabirom najpovoljnijih procesnih parametara i uvjeta.²

Čest pristup u pripremi čvrstih disperzija jest korištenje inertnih polimera kao što su poli(etilen-glikol) (PEG) i poli(vinil-pirolidon) (PVP) koji su dobro topivi u vodenom mediju. Pri tome se djelatna tvar otpušta, raste površina djelovanja i postižu se veće brzine otpuštanja djelatne tvari, bolja apsorpcija i bioraspoloživost lijeka (slika 7.).⁶



Slika 7. Prikaz separacije polimerne matrice od djelatne tvari

Općenito, procesi pripreme čvrstih disperzija koji se najčešće primjenjuju mogu se podijeliti u dvije kategorije: metode taljenja i metode uklanjanja otapala. Metode taljenja podrazumijevaju taljenje djelatne tvari unutar nosača nakon čega slijedi hlađenje i prevođenje sustava u praškasti oblik. Međutim, za ove metode nisu pogodne visoke temperature te je moguća degradacija djelatne tvari tijekom taljenja ili nepotpuna mješljivost djelatne tvari i nosača. Metode uklanjanja otapala temelje se na otapanju djelatne tvari i nosača u hlapljivom

otapalu koje se isparava pri čemu se nastaju čvrste disperzije. Otkrićem ovih metoda brojni problemi vezani za metode taljenja su bili riješeni i dugi niz godina je uklanjanje otapala isparavanjem bila primarna metoda za pripremu čvrstih disperzija. Međutim, uzevši u obzir utjecaj organskih polimera na okoliš koje je postalo problematično metoda ekstruzije taljenjem je aktualna metoda pripremu. U tablici 2. nalaze se svi procesi koji se mogu koristiti za pripremu čvrstih disperzija.⁸

Tablica 2. Procesni pripreme čvrstih disperzija

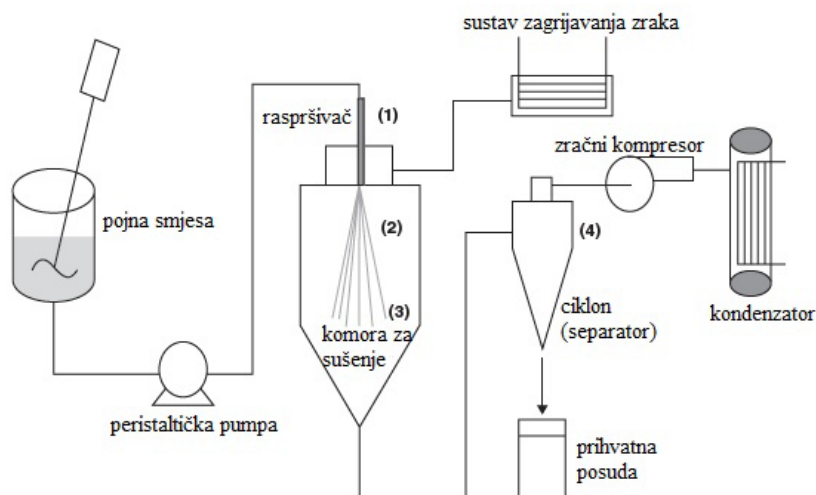
Metode taljenja	Metode uklanjanja otapala
<ul style="list-style-type: none"> • kalupljenje kompresijom • ekstruzija • ekstruzija s taljenjem • granuliranje s taljenjem • in situ granuliranje 	<ul style="list-style-type: none"> • liofilizacija • sušenje s raspršivanjem • ekstruzija s otopinom • parno granuliranje

2.7. Sušenje raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem je proces transformacije kapljevite pojne smjese u suhe čvrste čestice raspršivanjem smjese u zagrijanoj struji zraka. Sušionik s raspršivanjem radi konvekcijski. Princip rada je uklanjanje vlage djelovanjem toplog zraka na pojnu smjesu te kontrola njene vlažnost. Sušenje raspršivanje provodi se u ove četiri faze:

1. Atomizacija pojne smjese (raspršivanje pojne smjese u kolektiv kapljica),
2. Kontakt raspršenog kolektiva kapljica sa strujom zagrijanog zraka
3. Uklanjanje vlage (sušenje),
4. Separacija čvrstih čestica.

Pojna smjesa ulazi u procesni sustav doziranjem peristaltičkom pumpom, pogodnim protokom i dolazi do raspršivanja pojne smjese pri čemu nastaje kolektiv kapljica koji ulazi u komoru za sušenje. Tamo se suši u zagrijanoj atmosferi zraka čime se smanjuje sadržaj vlage odnosno uklanja otapalo. Na samom izlazu iz sustava dolazi do razdvajanja konačnog oblika čvrstih čestica pomoću ciklona u sabirnoj posudi.⁹ Svaka od navedenih faza prikazana je na slici 8.



Slika 8. Faze sušenja raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem može biti otvorenog i zatvorenog tipa. U otvorenom sustavu se kao medij za sušenje koristi atmosferski zrak i to u slučaju kada je otapalo u pojnoj smjesi voda. S druge strane, u zatvorenom sustavu se koristi inertan medij (poput dušika) za sušenje pojne smjese kada su one zapaljive.⁹

Procesni uvjeti kao što su ulazna i izlazna temperatura medija za sušenje, promjer mlaznice, relativna zasićenost zraka vodenom parom, pritisak pumpe u procesu atomizacije, protok medija za sušenje, protok pojne smjese, koncentracija čvrste tvari u otopini i dr. uvelike utječu na fizikalno-kemijske karakteristike dobivenog praškastog uzorka. Stoga, potrebno je eksperimentalno odrediti one procesne uvjete koji će rezultirati dobrom pripremom čvrstih disperzija.

2.8. Liofilizacija

Liofilizacija ili sušenje smrzavanjem je postupak uklanjanja otapala (vode) sublimacijom uzorka. Pripremljeni uzorak se najprije ohladi na temperaturu između -10 i -40 °C nakon čega slijede dva ciklusa sušenja. Primarno sušenje podrazumijeva uklanjanje vode sublimacijom u uvjetima visokog vakuuma i niske temperature. Započinje uvođenjem vakuuma, traje najdulje i najviše doprinosi troškovima postupka pa ga je zato potrebno dobro optimirati podešavanjem temperature i tlaka sušenja. Trajanje primarnog sušenja značajno se smanjuje zagrijavanjem polica (zagrijavanje za 1 °C smanjuje trajanje sušenja za 13 %). Primarno sušenje je završilo kada je uklonjen sav led iz uzorka na što ukazuje nekoliko

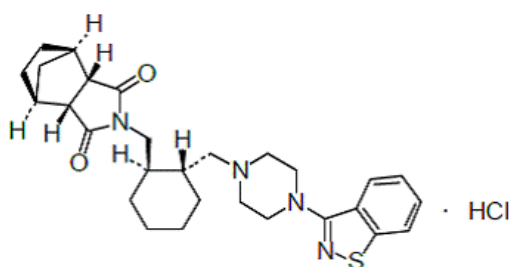
parametara. Temperaturni senzori pokazuju porast temperature uzorka i ona postane jednaka temperaturi polica. Senzori za vlagu ukazuju na smanjenje sadržaja vlage. Masa uzorka poprima stalnu vrijednost, a temperatura kondenzatora uslijed njegovog smanjenog kapaciteta padne. Sekundarnim sušenjem uklanja se vezana (adsorbirana) vlaga što je posebno važno za amorfne uzorke. Traje tri do šest sati pri temperaturi od 40 do 50°C, a tlak je isti ili niži od tlaka primarnog sušenja. Prilikom sušenja amorfnih uzoraka važno je osigurati sporo zagrijavanje police kako se ne bi narušila njihova stabilnost. Hlađenjem uzorka dolazi i do smrzavanja vode u nekoliko ciklusa. Voda ohlađena na oko -15°C naziva se superohlađena voda. Daljnjim snižavanjem temperature dolazi do nastajanja nestabilnih kratkoživućih klastera molekula vode (nukleacija). Nakon nukleacije dolazi do kristalizacije uzorka što je egzoterman proces. Oslobođena toplina odvodi se hlađenjem odnosno uzorak se ponovno smrzava. Poznate tehnike smrzavanja su programirano smrzavanje, korištenje unaprijed ohlađenih polica, smrzavanje uranjanjem u tekući dušik ili propan. Postupak liofilizacije provodi se u liofilizatoru gdje se uzorak prvo uvodi u komoru za sušenje. Postoje liofilizatori s jednom ili dvije komore za sušenje. U uređaju s jednom komorom moguće je smrzavanje uzorka dok u onom s dvije komore, iako je kapacitet veći, smrzavanje nije moguće. Osim komore za sušenje u liofilizatoru se nalazi vakuum pumpa, kondenzator ohlađen na -55 do -105 °C, grijane ili negrijane police za uzorke, gumeni spojevi za tikvice i sl. Ovisno o kapacitetu kondenzatora liofilizatori mogu biti laboratorijski, pilot ili industrijski.

Sušenje smrzavanjem ili liofilizacija je najučinkovitija tehnika za dugoročno čuvanje osjetljivih uzoraka uključujući biološka sredstva, lijekove, kozmetiku i hranu.¹⁰ Iako je liofilizacija jedan od najskupljih i najdugotrajnijih tehnoloških postupaka ima i niz prednosti od kojih su najvažnije stabilnost, dugi rok upotrebe lijekova osjetljivih na vlagu, mogućnost sušenja uzoraka sklonih oksidaciji i termičkoj razgradnji te olakšan transport i skladištenje.

3. METODIKA

3.1. Djelatna tvar

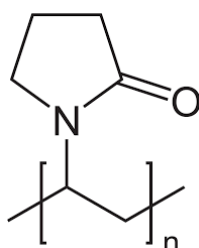
Lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) je djelatna tvar koja pripada II. skupini prema Biofarmaceutskom sustavu klasifikacije, što znači da ju karakterizira niska topljivost i visoka propusnost. Pripada u farmakoterapijsku skupinu atipičnih antipsihotika odnosno antipsihotika druge generacije. Služi u liječenju psihičkih poremećaja shizofrenije i bipolarnosti. Razvijen je od strane japanske tvrtke *Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.* Komercijalni dozirni oblik prodaje se pod nazivom *Latuda*[®]. Na slici 9. nalazi se strukturni prikaz lurasidon-hidroklorida.



Slika 9. Strukturni prikaz lurasidon-hidroklorida

3.2. Polimerna tvar

Poli(vinil-pirolidon) (PVP) je polimer koji se često koristi u farmaceutskoj industriji. Postojan je u obliku praha, bijele je do blijedožute boje. Staklište PVP-a kreće se u rasponu od 150-180 °C. Pogodan je za korištenje u izradi čvrstih disperzija, jer dobro moči djelatnu tvar što omogućuje brže otpuštanje lijeka iz čvrstih disperzija.¹¹ Primjenjuje se i kao vezivo, dodaje se kako bi se povećala kohezija praha kako bi se kompaktiranjem dobila kohezivna kompaktna masa od koje se kasnije stvara tableta. PVP kao vezno sredstvo osigurava dobra mehanička svojstva i smanjuje mogućnost mrvljenja tableta.¹² Koristi se u koncentraciji od 5 % otopljen u vodi, alkoholu ili njihovoj smjesi.¹³ Na slici 10. prikazana je strukturna formula poli(vinil-pirolidona).



Slika 10. Strukturni prikaz poli(vinil-pirolidona)

3.3. Pomoćne tvari

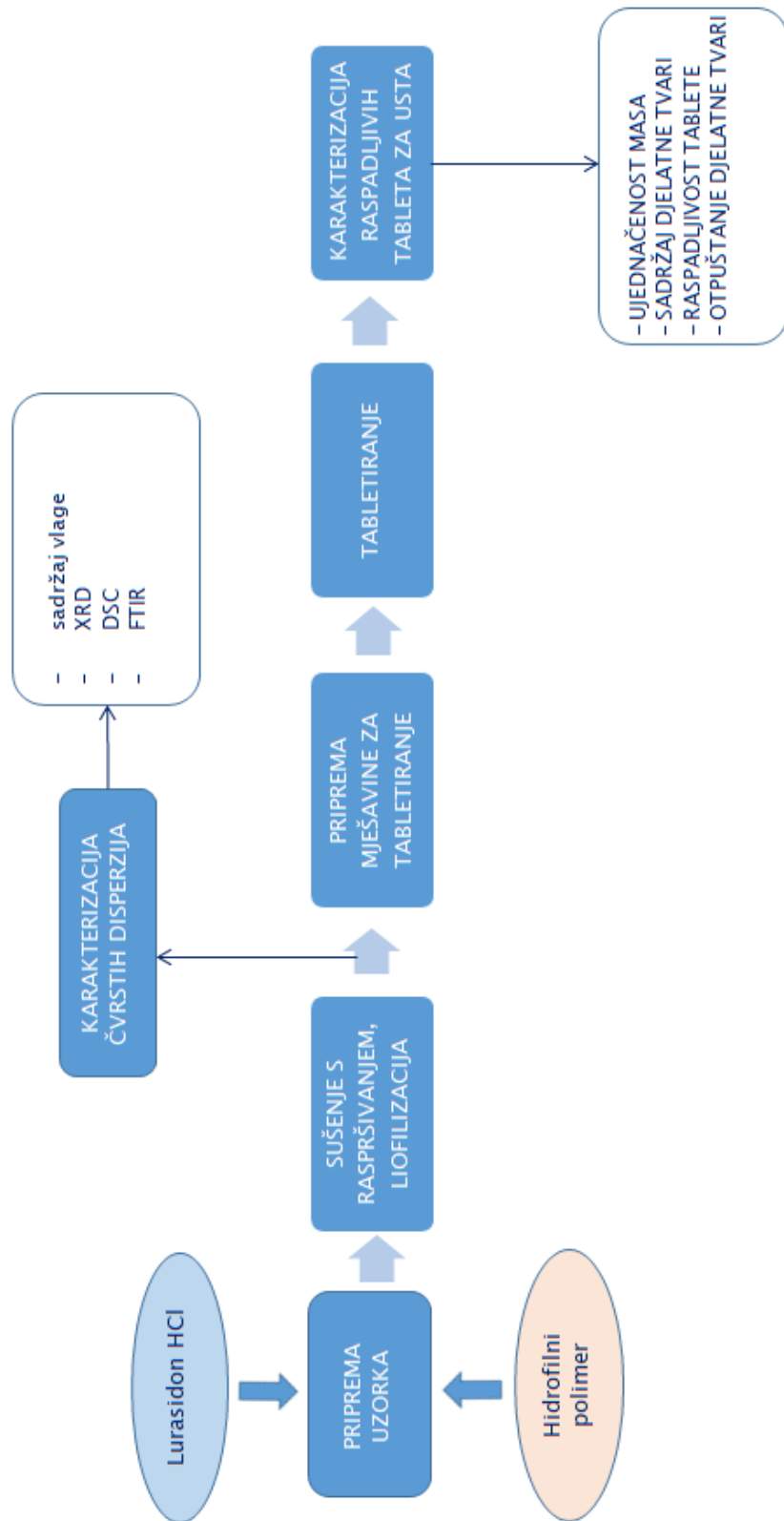
U tablici 3. navedene su pomoćne tvari korištene u ovom istraživanju.

Tablica 3. Pomoćne tvari korištene u eksperimentima

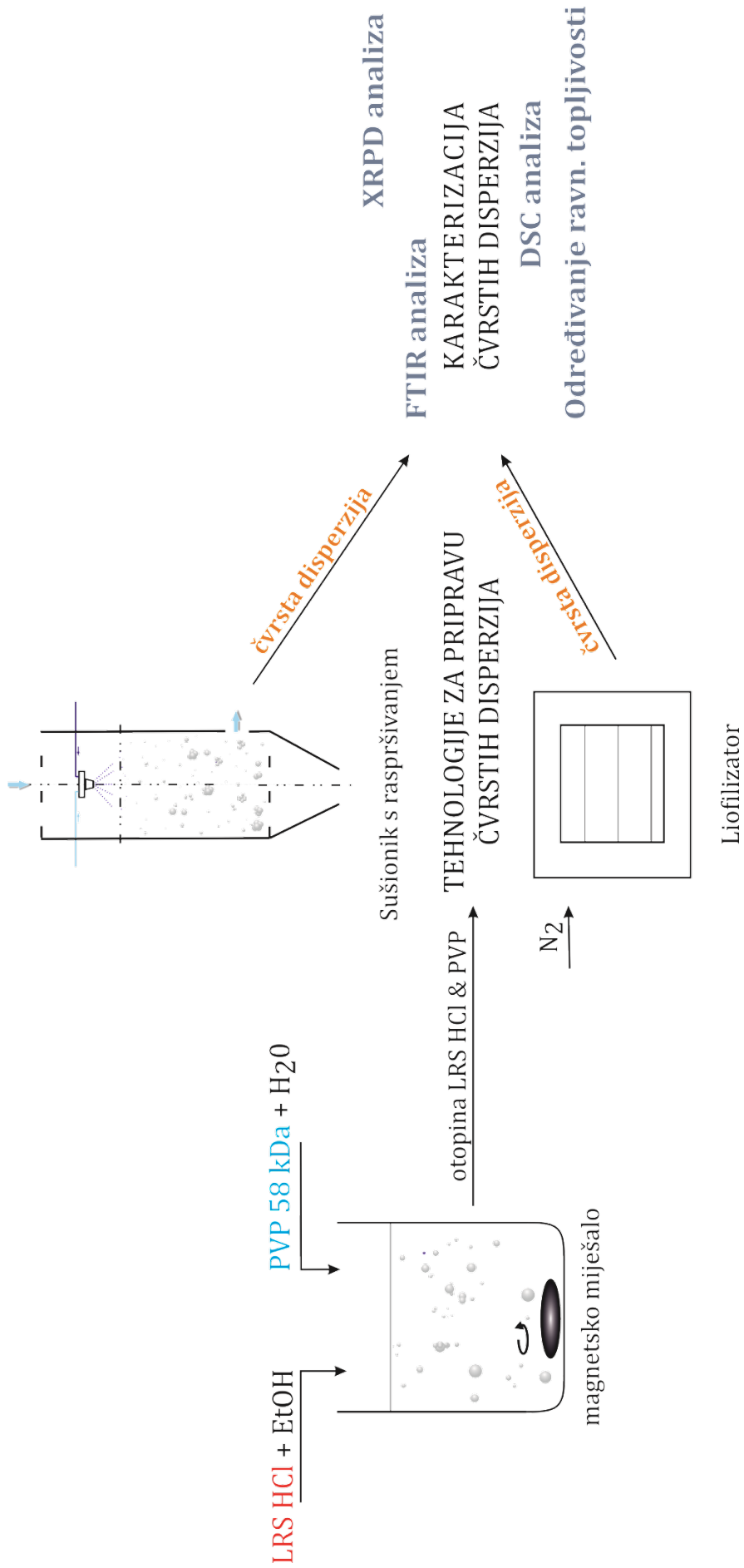
Granuliranje		Tabletiranje	
Pomoćna tvar	Masa (g)	Pomoćna tvar	Masa (g)
Manitol	200,0	Magnezijev stearat	0,1
Mikrokristalna celuloza	50,0		
Poli(etilen-glikol) (4 kDa; 90-125 µm)	12,5		
Natrijeva kroskarmeloza	12,5		

3.4. Provedba ispitivanja

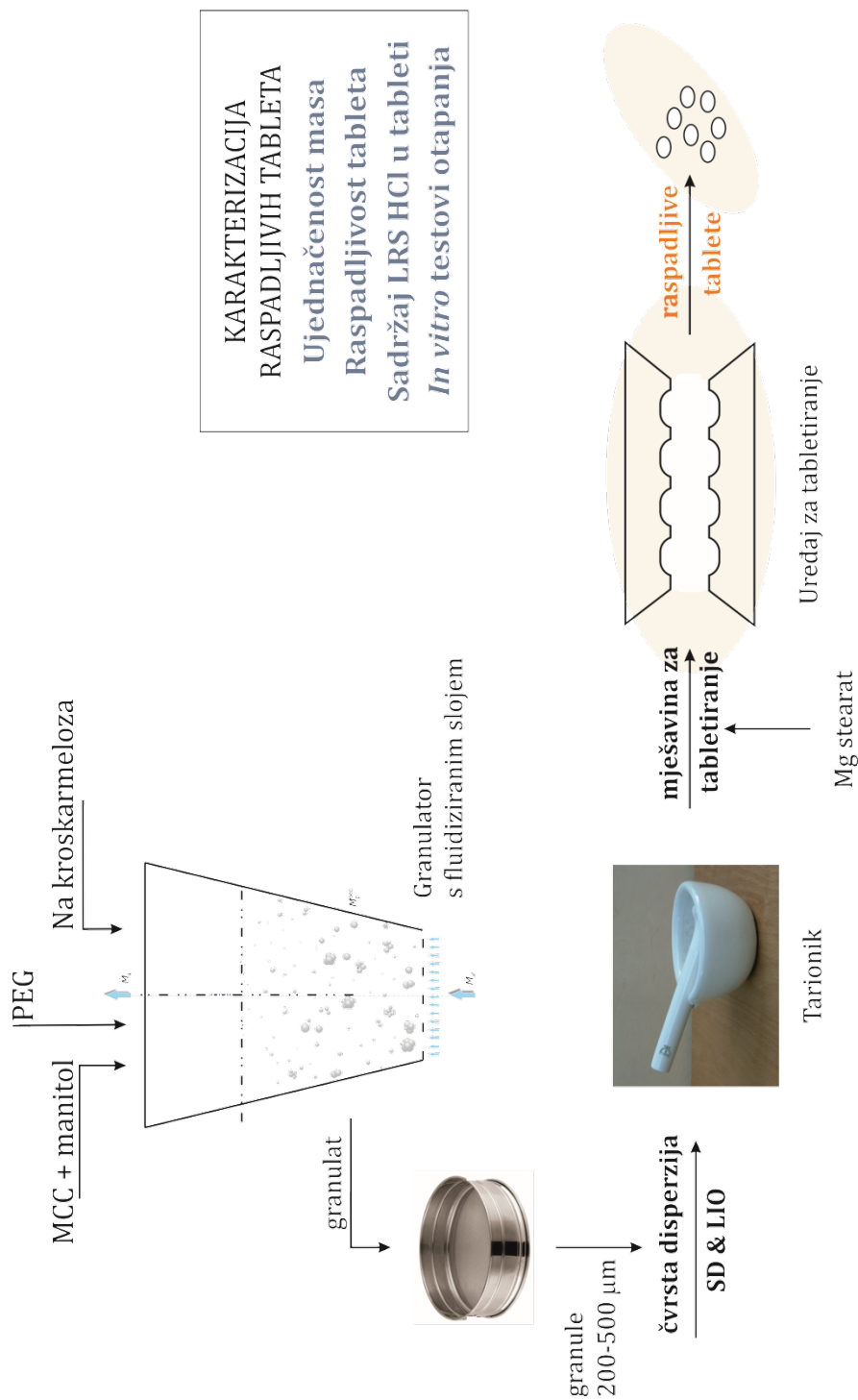
Metodologija istraživanja prikazuje se slikom 11. Istraživanje je podijeljeno u dvije faze. Prva faza istraživanja (slika 12.) podrazumijeva pripravu i karakterizaciju čvrstih disperzija. U drugoj fazi istraživanja pripravljaju se i karakteriziraju raspadljive tableta za usta kao konačni dozirni oblik lurasidon-hidroklorida (slika 13.).



Slika 11. Shematski prikaz metodologije istraživanja



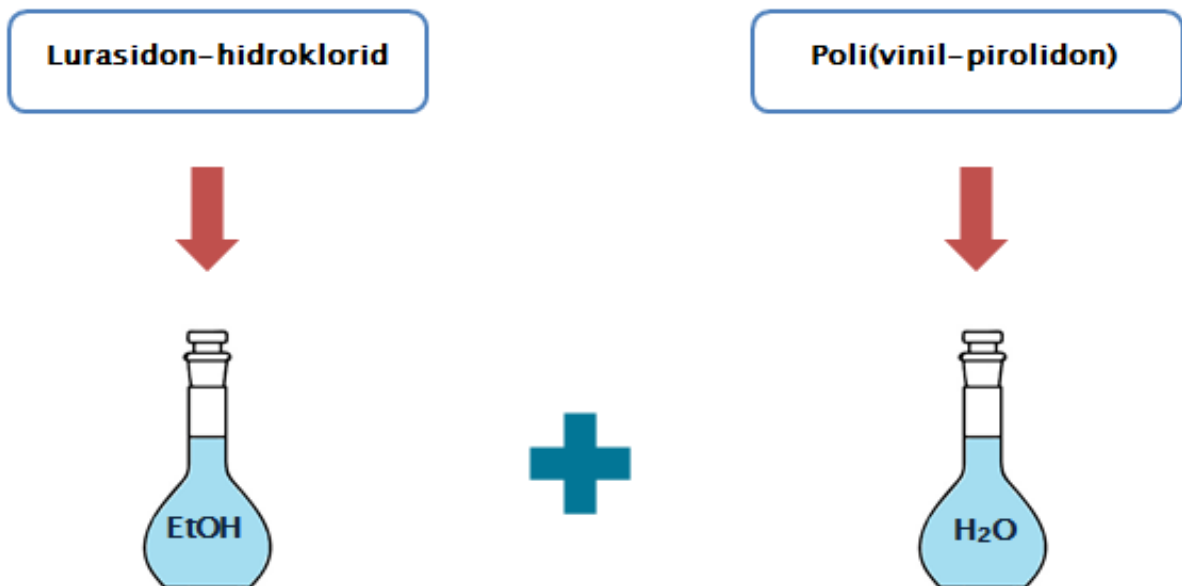
Slika 12. Shematski prikaz prve faze istraživanja



Slika 13. Shematski prikaz druge faze istraživanja

3.4.1. Priprava otopina

Kao otapalo korištena je smjesa etanola i vode u omjeru 50:50. Etanol je korišten iz razloga što lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) pokazuje veoma slabu topljivost u vodenom mediju (oko 165 mg/mL) te je zbog toga navedena djelatna tvar otapana u etanolu gdje je topljivost znatno veća. Zbog same izvedbe sušionika s raspršivanjem, nije bilo moguće koristiti isključivo organsko otapalo (etanol) te je stoga poli(vinil-pirolidon) otopljen u demineraliziranoj vodi. Otopine su pripravljene s različitim udjelom djelatne tvari i polimerne matrice kako bi se moglo ispitati kako udio utječe na topljivost same djelatne tvari. Maseni udio lurasidon-hidroklorida u odnosu na ukupnu masu otopljene tvari bio je 25 %, 50 %, 75 % i 100 %.



Slika 14. Shematski prikaz priprave otopina

3.4.2. Sušenje raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem provedeno je na laboratorijskom sušioniku s raspršivanjem (BÜCHI Mini Spray-Dryer B-290) koji je prikazan na slici 15.



Slika 15. Fotografija laboratorijskog sušionika s raspršivanjem (BÜCHI Mini Spray-Dryer B-290)

Uređaj se sastoji od peristaltičke pumpe, komore za sušenje, ciklona te sabirne posude. Izazov prilikom istraživanja je bio pronaći optimalne procesne uvjete sušenja kako bi dobivene čvrste disperzije bile zadovoljavajućih karakteristika te ujedno spremne za daljnju obradbu. Pomoću peristaltičke pumpe može se mijenjati volumni protok pojme smjese na ulazu u sušionik, a koja se dozira na vrh komore za sušenje. Sušenje se odvijalo uz pomoć medija za sušenje (koji je u ovom slučaju bio zrak), a njegov protok je bio reguliran pomoću kompresora na koji je procesna jedinica spojena. Tablica 4. prikazuje različite procesne uvjete na kojima su provedena istraživanja.

Tablica 4. Procesni uvjeti sušionika s raspršivanjem

Makroskopsko svojstvo	Vrijednost	
Volumni protok pojne smjese (mL min ⁻¹)	2,5	
Promjer mlaznice (mm)	0,8	2,0
Volumni protok medija za sušenje (m ³ h ⁻¹)	35	38
$T_{ul.}$ (°C)	60	100

3.4.3. Liofilizacija

Uz sušenje raspršivanjem, kao postupak dobivanja čvrstih disperzija korišteno je također sušenje smrzavanjem, tj. liofilizacija. Uzorci su hlađeni u struji kapljevito dušika te se stavljaju u liofilizator LIO-5 PLT gdje su sušeni u trajanju od 72 sata pri temperaturi $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ i tlaku od 0,3 mbar.



Slika 16. Fotografija liofilizatora LIO-5 PLT
(Kambič, Semič, Republika Slovenija)

3.4.4. Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem

Kako bi nakon tabletiranja konačan dozirni oblik imao sva željena svojstva i konstituciju prave tablete, čvrstoj disperziji LRS HCl i PVP potrebno je dodati i pomoćne tvari. Korištenjem granulatora s fluidiziranim slojem pripremljen je granulat pomoćnih tvari koji uključuje:

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

Granule dobivene u granulatoru pomiješane su sa mješavinama čvrstih disperzija u tarioniku te je navedena smjesa postala pogodna za proces tabletiranja.



Slika 17. Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka)

3.4.5. Tabletiranje

Priprava konačnog dozirnog oblika podrazumijevala je proces tabletiranja. Tabletiranje je provedeno na uređaju za tabletiranje sa slike 15. Prilikom tabletiranja, ciljana masa svake pojedine tablete je bila 200 mg iz razloga što je komercijalni dozirni oblik LRS HCl, tablete *Latuda*[®], upravo navedene mase.



Slika 18. Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co., Ruian, NR Kina)

3.5. Karakterizacija čvrstih disperzija

3.5.1. Rendgenska difrakcijska analiza praha

Rendgenska difrakcijska (strukturna) analiza praha (*engl. X-ray Powder Diffraction, XRPD*) je metoda koja daje detaljne informacije o kemijskoj i kristalnoj strukturi prirodnih i sintetskih materijala, a temelji se na upotrebi rendgenskih zraka (X-zraka) i njihovoj difrakciji. Koristi se za određivanje kristalne strukture materijala, za kvalitativnu (identifikacija kristalnih faza) i kvantitativnu (određivanje relativnih udjela različitih faza u uzorku) analizu, mjerenja veličine kristala, određivanje parametara elementarne (jedinične) ćelije i drugo. Rendgensko zračenje je vrsta elektromagnetskog zračenja visokih frekvencija i energija. Valna duljina rendgenskog zračenja je vrlo mala, reda veličine razmaka među atomima u kristalu pa se uzorci kristalnog faznog sastava ponašaju kao optička rešetka za rendgensko zračenje. Padnu li zrake vidljive svjetlosti na optičku rešetku dolazi do rasipanja ili difrakcije svjetlosti što je posljedica međudjelovanja rendgenskih zraka i elektronskog omotača atoma. Rendgensko zračenje nastaje u rendgenskoj cijevi u kojoj se elektroni s katode ubrzavaju velikom razlikom potencijala i udaraju u anodu ili protukatodu pri čemu izbijaju elektrone iz atoma anode koji povratkom u ravnotežno stanje oslobađaju višak energije u obliku rendgenskog zračenja. Tako nastaje diskontinuirani (linijski) spektar rendgenskog zračenja čija valna duljina ovisi o energiji oslobođenoj skokom elektrona u ravnotežno stanje. Linije rendgenskog spektra se označavaju prema ljuskama u koje se elektroni vraćaju (npr. elektroni koji iz L ljuske skaču u K ljusku oslobađaju K_{α} zračenje). Većinom se koristi monokromatsko rendgensko zračenje točno određene valne duljine i to K_{α} zračenje. Kako bi se uklonile ostale valne duljine koriste se metalni filtri i kristalični monokromatori (optičke rešetke). Danas, analiza uzorka provodi se korištenjem difraktometra. Ispitivani uzorak se stavlja na nosač koji se rotira pri čemu se mijenja upadni odnosno difrakcijski kut zračenja. Detektor, koji radi na principu ionizacijske komore, također se rotira i mjeri intenzitet difraktiranog zračenja. Dobiveni električni signal se pojačava i šalje na računalo. Kao rezultat dobiva se grafički prikaz ovisnosti intenziteta difraktiranog zračenja o difrakcijskom kutu koji se naziva difraktogram.

U ovom eksperimentalnom radu rendgenska difrakcija praha provedena je na uređaju Shimadzu XRD-6000 koji je prikazan na slici 19. Uređaj se sastoji od visokonaponskog generatora, široko-fokusne rendgenske cijevi s Cu-K_{α} zračenjem i Ni filtrom, okomitog goniometra visoke preciznosti, grafitnog monokromatora, scintilacijskog detektora i računala

sa sistemskim softverom. Identifikacija je provedena s Cu-K_α zračenjem valne duljine $\lambda = 0,154059 \text{ nm}$.



Slika 19. Fotografija uređaja za rendgensku difrakciju praha XRD-6300 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

3.5.2. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija

Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija (*engl. Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FTIR*) je instrumentalna analitička metoda kojom je moguće uočiti pomak apsorpcijskih vrpce karakterističnih za funkcionalne skupine koje potencijalno mogu ukazati na uspostavu interakcija između djelatne tvari i polimerne matrice u ispitivanom uzorku. Infracrveno zračenje je elektromagnetsko zračenje valnih duljina između 2,5 i 15,0 μm . Nastaje kao posljedica sudara čestica pri pravocrtnom (translacijskom) gibanju, vibracijama kristalne rešetke, vibracijama i rotacijama veze između atoma i skupina atoma u molekulama organskih tvari i plinova na temperaturi višoj od apsolutne nule. Infracrveni spektar je snimka apsorbiranog svjetla kao funkcija valne duljine. Apsorbira se samo svjetlost čija se frekvencija podudara s frekvencijom vibracija veze u molekuli. Na apsorpcijski položaj utječu jačina veze, masa atoma koji čine vezu (uz istu jakost veze) i vrsta vibracije. Infracrveni spektar pokazuje karakteristične vrpce funkcionalnih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva pri čemu je na apscisi valni broj (cm^{-1}), a na ordinati apsorbancija (%).

FTIR spektri čistih komponenata i realnih uzoraka snimljeni su pomoću FTIR spektrofotometra Vertex 70 s platinastim detektorom (slika 20.). Svaki infracrveni spektrofotometar se sastoji od izvora zračenja, interferometra i detektora.



Slika 20. Fotografija FTIR spektrofotometra Vertex 70 s platinastim detektorom (Bruker, Billerica, SAD)

3.5.3. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna ili razlikovna pretražna kalorimetrija (*engl. Differential Scanning Calorimetry, DSC*) je toplinska metoda određivanja temperature i toplinskih tokova povezanih s faznim prijelazima u materijalima. Mjeri se dovedena ili oslobođena toplina u odnosu na referentni uzorak uz linearni porast temperature.³ Provedena mjerenja daju kvalitativne i kvantitativne podatke o fizikalnim i kemijskim procesima koji uključuju promjenu toplinskog kapaciteta te endotermne ili egzotermne promjene. Nakon vaganja referentni i ispitivani uzorak se podvrgavaju kontroliranoj temperaturi te se mjeri diferencijalna toplina potrebna za održavanje uzoraka pri istoj temperaturi. Ova metoda je primjenjivana na uzorke različitih struktura; od tekućina, praškastih materijala pa do plastike, gume, keramike i slično. Vrlo je korisna jer se njome mogu odrediti karakteristične temperature taljenja, kristalizacije i staklastog prijelaza, a koristi se i za mjerenje entalpije, specifičnih toplinskih kapaciteta, oksidacijske stabilnosti itd. Ispitivanja toplinskih svojstava dobivenih čvrstih disperzija provedena su na diferencijalnom pretražnom kalorimetru pod nazivom Mettler Toledo 822°. Mjerenja su provedena u struji dušika protoka $60 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ brzinom od $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ u dva ciklusa zagrijavanja. U prvom ciklusu zagrijavanja uzorak je grijan na temperaturama u rasponu od 30 do $300 \text{ }^\circ\text{C}$ nakon čega je ohlađen na temperaturu od $30 \text{ }^\circ\text{C}$. U drugom ciklusu zagrijavanja uzorak je opet zagrijan na temperaturu od $300 \text{ }^\circ\text{C}$. Kao rezultat mjerenja dobiva se DSC termogram koji prikazuje ovisnost signala, koji je proporcionalan razlici dovedene topline ispitivanog i referentnog uzorka, o temperaturi i vremenu. Njihovom analizom dobiva se uvid u temperature karakterističnih faznih prijelaza čvrsto-kapljevito i kapljevito-čvrsto koje su važne za definiranje procesnih uvjeta.



Slika 21. Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822° (Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Švicarska)

3.5.4. Testovi topljivosti

Topljivost nekog spoja u otapalu često je presudna za njegovu potencijalnu upotrebu jer predstavlja maksimalnu stabilnu koncentraciju pripremljene otopine. Testovi topljivosti (*engl. Saturation solubility tests*) provode se s ciljem određivanja količine otapala koja je potrebna za otapanje određene tvari. Drugim riječima, testovi topljivosti provode se za određivanje najveće koncentracije otopljene tvari u otapalu. U farmaceutskoj industriji testovi topljivosti mogu se koristiti za određivanje najveće doze lijeka koja se može lako apsorbirati oralno te za određivanje najveće koncentracije koju može sadržavati intravenozna doza lijeka.

U ovom istraživanju testovi topljivosti provedeni su u laboratorijskoj inkubatorskoj tresilici u trajanju od dvadeset četiri sata na temperaturi 37°C. Testirana je topljivost lurasidon-hidroklorida u uzorcima čvrstih disperzija kako bi se utvrdilo je li povećana topljivost djelatne tvari pripremom čvrstih disperzija. Uzorci čvrstih disperzija otopljeni su u McIlvaine puferu. McIlvaine ili citratno-fosfatni pufer je otopina limunske kiseline i dinatrijev hidrogen fosfata koja može biti pripremljena u širokom rasponu pH vrijednosti (od pH 2,2 do pH 8). McIlvaine pufer koji je korišten za provođenje testova topljivosti je pH 3,8. Koncentracija otopljene tvari određena je UV/Vis spektrofotometrijom.



Slika 22. Fotografija laboratorijske tresilice IKA KS 3000 (IKA[®]-Werke GmbH & Co. KG, Staufen, SR Njemačka)

3.6. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta

3.6.1. Ujednačenost masa tableta

Definirana je ciljana masa svake tablete od 200 mg te je stoga potrebno provjeriti ujednačenost mase tableta. Ujednačenost mase testira se vaganjem (slika 23.) na uzorku od 10 tableta.



Slika 23. Fotografija analitičke vage KERN ALJ 220-4NM (KERN, Balingen, SR Njemačka)

3.6.2. Raspadljivost tableta

Raspadljivost tableta određuje se prema metodi definiranoj Europskom Farmakopejom (*European Pharmacopoeia*, 2.9.1. metoda A) prema kojoj se detektira vrijeme potrebno za potpuno raspadanje dozirnog oblika. Nastoji se ostvariti raspadanje oralnog dozirnog oblika u usnoj šupljini bez primjene vode unutar 3 minute. Koristi se uređaj za ispitivanje raspadljivosti tableta (Slika 24.) koji sadrži 6 otvorenih kiveta. U svaku se kivetu dodaje demineralizirana voda i po jedna tableta (6 tableta ukupno) te se istovremeno određuje njihova raspadljivost. Uzorci se održavaju na temperaturi 37 ± 2 °C i mjerenje se provodi s 29-32 ciklusa u jednoj minuti.



Slika 24. Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta ZT 322 (Erweka GmbH, Langen, SR Njemačka)

3.6.3. Sadržaj LRS HCL u tabletama

Vrlo je važno odrediti sadržaj LRS HCL u raspadljivim tabletama kako bi se moglo deklarirati da tableta sadrži ciljanih 20 mg djelatne tvari. Sadržaj djelatne tvari se određuje UV/Vis spektrofotometrijom na uzorku od 10 tableta (slika 25).



Slika 22. Fotografija spektrofotometra UV-1280
(Shimadzu, Kyoto, Japan)

3.6.4. Profil otpuštanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta

Profil otpuštanja (*release profile*) prikazuje se promjenom koncentracije otopljenog lurasidon-hidroklorida s vremenom ($c = f(t)$). Profili se određuju za pripravljene oralne dozirne oblike koji sadrže čvrstu disperziju SD, čvrstu disperziju LIO i fizikalnu mješavinu FM istog sastava. Testovi se provode u laboratorijskom okruženju (*in vitro*), u McIlvaine puferu (900 mL, pH = 3,8) pri temperaturi 37,5 °C, uz broj okretaja miješala s lopaticama od 50 min⁻¹ (metoda *USP Apparatus II Paddle*) na uređaju prikazanom na slici 26. Uzorkuje se svakih 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 minuta te se UV/Vis spektrofotometrijom određuju koncentracije lurasidon-hidroklorida u svakom pojedinom trenutku uzorkovanja. Programskim dodatkom *DDSolver* analizirani su profili otpuštanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta za usta. U obradi podataka topljivosti (*dissolution data*) koristi se mogućnost analize s korekcijom volumena budući da se svakim uzorkovanjem mijenja volumen medija, a ne dodaje se nova količina pufera.



Slika 26. Fotografija uređaja za ispitivanje otpuštanja djelatne tvari RC-6D
(Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Karakterizacija čvrstih disperzija

4.1.1. Čvrste disperzije pripravljene sušenjem raspršivanjem

U tablici 5. prikazani su rezultati provedenih eksperimenata sušenja raspršivanjem (procesni uvjeti i iskorištenje procesa).

Tablica 5. Pregled provedenih testova sušenja raspršivanjem

Eksperiment	Sadržaj LRS HCl (mas. %)	Volumni protok pojne smjese (mL min ⁻¹)	Promjer dizne (mm)	Volumni protok medija za sušenje (m ³ h ⁻¹)	Volumni protok zraka za raspršivanje (L h ⁻¹)	T _{ul.} (°C)	T _{iz.} (°C)	Iskorištenje (%)
LRS	100	2,5	1,4	38	1052	60	35	35,38
LRS	100	2,5	2,0	38	1052	60	35	59,68
SD25	25	2,5	2,0	38	1052	60	34	64,10
SD50	50	2,5	2,0	38	1052	60	34	74,47
SD75	75	2,5	2,0	38	1052	60	35	64,36
LRS	100	2,5	2,0	38	1052	100	53	72,60
SD25	25	2,5	2,0	38	1052	100	51	79,86
SD50	50	2,5	2,0	38	1052	100	50	65,46
SD75	75	2,5	2,0	38	1052	100	51	75,10
LRS	100	2,5	2,0	35	1052	60	33	49,96
SD25	25	2,5	2,0	35	1052	60	33	72,77
SD50	50	2,5	2,0	35	1052	60	34	56,89
SD75	75	2,5	2,0	35	1052	60	32	64,21

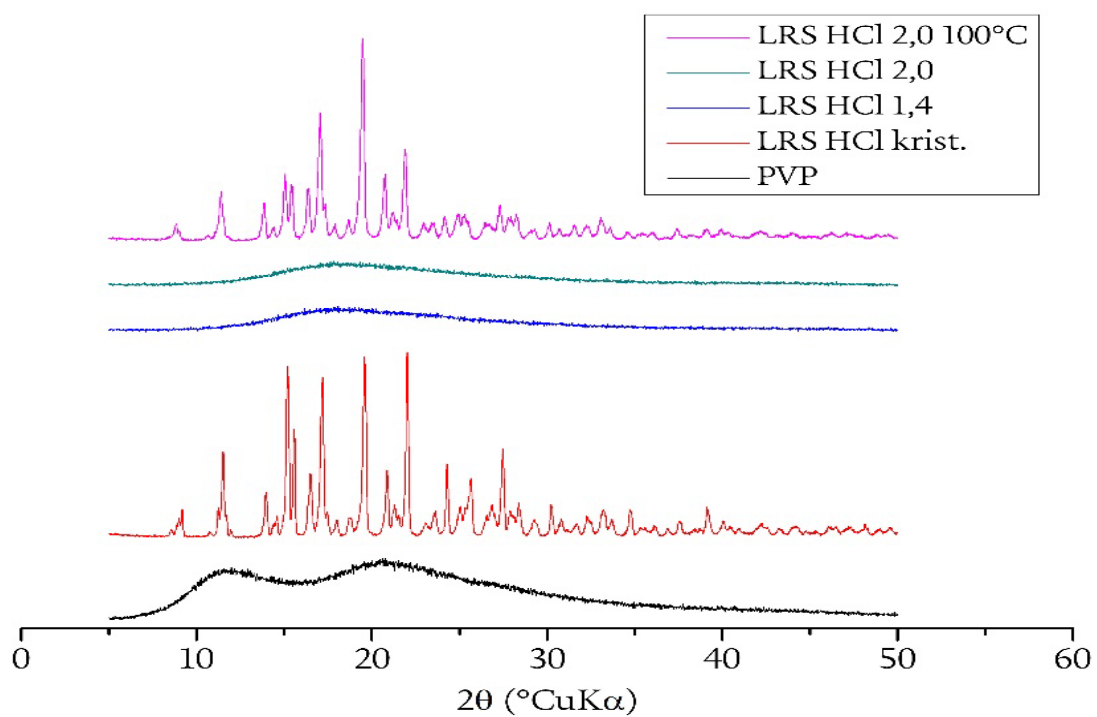
Eksperiment proveden s diznom promjera 1,4 mm pokazao se neadekvatnim, jer je velika količina uzorka zaostala na ciklonu. Posljedica toga je manje iskorištenje procesa sušenja raspršivanjem. Promjenom dizne na onu većeg promjera (2,0 mm) postignuto je veće iskorištenje procesa. Veći promjer dizne rezultira većom kapi otopine koja će u istim uvjetima sušenja rezultirati većim česticama. U uvjetima iste geometrije ciklona, čestice većeg promjera djelotvornije će se separirati. Sukladno tome, svi sljedeći eksperimenti provedeni su s diznom promjera 2,0 mm. Promjena volumnog protoka medija za sušenje i promjena ulazne temperature nisu imali značajan utjecaj na iskorištenje procesa. Provođenje eksperimenata pri

različitim temperaturama (60 °C i 100 °C) imalo je utjecaja na kristalnost odnosno amorfnost dobivenih uzoraka o čemu će više biti riječ u nastavku gdje se analiziraju rezultati dobiveni karakterizacijom uzoraka.

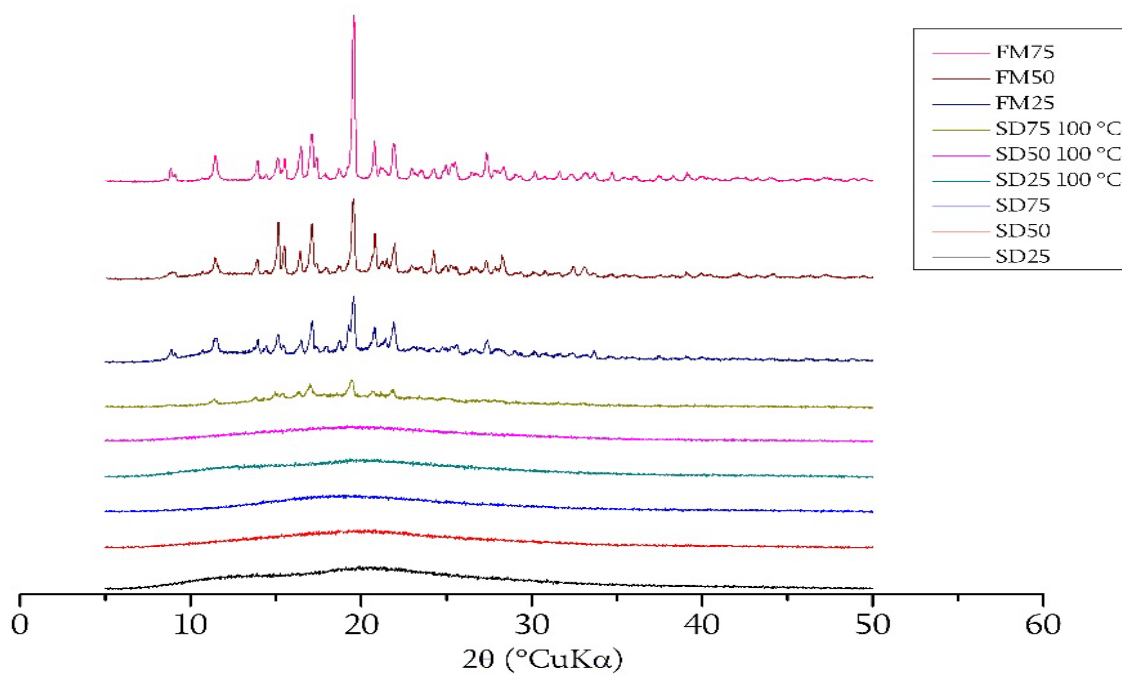
4.1.1.1. Rendgenska difrakcijska analiza

Rezultati rendgenske difrakcijske analize polimera, čistog LRS HCl i LRS HCl sušenog pri različitim uvjetima prikazani su na slici 27. Na slici 28. prikazani su difraktogrami uzoraka fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija dobivenih sušenjem raspršivanjem pri temperaturama od 60 °C i 100 °C.

Rendgenskom difrakcijskom analizom praha utvrđen je fazni sastav pripremljenih čvrstih disperzija. Iz difraktograma ishodnog, kristalnog LRS HCl vidljivi su oštri difrakcijski maksimumi pri vrijednostima kuta difrakcije (2θ) od 15,20 °, 17,18 °, 19,58 ° i 22,00 ° (slika 27.) . Na slici 27. vidljivo je da u uzorcima LRS HCl dobivenima raspršivanjem pri 60 °C isti izostaju što ukazuje na amorfnost strukture (LRS HCl 1,4 i LRS HCl 2,0). Razlike u intenzitetima difrakcijskih maksimuma (FM, 25, FM 50, FM 75) posljedica su različitoga sastava pripremljenih fizikalnih maksimuma. Najizraženiji difrakcijski maksimum prisutan je kod uzorka FM75 u kojem je prisutan najveći udjel djelatne tvari. Intenzitet se smanjuje sa smanjenjem udjela djelatne tvari u odnosu na polimernu tvar (slika 28.). Kod uzoraka čvrstih disperzija sušenih pri temperaturama od 60 °C i 100 °C nisu uočeni karakteristični difrakcijski maksimumi kakvi su prisutni kod ishodnog kristalnog LRS HCl. Sukladno tome, svi uzorci čvrstih disperzija pripremljenih sušenjem raspršivanjem (SD) su amornog faznog sastava (slika 28.).



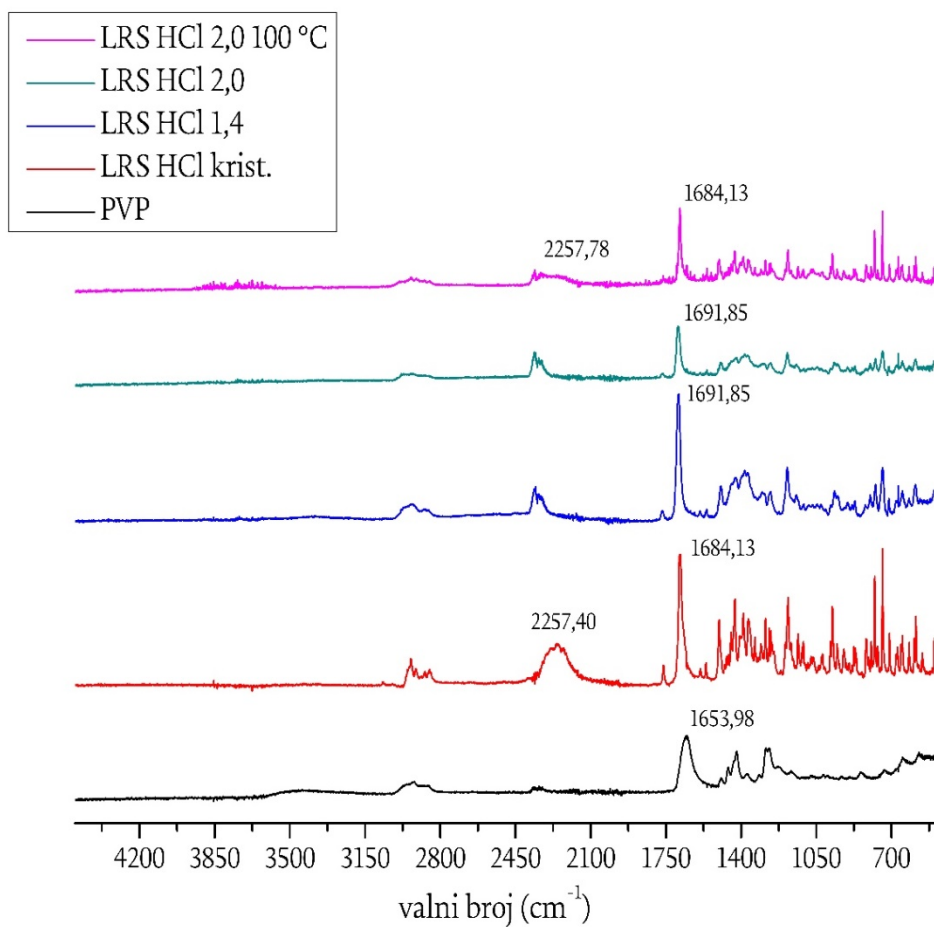
Slika 27. Difraktogram čistih komponenata – djelatne i polimerne tvari



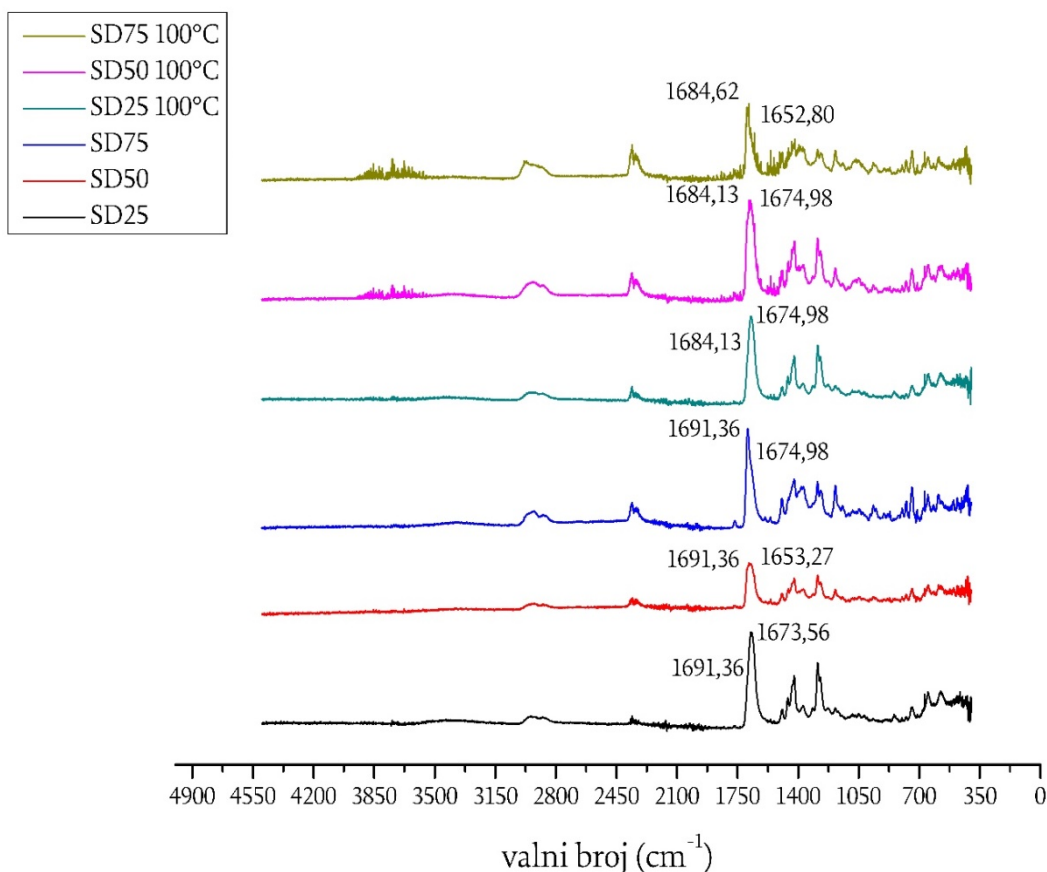
Slika 28. Difraktogram čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina

4.1.1.2. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija

Rezultati Fourier-transformirane infracrvene spektroskopije uzoraka čistog lurasidon-hidroklorida, polimera poli(vinil-pirolidona) i uzoraka sušenih uz promjer dizne od 1,4 i 2,0 mm pri temperaturama od 60 °C i 100 °C prikazani su na slici 29. Na slici 30. prikazani su rezultati uzoraka sušenih raspršivanjem s različitim udjelima djelatne i polimerne tvari (SD25, SD50 i SD75) pri temperaturama od 60 °C i 100 °C .



Slika 29. FTIR spektri čistih komponenata – djelatne i polimerne tvari



Slika 30. FTIR spektri čvrstih disperzija

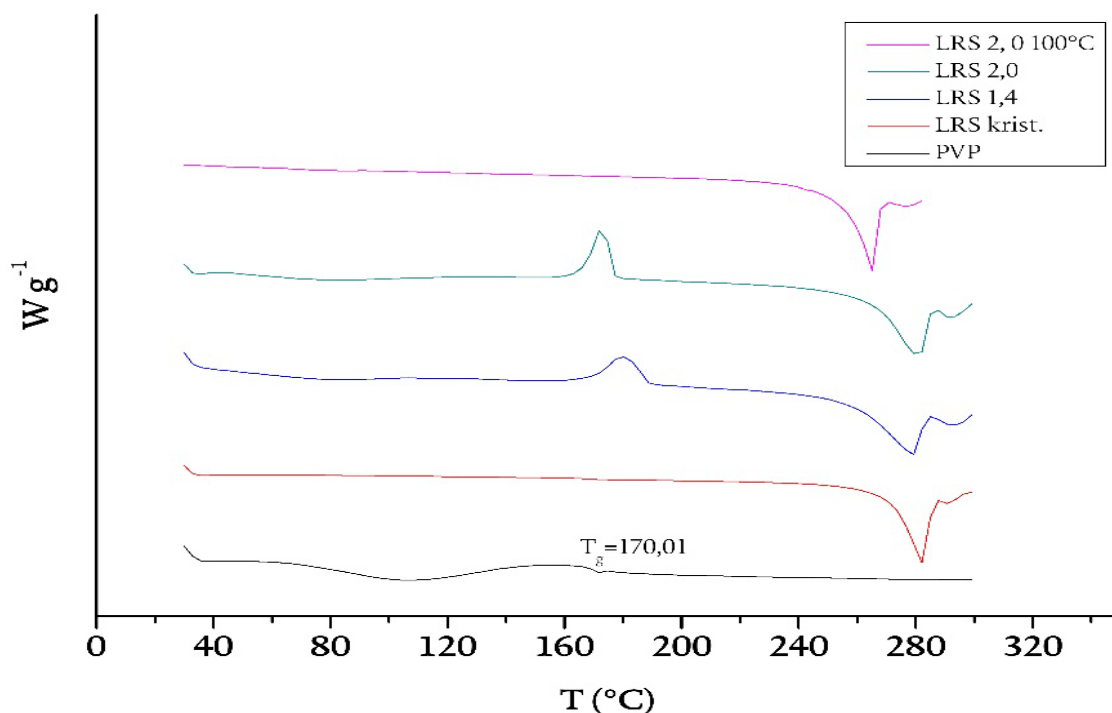
FTIR spektar ishodnog, kristalnog lurasidon-hidroklorida pokazuje karakteristične apsorpcijske vrpce na $1684,13\text{ cm}^{-1}$ (C=O rastezanje), te $2257,40\text{ cm}^{-1}$ (N-H rastezanje). U slučaju polimera poli(vinil-pirolidona) karakteristična apsorpcijska vrsta detektirana je na $1653,98\text{ cm}^{-1}$ (C=O rastezanje). Potencijalno moguće interakcije su interakcije između NH skupine u molekuli lurasidon-hidroklorida i karbonilne skupine polimera. Dolazi do pomaka karbonilne skupine polimera na vrijednost od $1674,98\text{ cm}^{-1}$ (C=O rastezanje). Sušenjem raspršivanjem postupno se gubi pik NH skupine, koji je jako vidljiv u čistom kristalnom lurasidon-hidrokloridu, što može biti potencijalni dokaz stvaranja vodikove veze između polimera i djelatne tvari. Također, vidljiv je pomak apsorpcijskog maksimuma karbonilne skupine iz molekule lurasidon-hidroklorida svojstven uzorcima amornog faznog sastava. Taj pomak prikazan je na slici 30. (s $1684,13$ na $1691,36\text{ cm}^{-1}$). Postojanje takvog pomaka može ukazati na amornost strukture LRS HCl. Vidljivo je i smanjenje intenziteta te širenje apsorpcijskih maksimuma. Takve promjene u položaju i širini apsorpcijskih maksimuma

mogu biti posljedica narušavanja uređene kristalne rešetke i prelaska u amorfno stanje u kojemu izostaje strukturalni red.

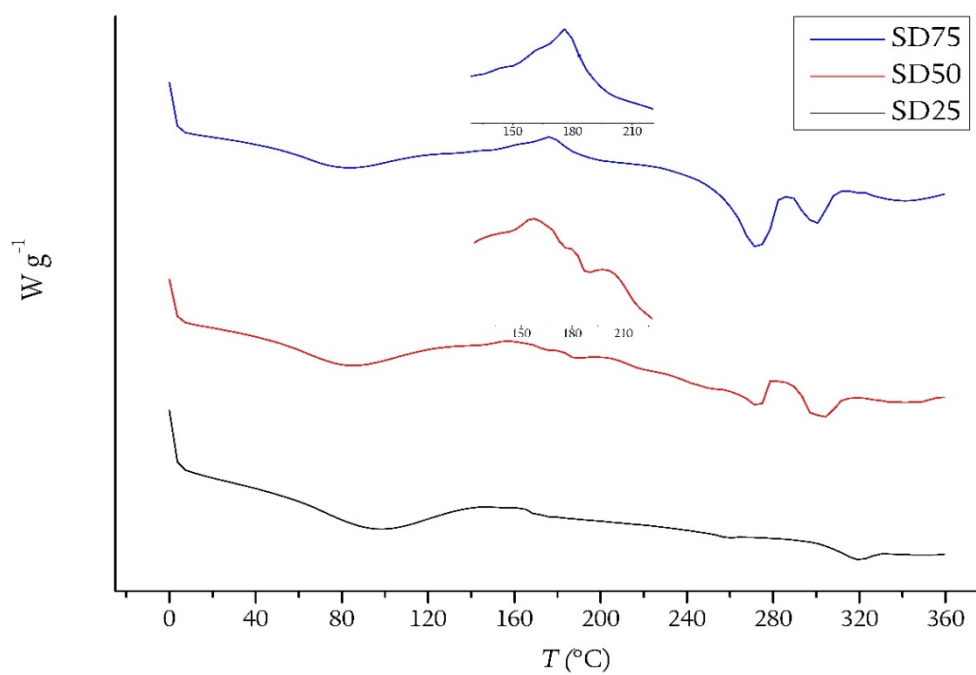
4.1.1.3. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Rezultati diferencijalne pretražne kalorimetrije poli(vinil-pirolidona) (PVP), zaprimljenog lurasidon-hidroklorida te lurasidon-hidroklorida sušenog pri temperaturama od 60 °C i 100 °C uz promjer dizne od 1,4 i 2,0 mm prikazani su termogramom na slici 31. Slika 32. prikazuje DSC termograme čvrstih disperzija s različitim udjelima djelatne i polimerne tvari sušenih pri 60 °C, a slika 33. termograme čvrstih disperzija sušenih pri 100 °C.

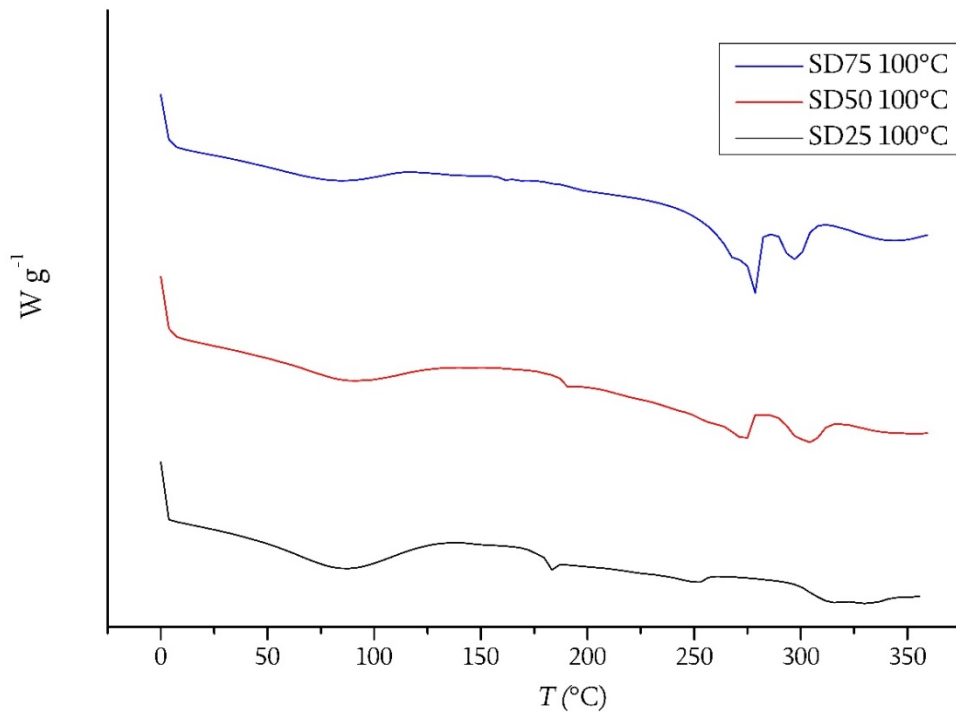
Iz termograma ishodnog, kristalnog LRS HCl prikazanog na slici 31. uočava se endotermni prijelaz u temperaturnom području od ~280 do ~300 °C s minimumima pri 284,94 i 290,54 °C koji odgovaraju taljenju LRS HCl. Na termogramu PVP-a (slika 31.) vidljiv je širok endotermni prijelaz u području temperatura od ~40 do ~130 °C s minimumom pri 106,50 °C koji odgovara oslobađanju adsorbirane vlage iz uzorka.



Slika 31. DSC termogrami čistih komponenta – djelatne i polimerne tvari



Slika 32. DSC termogrami čvrstih disperzija pri $T_{ul.} = 60 \text{ } ^\circ\text{C}$



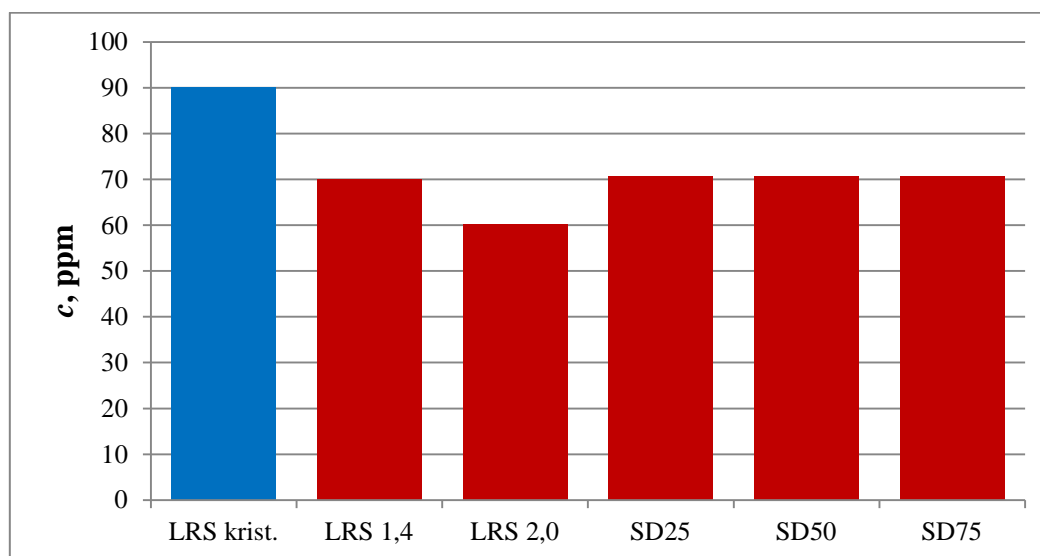
Slika 33. DSC termogrami čvrstih disperzija pri $T_{ul.} = 100 \text{ } ^\circ\text{C}$

U uzorcima čvrstih disperzija, s masenim udjelom lurasidon-hidroklorida od 50 i 75 %, sušenima pri 60 °C (slika 32.) uočavaju se endotermni prijelaz u rasponu temperatura od 150 do 210 °C (tzv. hladna kristalizacija) koji su svojstveni amorfnom faznom sastavu. DSC je toplinska metoda analize kojom se uzorak zagrijava unaprijed definiranim temperaturnim režimom. Uslijed dovođenja topline, amorfni materijal prelazi u svoj termodinamički stabilniji (kristalni) oblik, a taj prijelaz se u termogramu manifestira kao pik hladne kristalizacije. U čvrstim disperzijama pripravljenim sušenjem pri 100 °C (slika 33.) isti su značajno manjeg intenziteta ili uopće nisu uočljivi što ukazuje na značajno manji udio amorfne faze u tim uzorcima.

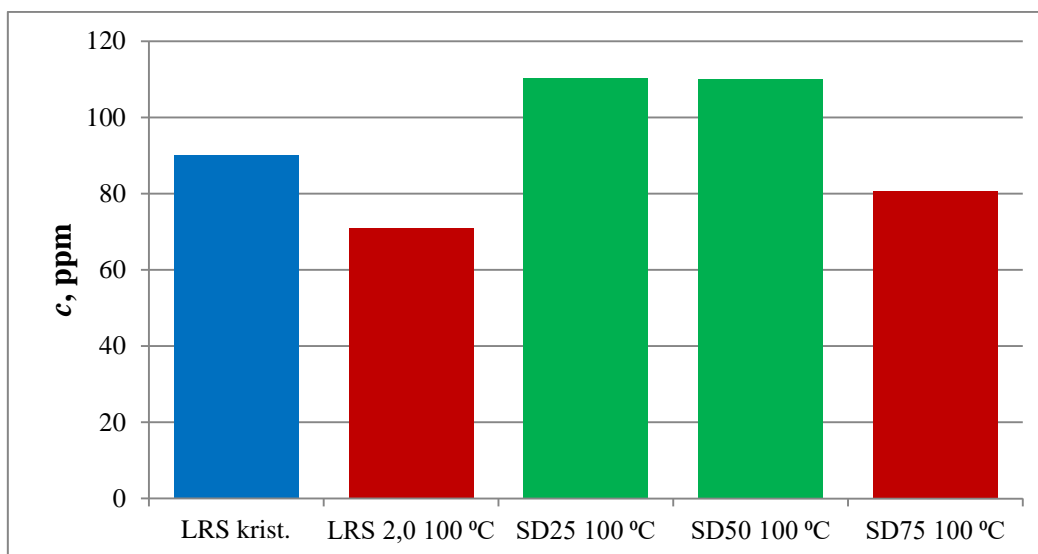
4.1.1.4. Testovi topljivosti

Uzorci lurasidon-hidroklorida sušeni na 60 °C uz promjere dizni od 1,4 i 2,0 mm pokazuju manju topljivost od zaprimljenog kristalnog lurasidon-hidroklorida (slika 34.). Isti trend primjećuje se i kod uzoraka s 25, 50 i 75 % lurasidon-hidroklorida odnosno SD25, SD50 i SD75.

Uzorci SD25 i SD50 sušeni pri temperaturi od 100 °C pokazali su veću prividnu topljivost od inicijalnog kristalnog lurasidon-hidroklorida (slika 35.); 23,98 % veća topljivost kod uzorka SD25 i 22,99 % veća topljivost kod uzorka SD50. Uzorci SD75 i čisti lurasidon-hidroklorid pokazali su manju prividnu topljivost. Teorijska pretpostavka zašto dolazi do veće topljivosti uzoraka SD25 i SD50 sušenih pri 100 °C može se povezati s njihovom strukturom potvrđenom karakterizacijom tih uzoraka, a koja pokazuje da struktura takvih uzoraka pokazuje elemente kristalnog i amorfne faze.

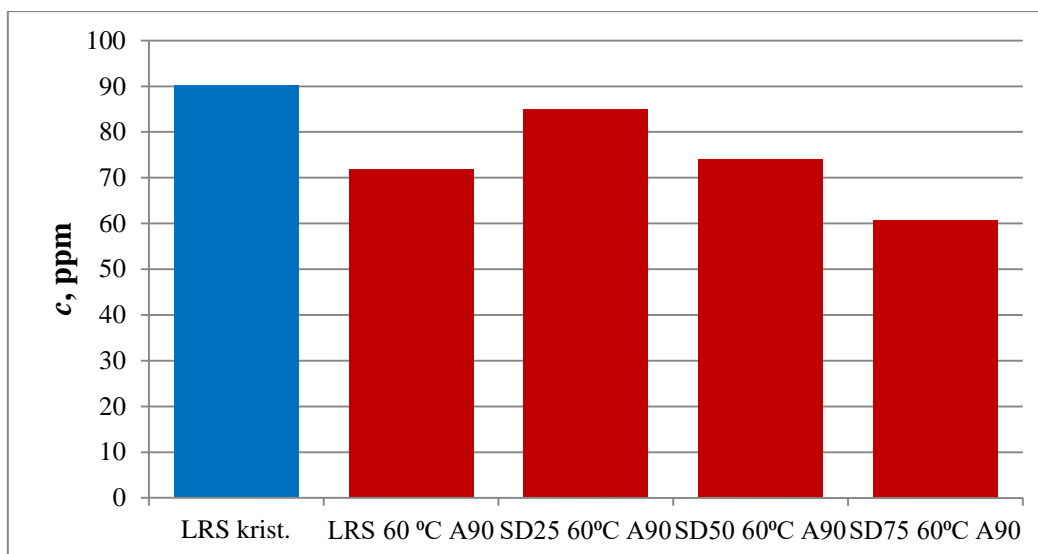


Slika 34. Usporedni prikaz topljivosti djelatne tvari - čista komponenta vs. čvrste disperzije



Slika 35. Usporedni prikaz topljivosti djelatne tvari – čista komponenta vs. čvrste disperzije sušene na 100 °C

Smanjenjem volumnog protoka medija za sušenje pri temperaturi od 60 °C nije došlo do porasta topljivosti uzoraka u odnosu na kristalni lurasidon-hidroklorid, ali je topljivost takvih uzoraka ipak bila veća od topljivosti uzoraka koji su bili sušeni uz veći volumni protok medija.



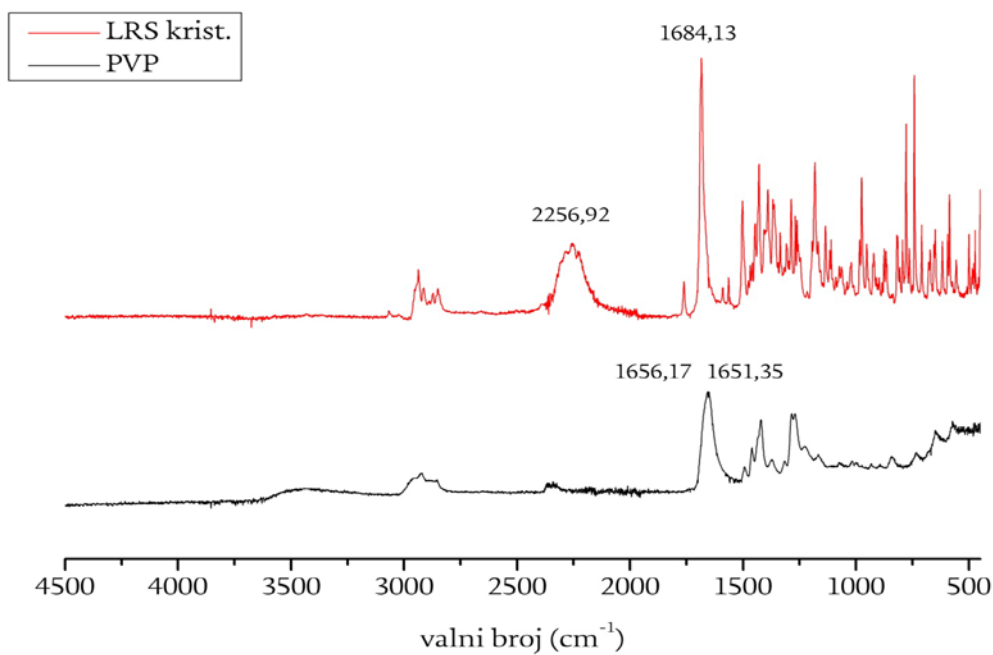
Slika 36. Usporedni prikaz topljivosti djelatne tvari – čista komponenta vs. čvrste disperzije sušene na 60 °C

4.1.2. Karakterizacija čvrstih disperzija dobivenih liofilizacijom

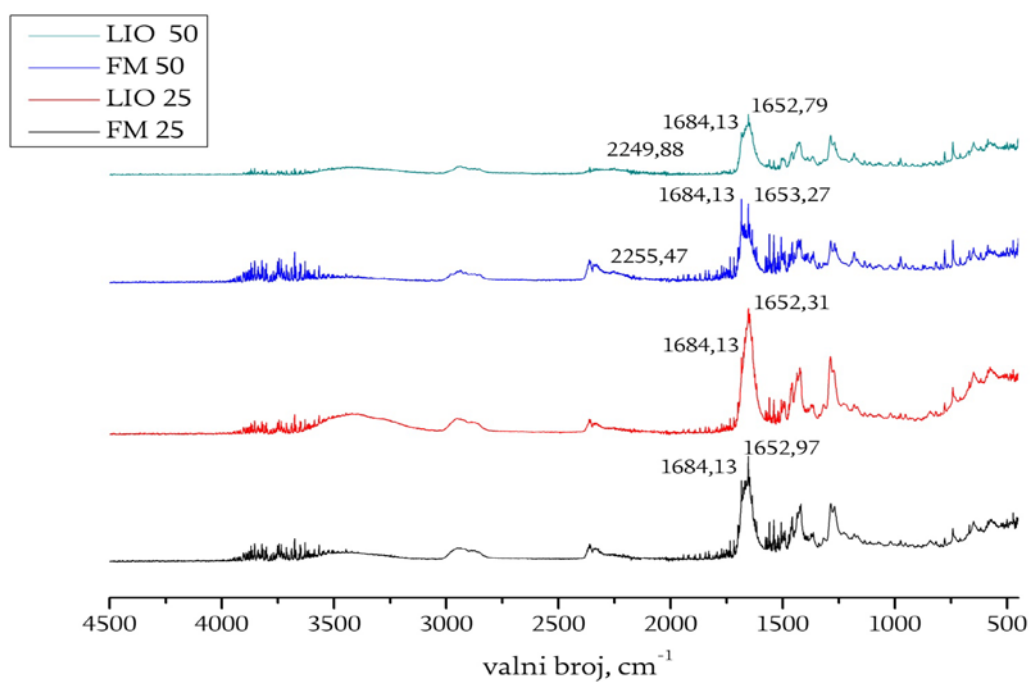
4.1.2.1. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija

Rezultati Fourier-transformirane infracrvene spektroskopije kristalnog lurasidon-hidroklorida (LRS krist.) i polimera (PVP) prikazani su na slici 37., dok slika 38. prikazuje FTIR spektre liofilizata s udjelom djelatne tvari u odnosu na polimernu 25 i 50 % (LIO25 i LIO50). Također, na slici 38. prikazani su FTIR spektri fizikalnih mješavina s istim udjelom djelatne tvar kao i kod liofilizata (FM25 i FM50).

Uspoređuju li se spektri čistih komponenata i uzoraka čvrstih disperzija dobivenih liofilizacijom (LIO) ne uočava se pomak apsorpcijskih maksimuma kakav je karakterističan za amorfni fazni sastav. Izostanak takvih karakterističnih pomaka apsorpcijskih vrpce može potencijalno ukazati na kristalni fazni sastava liofilizata. Pravi dokaz kristalnog faznog sastava liofilizata izostaje budući da uzorci LIO nisu karakterizirani rendgenskom difrakcijom zbog kvara na uređaju. Valna duljina apsorpcijskog maksimuma karbonilne skupine iznosi $1684,13 \text{ cm}^{-1}$ u oba slučaja.



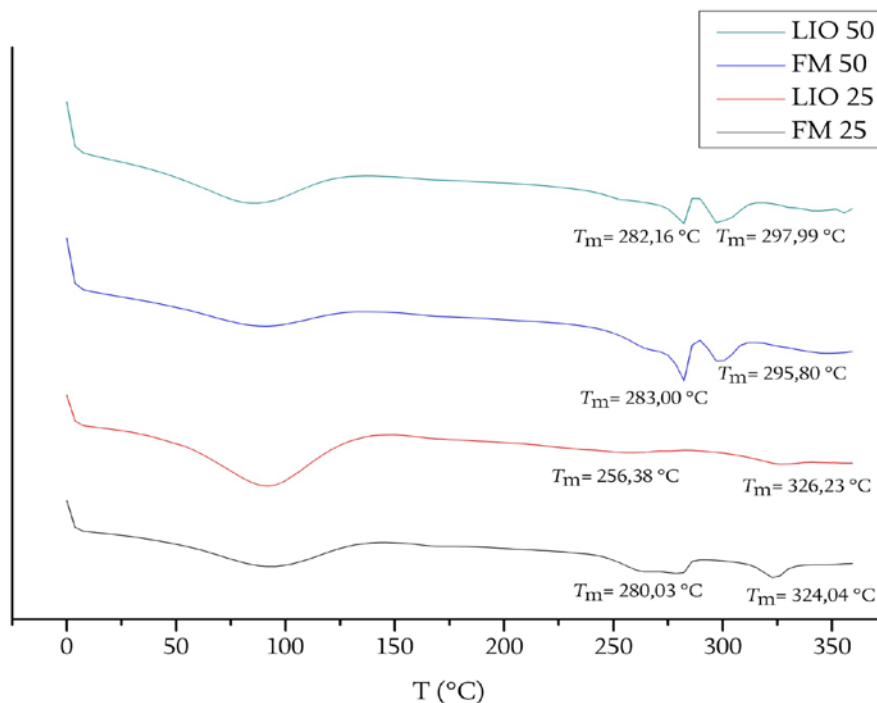
Slika 37. FTIR spektri djelatne i polimerne tvari



Slika 38. FTIR spektri liofilizata i fizikalnih mješavina

4.1.2.2. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Na slici 39. prikazani su DSC termogrami uzoraka liofilizata (LIO25 i LIO50) i fizikalnih mješavina (FM25 i FM50).



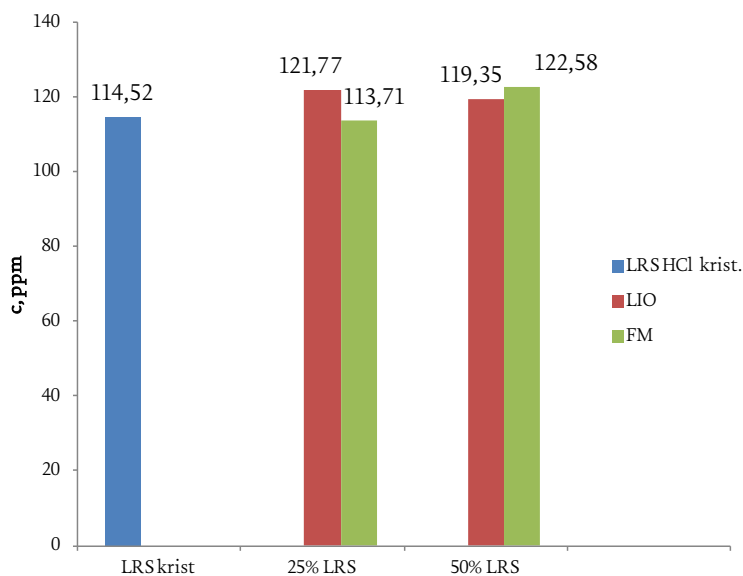
Slika 39. DSC termogrami liofilizata i fizikalnih mješavina

Karakterizacija diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom nije pokazala pikove hladne kristalizacije svojstvene uzorcima amornog faznog sastava. Povećanjem udjela lurasidon-hidroklorida dolazi do približavanja pikova taljenja što može ukazati na potencijalne interakcije između djelatne tvari i polimerne matrice.

Rendgenska difrakcijska analiza praha nije provedena zbog kvara uređaja tako da izostaje konačna potvrda faznog sastava.

4.1.2.3. Testovi topljivosti

Usporedni prikaz providne topljivosti čistog LRS HCl, liofilizata i fizikalnih mješavina prikazan je na slici 39.



Slika 40. Usporedni prikaz topljivosti djelatne tvari – čista komponenta vs. liofilizat i fizikalna mješavina

Provedbom testova topljivosti uočava se neznatno povećanje topljivosti kod uzoraka dobivenih liofilizacijom u odnosu na inicijalni kristalni LRS HCl. Uzorci fizikalnih mješavina s druge strane, pokazuju manju topljivost od inicijalnog LRS HCl, a samim time i od uzoraka dobivenih liofilizacijom.

4.2. Karakterizacija raspadljivih tableta

4.2.1. Ujednačenost masa tableta

Nakon provedenog tabletiranja, uslijedila je karakterizacija dobivenih tableta. U tu svrhu, najprije je određena ujednačenost masa i to na uzorku od 10 tableta pri čemu je ciljana masa svake tablete bila 200 mg. Kako je vidljivo iz tablice 6., tablete koje su u sebi sadržavale čvrstu disperziju pripremljenu liofilizacijom, a s 25 % djelatne tvari, pokazuju znatno odstupanje od ciljanih 200 mg što se može pripisati manjoj nasipnoj gustoći. Iz tog razloga, navedeni set tableta nije dalje karakteriziran.

Tablica 6. Ujednačenost masa na uzorku od 10 tableta za LIO25

Uzorak	<i>m</i> (mg)
LIO25	137,2
	148,7
	134,5
	143,9
	132,2
	131,4
	147,2
	135,6
	136,5
138,6	
Prosjek	138,6

Ujednačenost masa određena je također i za tablete s 50 % djelatne tvari te s 75 % djelatne tvari (tablice 7. i 8.). U oba slučaja odstupanja su znatno manja pa su sve navedene tablete podvrgnute daljnjoj karakterizaciji.

Tablica 7. Ujednačenost masa na uzorku od 10 tableta za FM50, SD50 i LIO50

Redni broj	Uzorak	<i>m</i> (mg)	Uzorak	<i>m</i> (mg)	Uzorak	<i>m</i> (mg)
1	FM50	212,1	SD50	182,3	LIO50	207,1
2		210,7		183,2		215,0
3		214,3		181,9		209,0
4		216,2		196,2		216,5
5		213,7		186,2		214,7
6		216,1		198,1		205,1
7		214,3		177,8		217,4
8		214,1		182,5		213,2
9		214,4		184,4		219,6
10		216,3		184,9		206,9
	Prosjek	214,2	Prosjek	185,8	Prosjek	212,5
	<i>s</i>	1,79	<i>s</i>	6,42	<i>s</i>	5,05

Tablica 8. Ujednačenost masa na uzorku od 10 tableta za FM75 i SD75

Redni broj	Uzorak	<i>m</i> (mg)	Uzorak	<i>m</i> (mg)
1	FM75	211,0	SD75	218,9
2		207,0		217,1
3		212,1		211,0
4		212,4		200,9
5		216,0		202,4
6		208,0		222,0
7		212,8		202,4
8		213,6		207,1
9		207,5		194,3
10		209,6		214,4
	Prosjek	211,0	Prosjek	209,1
	<i>s</i>	2,93	<i>s</i>	9,06

4.2.2. Testovi raspadljivosti

Nakon što je utvrđeno je li masa svake pojedine tablete bliska 200 mg, provedeni su i testovi raspadljivosti kojima se detektiralo vrijeme potrebno za potpuno raspadanje dozirnih oblika. Tablice 9. i 10. pokazuje rezultate provedenih testova raspadanja. Budući da je srednje vrijeme raspadljivosti u svakom od sustava ispod 180 sekundi, može se zaključiti da sve tablete odgovaraju definiciji raspadljivih tableta za usta.

Tablica 9. Vrijeme raspadljivosti za tablete FM50 i FM75

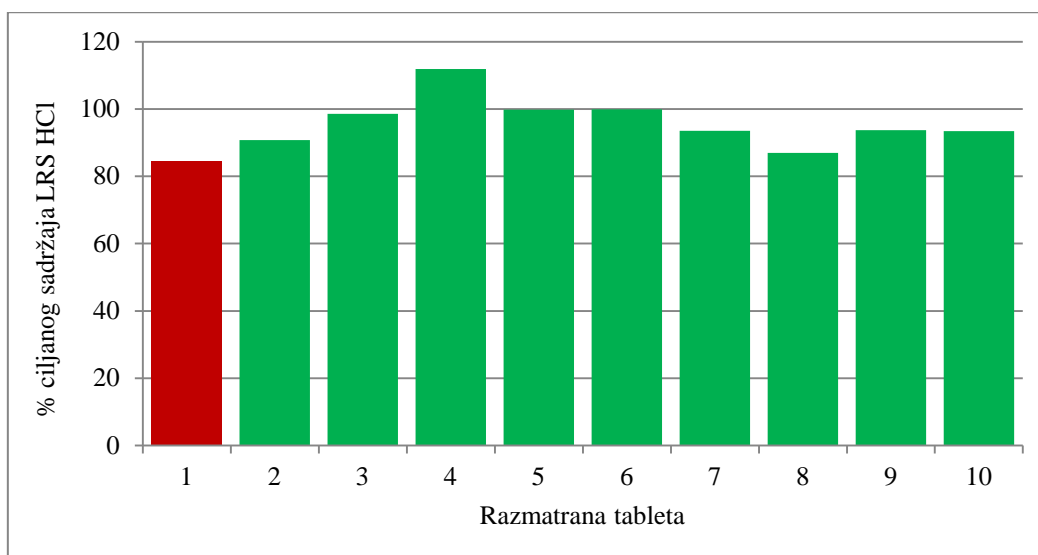
Redni broj	Uzorak	t (s)	Uzorak	t (s)
1	FM50	32	FM75	21
2		33		21
3		35		22
4		38		23
5		42		25
6		47		28
	$t_{sr.}$	37,8	$t_{sr.}$	23,3

Tablica 10. Vrijeme raspadljivosti za tablete SD50, SD75 i LIO50

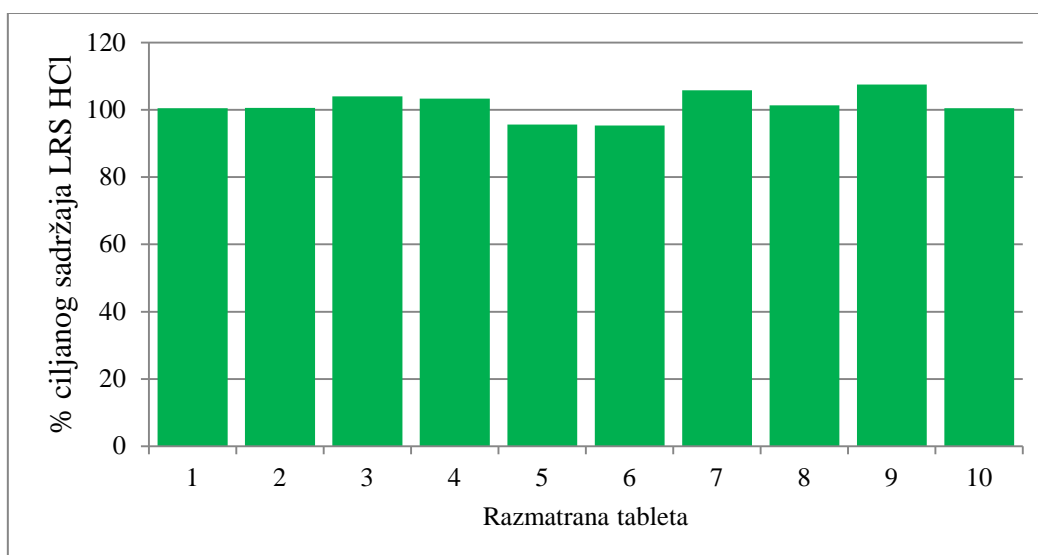
Redni broj	Uzorak	t (s)	Uzorak	t (s)	Uzorak	t (s)
1	SD50	42	SD75	25	LIO50	36
2		42		54		40
3		44		78		52
4		53		88		126
5		64		121		191
6		88		233		198
	$t_{sr.}$	55,5	$t_{sr.}$	99,8	$t_{sr.}$	107,2

4.2.3. Sadržaj djelatne tvari

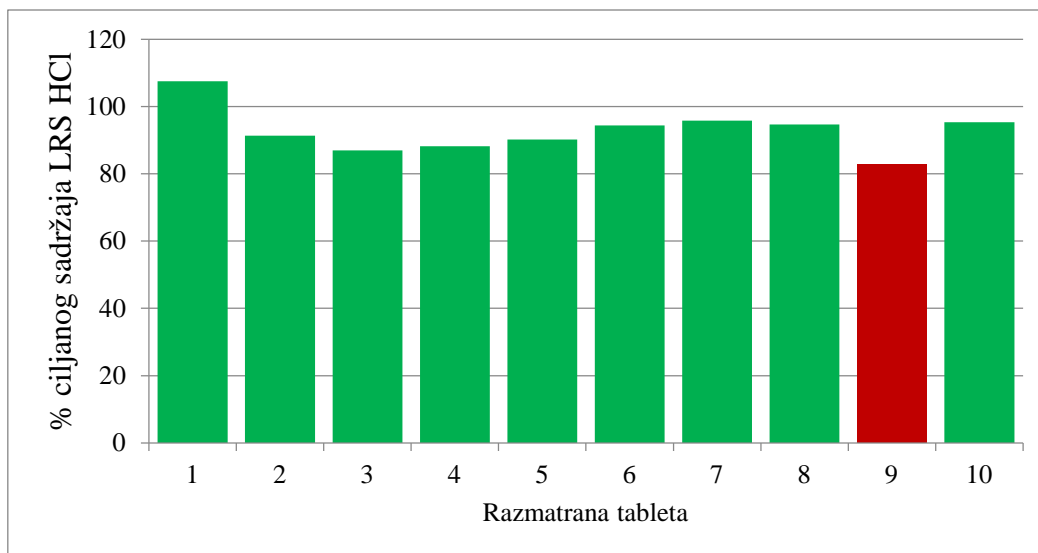
Na slikama 41.-43. prikazuje se sadržaj odnosno ujednačenost sadržaja lurasidon-hidroklorida na uzorku od 10 tableta s dozvoljenim odstupanjima za uzorke raspadljivih tableta SD50, FM50 i LIO50.



Slika 41. Sadržaj LRS HCl u tabletama SD50 sa zeleno označenim tabletama koje zadovoljavaju dozvoljena odstupanja ($\pm 15\%$)



Slika 42. Sadržaj LRS HCl u tabletama FM50 sa zeleno označenim tabletama koje zadovoljavaju dozvoljena odstupanja ($\pm 15\%$)



Slika 43. Sadržaj LRS HCl u tabletama LIO50 sa zeleno označenim tabletama koje zadovoljavaju dozvoljena odstupanja ($\pm 15\%$)

UV/Vis spektrofotometrijom određen je sadržaj djelatne tvari u svakoj pojedinoj tableti. Ciljani udjel djelatne tvari bio je 20 mg, tj. 10 % ukupne mase tablete. Dobiveni rezultati sadržaja djelatne tvari za tablete SD50 (slika 41.) pokazuju zadovoljavajući sadržaj djelatne tvari s izuzetkom prve tablete čiji udjel nadilazi dozvoljenih 15 % odstupanja. Na slici 42. rezultati ukazuju kako su za sve tablete FM50 ostvarena dozvoljena odstupanja, a za tablete LIO50 (Slika 43.) neprihvatljivo odstupanje se pojavilo samo kod devete tablete.

4.2.4. Profili otpuštanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta

In vitro testovima otapanja detektirani su profili otpuštanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta. Dobivenim profilima otpuštanja, prikazanima na slikama 44. i 45., potvrđuje se hipoteza istraživanja. Pripravom čvrstih disperzija sušenjem raspršivanjem i liofilizacijom povećava se topljivost djelatne tvari i doprinosi apsorpciji lijeka u organizmu.

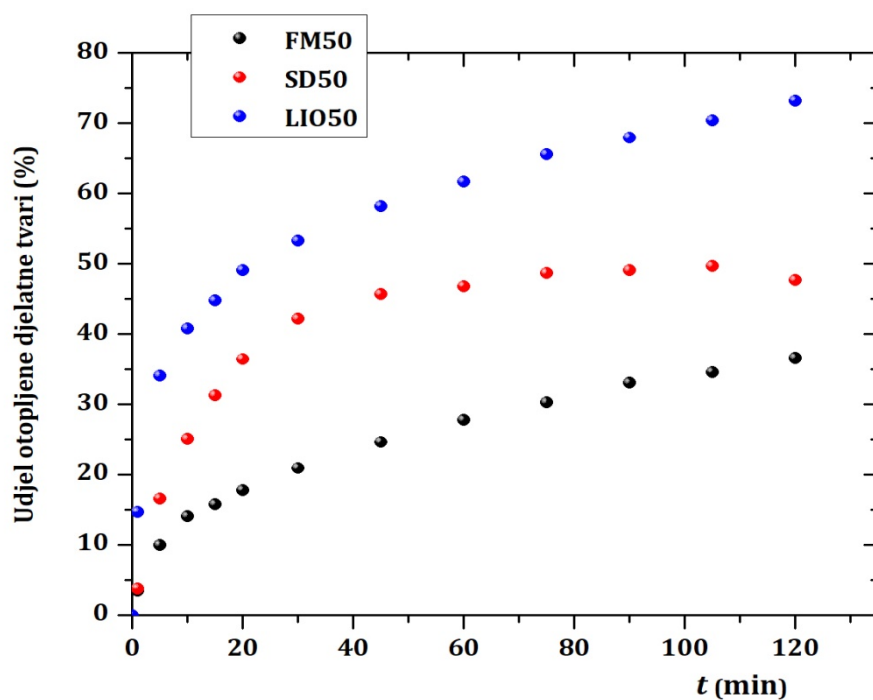
Uočava se bolja topljivost LRS HCl u tabletama koje su pripravljene iz čvrstih disperzija sušenih raspršivanjem (SD50) i liofilizata (LIO50) u odnosu na tablete koje sadrže fizikalnu mješavinu djelatne tvari i hidrofilnog polimera u istom sastavu (FM50). Faznim prijelazima otapanja i taljenja, kakvi se koriste u pripravi čvrstih disperzija, moguće je pripremiti disperzni sustav u kojem je mješljivost odnosno raspodijeljenost (dispergirano) djelatne tvari u polimernoj matrici ostvarena na molekularnoj razini (*molecular-level mixing*). U takvom disperznom sustavu u kojem je djelatna tvar raspodijeljena u masi polimernog nosioca na razini molekula ostvarive su međumolekulske interakcije (*drug-polymer interactions*), poput vodikovih veza, koje doprinose povećanju topljivosti. Molekularna disperzija (*molecular dispersion*) djelatne tvari u matrici polimernog nosača rezultira specifičnim interakcijama među molekulama djelatne i polimerne tvari te značajno doprinose povećanju topljivosti.¹⁴ Tradicionalnim miješanjem, homogeniziranjem te eventualnim usitnjavanjem, koji se koriste u pripravi fizikalnih mješavina djelatne i polimerne tvari, nije moguće postići takvu razinu raspodijeljenosti odnosno disperzije. Mješljivost je u ovakvim disperznim sustavima ostvarena na makro-razini.

Za očekivati je da tablete koje sadrže čvrste disperzije amornog faznog sastava (SD tablete dobivene sušenjem raspršivanjem) pokazuju bolju topljivost od onih koji sadrže disperzije kristalnog faznog sastava (LIO tablete dobivene prethodnom liofilizacijom). Naime, čvrsta tvar u amornom stanju nema interakcija u kristalnoj rešetki koje je potrebno narušiti da bi djelatna tvar iz kristalne rešetke ušla u otopinu. S termodinamičkog stajališta, tvari amornog faznog sastava pokazuju veću prividnu topljivost od istih tvari kristalnog faznog sastava. U provedenim testovima otapanja (slika 44.) primjećuje se suprotan trend, da tablete u koje je ugrađena disperzija kristalnog faznog sastava (LIO) pokazuju bolju topljivost u testiranim vremenima od tableta koje sadrže disperziju amornog faznog sastava. Važno je istaći da fazni sastav nije jedini koji utječe na topljivost lijeka.

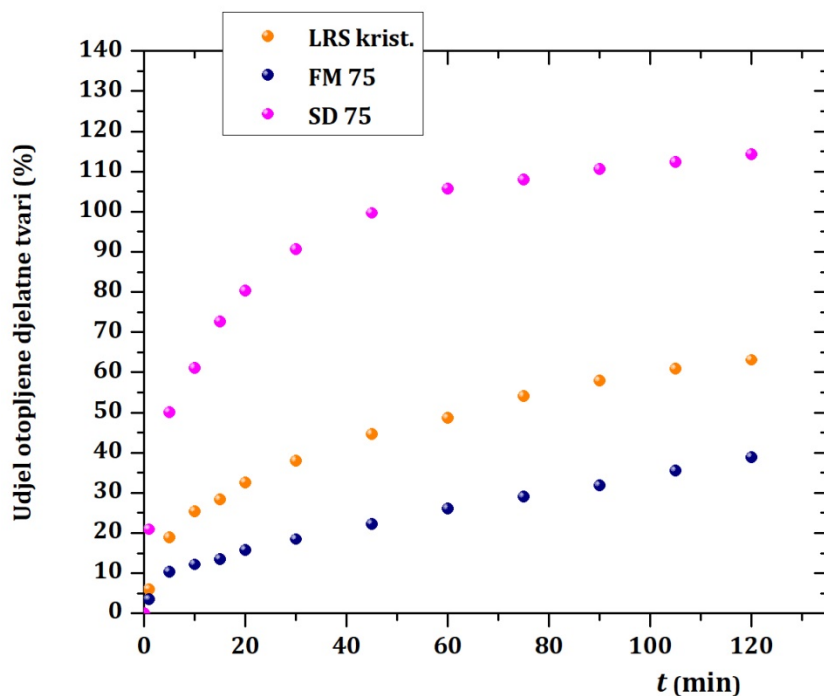
Na slici 45. prikazuju se profili otpuštanja djelatne tvari za sustave LRS krist., FM75 i SD75. Dobiveni koncentracijski profili ukazuju na značajno povećanu topljivost djelatne tvari te veću brzinu otpuštanja u tabletama s čvrstom disperzijom SD75 u odnosu na one tablete pripravljene u izostanku polimerne tvari te s prethodnim postupkom fizikalnog miješanja s

identičnom masom polimera. Tablete dobivene prethodnim fizikalnim umješavanjem LRS HCl u masu polimera zanimljivo ukazuju na manju topljivost djelatne tvari i od tableta koje sadrže samo djelatnu tvar u kristalnom obliku, ne i hidrofilni polimer. Primjećuje se dakle povećana topljivost i izraženije otpuštanje djelatne tvari za tablete čistog lurasidon-hidroklorida. Zaključuje se kako dodatak polimerne tvari ne znači nužno povećanje topljivosti djelatne tvari u dozirnom obliku. Značajno je kako se polimerna matrica ugrađuje u konačan dozirni oblik, kao čvrsta disperzija s mješljivosti ostvarenoj na molekularnoj razini ili kao fizikalna mješavina s raspodijeljenosti dosegnutoj na makro-razini.

Primjećuje se da je udjel otpuštene djelatne tvari za vremena 60-120 min i tablete SD75 veći od 100 % što može potencijalno ukazati da se u tim tabletama nalazi više djelatne tvari od vrijednosti koja se utvrđuje eksperimentima (poglavlje 4.2.3.). Također, uočava se kako se konačna koncentracija otopljenog LRS HCl nakon 120 minuta provedbe eksperimenta značajno razlikuje ovisno u udjelu LRS HCl u pripremljenim čvrstim disperzijama. Kada je u pripremi mješavine za tabletiranje korištena čvrsta disperzija SD50 (slika 44.) nakon dva sata otopljeno je približno 49 % djelatne tvari, dok je u tabletama koje sadrže čvrstu disperziju SD 75 otopljen sav LRS HCl (slika 45.). Prikazani rezultati ukazuju na značajan utjecaj sastava mješavine za tabletiranje na brzinu i doseg oslobađanja djelatne tvari iz ispitivanih tableta. U tabletama SD50 ukupan udjel PVP-a iznosi 10,0 mas. %, dok je u tabletama oznake SD75 značajno manji i iznosi 3,33 mas. %. Prisutnost PVP-a u masenim odnosima 1:1 utječe na povećanje prividne topljivosti LRS HCl (slika 35.), dok istovremeno usporava njegovo otapanje.



Slika 44. Usporedni prikaz profila otpuštanja LRS HCl za sustave FM50, SD50 i LIO50



Slika 45. Usporedni prikaz profila otpuštanja LRS HCl za sustave LRS krist., FM75 i SD75

5. ZAKLJUČAK

Sušenjem raspršivanjem i liofilizacijom pripravljene su čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) u različitim masenim odnosima. Dobivene su amorfne čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida povećane topljivosti za sustave SD25 i SD50. Čvrstim disperzijama pripremljenima liofilizacijom nije ostvaren značajan porast prividne topljivosti djelatne tvari.

Umješavanjem disperzija i granula pomoćnih tvari te tabletiranjem dobivene su tablete zadovoljavajućih i ujednačenih svojstava. Sve pripravljene tablete odgovaraju smjericama *Ph. Eur.* te se mogu klasificirati kao raspadljive tablete za usta.

Ostvaren je značajan porast brzine otpuštanja lurasidon-hidroklorida u tabletama koje sadrže čvrstu disperziju u odnosu na one koje sadrže fizikalnu mješavinu djelatne tvari i polimera.

6. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18
Mrežna stranica https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html
(pristup 1. lipnja 2019.)
2. I. Andrić, 2018., Poboljšanje topljivosti lijeka primjenom sušenja s raspršivanjem, Završni rad, Sveučilište u Zagrebu
3. I. Gavran, 2018., Priprema raspadljivih tableta za usta primjenom liofilizacije, Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu
4. M. Carev, 2018., Primjena lijekova, (Powerpoint prezentacija s predavanja katedre za kliničke bolesti održanog u ak.god. 2018/2019. Na Medicinskom fakultetu u Splitu), Sveučilište u Splitu
5. European Pharmacopoeia, 2006., 5th ed., Council of Europe, p. 628.
6. A. Perković, 2017, Izrada i karakterizacija micela polisorbata 80 s uklopljenim deksametazonom, Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu
7. K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques, ISN Pharm, 195727, (2012) 1-10
8. N. Saffoon, R. Uddin, N. H. Huda, K. B. Sutradhar, Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review, J. Appl. Pharm. Sci. 01 (07); 2011: 13-20
9. C. Anandharamakrishnan, Padma Ishwarya S., Spray Drying Techniques for Food Ingredient Encapsulation, First Edition, John Wiley & Sons, Ltd. Published, 2015
10. M. Gassler, L. Rey, Development of a New Concept for Bulk Freeze-Drying: LYOGUARD® Freeze-Dry Packaging
11. Đ. Medarević, S. Ibrić, J. Đuriš, Primena čvrstih disperzija u farmaceutskoj tehnologiji: postupci izrade i metode karakterizacije, Arh. farm., 2013, 63, 473-493
12. Pustak, Svojstva i primjena polimera u oblikovanju lijekova, Med. Vjesn., 2010, 42 (3-4), 213-229
13. L. Vuković, 2017., Otpuštanje djelatne tvari iz tableta dobivenih postupkom mokrog granuliranja, Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu
14. H. Liu, L.S. Taylor, K.J. Edgar, The role of polymers in oral bioavailability enhancement; a review, Polymer 77 (2015) 399-415

7. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

c	- koncentracija djelatne tvari (ppm)
m	- masa tablete (mg)
s	- standardna devijacija s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti sadržaja (-)
T	- temperatura, pri <i>in vitro</i> testovima otapanja (°C)
T_g	- temperatura staklastog prijelaza/staklišta (°C)
T_{iz}	- temperatura zraka na izlazu iz komore za sušenje, pri sušenju raspršivanjem (°C)
T_{ul}	- temperatura zraka na ulazu u komoru za sušenje, pri sušenju raspršivanjem (°C)
T_m	- temperatura faznog prijelaza taljenja/tališta (°C)
t	- vrijeme raspadljivosti tablete (s)
t_{sr}	- srednje vrijeme raspadljivosti tableta (s)
V	- volumen pufera (mL)

Grčki simboli:

λ	- valna duljina zračenja (nm)
θ	- difrakcijski kut (°)

Indeksi:

$^\circ$	- stupanj
----------	-----------

Akronimi korišteni u radu:

API	- <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar
BCS	- <i>Biopharmaceutics Classification System</i> , biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari
DSC	- <i>Differential Scanning Calorimetry</i> , diferencijalna pretražna kalorimetrija
FM	- fizikalna mješavina
FTIR	- <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> , Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija
LIO	- liofilizat
LRS HCl	- lurasidon-hidroklorid
ODT	- <i>Orally disintegrating tablet</i> , raspadljiva tableta za usta
PEG	- poli(etilen-glikol)
Ph. Eur.	- <i>European Pharmacopoeia</i> , Europska farmakopeja
PVP	- poli(vinil-pirolidon)
SD	- <i>Spray dried</i> , uzorci dobiveni sušenjem raspršivanjem
XRPD	- <i>X-ray powder diffraction</i> , rendgenska difrakcija na praškastom uzorku