

Priprava i karakterizacija minitableta

Jozinović, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:627256>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-09**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Katarina Jozinović

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Katarina Jozinović

PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA MINITABLETA

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada:

izv. prof. dr.sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

izv. prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko

prof. dr. sc. Zvezdana Findrik Blažević

Zagreb, srpanj 2021.

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

*Karakterizacija čvrstih disperzija provedena je u
Zavodu za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale i
Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

*Karakterizacija minitableta provedena je u
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu
i tvrtki Dechra Pharmaceuticals PLC Group.*

Zahvala

Zahvaljujem svojem mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku, na prihvaćenom mentorstvu i iskazanom povjerenju, kao i na prenesenom znanju te korisnim savjetima tijekom izrade ovoga rada.

Također, veliko hvala i asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. na suradnji i pomoći pri provedbi eksperimentalnog dijela rada.

Velika hvala mojoj obitelji koji su uvijek vjerovali u mene i bili mi podrška u svakom trenutku mojeg života. Obitelj nije važna stvar, to je sve!

Hvala mojem dečku koji je bio uz mene u onim najtežim trenucima i davao mi snage da uvijek idem naprijed.

Hvala svima koji su vjerovali u mene, jer bez vaše podrške sve bi bilo puno teže.

SAŽETAK

PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA MINITABLETA

Lurasidon-hidroklorid je djelatna tvar izrazito male topljivosti u vodenom mediju što otežava njegovu primjenu u liječenju psihičkih poremećaja. S ciljem povećanja njegove topljivosti pripravljene su čvrste disperzije djelatne tvari u matrici hidrofilnog polimera, poli(etilen-glikola) (PEG) procesom liofilizacije.

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

U pripravi minitableta promjera 3 mm korišteni su liofilizati i granulirane mješavine s ugrađenom djelatnom tvari. Korišteni su manitol, natrijeva kroskarmeloza te mikrokristalna celuloza kao pomoćne tvari. Karakterizacija minitableta uključivala je ispitivanje ujednačenosti masa te testiranje njihove raspadljivosti. Vrijeme raspadljivosti za sve tablete manje je od 3 minute.

Profili oslobađanja ukazuju na poboljšanu topljivost i brže oslobađanje djelatne tvari iz minitableta pripremljenih iz čvrstih disperzija u odnosu na one koje sadrže čisti netretirani lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) i one s granuliranom mješavinom djelatne tvari i polimera. Dodatno, minitablete pokazuju brže oslobađanje djelatne tvari u odnosu na raspadljiv oralni dozirni oblik promjera 8 mm. Testirana je primjenjivost modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida.

Ključne riječi:

lurasidon-hidroklorid, poboljšanje topljivosti lijeka, čvrsta disperzija, liofilizacija, granuliranje, minitableta, oslobađanje djelatne tvari

ABSTRACT

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF MINI-TABLETS

Lurasidone hydrochloride is a drug of extremely low solubility in an aqueous medium, which makes it difficult to use in the treatment of mental disorders. In order to increase its solubility, solid dispersions of a drug in a hydrophilic polymer matrix, poly(ethylene glycol) (PEG) were prepared by the lyophilization process.

Obtained solid dispersions were characterized by differential scanning calorimetry, X-ray powder diffraction analysis and infrared spectroscopy. The apparent solubility of drug was tested in solid dispersions.

Lyophilisates and granulated mixtures with incorporated active substance were used in the preparation of mini-tablets with 3 mm in diameter. Mannitol, sodium croscarmellose and microcrystalline cellulose were used as excipients. Characterization of mini-tablets involved testing the mass uniformity and its disintegration. Disintegration time for all tablets was less than 3 minutes.

Release profiles indicate improved solubility and faster drug release from mini-tablets prepared from solid dispersions in comparison to those containing pure untreated lurasidone hydrochloride (LRS HCl) and those with granulated mixture of drug and polymer. Additionally, mini-tablets show faster drug release in comparison to the disintegrated oral dosage form with 8 mm in diameter. The applicability of models was tested to describe release profiles for lurasidone hydrochloride.

Keywords:

lurasidone hydrochloride, drug solubility improvement, solid dispersion, lyophilization, granulation, mini-tablet, drug release

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	2
3. OPĆI DIO.....	3
3.1. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima.....	3
3.1.1. Značaj topljivosti djelatne tvari.....	3
3.1.2. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari.....	4
3.2. Čvrsta disperzija	5
3.3. Liofilizacija.....	8
3.3.1. Smrzavanje uzorka	9
3.3.2. Primarno sušenje	9
3.3.3. Sekundarno sušenje	10
3.4. Granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju.....	11
3.5. Minitablete.....	13
3.5.1. Formulacije minitableta.....	15
3.5.2. Tehnologije u pripremi	15
3.6. Raspadljive tablete i raspadljive minitablete: novi dozirni oblici za ciljane skupine bolesnika.....	18
4. METODIKA.....	24
4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka.....	24
4.2. Makromolekulna tvar – polimer	24
4.3. Pomoćne tvari – ekscipijenti.....	25
4.4. Provedba ispitivanja	26
4.4.1. Priprava otopina	30
4.4.2. Liofilizacija	31
4.4.3. <i>In-situ</i> granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju.....	32
4.4.4. Priprava mješavina za tabletiranje.....	33
4.4.5. Tabletiranje.....	33
4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija	35
4.5.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija.....	35
4.5.2. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija.....	36
4.5.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha	37
4.5.4. Testovi prividne topljivosti	40

4.6.	Karakterizacija raspadljivih minitableta za usta.....	41
4.6.1.	Ujednačenost masa	41
4.6.2.	Raspadljivost minitableta	42
4.6.3.	Sadržaj djelatne tvari u dozirnom obliku	42
4.6.4.	Oslobađanje djelatne tvari iz dozirnog oblika.....	43
4.6.5.	Matematički opis oslobađanja djelatne tvari iz dozirnog oblika.....	45
5.	REZULTATI I RASPRAVA	48
5.1.	Karakterizacija čvrstih disperzija	48
5.1.1.	Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza	48
5.1.2.	Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR i XRPD analiza.....	50
5.1.3.	Podatci prividne topljivosti	53
5.2.	Karakterizacija raspadljivih tableta za usta	55
5.2.1.	Ujednačenost masa minitableta.....	55
5.2.2.	Testovi raspadljivosti	56
5.2.3.	Sadržaj lurasidon-hidroklorida u minitabletama	57
5.2.4.	Oslobađanje lurasidon-hidroklorida iz minitableta	59
5.2.5.	Matematički opis oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz minitableta	63
6.	ZAKLJUČAK	69
7.	LITERATURA.....	70
8.	POPIS SIMBOLA I AKRONIMA.....	72

1. UVOD

Lurasidon-hidroklorid je djelatna tvar koja se primjenjuje u liječenju shizofrenije i bipolarnih poremećaja. Karakterizira je loša topljivost u vodenom mediju i posljedično slaba apsorpcija u organizmu te loša bioraspoloživost lijeka. Time, djelovanje lijeka nije pogodno u liječenju psihičkih poremećaja. Primjenjuje se u obliku konvencionalnih tableta *Latuda*[®], za sada, jedinog dozirnog oblika na tržištu za dostavu ove djelatne tvari.

Topljivost lurasidon-hidroklorida, u ovom istraživanju, nastoji se povećati pripremom čvrstih disperzija s hidrofilnom polimernom matricom. U pripravi čvrstih disperzija koristi se liofilizacija te poli(etilen-glikol) kao inertni nosač lijeka. U pripravi konačnog dozirnog oblika, raspadljivih minitabela za usta koristi se i procesna tehnologija granuliranja.

U karakterizaciji disperzija primjenjuju se analitičke tehnike kojima se uspješno detektiraju svojstva dokazanog i značajnog učinka na topljivost tvari, ali i dokazuje uspješna priprema disperzija. Uzorci disperzija različitih sastava karakteriziraju se diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha i infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama. Dodatno, testira se prividna topljivost disperzija.

Dozirni oblici lijeka, s i bez čvrstih disperzija, pripremaju se minitablietiranjem te testiraju na svojstva karakteristična i propisana za ovakav dozirni oblik: ujednačenost masa, raspadljivost, sadržaj i oslobađanje djelatne tvari.

Liofilizacija i granuliranje, očekuje se, doprinijet će povećanju topljivosti djelatne tvari i osigurati brže oslobađanje lurasidon-hidroklorida iz minitabela. Takvi, ponešto drugačiji, farmaceutski pripravci pokazali bi se u tom slučaju kao bolje terapijsko rješenje u liječenju psihičkih poremećaja zbog poboljšane apsorpcije djelatne tvari u organizmu te posljedično povećane bioraspoloživosti lijeka te bržeg farmakoterapijskog djelovanja lijeka. Dodatno, testirat će se primjenjivost postojećih matematičkih modela u opisu profila oslobađanja djelatne tvari (LRS HCl) iz minitabela.

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Pripravom čvrstih disperzija u hidrofilnom polimeru moguće je povećati topljivost i brzinu oslobađanja djelatne tvari i potencijalno doprinijeti njenoj boljoj apsorpciji u organizmu.

Liofilizacija i granuliranje mogu značajno doprinijeti topljivosti i osigurati brže oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Pripraviti disperzije lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) u čvrstom polimeru.

Pripraviti raspadljive minitablete za usta s povećanom topljivosti djelatne tvari i bržim oslobađanjem lurasidon-hidroklorida iz konačnog dozirnog oblika.

3. OPĆI DIO

3.1. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima

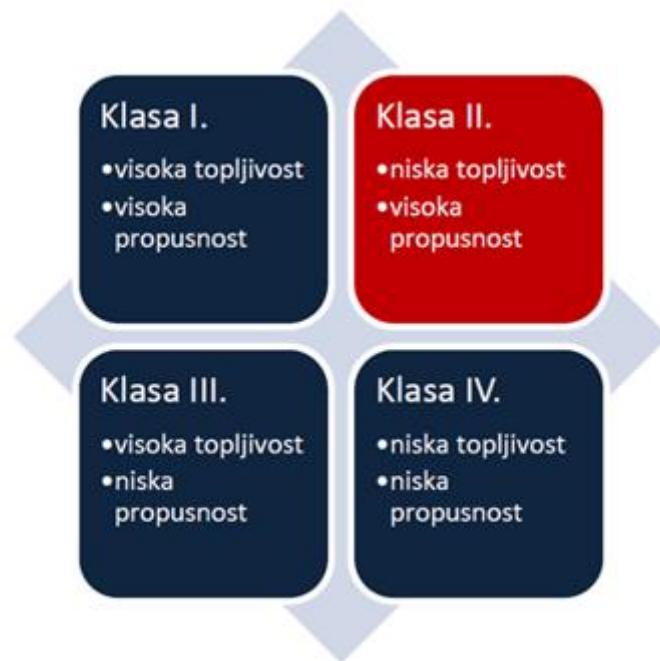
3.1.1. Značaj topljivosti djelatne tvari

Topljivost je svojstvo tvari koje se nalaze u čvrstom, kapljevitom ili plinovitom stanju da se otope u otapalu tvoreći homogenu smjesu. Otapalo je najčešće čista kapljevina ili smjesa kapljevina. Topljivost predstavlja jedan od važnijih parametara za postizanje željenog oslobađanja djelatne tvari iz oralnog dozirnog oblika lijeka. Jedan od glavnih problema s kojima se susreće razvoj novih formulacija lijeka je vrlo često niska topljivost lijeka u vodi.

Topljivost djelatne tvari ima značajan utjecaj na apsorpciju djelatne tvari i bioraspoloživost lijeka, odnosno udjelu date doze lijeka koji dopijeva u sistemsku cirkulaciju i dostupan je za djelovanje [1]. Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatne tvari (engl. *Biopharmaceutics Classification System*, BCS) je vodič za predviđanje crijevne apsorpcije djelatne tvari, gdje značajnu ulogu imaju dva parametra: topljivost u vodenom mediju i propusnost (permeabilnost) kroz crijevnu membranu.

Sve djelatne tvari su kategorizirane u četiri skupine na temelju tih dvaju parametara, što prikazuje slika 1. Prvoj skupini BCS klasifikacije pripadaju djelatne tvari koje imaju dobru topljivost i veliku propusnost. U drugu BCS skupinu svrstavaju se djelatne tvari koje su slabo topljive, ali imaju veliku propusnost. Trećoj BCS skupini pripadaju djelatne tvari koje imaju dobru topljivost, ali slabu propusnost, dok se u četvrtoj skupini BCS klasifikacije nalaze djelatne tvari s niskom topljivošću, ali i slabom propusnošću. Stoga, Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijeka predstavlja općepriznati znanstveni okvir za podjelu svih djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima na temelju njihove topljivosti u vodenom mediju i crijevne propusnosti.

Ukoliko se najveća doza djelatne tvari otapa u 250 mL vodenog medija ili manje od toga, u pH-području 1,2 – 6,8 pri temperaturi od 37 °C, takva djelatna tvar smatra se dobro topljivom. Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*, WHO) zahtjeva definiranje dobre topljivosti s maksimalnom pH vrijednosti 6,8 u odnosu na Agenciju za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) koja daje smjernicu da je dobra topljivost djelatne tvari definirana s pH-vrijednosti 7,5. Djelatna tvar ima dobru propusnost ukoliko je opseg crijevne apsorpcije kod ljudi 90 % i/ili veći [1].



Slika 1. Podjela djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima:
BCS klasifikacija djelatnih tvari temeljem njihovih svojstava topljivosti i propusnosti [2]

Lurasidon-hidroklorid, djelatna tvar korištena u ovom istraživanju, pripada drugoj skupini BSC klasifikacija. Karakteristike ove djelatne tvari su niska topljivost (topljivost u vodi = 0,165 mg mL⁻¹) i visoka propusnost, odnosno permeabilnost kroz crijevnu membranu (log $P = 5,6$). Posljedica toga je niska bioraspodjeljivost lijeka (9 – 19 %), koja se može povećati ukoliko se lijek primjenjuje s hranom [3].

3.1.2. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari

S obzirom na svojstva lijeka, odnosno prirodu djelatne tvari te odabrane pomoćne tvari odabiru se tehnike koje mogu poboljšati topljivost slabo topljivih lijekova u vodi [4]. Tehnike se dijele u tri skupine [1]:

Fizikalne modifikacije – smanjenje veličine čestica (mikronizacija, nanosuspendiranje), modificiranje kristalnog oblika, disperzija lijeka na nosačima poput eutektičkih smjesa, priprema čvrstih disperzija, kriogene formulacije

Kemijske modifikacije – promjena pH, upotreba pufera, kompleksiranje, derivatizacija, stvaranje soli

Ostale metode – proces superkritičnog fluida, upotreba površinskih aktivnih tvari, primjena sredstava za otapanje, hidrotopija

Djelatne tvari se najčešće nalaze u kristalnom obliku i zbog toga je potrebno uložiti puno više energije za otapanje, u odnosu na tvari koje se nalaze u amorfnom obliku. Formiranjem amorfnе strukture lijeka može se znatno doprinijeti poboljšanju njegove topljivosti, a sukladno tomu se poboljšava otpuštanje djelatne tvari i njegova bioraspoloživost.

3.2. Čvrsta disperzija

Istraživanja na čvrstim disperzijama započela su još 1961. godine kada su Sekiguchi i Obi predložili upotrebu čvrstih disperzija kako bi se povećala topljivost te apsorpcija djelatnih tvari, koje pokazuju slabu topljivost u vodi, ali i učinkovitost oralnih dozirnih oblika lijeka. Nekoliko godina nakon, definirane su čvrste disperzije u farmaceutskom smislu, kao disperzni sustavi u kojima je jedna ili više djelatne tvari raspodijeljena u matrici inertnog, polimernog nosača lijeka. Kada je riječ o polimernom nosaču, on može biti kristalan ili amorfan, te tvar unutar njega može biti ili raspršena na molekularnoj razini ili može postojati u odgovarajućim nakupinama ili kristalima. Čvrsta disperzija je sustav čvrstoga u kojemu je djelatna tvar bolje ili lošije dispergirana, najčešće na molekularnoj razini, unutar matrice hidrofilnog polimera [5].

Za pripravu prvih čvrstih disperzija korištene su kristalne matrice različitih tvari – urea i šećeri. Takve čvrste disperzije nazivaju se čvrste disperzije prve generacije. Svojstvo kristalnih čvrstih disperzija je da pokazuju termodinamičku stabilnost i da nemaju utjecaj na značajnije povećanje topljivosti. Zbog takvih svojstava, dolazi do razvoja čvrstih disperzija druge generacije koje u svom sastavu imaju amorfnе matrice umjesto kristalnih. Djelatna tvar je molekularno dispergirana unutar amorfnе matrice, najčešće polimera. Koriste se različite vrste polimera, najčešće sintetičkih, kao što su polimetakrilat i poli(etilen-glikol) (PEG), te prirodni polimeri na bazi derivata celuloze – etilceluloza (EC) ili derivata škroba – ciklodekstrini. Prilikom miješanja djelatne tvari i polimera poželjno je stvaranje molekularne disperzije, odnosno da je dispergirana djelatna tvar u polimernoj matrici ostvarena na molekularnoj razini. Na taj način povećava se brzina otapanja djelatne tvari, ali u konačnici i njena bioraspoloživost. Miješanjem na molekularnom nivou dolazi do stvaranja specifičnih vrste interakcija kao što su vodikove veze koje se uspostavljaju između molekula polimera i djelatne tvari.

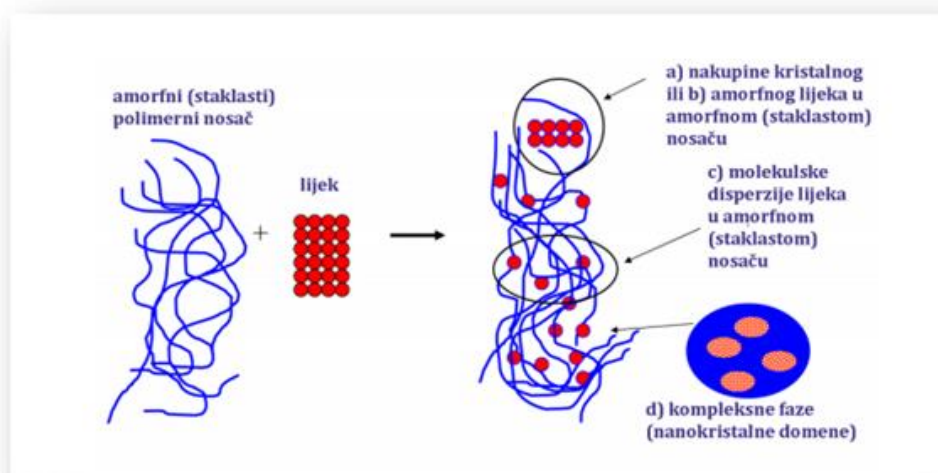
Posebnu vrstu čvrstih disperzija čine čvrste disperzije treće generacije u kojima je profile oslobađanja djelatne tvari moguće poboljšati upotrebom površinski aktivnih nosača djelatne tvari, a to može biti neka vrsta površinski aktivne tvari (surfaktanta) ili mješavina amorfnoa polimera i surfaktanta. Čvrste disperzije treće generacije najbolje utječu na poboljšanje biorasploživosti slabo topljivih djelatnih tvari. Djeluju na način da stabiliziraju čvrstu disperziju te se na taj način izbjegava postupak rekristalizacije djelatne tvari [6, 7].

Postoje različite forme disperznih sustava koje su prikazane tablicom 1. Eutektičke smjese predstavljaju homogene smjese tvari kod kojih je temperatura tališta niža od temperature tališta ostalih komponenata u smjesi. Takva smjesa se u potpunosti miješa u kapljevitom stanju uz ograničeni obim mješljivosti u čvrstome stanju. Prilikom kontakta eutektičke smjese i vodenog medija stvorit će se hidrofilna matrica, a djelatna tvar će se osloboditi u obliku disperzije finih kristala koji će zbog veće slobodne površine pokazivati veću brzinu otapanja.

Tablica 1. Tipovi čvrstih disperzija [8]

	Tip čvrste disperzije	Nosač	Lijek	Broj faza
1.	eutektička smjesa	kristalni	kristalni	2
2.	amorfni precipitati lijeka u kristalnom nosaču	kristalni	amorfni	2
3.	čvrste otopine			
	kontinuirane čvrste otopine	kristalni	molekulski raspršen	1
	diskontinuirane čvrste otopine	kristalni	molekulski raspršen	2
	supstitucijske čvrste otopine	kristalni	molekulski raspršen	1 ili 2
	intersticijske čvrste otopine	kristalni	molekulski raspršen	2
4.	staklaste suspenzije	amorfni	kristalni	2
5.	staklaste suspenzije	amorfni	amorfni	2
6.	staklaste otopine	amorfni	molekulski raspršen	1

U jednofaznim sustavima, kakve su čvrste otopine, djelatna tvar će se dispergirat do molekulskih razina. Brzina otapanja djelatne tvari ovisit će o brzini otapanja same matrice. Ovisno o stupnju miješanja djelatne tvari i matrice, čvrste otopine mogu biti kontinuirane i diskontinuirane. Kod kontinuiranih otopina komponente se miješaju u svim omjerima, dok kod diskontinuiranih otopina postoji ograničenost topljivosti jedne komponente u drugoj. Koji od ova dva tipa otopina će biti više zastupljen, ovisi o tome kolika je veličina molekule djelatne tvari. Kod amorfnih čvrstih otopina, molekule aktivne tvari su nepravilno distribuirane u amorfnoj matrici. Ovaj tip čvrstih otopina je najčešći, jer je većina polimera koji se koriste u izradi čvrstih disperzija amorfne strukture (slika 2.) [8].



Slika 2. Shematski prikaz čvrste disperzije s amorfnim nosačem

Vasconcelos i sur. navode četiri osnovne prednosti pripreve čvrstih disperzija [6]:

1. Pripravom čvrstih disperzija smanjuje se veličina čestica djelatne tvari, čime se povećava specifična površina te brzina oslobađanja djelatne tvari
2. Poboljšava se vlaženje, a time i topljivost djelatne tvari. Najveći utjecaj na vlaženje ima odabir polimernog nosača djelatne tvari
3. Pripravom čvrste disperzije postiže se veća poroznost čestica što dovodi do povećanja brzine oslobađanja djelatne tvari
4. Djelatne tvari u čvrstim disperzijama su prezasićene otopine koje se smatraju metastabilnim polimorfni oblikom, a tako pripravljene djelatne tvari u amorfnom stanju povećavaju topljivost čestica

S druge strane, neki od nedostataka čvrstih disperzija su: ograničena komercijalna primjena takvih oblika, što je najvećim dijelom vezano uz probleme pripreme, fizikalno-kemijska svojstva, formuliranje u dozirne oblike, postupak *scale-up* s laboratorijskog u industrijsko mjerilo te fizička i kemijska stabilnost djelatne tvari i matrice. Dodatan uzrok ograničenoga korištenja čvrstih disperzija u komercijalne svrhe je problem kristalizacije komponenata iz amornog stanja prilikom prerade ili skladištenja [9].

3.3. Liofilizacija

Liofilizacija ili sušenje smrzavanjem (engl. *lyophilization, freeze-drying*) je proces u kojem se sublimacijom uzorka uklanjaju voda ili druga zamrznuta otapala. Osnovni princip liofilizacije je smrzavanje materijala pri temperaturi nižoj od $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$, nakon čega se smanjuje tlak u sustavu dajući time potrebnu toplinu kako bi započeo proces sublimacije. Ova tehnika je izrazito korisna za lijekove osjetljive na toplinu.

U prošlosti je proces liofilizacije bio ograničen samo na sušenje labilnih farmaceutskih i biofarmaceutskih proizvoda, kao što su antibiotici i proteini. Ali u današnje vrijeme se spektar farmaceutskih proizvoda temeljen na liofilizaciji uvelike proširio. Liofilizacija predstavlja jedan od najskupljih i najdugotrajnijih tehnoloških postupaka, ali široko upotrebljavan u farmaceutskoj industriji s ciljem poboljšanja stabilnosti uzoraka. Proces liofilizacije provodi se u tri faze: priprema i smrzavanje uzorka, primarno sušenje – sublimacija i sekundarno sušenje – desorpcija. U tablici 2. su prikazane prednosti i nedostaci pripreme disperzija postupkom liofilizacije.

Tablica 2. Prednosti i nedostaci procesa liofilizacije

Prednosti	Nedostaci
duže vrijeme skladištenja, stabilnost uzorka	dugotrajnost i ekonomičnost procesa
točnost i ujednačenost sadržaja	potreba za optimalnim parametrima
transport i skladištenje pri normalnoj temperaturi	
mogućnost postizanja sterilnosti produkta	

3.3.1. Smrzavanje uzorka

Tijekom hlađenja, odnosno smrzavanja uzorka, snižava se temperatura kapljevitog uzorka te dolazi do prelaska iz kapljevitog u kruto stanje, koje može biti kristalno ili amorfno. Temperatura smrzavanja treba biti jednaka ili niža od temperature eutektičke točke uzorka. Faza smrzavanja, iako je jednostavna, ima jednaku važnost u procesu liofilizacije kao i faza sušenja. Prilikom hlađenja vode pri atmosferskom tlaku, ne dolazi do spontanog smrzavanja pri ravnotežnoj temperaturi ledišta (0 °C), nego se kapljevinu nalazi u stanju superhlađenja, prilikom čega ona zadržava kapljevito stanje ispod temperature ledišta otopine.

Nakon superhlađenja otopine slijedi nukleacija prilikom koje nastaju nestabilni, kratkoživući klasteri molekula vode, a zatim slijedi kristalizacija. Kristalizacija je egzoterman proces prilikom kojeg temperatura uzorka malo poraste, ali uz daljnje hlađenje dolazi do smrzavanja uzorka. Uzorak smrzavanjem gubi vodu, jer ona prelazi u led koji postaje koncentriraniji i viskoziji. Ekspanzija volumena nastala smrzavanjem, zbog anomalije vode, uzrokuje mehaničko naprezanje, a zbog naglog povećanja koncentracije uzorka može se pojaviti i osmotsko naprezanje. Smrzavanje uzorka utječe na oblik, veličinu i oblik kristala leda, a to za posljedicu ima utjecaj na trajanje primarnog, kao i sekundarnog sušenja, ali i morfologiju i sadržaj vlage završnog uzorka. Optimizacijom ovog koraka može se smanjiti trajanje procesa liofilizacije.

3.3.2. Primarno sušenje

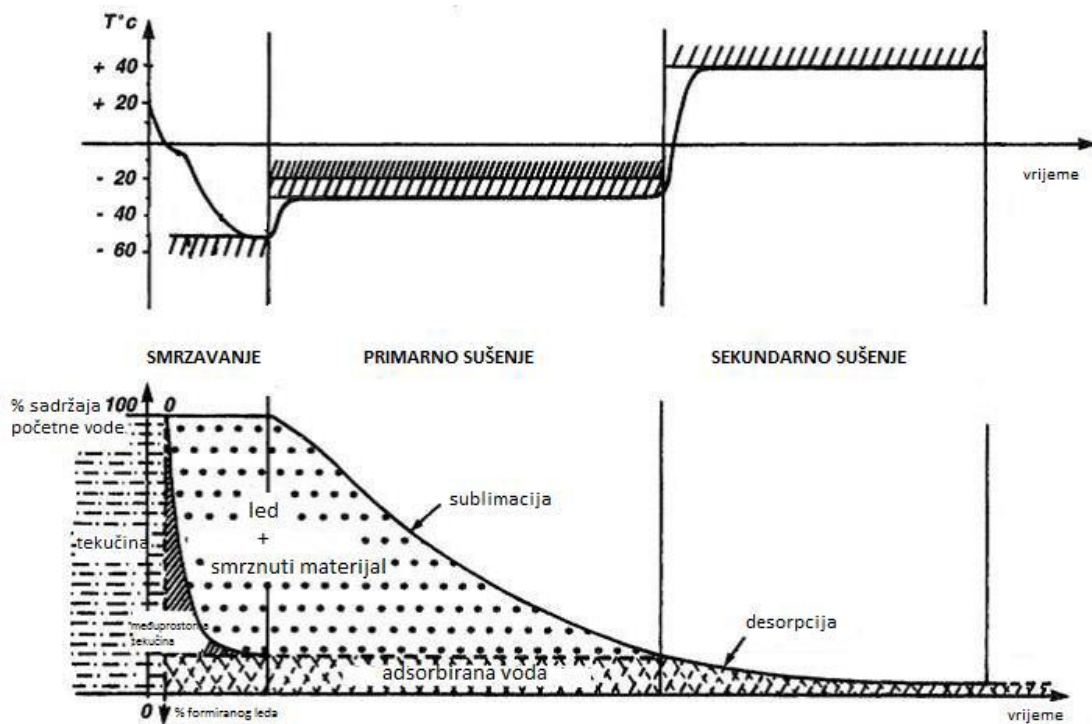
Druga faza procesa liofilizacije je primarno sušenje ili sublimacija zaleđenog uzorka. Pri uvjetima niske temperature i visokog vakuuma dolazi do uklanjanja zaleđene otopine iz uzorka sublimacijom, odnosno direktnim prijelazom iz krutog u plinovito stanje. Nakon procesa sublimacije zaostaje amorfna struktura otopljene tvari visoke poroznosti. Kada se tlak komore smanji ispod tlaka para leda u proizvodu, započinje sublimacija, odnosno led se uklanja s vrha uzorka i pretvara u paru, koja se odvodi u ledeni kondenzator i odlaže na zavojnice ili ploče koje se kontinuirano hlade.

Najprije dolazi do sublimacije leda s površine uzorka, a zatim iz dubljih dijelova pri čemu vodena para prolazi kroz uzorak do njegove površine i odlazi dalje do kondenzatora u kojem se vodena para kondenzira natrag u kapljevito stanje. Vodenu paru je potrebno odvoditi kako ne bi došlo do porasta tlaka u komori. Smrznuti produkt se suši bez velike promjene volumena i oblika, a na mjestima gdje su se nalazili kristali leda zaostaju pore. Primarno sušenje

je najdulji korak procesa liofilizacije te najviše doprinosi troškovima postupka i nije ga moguće optimirati.

3.3.3. Sekundarno sušenje

Voda koja se u tijekom koraka hlađenja ne smrzne, ne može niti sublimirati. Nakon brzog smanjenja udjela vode tijekom sušenja slijedi plato faza, koja je prikazana na slici 3., te se u plato fazi zaostala voda nalazi u ravnoteži s tlakom vodene pare u komori. U fazi desorpcije se udio vode u uzorku smanjuje dovođenjem topline, a brzina sušenja se povećava proporcionalno s povećanjem površine sušenog produkta. Sekundarno sušenje, odnosno desorpcija se provodi pod visokim vakuumom uz povećanje temperature na oko 20 – 50 °C [10 – 12].



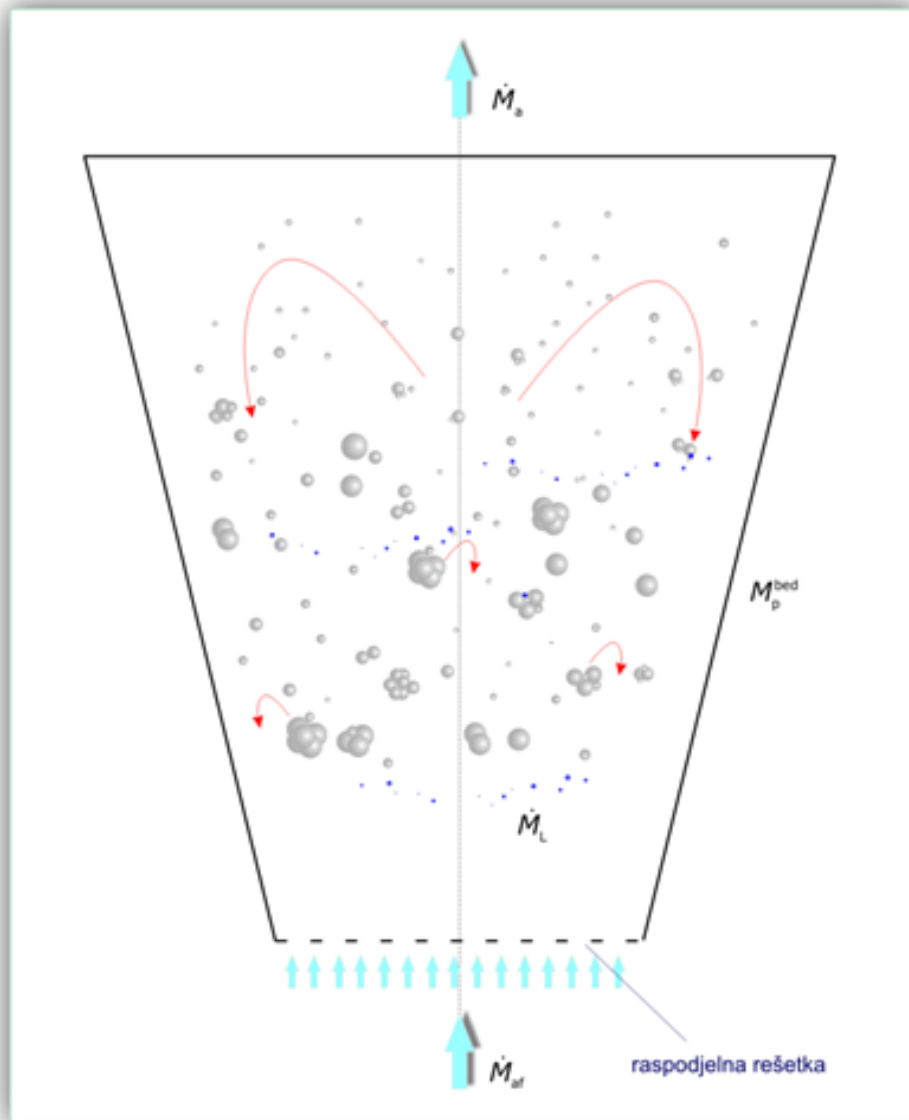
Slika 3. Promjena temperature i sadržaja vode tijekom pojedinih faza liofilizacije [12]

3.4. Granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju

Granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju predstavlja tehniku gdje se jedinice aglomeriraju uz pomoć veziva čije je talište na relativno niskim temperaturama – od 50 do 80 °C. Postupak granuliranja provodi se na dva moguća načina. Prvi način podrazumijeva raspršivanje rastaljenog veziva na fluidizirane čestice, tzv. *spray-on* tehnika. Drugi način izvedbe podrazumijeva da se vezivo u čvrstoj formi (kontinuirana faza) i tvar koja se nastoji okrupniti (dispersion faza) dodaju u procesni prostor, zajedno se fluidiziraju u struji zraka, te se zagrijevaju iznad temperature tališta korištenoga veziva, tzv. *in-situ* tehnika [13, 14].

U oba slučaja granuliranja, rastaljena tvar djeluje kao tekuće vezivo, a granule nastaju očvršćivanjem rastaljenog veziva koje postupkom hlađenja prelazi iz kapljevito u čvrsti oblik. Bolja kontrola procesa se ostvaruje provođenjem postupka granuliranja *in-situ* tehnikom. Granuliranje s taljenjem ne zahtijeva upotrebu organskih ni vodenih otapala, čime se eliminira mogućnost zaostajanja određene količine otapala u konačnom proizvodu. Naposljetku, nema potrebe za sakupljanjem i recikliranjem otapala što je značajno s aspekta zaštite okoliša. Glavni nedostatak procesa granuliranja s taljenjem je potreba za postizanjem visokih temperatura unutar procesnog prostora što direktno može dovesti do degradacije i/ili oksidacijske nestabilnosti čestica, posebice kada se radi s lijekovima [15].

Proces granuliranja s taljenjem u fluidiziranom sloju ima veliku primjenu u farmaceutskoj industriji jer se koristi za okrupnjavanje lijekova i pomoćnih tvari farmaceutske industrije koje pokazuje nestabilno ponašanje u otopinama. Koristi se i za pripravu granula koje imaju primjenu u formulacijama s kontroliranom ili pojačanom brzinom otpuštanja djelatne tvari. U takvim se slučajevima koriste hidrofilna veziva koja uključuju poli(etilen-glikole) i poloksamere, dok se hidrofobna veziva kao što su voskovi, masne kiseline, viši alkoholi i gliceridi mogu koristiti za formulacije s dugoročnim otpuštanjem. Procesni prostor u tehnologiji granuliranja taljenjem u fluidiziranom sloju prikazan je slikom 4. [16].



Slika 4. Prikaz procesnog prostora u tehnologiji granuliranja taljenjem u fluidiziranom sloju

3.5. Minitablete

Većina danas dostupnih višejediničnih sustava za oralnu primjenu lijeka spada u grupu oralnih lijekova s modificiranim oslobađanjem djelatne tvari u organizam. Nastoji se i dalje poboljšati dostupnost i kvaliteta takvih formi. Razvoj lijeka koji bi koristio višejedinične sustave sličan je postupku razvoja lijekova koji su testirani i već postoje. Visoki troškovi razvoja nove djelatne tvari usmjerili su farmaceutsku industriju prema razvoju i proučavanju novih oblika već postojeće djelatne tvari. Uz djelatnu tvar koja već postoji na tržištu potrebno je u maloj mjeri modificirati postojeće tehnologije kako bi se dobio efikasniji i kvalitetniji lijek. Zbog toga se sve više pažnje pridaje minitabledama, višejediničnim sustavima za oralnu primjenu lijeka, koje u mnogočemu nadmašuju konvencionalne tablete [17].

Minitablete su ravne ili blago zaobljene tablete promjera 1 – 5 mm, najčešće 2 – 3 mm. Prvi razvoj minitableda u industrijskom mjerilu vođen je od strane tvrtke Nordmark Arzneimittel 1985. Proizvedene su enterički obložene minitableda Panzyrat (pankreatin). Nedugo zatim GSK je lansirao Rythmol SR minitableda (propafenon) HCl, antiaritmik sa sporim otpuštanjem djelatne tvari. Najveći je interes za proizvodnju minitableda s modificiranim profilima brzina otpuštanja djelatne tvari. Dva su navedena lijeka pogodna za pedijatrijsku primjenu, a to su Lamisil granule (Novartis) i Orifiril long (Desitin). Minitableda osiguravaju točnu dozu prilagođenu dobi, težini pacijenta, mjestu koje se liječi i terapijskim zahtjevima. Također, dobro su prihvaćene od strane pacijenata jer omogućuju lakše gutanje. Uglavnom se pune u kapsule, rjeđe se prešaju u veće tablete, a ponekad se pune u vrećice za lakše uzimanje lijeka [17].

Prednosti minitableda kao višejediničnih sustava za oralnu primjenu lijeka [17]:

- proizvode se relativno lako,
- nude fleksibilnost tijekom razvitka formulacije,
- jednolike su, pravilnog oblika i glatke površine, a samim time osigurano je i ravnomjernije oblaganje istih,
- odlična su alternativa peletama i granulama zbog njihove relativno jednostavne proizvodnje i dozirnih oblika jednakih dimenzija,
- manji je rizik od vjerojatnosti pojavljivanja velikih oscilacija u oslobađanju doze (engl. *dose dumping*),

- manja je inter- i intra-varijabilnost,
- visok je stupanj disperzije lijeka u probavnom sustavu što smanjuje rizik od visokih lokalnih koncentracija djelatne tvari koje uzrokuju lokalne iritacije,
- povećana bioraspoloživost, širok rang profila brzina otpuštanja djelatne tvari i kontroliranje istih.

Prednosti minitableta nad peletama:

- pelete su oblici lijeka nalik sitnim perlama, često srednje do visoke jednakosti, a obično se pune u kapsule ili prešaju u tablete,
- za proizvodnju peleta neophodni su tehnički zahtjevni procesi, npr. granuliranje u fluidiziranom sloju, ekstruzija i sferoidizacija. Za proizvodnju minitableta koristi se tabletiranje koje je puno jednostavnije i kraće od procesa proizvodnje peleta,
- za razliku od peleta, minitablete ne zahtijevaju nikakvo otapalo u procesu proizvodnje. To može umanjiti probleme stabilnosti tablete,
- minitablete se lakše oblažu od peleta zbog boljeg oblika, veličine, glatke površine i niske poroznosti, dok pelete uglavnom imaju neravnu površinu i višu poroznost. Zbog toga se minitablete mogu proizvoditi od serije do serije, a da se njihova veličina, površina i poroznost ne mijenja. Također, da bi se postigao jednak efekt otpuštanja djelatne tvari, za oblaganje peleta potrebno je više materijala nego za oblaganje minitableta.

Prednosti minitableta nad granulama:

- minitablete imaju nekoliko prednosti u usporedbi sa granulama, nepravilno oblikovanim jedinicama. Minitablete se za razliku od granula bolje oblažu, a za oblaganje se troši manje materijala,
- minitablete predstavljaju dobru zamjenu za granule i pelete jer se proizvode brzo i lako, a dozirni oblici koji sadrže minitablete mogu biti manji od onih koje sadrže granule i pelete.

3.5.1. Formulacije minitableta

Različite minitablete mogu se formulirati i dizajnirati individualno ili sjediniti u kapsulu kako bi se omogućilo otpuštanje djelatne tvari na različita mjesta i različitom brzinom. Različite kombinacije minitableta podrazumijevaju formulacije za trenutno otpuštanje (engl. *immediate release*, IR), odgođeno otpuštanje (engl. *delayed release*, DR) i/ili produljeno otpuštanje (engl. *extended release*, ER) djelatne tvari. Također je moguće u jedan dozirni oblik obuhvatiti više od jedne djelatne tvari (engl. *fixed dose combination*, FDC) ugradnjom pojedine djelatne tvari u zasebnu minitabletu, a zatim komponiranjem minitablete s različitim djelatnim tvarima u kapsulu. Kao rezultat, poboljšava se terapijski ishod, a također se istovremeno može liječiti više bolesti.

Zbog velike specifične površine, lijek se otpušta efikasnije u slučaju minitableta. Nanošenjem jednolikog sloja usporavajućeg filma brzina otpuštanja lijeka se kontrolira s većom točnosi. Također, minitablete koje su formulirane koristeći različite koncentracije hidroksipropilmetilceluloze (HPMC K100M) pružaju produljenu brzinu otpuštanja lijeka. Djelatna tvar prisutna u minitabletama otpušta se različitim brzinama, ovisno o sastavu minitableta. Bazirano na izračunatim kinetičkim parametrima otpuštanja djelatne tvari, može se zaključiti da su minitablete koje sadrže hidroksipropilmetilcelulozu (HPMC K100M) posebno pogodne za lijek koji se otpušta u nekom dužem vremenskom razdoblju.

Kombiniranjem doza minitableta, moguće je postići različite brzine otpuštanja sa samo jednom formulacijom. Zbog manjih dimenzija, minitablete prolaze kroz želudac s većom brzinom nego komercijalne tablete. Kao rezultat, moguće je lakše reproducirati koncentraciju djelatne tvari u krvi [17].

3.5.2. Tehnologije u pripremi

Minitablete se proizvode koristeći već poznatu i razvijenu tehnologiju tabletiranja. Proizvoditi se mogu na ekscentričnim i rotacijskim tabletnim strojevima, tzv. tabletirkama. Ekscentrične tabletirke pogodnije su za laboratorije jer sadrže jedan par alata, dok se rotacijske koriste u proizvodnji jer su opremljene matricom s više otvora i alatima s više vrhova koji omogućuju povećanje kapaciteta proizvodnje. Takve su tabletirke i nužne u proizvodnji jer je na ekscentričnim tabletirkama potrošnja smjese za tabletiranje spora i predugo se zadržava u matrici, što može dovesti do neželjene segregacije čestica smjese.

Tablete dobivene tehnikom tabletiranja podjednake su veličine i čvrstoće između serija, što znači da su svojstva od serije do serije lako reproducibilna. Minitablete se proizvode koristeći tabletni stroj uz neophodne modifikacije. Proizvodnja minitabeta zahtjeva specijalizirane alate koji su generalno skuplji u usporedbi s alatima koji se koriste za komercijalne tablete. Alati koji se koriste moraju ispunjavati posebne zahtjeve u pogledu preciznosti i mehaničke stabilnosti kako bi se zaštitili od mogućih oštećenja zbog većeg trenja između zida matrice i minitabeta, nego što je to slučaj kod konvencionalnih tableta. Ako alati nisu dobro podešeni u odnosu na matricu, lako može doći i do pojave abrazije. Većina proizvođača alata u ponudi ima *stepped tooling* gdje alat ima kraću osnovu kako bi se ojačala čvrstoća vrha alata i smanjila mogućnost štete. U početku su se minitabeta proizvodile koristeći alat s jednim vrhom. Međutim, za proizvodnju većih količina razvijeni su alati s više vrhova kako bi proizvodnja tekla brže.

S alatima koji su namijenjeni za minitabeta treba rukovati pažljivo jer se lako mogu oštetiti. Prevelika sila pritiska može uzrokovati deformacije ili puknuće vrhova alata. Zbog toga je bitno i poštivati preporuke proizvođača alata za najveću silu kompresije. S alatima s više vrhova moguće je postići relativno brzu proizvodnju te skratiti vrijeme trajanja proizvodnje po seriji. Osim toga, povećanjem produktivnosti eliminira se potreba za postavljanjem novih tabletnih strojeva čime se štedi vrijeme i kapital te nema potrebe za dodatnim prostorom koji bi zauzimao novi tabletni stroj. Alati s više vrhova komprimiraju puno više tableta po jednoj rotaciji vijenca tabletirke, nego oni s jednim vrhom. Ovisno o broju vrhova komprimirat će se više, odnosno manja količina tableta. Točan broj vrhova ovisi o promjeru i obliku tableta, karakteristikama granulata i tipu tabletnog stroja, a mogu se koristiti alati s najviše 26 vrhova.

Uporabom alata s više vrhova smanjuje se i potrošnja energije zbog brže proizvodnje te su smanjeni troškovi održavanja tabletirke. Također, jedna od manje očitih prednosti je mogućnost brze proizvodnje tableta iz vremenski osjetljivog granulata. To su formulacije koje se, kako bi se izbjegli defekti, moraju komprimirati u tablete u što kraćem vremenu nakon što su pripremljeni. U jednoj studiji vođenoj od strane Butlera i suradnika primijenjen je alat s osam vrhova D-tipa za proizvodnju minitabeta promjera 3,8 mm na rotacijskoj tabletirki s 29 matrica smještenih na rotirajućem disku. U ovakvim uvjetima moguće je proizvesti 4×10^5 minitabeta po satu na brzini rada 5×10^4 /h. Otprilike 8 sati potrebno je da bi se tabletiralo 110 kg smjese u $3,14 \times 10^6$ minitabeta.

Veličina čestica smjese koja se tabletira u minitablete također je ograničavajući faktor. Flemming i Mielck procijenili su kompresiju određenih pomoćnih tvari za korištenje u proizvodnji minitableta: tri tipa mikrokristalne celuloze (MCC), četiri tipa laktoze, četiri ko-produktivne pomoćne tvari i četiri mješavine laktoze i mikrokristalne celuloze. Određivali su karakteristike praha, raspodjelu veličina čestica, prave i prividne (nasipne) gustoće, svojstva kompaktiranja i protok mase pri istjecanju kroz lijevak ili otvor.

U nekim se literaturama tvrdi da manji promjeri alata za proizvodnju minitableta imaju prednosti nad onima za proizvodnju konvencionalnih tableta, kada je riječ o direktnoj kompresiji. U svom radu, Pich i Moest (1989.) tvrde da je moguće proizvesti tabletu koja sadrži 99,5 % pankreatina promjera 2,5 mm, ali ne i onu promjera 10 mm. Nadalje, Lennartz i Mielck (1998.) u svom izvješću govore da je mehanička stabilnost minitablete promjera 1,5 mm – 5 mm koja sadrži paracetamol, pri visokim tlakom, jednaka i/ili bolja nego mehanička stabilnost konvencionalnih tableta [17]. Zaključeno je, stoga, da se u slučaju minitableta mogu uspješno tabletirati formulacije koje sadrže veću koncentraciju paracetamola. To je objašnjeno razlikom u odnosu površine i volumena kod minitableta i konvencionalnih tableta. Odnos površine i volumena raste sa smanjenjem promjera tablete što vodi do izloženosti veće količine materijala površinama alata i matrice. Kao rezultat, dio volumena koji je izložen smičnom naprezanju koje je povezano s trenjem zida matrice, je veći u odnosu na ukupni volumen mase tablete koja se formira unutar matrice. Zbog toga je i količina smičnog naprezanja veća, a ona vodi široj raspodjeli relativne gustoće kroz volumen tablete i većem broju veznih mjesta. Kao posljedica, postoji mogućnost formiranja zaštitne ljuska oko tablete koja povećava mehanička svojstva tablete i sprječava lom kapice tablete. Sa smanjenjem promjera tablete takva zaštitna ljuska može postati prevladavajući dio tablete, posebno za tablete promjera manjeg od 3 mm. Takve bi minitablete trebale imati smanjena elastična svojstva i, sukladno tome, poboljšana plastična svojstva. Prema tome, problem materijala koji kod proizvodnje konvencionalnih tableta pokazuju loša svojstva mogao bi se riješiti proizvodnjom tableta manjih dimenzija, tj. minitableta.

Minitablete se mogu proizvesti koristeći ekstruziju taljenjem. De Brabander i Verhoeven koristili su ko-rotirajući dvopužni ekstruder opremljen s cilindričnom matricom promjera 3 mm. Ekstrudati su rezani na dužinu 2 mm. Autori su pokazali da bi korištenje ekstruzije vrućim taljenjem bila održiva metoda za proizvodnju minimatrica s produljenim otpuštanjem koristeći termoplastične polimere kao što je npr. etil celuloza [17].

3.6. Raspadljive tablete i raspadljive minitablete: novi dozirni oblici za ciljane skupine bolesnika

Raspadljive tablete za usta (engl. *Orally Disintegrating Tablets*, ODTs) su čvrsti oralni dozirni oblik lijeka koji se brzo raspada unutar usne šupljine bez primjene vode. Europska farmakopeja (engl. *European Pharmacopoeia, Ph. Eur*) opisuje i tumači raspadljive tablete kao neobložene tablete koje se nakon unošenja u usnu šupljinu brzo (unutar 3 minute) raspadaju i prije gutanja. Nakon dolaska u kontakt sa slinom, raspadljive tablete se raspadaju i s lakoćom se gutaju. U tako raspadnutom obliku, aktivni sastojci lijeka bolje se apsorbiraju i brže dopijevaju u sistemsku cirkulaciju čovjeka gdje su dostupni za djelovanje. Raspadljive tablete smatraju se boljim dozirnim oblikom od konvencionalnih čvrstih oralnih dozirnih oblika poput tableta i kapsula budući da spomenuti konvencionalni oblici predstavljaju problem kod određenih skupina bolesnika i dobnih skupina. Ciljane skupine bolesnika su: ljudi starije životne dobi, pacijenti koji boluju od disfagije (poremećaj otežanog gutanja), fagofobije (strah od gutanja) i pnigofobije (strah od gušenja), psihijatrijski pacijenti koji boluju od shizofrenije i bipolarnog poremećaja, žrtve srčanih i moždanih udara te djeca i novorođenčad [18].

Raspadljive tablete pripremaju se još od 1980-ih godina, a na tržištu su se prvi put pojavile u ranim 90-ima. Od tada potražnja za takvim dozirnim oblikom neprestano raste što je potaknulo farmaceutske industrije da se okrene istraživanju i razvijanju novih načina pripreme i karakterizacije raspadljivih dozirnih oblika. Sukladno tome, povećava se i broj lijekova dostupnih u obliku raspadljivih tableta [19].

Nove regulacije i preporuke izdane od strane WHO-a potaknule su razvoj novih oblika raspadljivih tableta – raspadljivih minitableta za usta. Raspadljive minitablete za usta su najnoviji dozirni oblik lijeka za isporuku djelatne tvari. Definiraju se kao tablete promjera do 3 mm sa svojstvima raspadljivosti i mogu se pripremiti konvencionalnim uređajima za tabletiranje [20]. Raspadljive minitablete pokazale su se kao prihvatljiv i pouzdan dozirni oblik lijeka kod različitih skupina bolesnika, a naročito kod djece i novorođenčadi.

Raspadljivi dozirni oblici, pa tako i raspadljive minitablete za usta, objedinjuju prednosti konvencionalnih čvrstih i tekućih dozirnih oblika: stabilnost, točnost doziranja, jednostavnu proizvodnju i lako rukovanje čvrstih te jednostavnu primjenu bez opasnosti od gušenja tekućih dozirnih oblika. Vrijeme potrebno za potpuno raspadanje raspadljivih oblika je do 3 minute, oko 5 puta manje od vremena potrebnog za raspadanje konvencionalnih dozirnih oblika (oko 15 minuta). Budući da se tablete raspadaju već u usnoj šupljini, lijek se u organizam može

apsorbirati već u bukalnom, faringealnom i želučanom dijelu gastrointestinalnog trakta. Na taj se način povećava bioraspoloživost lijeka, lijek počinje brže djelovati i bolja je raspodjela djelatne tvari kod gastrointestinalni trakt [21].

Iako se većina problema vezanih uz pripravu raspadljivih tableta može riješiti primjenom novih razvijenih tehnologija, prilikom njihovog formuliranja javljaju se brojni izazovi [18, 21]:

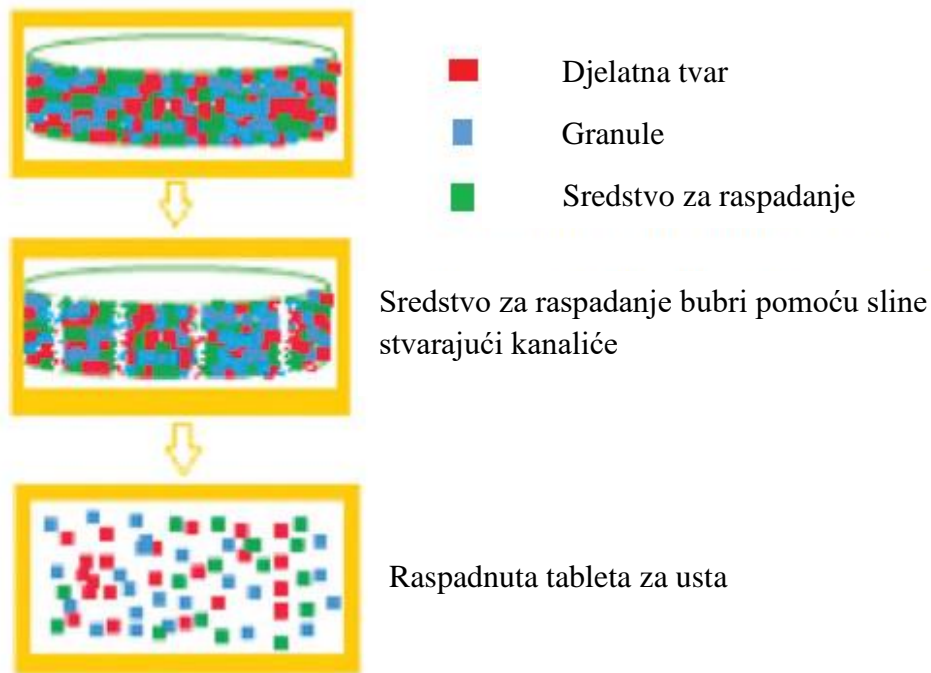
- postizanje dostatne mehaničke čvrstoće,
- osiguravanje svojstva brze raspadljivosti,
- odabir odgovarajuće polimerne matrice i koncentracije polimera,
- izbjegavanje ostataka tablete u usnoj šupljini nakon gutanja,
- postizanje prihvatljivog okusa i odabir ispravne tehnike maskiranja okusa,
- pojedina svojstva djelatnih tvari mogu značajno utjecati na učinkovitost,
- postizanje odgovarajuće poroznosti tablete bez značajnog utjecaja na čvrstoću,
- mala osjetljivost na vlagu (značajna za pomoćne tvari dobro topive u vodi).

Raspadljive tablete i raspadljive minitablete pripravljaju se istim metodama, a pri pripravi raspadljivih minitableta naglasak se stavlja na tehnologije koje uključuju tehnike maskiranja okusa s obzirom da su ciljana populacija ovakvih dozirnih oblika djeca. Metode pripreme raspadljivih tableta i raspadljivih minitableta mogu se svrstati u dvije skupine: konvencionalne metode i patentirane metode. Konvencionalne metode uključuju kalupljenje, sublimaciju, sušenje raspršivanjem, metodu „šećerne vate“, izravno kompaktiranje i liofilizaciju. Patentirane metode uključuju *Zydis*[®], *Orasolv*[®], *Durasolv*[®], *Flashtab*[®], *Oraquick*[®] i *Flashdose*[®] metodu [20].

Raspadljive tablete za usta uključuju sljedeće stavke neophodne za postizanje željenih karakteristika i brzog raspadanja:

- voda mora brzo ući u matricu tablete kako bi došlo do brzog raspadanja tablete i trenutnog otapanja,
- ugradnja odgovarajućeg sredstva za raspadanje ili pomoćnih tvari dobro topivih u vodi u formulaciju tableta,
- postoje razni mehanizmi prema kojima se tableta raspada na manje čestice i u konačnici prelazi u otopinu ili suspenziju, a to su npr. kemijska reakcija, kapilarno djelovanje.

Slika 5. prikazuje shematski prikaz raspadanja tablete. Crvene kockice predstavljaju djelatnu tvar, plave granule, a zelene sredstvo za raspadanje. U kontaktu sa slinom, sredstvo za raspadanje bubri i tvori kanale što omogućuje brže raspadanje tablete [20].



Slika 5. Prikaz raspadanja tablete [20]

Komercijalno dostupne raspadljive tablete za usta, njihovo djelovanje i postupci pripreve prikazani su u tablici 3. [21].

Tablica 3. Komercijalno dostupne raspadljive tablete za usta (I. dio)

Ime	Djelatna tvar	Farmakološka skupina	Tvrtka	Tehnologija
<i>Claritin RediTabs®</i>	Loratadin	Antihistaminik	Schering Corporation	<i>Zydis®</i>
<i>Feldene Melt®</i>	Piroksikam	NSAID	Pfizer	
<i>Maxalt - MLT®</i>	Rizatriptan benzoat	Antimigrenik	Merck	
<i>Pepcid ODT®</i>	Famotidin	Antiulkusni lijek	Merck	
<i>Zyprexa®</i>	Olanzapin	Neuroleptik	Eli Lilly	
<i>Zofran ODT®</i>	Ondansetron	Antiemetik	GSK	
<i>Risperidal M-Tab®</i>	Risperidon	Neuroleptik	Jassen	
<i>Zubrin™</i>	Tepoksalin	NSAID	Schering Corporation	
<i>Zelapar™</i>	Selegilin	Antiparkinsonik	Elan	
<i>KlonopinWafers®</i>	Klonazepam	Sedativ	Roche	
<i>Dimetapp®</i>	Loratadin	Antihistaminik	Wyeth ConsumerHealthcare	
<i>Imodium Instant Melts</i>	Loperamid HCl	Antidijaroik	Janssen	
<i>Propulsid® Quicksolv®</i>	Cisaprid monohidrat	Propulziv	Janssen	
<i>Tempra Quicklets Tempra FirsTabs</i>	Acetaminofen	Analgetik	Bristol-Myers Squibb	<i>OraSolv®</i>

Tablica 3. Komercijalno dostupne raspadljive tablete za usta (II. dio)

Ime	Djelatna tvar	Farmakološka skupina	Tvrtka	Tehnologija
<i>RemeronSolTab®</i>	Mirtazapin	Antidepresiv	OrganonInc	<i>OraSolv®</i>
<i>Triaminic Softchews®</i>	Različite kombinacije	Lijek za alergiju, kašalj, prehladu	Novartis	
<i>Zomig-ZMT® i Rapimelt®</i>	Zolmitriptan	Antimigrenik	AstraZeneca	<i>DuraSolv®</i>
<i>Alavert®</i>	Loratadin	Antihistaminik	Wyeth ConsumerHealthcare	
<i>NuLev</i>	Hiosciamin sulfat	Antispazmolitik	Schwarz Pharma	
<i>Kemstro™</i>	Baklofen	Analgetik	Schwarz Pharma	
<i>BenadrylFastmelt®</i>	Difenhidramincitrat	Antihistaminik	Pfizer	<i>WOWTAB®</i>
<i>Nausea OD</i>	Ramose tron HCl	Antiemetik	Yamanouchi	
<i>Gaster D</i>	Famotidin	Antiulkusni lijek	Yamanouchi	
<i>Excedrin® QuickTabs</i>	Acetaminofen	Analgetik	Britsol-Myers Squibb	<i>QuickTabs™</i>
<i>RaliviaFlashDose®</i>	Tramadol HCl	Analgetik	Biovail	<i>FlashDose®</i>
<i>Zolpidem ODT</i>	Zolpidemtartarat	Lijek za spavanje	Biovail	
<i>Fluoksetin ODT</i>	Fluoksetin	Antidepresiv	Biovail	
<i>Nurofen Flashtab®</i>	Ibuprofen	NSAID	BootsHealthcare	<i>Flashtab®</i>
<i>Hiosciamin sulfat ODT</i>	Hiosciamin sulfat	Antispazmolitik	ETHEX Corporation	<i>OraQuick®</i>
<i>Cibalgina duefast®</i>	Ibuprofen	NSAID	Novartis	<i>AdvaTab®</i>

U pripravi raspadljivih tableta za usta bitnu ulogu imaju pomoćne tvari koje se ugrađuju u matricu. Pomoćne tvari prisutne u različitim oblicima i količinama mogu uzrokovati razlike u svojstvima raspadljivih tableta i značajno utjecati na njihovo djelovanje. Najčešće pomoćne tvari koje se koriste u pripravi su: sredstva za raspadanje, razrjeđivači, maziva, zaslađivači te aromatična sredstva. Idealne pomoćne tvari pokazuju sljedeća svojstva [22]:

- raspadanje i otapanje u usnoj šupljini unutar par sekundi bez ostavljanja tragova,
- maskiranje britkog okusa djelatne tvari i pružanje ugodnog osjećaja u ustima,
- nepromjenjivost pri promjenama vlažnosti ili temperature.

Testovi otapanja neophodan su dio farmaceutske kontrole kvalitete čvrstih oralnih dozirnih oblika pomoću kojih se osigurava definiran i predvidiv način oslobađanja djelatne tvari. Testovima otapanja utvrđuju se profili oslobađanja djelatne tvari iz čvrstih dozirnih oblika i definiraju se eventualne promjene u fizičkoj strukturi djelatne tvari i formiranog oblika [23]. Otapanje, kojim se označava prelazak čvrstih čestica u molekularno disperzno stanje, glavni je proces oslobađanja djelatne tvari, ali ne uključuje raspadanje oblika. Vrijeme raspadanja čvrstog oblika ne predstavlja važan čimbenik u testovima otapanja zbog izrazito velike brzine samog raspadanja [24].

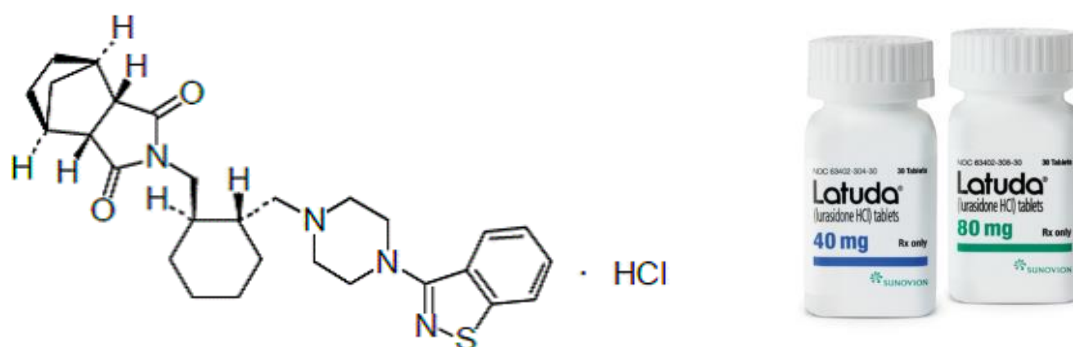
Prema smjernicama FDA ispitivanje otapanja za čvrste oralne dozirne oblike uključuje upotrebu smjernica Biofarmaceutski sustava klasifikacije (BCS) za biorelevantne testove otapanja, koje se temelje na topljivosti i propusnosti djelatne tvari. Prema smjernicama BCS-a, *in vitro* ispitivanja mogu biti koristan alat za predviđanje učinka lijekova *in vivo* i potencijalno mogu smanjiti broj potrebnih studija biorasploživosti. Odabirom odgovarajućih uvjeta pri *in vitro* ispitivanjima koji simuliraju *in vivo* uvjete, može se dobiti uspješna korelacija između *in vivo* i *in vitro* testova [23]. Određivanje oslobađanja djelatne tvari iz oblika *in vitro* nikako nije zamjena za studije biorasploživosti, ali može biti korisno za razvitak oblika, a nakon dobivanja usporedbe s pokusima *in vivo* i za nadzor proizvodnje [25].

Raste potreba za novim standardiziranim postupcima procjene kvalitete kao posljedica razvoja raspadljivih minitabeta. Trenutno se u znanstvenoj literaturi može pronaći ograničeni broj informacija, a ne postoje ni međunarodne farmakopejske smjernice za opis ispitivanja otapanja minitabeta. Stoga se pri provođenju testova otapanja minitabeta koriste već poznate strogo propisane metode za ispitivanje čvrstih dozirnih oblika [26].

4. METODIKA

4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka

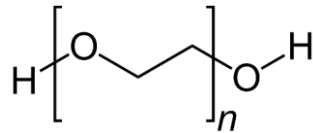
U ovom istraživanju korištena djelatna tvar je lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) koja pripada II. skupini BCS klasifikacije, odnosno Biofarmaceutskom sustavu klasifikacije, što znači da ju karakterizira niska topljivost u vodenom mediju te visoka propusnost. Lurasidon-hidroklorid spada u skupinu atipičnih antipsihotika i kao takav koristi se za liječenje psihičkih poremećaja shizofrenije i bipolarnosti. Razvijen je od strane japanske tvrtke *Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd*, a na tržištu je danas prisutan kao komercijalni dozirni oblik pod nazivom *Latuda*[®]. Slika 6. prikazuje molekulsku strukturu lurasidon-hidroklorida i njegov komercijalni dozirni oblik.



Slika 6. Molekulska struktura lurasidon-hidroklorida i njegov komercijalni oblik *Latuda*[®]

4.2. Makromolekulna tvar – polimer

Poli(etilen-glikol) ili PEG je polimer koji ima vrlo čestu primjenu u farmaceutskoj industriji. To je polimer polukristalne strukture u obliku pločica, bijele je boje i odlikuje se svojstvom hidrofilnosti. Njegovo staklište je pri temperaturi 62 °C gdje dolazi do potpunog faznog prijelaza iz čvrstog u kapljevitost. Dobro moči djelatnu tvar što omogućuje znatno brže otpuštanje lijeka iz čvrstih disperzija te se zbog toga svojstva vrlo često koristi za izradu čvrstih disperzija. Primjenjuje se i kao vezivo, dodaje se kako bi se povećala kohezija praha te kako bi se dobila kompaktna kohezivna masa od koje se kasnije stvara minitableta. PEG kao vezivno sredstvo osigurava dobra mehanička svojstva i smanjuje mogućnost mrvljenja minitableta. U ovom istraživanju koristi se poli(etilen-glikol) srednje molekulske mase 4 kDa, a strukturalna formula prikazanja je na slici 7. [8].



Slika 7. Strukturna formula poli(etilen-glikola)

4.3. Pomoćne tvari – ekscipijenti

Tvari koje se koriste u formulacijama lijekova za oralnu primjenu nazivaju se pomoćne tvari. Svaka od tvari ima svoju odgovarajuću ulogu, a dijele se u šest različitih grupa [4]:

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 stabinosti aktivne tvari djelujući na sadržane ravnoteže
6. Vezivo (engl. *binder*) – doprinosi vezivanju jedinki u matricama tablete

U tablici 4. navedene su pomoćne tvari korištene u ovom istraživanju.

Tablica 4. Pomoćne tvari u eksperimentima

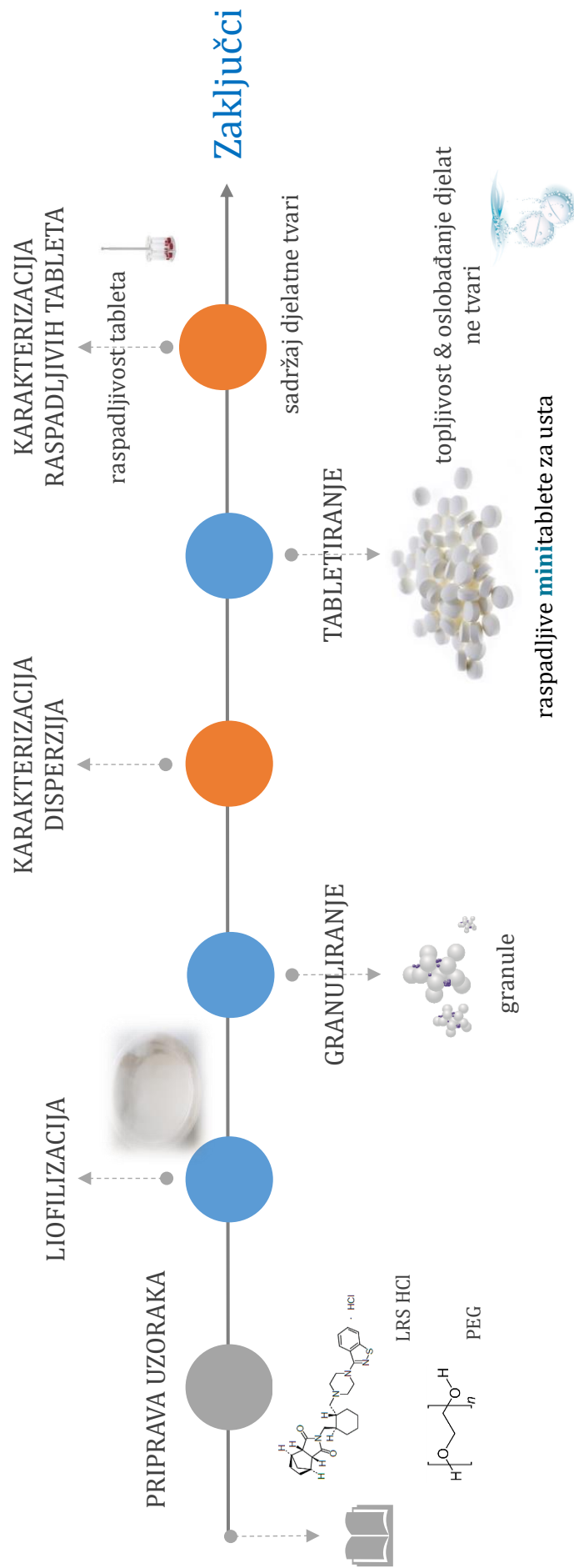
Grupacija	Granuliranje		Tabletiranje	
	Pomoćna tvar	Masa, g	Pomoćna tvar	Masa, g
Mazivo sredstvo (lubricant)	-	-	Magnezijev stearat	0,1
Punilo (filler/diluent/bulk-up agent)	Manitol	200,0		
	Mikrokristalna celuloza	50,0		
Vezivo (binder)	Poli(etilen-glikol) (4 kDa; 90 - 125 μ m)	12,5		
Sredstvo za raspadanje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

4.4. Provedba ispitivanja

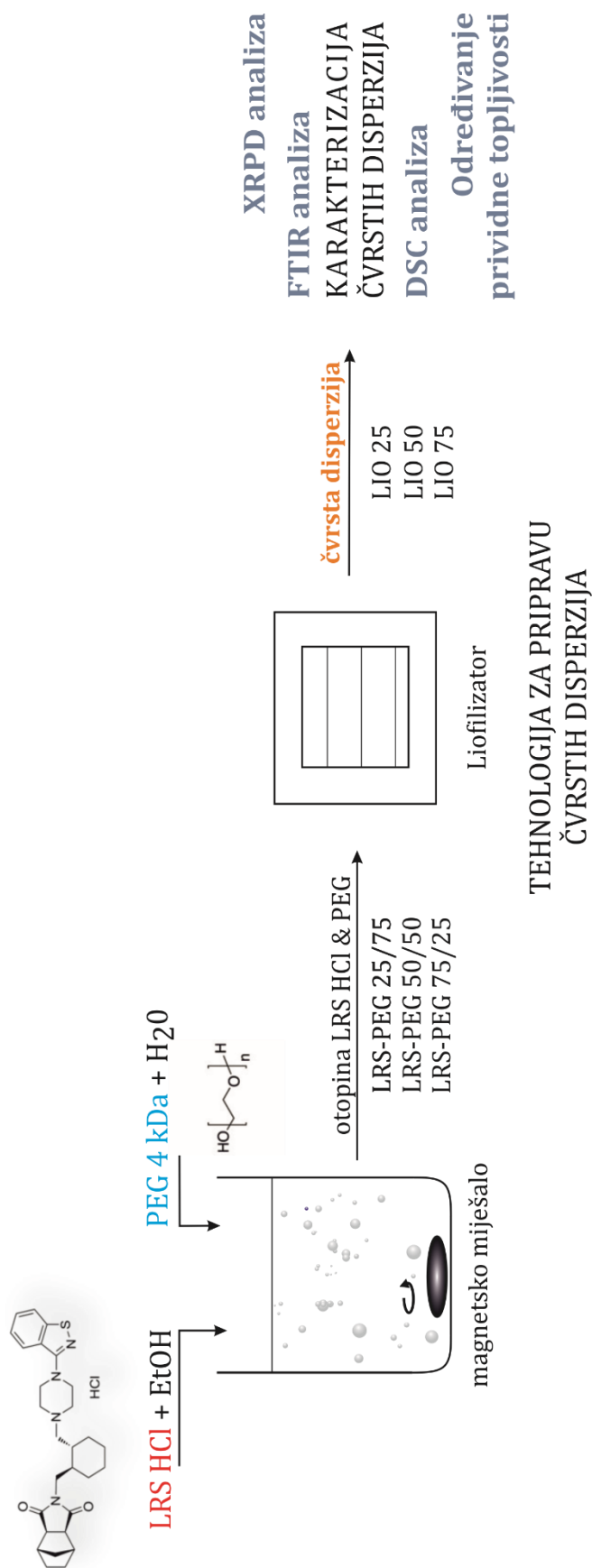
Metodologija istraživanja prikazuje se slikom 8. Postupak pripreme i karakterizacije minitableta provodi se u dvije faze. Prva faza istraživanja (slika 9.) podrazumijeva pripravu i karakterizaciju čvrstih disperzija. Druga faza istraživanja podrazumijeva pripravu i karakterizaciju raspadljivih minitableta za usta kao konačni dozirni oblik lurasidon-hidroklorida (slika 10.).

Karakterizacija čvrstih disperzija podrazumijeva upotrebu različitih analitičkih tehnika kako bi se detektirala svojstva dokazanog i značajnog utjecaja na topljivost tvari, ali i kako bi se dokazala uspješna priprava disperzija. Uzorci disperzija karakteriziraju se odgovarajućim analitičkih tehnikama, a to su: diferencijalna pretražna kalorimetrija, rendgenska difrakcijska analiza praha te Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija. Dodatno se testira i prividna topljivost disperzija pomoću odgovarajućih testova.

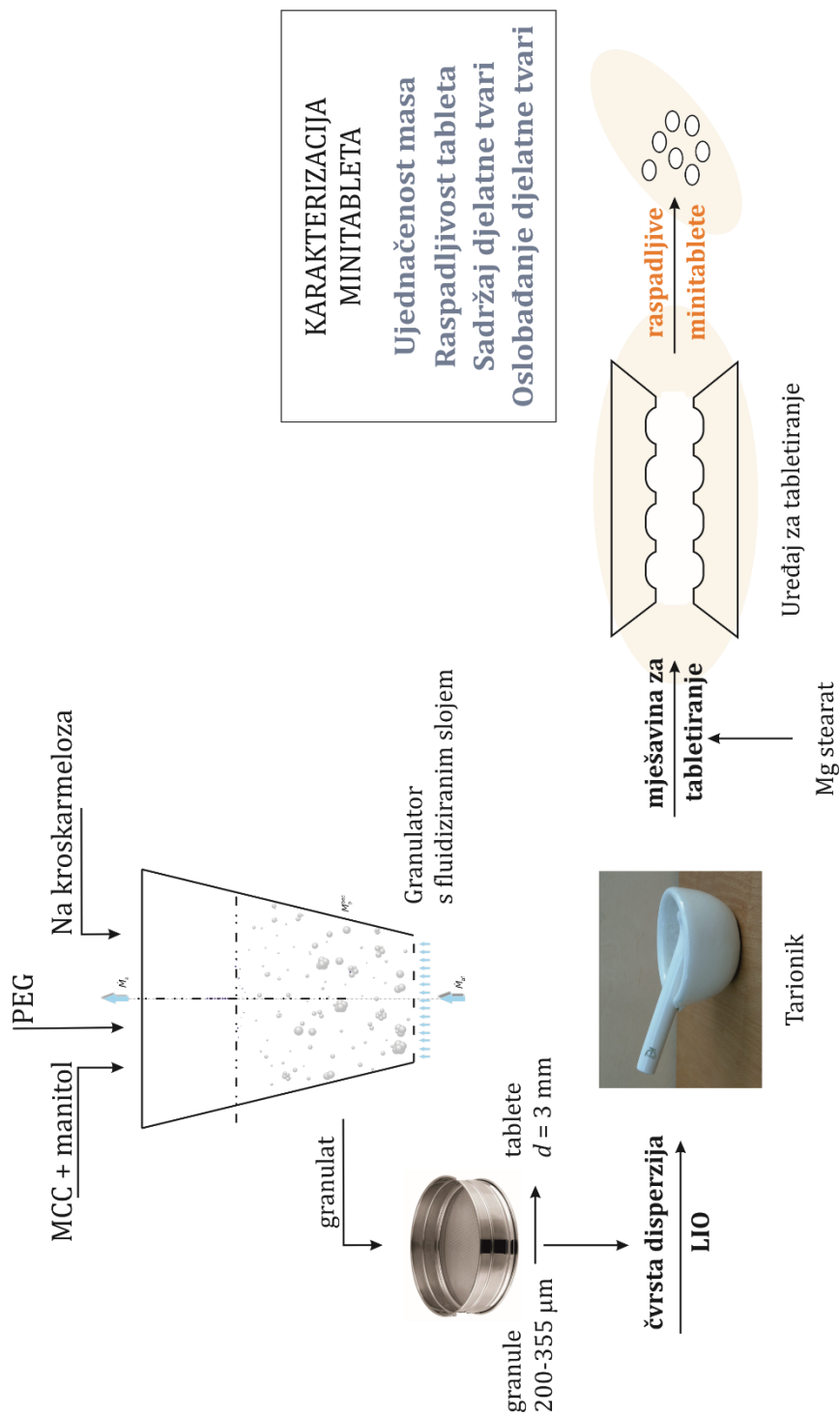
Pripravljene minitablete testiraju se na svojstva karakteristična za ovakav dozirni oblik: ujednačenost masa, raspadljivost, sadržaj i oslobađanje djelatne tvari.



Slika 8. Shematski prikaz metodologije istraživanja



Slika 9. Shematski prikaz prve faze istraživanja



Slika 10. Shematski prikaz druge faze istraživanja

4.4.1. Priprava otopina

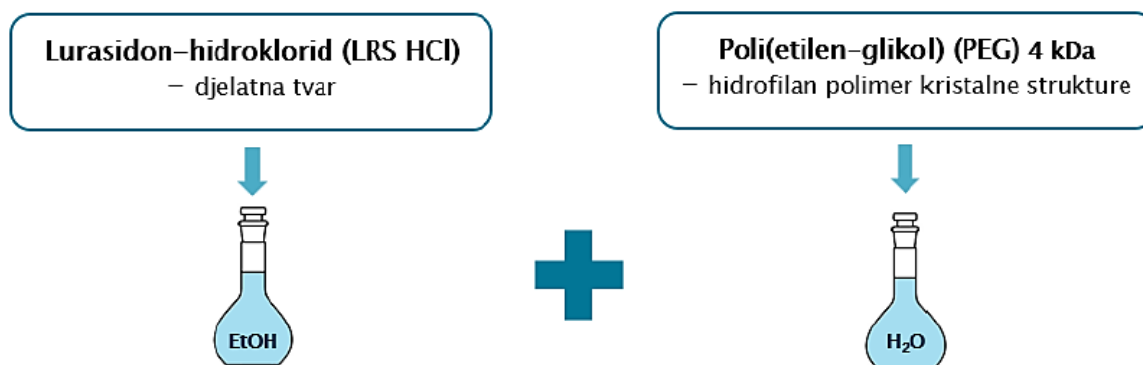
Na početku istraživanja potrebno je pripremiti otopine djelatne tvari i polimera. Otopine su pripremljene s različitim udjelom djelatne tvari i polimerne matrice kako bi se ispitao utjecaj udjela na topljivost same djelatne tvari.

Prva otopina pripremljena je s udjelom djelatne tvari lurasidon-hidroklorida od 25 % i udjelom poli(etilen-glikola) od 75 %. 0,75 g djelatne tvari otapa se u 175 mL etanola, uz miješanje pri temperaturi od 60 °C. Za otapanje djelatne tvari – lurasidon-hidroklorida korišten je etanol iz razloga jer djelatna tvar pokazuje slabu topljivost u vodenom mediju (oko 165 mg mL⁻¹), dok je topljivost u etanolu puno veća. 2,25 g polimera otopljeno je u 175 mL demineralizirane vode, uz miješanje pri sobnoj temperaturi.

Druga otopina pripremljena je s udjelom djelatne tvari lurasidon-hidroklorida i poli(etilen-glikola) od 50 %. 1,50 g lurasidon-hidroklorida otopljeno je u 175 mL etanola, uz miješanje pri temperaturi od 60 °C. 1,50 g polimera, poli(etilen-glikola) otopljeno je u 175 mL demineralizirane vode, uz miješanje pri sobnoj temperaturi.

Treća otopina priprema se udjelom djelatne tvari od 75 % i udjelom poli(etilen-glikola) od 25 %. 1,50 g lurasidon-hidroklorida otapa se u 175 mL etanola, uz miješanje pri temperaturi od 60 °C, dok se 0,50 g poli(etilen-glikola) otapa u 175 mL demineralizirane vode, uz miješanje pri sobnoj temperaturi.

Tako pripremljene otopine, s različitim udjelima djelatne tvari i polimera se miješaju (slika 11.) i podvrgavaju smrzavanju kako bi bile spremne za proces liofilizacije.



Slika 11. Shematski prikaz priprave otopina

4.4.2. Liofilizacija

Za dobivanje čvrstih disperzija korišten je postupak liofilizacije – sušenja smrzavanjem. Prethodno dobiveni uzorci su hlađeni u zamrzivaču pri temperaturi $-69\text{ }^{\circ}\text{C}$, a zatim su postavljeni u liofilizator Labconco FreeZone 1 (slika 12.). Postupak liofilizacije trajao je 72 sata uz niske vrijednosti temperature ($-45\text{ }^{\circ}\text{C}$) i tlaka. Postupak liofilizacije je završen kada vrijednost tlaka postane stalna i nepromjenjiva. Ustaljeni tlak na kraju liofilizacije iznosio je 0,04 mbar, a dobiveni uzorci nakon liofilizacije su prikazani na slici 13.

Za pripravu prve otopine (LIO 25 PEG), ukupna masa čistog uzorka prije liofilizacije iznosila je 3,00 g, a nakon procesa liofilizacije dobivena je masa uzorka od 2,69 g. Iskorištenje procesa liofilizacije za pripravu prve otopine je 89,7 %. Kod priprave druge otopine (LIO 50 PEG) ukupna masa čistog uzorka prije liofilizacije iznosila je 3,00 g, a nakon procesa liofilizacije, prestala masa uzorka bila je 2,67 g. Prema tome, iskorištenje procesa liofilizacije za drugu otopinu je 89,0 %. Za treću otopinu (LIO 75 PEG) ukupna masa čistog uzorka prije liofilizacije iznosila je 2,00 g, a nakon procesa liofilizacije dobivena je masa uzorka od 1,76 g. Iskorištenje procesa liofilizacije za pripravu treću otopine je 88,0 %.



a)



b)

Slika 12. a) Fotografija liofilizatora FreeZone 1 (Labconco Co., Kansas City, SAD)
b) Fotografija postavljenih uzoraka u liofilizatoru



Slika 13. Fotografija uzoraka nakon liofilizacije

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

U ovom istraživanju provodi se *in-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju pomoću procesne jedinice prikazane na slici 14. Ulazni procesni tokovi su pomoćne tvari s i bez djelatne tvari i to manitol (200,0 g) i mikrokristalna celuloza (50,0 g) kao punila, poli(etilen-glikol) točno određenog raspona veličina, 90 – 125 mm (12,5 g) kao vezivo te natrijeva kroskarmeloza (12,5 g) kao sredstvo za raspadanje. Izlazni procesni tok čine granule u kojima je djelatna tvar ugrađena u matricu polimera i pomoćnih tvari te granule pomoćnih tvari bez djelatne tvari.

Karakteristika *in-situ* metode je da se vezivo u čvrstoj formi unese u procesni prostor zajedno s masom koja se nastoji okrupniti (pomoćna i djelatna tvar). Proces granuliranja stohastički gibanog materijala započinje onog trenutka kada temperatura unutar procesnog prostora postane dovoljno visoka da se osigura potpuno taljenje vezivne tvari. Vezivo doživljava fazni prijelaz iz čvrstog u kapljeviti oblik, pritom stvarajući kapljevite, međučestične mostove. Naknadnim hlađenjem sustava vezivna tvar očvrstne, formirajući na taj način okrupnjene čestice, granule [27]. *In-situ* metoda podrazumijeva taljenje uzorka u istom procesnom prostoru gdje se odvija proces granulacije te se na taj način omogućuje lakša kontrola procesa.



Slika 14. Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt
(Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka)

4.4.4. Priprava mješavina za tabletiranje

Za potrebe istraživanja pripravljene su dvije vrste mješavina. Čvrste disperzije dobivene postupkom liofilizacije koje sadrže djelatnu tvar i polimer, miješaju se s granuliranim pomoćnim tvarima manitolom i mikrokristalnom celulozom (punila) i natrijevom kroskarmelozom (sredstvo za raspadanje). Takav sustav čini prvu mješavinu za tabletiranje. Druga mješavina za tabletiranje pripravljena je granuliranjem pomoćnih tvari i djelatne tvari.

4.4.5. Tabletiranje

Pripremljenoj mješavini za tabletiranje na prethodno opisani način dodaje se magnezijev stearat (0,1 g). Tako pripremljeni sustav čvrstog tabletira se na uređaju za tabletiranje prikazanom na slici 15. U postupku tabletiranja koristi se okrugla matrica promjera 3 mm, a ciljane masa minitableta iznosi 20 mg.



Slika 15. Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T
(Zhejiang Wisely Machinery Co., NR Kina)

Minitablete pripremljene različitim postupcima ugradnje djelatne tvari prikazane su slikom 16.



Slika 16. Fotografija pripremljenih minitabela

4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija

4.5.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna ili razlikovna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC) je toplinska metoda koja određuje temperaturu i toplinske tokove povezane s faznim prijelazima u materijalu. Mjerenja daju kvalitativne i kvantitativne podatke o fizikalnim i kemijskim procesima koji uključuju promjenu toplinskog kapaciteta te endotermne ili egzotermne prijelaze u funkciji vremena i/ili temperature. Mjeri se dovedena ili oslobođena toplina u odnosu na referentni uzorak uz linearni porast temperature. Kalorimetrijskim mjerenjem određuje se količina topline oslobođena reakcijom.

Nakon vaganja ispitani i referentni uzorak podvrgavaju se kontroliranoj temperaturi i mjeri se diferencijalna toplina koja je potrebna za održavanje ispitivanog uzorka i referentnog uzorka pri istoj temperaturi. Registrira se signal proporcionalan razlici između dovedene topline ispitivanog i referentnog uzorka i stavlja se u odnos prema vremenu i/ili temperaturi dajući DSC termogram. Metoda se primjenjuje za određivanje karakterističnih temperatura: staklastog prijelaza, taljenja, kristalizacije, promjena entalpije, kristalnost, toplinski kapacitet, itd. Ova metoda je primjenjiva na uzorke različitih struktura poput tekućina, praškastih materijala, te plastike, keramike, gume i slično.

Ispitivanja toplinskih svojstava čvrstih disperzija provedena su na diferencijalnom pretražnom kalorimetru Mettler Toledo 822° (slika 17.). Oko 5 mg uzorka izvagano je u aluminijske posudice s probušenim poklopcem. Mjerenja su provedena u struji dušika pri protoku $60 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$. Korištenjem inertnog plina onemogućena je reakcija ispitivane tvari s kisikom. Brzina zagrijavanja je $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ u temperaturnom rasponu od $30 \text{ }^\circ\text{C}$ do $300 \text{ }^\circ\text{C}$.

Kao rezultat mjerenja dobiva se DSC termogram čijom analizom se dobiva uvid u temperature karakterističnih faznih prijelaza čvrsto – kapljevito i kapljevito – čvrsto koje su važne za definiranje procesnih uvjeta [4, 25].



Slika 17. Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822^e (Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Švicarska)

4.5.2. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija

Infracrvena spektroskopija (engl. *InfraRed*, IR) je instrumentalna metoda za identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekuli. Infracrveno zračenje je elektromagnetsko zračenje valnih duljina od ~750 nm do 1 mm [28], a za ovo istraživanje korišteno je područje srednjeg infracrvenog zračenja (engl. *Mid-InfraRed*, MIR) u rasponu valnih duljina 2,5 – 25,0 μm .

Spektroskopija u infracrvenom području temelji se na međudjelovanju infracrvenog zračenja s tvarima. Molekule apsorbiraju infracrvenu svjetlost određenih valnih duljina, te apsorbiranu energiju pretvaraju u vibracijsku energiju kemijskih veza, specifičnu za vrstu veze i kemijske skupine koje vibriraju [29]. Postoje dvije vrste vibracija – istezanje (engl. *stretching*) i savijanje (engl. *bending*), a infracrveno zračenje i molekula će uspostaviti interakciju samo kada se dipolni moment molekule mijenja zbog vibracija.

Kao rezultat mjerenja dobiva se infracrveni spektra koji pokazuje karakteristične vrpce funkcionalnih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva, pri čemu je na osi apscisi uvijek valni broj (cm^{-1}) ili frekvencija (Hz), a na osi ordinati intenzitet apsorpcije infracrvene svjetlosti, apsorbancija (%).

Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija (engl. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, FTIR) se najčešće upotrebljava za identifikaciju funkcionalnih skupina unutar molekule koje se pojavljuju na odgovarajućim vrpčama (područje funkcionalnih skupina $1300 - 3600 \text{ cm}^{-1}$) [28].

FTIR spektri čistih komponenti i realnih uzoraka snimljeni su pomoću FTIR spektrofotometra Vertex 70 s platinastim detektorom (slika 18.), s ciljem detektiranja potencijalnih interakcija između djelatne tvari i polimerne matrice u ispitivanom uzorku. Ukoliko postoje interakcije na FTIR spektru bi trebao biti vidljiv pomak apsorpcijskih vrpca specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji.



Slika 18. Fotografija FTIR spektrofotometra Vertex 70 s platinastim detektorom (Bruker, Billerica, SAD)

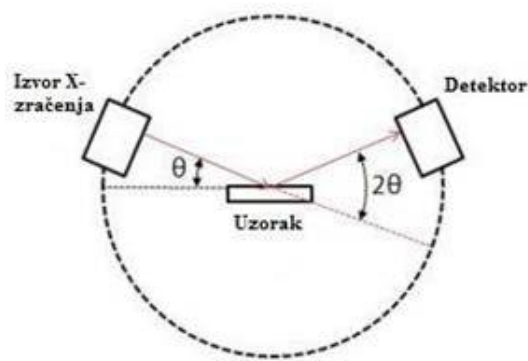
4.5.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha

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. Temelji se na upotrebi rendgenskih zraka (X-zrake) i njihovoj difrakciji. Analiza se koristi za određivanje kristalne strukture materijala, za kvantitativnu (određivanje relativnih udjela različitih faza u uzorku) i kvalitativnu (identifikacija kristalnih faza) analizu, mjerenja veličine kristala, određivanje parametara elementarne ćelije i drugo.

Rendgensko zračenje je vrsta elektromagnetskog zračenja visokih frekvencija i energija, ali s malim valnim duljinama reda veličine razmaka među atomima u kristalu. Za rendgensko zračenje uzorci kristalnog faznog sastava se ponašaju kao optička rešetka. Kada zrake vidljive svjetlosti padnu 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 te udaraju u anodu ili protukatodu pri čemu dolazi do izbijanja elektrona iz atoma anode. Povratkom elektrona u ravnotežno stanje oslobađa se višak energije u obliku rendgenskog zračenja. Tako nastaje diskontinuirani (linijski) spektar rendgenskog zračenja čija valna duljina ovisi o energiji oslobođenoj pri skoku elektrona u ravnotežno stanje. Linije rendgenskog spektra označene su prema ljuskama u koje se vraćaju elektroni (npr. elektroni koji iz L ljuske skaču u K ljusku oslobađaju K_{α} zračenja). U većini slučajeva se koristi monokromatsko rendgensko zračenje točno određene valne duljine i to K_{α} zračenje. Za uklanjanje ostalih valnih duljina koriste se metalni filtri i kristalinični monokromatori, odnosno optičke rešetke [4, 25].

Danas se analiza uzorka provodi korištenjem difraktometra pri čemu se ispitivani uzorak stavlja na nosač koji se rotira pri čemu se mijenja upadni, odnosno difrakcijski kut zračenja. Detektor koji radi na principu ionizacijske komore se također rotira pri čemu se mjeri intenzitet difrakcijskog zračenja. Detektor se kreće u krug oko uzorka, a njegov položaj je zabilježen kao 2θ i prati broj detektiranih X-zraka pri svakom koraku, odnosno kutu 2θ . Intenzitet X-zrake najčešće se bilježi kao broj po sekundi (engl. *counts per second*). Princip rada rendgenske difrakcijske analize je prikazan na slici 19. Dobiveni električki signal se pojačava i šalje na računalo, a kao rezultat se dobiva grafički prikaz – difraktogram, koji prikazuje ovisnosti intenziteta difrakcijskog zračenja o difrakcijskom kutu. Iz difraktograma je moguće iščitati koje su kristalne faze u mješavini, koliki je postotak pojedine kristalne faze u mješavini te postoji li prisutnost amorfne faze u mješavini [25].



Slika 19. Princip rada rendgenske difrakcijske analize

Rendgenska difrakcijska analiza praha čvrstih disperzija provedena je na uređaju Shimadzu XRD-6000 (slika 20.). Uređaj se sastoji od visokonaponskog generatora, široko-fokusne rendgenske cijevi s $\text{Cu-K}\alpha$ zračenjem i Ni-filtrom, okomitog goniometra visoke preciznosti, zatim grafitnog monokromatora, scintilacijskog detektora i računala sa sistemskim softverom. Identifikacija je provedena s $\text{Cu-K}\alpha$ zračenjem valne duljine $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ uz napon od 40 kV i jakosti struje 30 mA. Podaci su prikupljeni između 5° i $20^\circ 2\theta$ s korakom od $0,02^\circ$ i zadržavanjem od 0,6 s po koraku [25].



Slika 20. Fotografija uređaja za rendgensku difrakciju praha XRD-6000 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

4.5.4. Testovi prividne topljivosti

Za potencijalnu upotrebu nekog spoja često je presudno svojstvo topljivosti u otapalu koje predstavlja maksimalnu stabilnu koncentraciju pripremljene otopine. Testovi topljivosti (engl. *Saturation Solubility Tests*) provode se s ciljem određivanja količine otapala potrebne za otapanje određene tvari, odnosno testovi topljivosti provode se kako bi se odredila najveća koncentracija otopljene tvari u otapalu.

U farmaceutskoj industriji testovi topljivosti se koriste kao mogućnost određivanja najveće doze lijeka koja se može lako oralno apsorbirati, ali i za određivanje najveće koncentracije koju može sadržavati intravenozna doza lijeka.

U ovom istraživanju, provedeni su testovi topljivosti na laboratorijskoj magnetskoj miješalici Tehnica Rotamix 609 MM, prikazanoj na slici 21. Testirana je prividna topljivost djelatne tvari – lurasidon-hidroklorida u uzorcima čvrstih disperzija u odnosu na topljivost inicijalnog LRS HCl (referentni uzorak), kako bi se utvrdilo je li došlo do povećanja topljivosti djelatne tvari pripremom čvrstih disperzija. Uzorci čvrstih disperzija otopljeni su u McIlvaine puferu. McIlvaine ili citratno-fosfatni pufer je otopina limunske kiseline ($C_6H_8O_7$) i dinatrijev hidrogenfosfata (Na_2HPO_4) koja može biti pripremljena u širokom rasponu pH-vrijednosti od 2,2 do 8,0. McIlvaine pufer korišten pri provođenju testova topljivosti je pri pH 3,8.

Masa čvrste disperzije ekvivalentna masi LRS HCl od 10 mg odvagana je u čašu uz dodatak 25 mL ispitivanog medija te miješana na spomenutoj magnetskoj miješalici do uspostave ravnotežnog stanja, pri temperaturi 37 °C. Uzorkovanja su provedena nakon 24 i 48 sati. Alikvot je filtriran korištenjem membranskih filtera s promjerom pora od 0,45 µm, te je prikladno razrijeđen. Tako pripremljenim uzorcima određena je apsorbancija i izračunata koncentracija LRS HCl primjenom UV-Vis spektrofotometra (slika 24.).



Slika 21. Fotografija Magnetska miješalica
Tehnica Rotamix 609 MM

4.6. Karakterizacija raspadljivih minitabela za usta

4.6.1. Ujednačenost masa

Definirana je ciljana masa svake minitabele od 20 mg i stoga je bilo potrebno provjeriti ujednačenost mase minitabele. Ujednačenost mase testirana je vaganjem na analitičkoj vagi (slika 22.) na uzorku od 10 minitabela.



Slika 22. Fotografija analitičke vage KERN ALJ 220-4NM
(KERN, Balingen, SR Njemačka)

4.6.2. Raspadljivost minitableta

Raspadljivost minitableta 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.

Za ispitivanje raspadljivosti minitableta koristi se uređaj prikazan na slici 23., koji sadrži 6 otvorenih kiveta. U svaku kivetu se dodaje po jedna minitableta (6 minitableta ukupno) i demineralizirana voda te se istovremeno određuje njihova raspadljivost. Uzorci se održavaju na temperaturi 37 ± 2 °C, a mjerenje se provodi s 29 – 32 ciklusa u jednoj minuti.



Slika 23. Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta/minitableta ZT 322 (Erweka GmbH, Langen, SR Njemačka)

4.6.3. Sadržaj djelatne tvari u dozirnom obliku

Kako bi se moglo deklarirati da minitableta sadrži ciljanih 2 mg djelatne tvari potrebno je odrediti sadržaj djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida u raspadljivim minitabletama. Sadržaj djelatne tvari određuje se UV-Vis spektrofotometrijom na uzorku od 10 minitableta pomoću uređaja prikanom na slici 24.



Slika 24. Fotografija spektrofotometra UV-1280
(Shimadzu, Kyoto, Japan)

4.6.4. Oslobađanje djelatne tvari iz dozirnog oblika

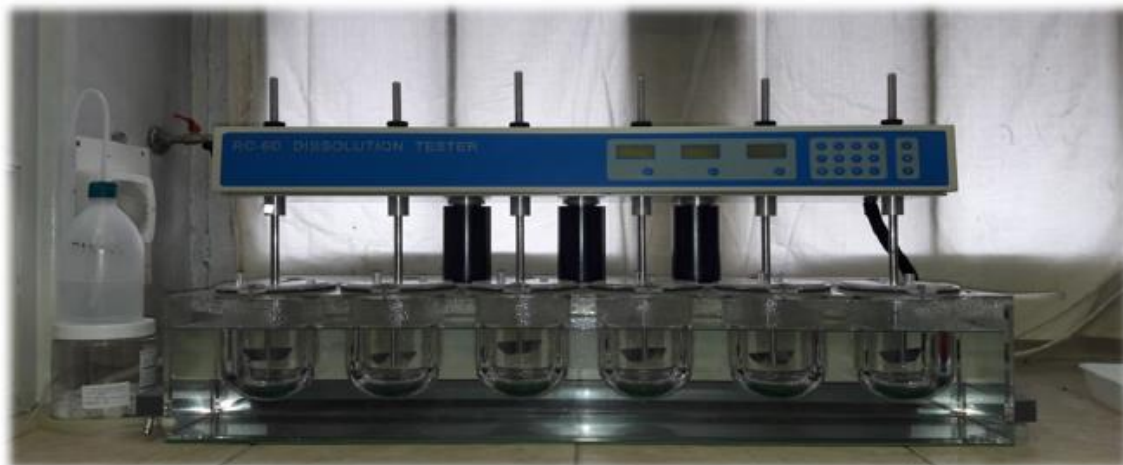
Profil oslobađanja djelatne tvari (engl. *Drug Release Profile*) prikazuje se promjenom koncentracije otopljenog lurasidon-hidroklorida s vremenom testiranja $c = f(t)$. Takvi koncentracijski profili određuju se za pripravljene minitablete koje sadrže čisti i netretirani LRS HCl, čvrstu disperziju pripravljenu liofilizacijom (LIO 50 i LIO 75) i granuliranu mješavinu istog sastava (GRAN 50 i GRAN 75).

Za veće tablete, u kojima je prisutna sva doza lijeka, testovi otapanja (engl. *Dissolution Tests*) provode se na jednoj tableti. Uzevši u obzir da se u slučaju minitableta doza lijeka raspodjeljuje u više manjih diskretnih jedinica za isporuku lijeka, odnosno da se ukupna doza lijeka sastoji od više manjih doza, jedna u svakoj pojedinoj minitableti, potreban je drugačiji pristup. Stoga, testovi otapanja minitableta provode se na onom uzorku minitableta koji odgovara ukupnoj dozi. Zbog toga je bilo potrebno prethodno odrediti broj minitableta, za pojedine pripravljene dozirne oblike (tablica 5.), koji će predstavljati jednu jedinicu tijekom ispitivanja otapanja i koji će biti ekvivalentan ukupnom ciljanom sadržaju djelatne tvari 20 mg.

Tablica 5. Broj minitableta, za pojedine pripravljene dozirne oblike koji se koriste u testovima otapanja

Pripravljene dozirni oblik	Broj minitableta
GRAN 50	11
GRAN 75	10
LIO 50	18
LIO 75	16

Testovi otapanja minitabela prate istu proceduru kao i za testiranje tradicionalnog oralnog dozirnog oblika lurasidon-hidroklorida koju propisuje Američka agencija za lijekove i hranu (engl. *Food and Drug Administration*, FDA). Dakle, testovi otapanja provode se u laboratorijskom okruženju (*in vitro*), prema metodi *USP Apparatus II Paddle*, u McIlvaine puferu (900 mL, pH = 3,8) pri temperaturi $37,0 \pm 0,5$ °C uz broj okretaja miješala s lopaticama od 50 min^{-1} na uređaju prikazanom na slici 25. Svakih 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 min uzima se uzorak alikvota od 5 mL pomoću šprice. Alikvot se filtrira korištenjem membranskih filtera s promjerom pora $0,45 \text{ }\mu\text{m}$ u malene kivete, a preostala količina alikvota se vraća u posudu. Prikupljenim uzorcima u svakom pojedinom vremenu testiranja, određena je apsorbancija i koncentracija otopljenog lurasidon-hidroklorida pomoću UV-Vis spektrofotometrije na uređaju prikazanom na slici 24. Programskim dodatkom *DDSolver* analizirani su profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz minitabela.



Slika 25. Fotografija uređaja za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)

4.6.5. Matematički opis oslobađanja djelatne tvari iz dozirnog oblika

U zadnjih nekoliko godina intenzivno se ispituje i opisuje kinetika oslobađanja djelatne tvari iz dozirnog oblika. Oslobađanje djelatne tvari može se prilagoditi ovisno o potrebama korisnika te tako postoje tablete kojima je cilj brzo oslobađanje djelatne tvari, kontinuirano oslobađanje djelatne tvari kroz duži vremenski period ili oslobađanje djelatne tvari s odgodom. Matematičko modeliranje oslobađanja djelatne tvari jest predmet mnogih znanstvenih istraživanja te nalazi primjenu u različitim područjima poput genetike, medicine, psihologije, biologije, ali i inženjerstva i tehnologije [30, 31]. Takvo modeliranje omogućuje:

1. predviđanje stvarnog koncentracijskog profila $c = f(t)$ (ovisnosti koncentracije otopljene djelatne tvari s vremenom) za odabrane uvjete,
2. kvantificiranje kinetike oslobađanja djelatne tvari iz dozirnog oblika,
3. utvrđivanje dominirajućeg mehanizma oslobađanja djelatne tvari iz testiranog dozirnog oblika,
4. kvantificiranje utjecaja svojstava ulaznih struja materijala i procesnih varijabli na profil oslobađanja djelatne tvari,
5. optimiranje i kontrolu oslobađanja djelatne tvari.

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

„Ocem“ matematičkog modeliranja dostave lijeka smatra se profesor T. Higuchi koji je 1961. godine objavio rad omogućivši jednostavan opis oslobađanja djelatne tvari iz farmaceutskih dozirnih oblika kinetičkim modelom. Od tada, predloženi su brojni modeli za matematički opis oslobađanja djelatne tvari. Kao i u svakom modeliranju i ovdje razlikujemo empirijske, poluempirijske i mehanističke matematičke modele. Empirijski i poluempirijski matematički modeli su isključivo deskriptivni (opisni) modeli koji nisu temeljeni na fizikalnim, kemijskim i/ili biološkim pojavama. Zbog toga je vrlo ograničen ili nemoguć uvid u mehanizme oslobađanja djelatne tvari iz dozirnog oblika. Poluempirijski modeli mogu u određenim situacijama biti realistični te mogu pod određenim uvjetima ukazati na sadržani mehanizam oslobađanja djelatne tvari. Nasuprot tome, mehanistički matematički modeli temelje se na stvarnim pojavama/mehanizmima koji upravljaju procesom, odnosno stvarnoj fizičkoj slici

procesa. Temeljem tih modela mogu se objasniti mehanizmi oslobađanja djelatne tvari poput difuzije, otapanja, erozije, bubrenja i/ili degradacije [32].

U tablici 6. prikazani su najčešće korišteni matematički modeli za predviđanje količine oslobođene djelatne tvari, M iz dozirnog oblika lijeka s vremenom, t . Matematički modeli su opisani funkcijskom ovisnosti $M = f(t)$ [33, 34].

Tablica 6. Prikaz najčešće korištenih matematičkih modela u opisu oslobađanja djelatne tvari

Naziv modela	Matematički zapis modela	Parametri modela	Vrsta modela
Model nultog reda	$M_t = M_0 + K_0 t$	$K_0, \% \text{ min}^{-1}$	empirijski
Model prvog reda	$\ln M_t = \ln M_0 + K_1 t$	$K_1, \% \text{ min}^{-1}$	empirijski
Higuchi model	$M_t = M_0 + K_H t^{1/2}$	$K_H, \% \text{ min}^{-0,5}$	empirijski
Weibull model	$M_t/M_\infty = 1 - \exp\left[\frac{-(t^\beta)}{\alpha}\right]$	$\alpha, -$ $\beta, -$	empirijski
Korsmeyer-Peppas model	$M_t/M_\infty = M_0/M_\infty + K_{KP} t^n$	$K_{KP}, \% \text{ min}^{-n}$ $n, -$	poluempirijski
Peppas-Sahlin model	$M_t/M_\infty = K_1 t^m + K_2 t^{2m}$	$K_1, \% \text{ min}^{-m}$ $K_2, \% \text{ min}^{-2m}$ $m, -$	poluempirijski

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

Higuchijev model je prvi matematički model koji opisuje oslobađanje djelatne tvari procesom difuzije koja prati Fickov zakon. Weibullov model, iako je koristan prilikom uspoređivanja profila oslobađanja djelatne tvari iz matrice tablete, često je izložen kritikama jer

je empirijski model koji se ne temelji na kinetičkim osnovama, odnosno nedostaju mu kinetički parametri te ima ograničenu upotrebu prilikom uspostavljanja *in vivo/in vitro* odnosa.

Korsmeyer-Peppas model se koristi kada mehanizam oslobađanja djelatne tvari nije u potpunosti poznat ili je oslobađanje djelatne tvari određeno s više od jednog mehanizma. Tako iznos eksponenta n iz jednadžbe koja opisuje Korsmeyer-Peppas model, može ukazati koji je mehanizam presudan pri oslobađanju djelatne tvari iz dozirnog oblika. Kod Peppas-Sahlina modela javlja se sličan primjer, gdje je kinetika oslobađanja djelatne tvari posljedica dva mehanizma: difuzijskog i relaksacijskog [30, 31, 33].

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

- inicijalni početni uvjet – koncentracija oslobođene tvari u vremenu nula jednaka je nuli
- odabir mehanističkog kinetičkog modela koji daje mogućnost opisa mehanizma oslobađanja djelatne tvari budući da parametri takvog modela imaju fizikalni, kemijski i/ili biološki smisao
- prilagođena vrijednost srednjeg kvadratnog odstupanja, R_p^2 koja se računa prema izrazu (1):

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

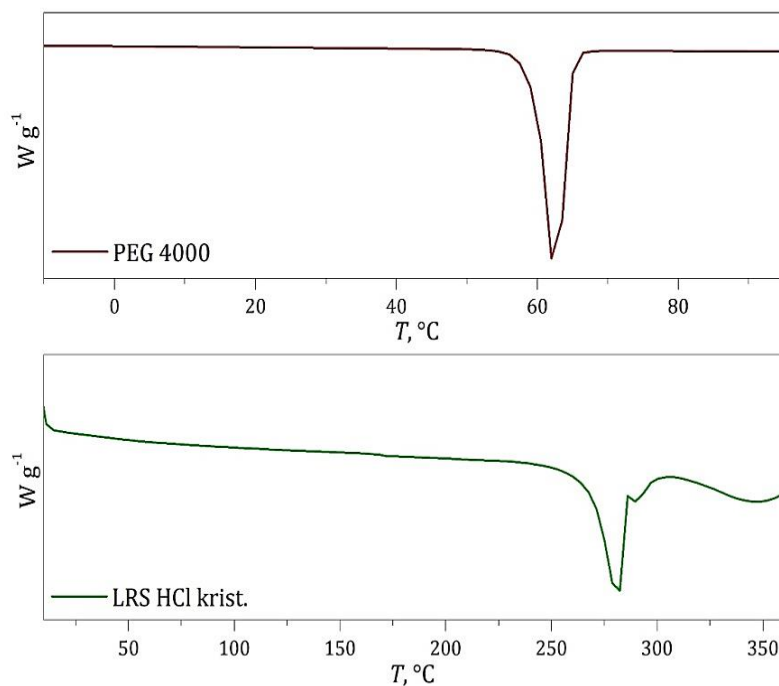
gdje je n broj eksperimentalnih podataka, a p broj parametara modela [33].

5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Karakterizacija čvrstih disperzija

5.1.1. Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza

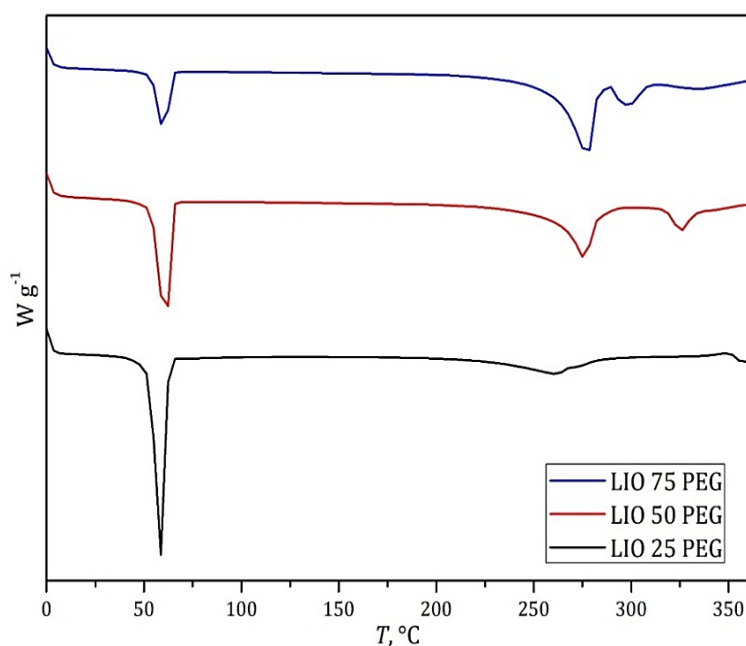
Na slici 26. prikazani su DSC termogrami čistih komponenti (djelatne tvari i polimera), a slika 27. prikazuje DSC termograme uzoraka liofilizata (LIO 25, LIO 50 i LIO 75).



Slika 26. DSC termogram čistih komponenti – djelatne tvari i polimera

Na DSC termogramu netretiranog, kristalnog lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) prikazanom na slici 26., vidljivi su višestruki endotermni prijelazi taljenja u temperaturnom području od 250 °C do 300 °C s izraženim minimumima pri 282 °C i 289 °C koji odgovaraju taljenju djelatne tvari. Širok endotermni prijelaz iznad 300 °C posljedica je toplinske degradacije ispitivanog uzorka.

Iz DSC termograma poli(etilen-glikola) (PEG), prikazanom na slici 26., uočava se endotermni prijelaz u području temperatura od ~55 do ~65 °C koji odgovara taljenju polimera.



Slika 27. DSC termogrami čvrstih disperzija dobivenih liofilizacijom

U svim pripremljenim čvrstim disperzijama postupkom liofilizacije uočavaju se prijelazi taljenja, svojstveni kristalnim tvarima, što se vidi iz dobivenih DSC termograma na slici 27. U slučaju da su čestice djelatne tvari prešle iz kristalnog oblika u amorfni oblik postupkom liofilizacije, izostanak karakterističnih pikova taljenja LRS HCl bi bio vidljiv na DSC termogramima.

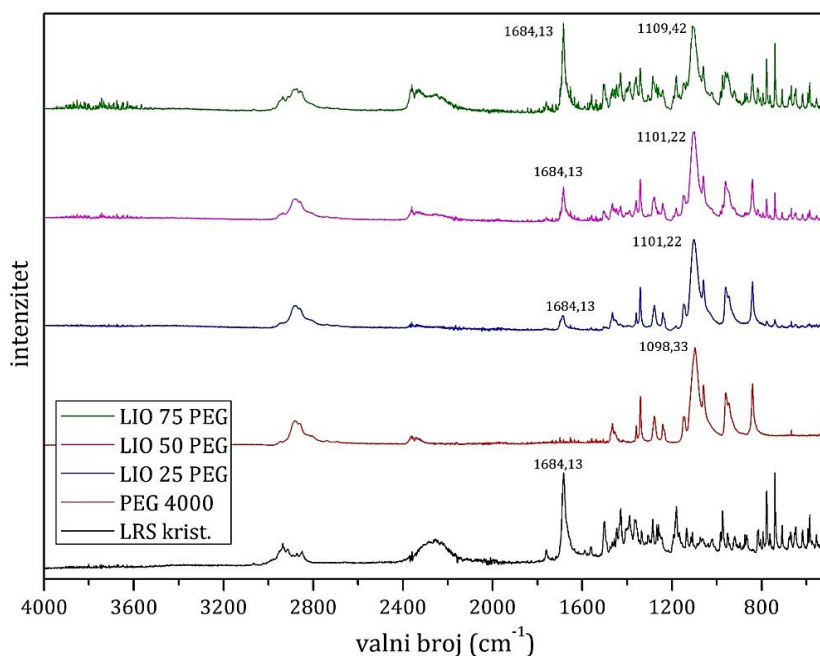
U uzorku LIO 25 PEG koji sadrži najveći udio djelatne tvari, uočen je maleni pomak tališta LRS HCl prema nižim vrijednostima temperature. Taljenje djelatne tvari na nižoj temperaturi može biti posljedica otapanja djelatne tvari u polimeru za vrijeme provedbe mjerenja i/ili indikacija potencijalnih interakcija dviju komponenti.

5.1.2. Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR i XRPD analiza

5.1.2.1. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija

Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija korištena je s ciljem detektiranja potencijalnih interakcija između djelatne tvari i polimera. U tom slučaju bit će vidljiv pomak apsorpcijskih vrpca karakterističnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji.

Rezultati Fourier-transformirane infracrvene spektroskopije kristalnog lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) i poli(etilen-glikola) (PEG) te liofilizata s udjelom djelatne tvari 25, 50, 75 % (LIO 25, LIO 50 i LIO 75) prikazani su na slici 28.



Slika 28. FTIR spektri djelatne tvari, polimera i čvrstih disperzija dobivenih liofilizacijom

Na FTIR spektru ishodnog, kristalnog LRS HCl uočavaju se karakteristične apsorpcijske vrpce na $1684,13 \text{ cm}^{-1}$ koje odgovaraju rastezanju C=O veze i $2256,92 \text{ cm}^{-1}$ karakteristične za N-H rastezanje. Karakteristične apsorpcijske vrpce koje odgovaraju C=C rastezanju u aromatskom prstenu uočavaju se na $1502,37$ i $1563,30 \text{ cm}^{-1}$. U slučaju polimera poli(etilen-glikola) karakteristična apsorpcijska vrca detektirana je na $1098,33 \text{ cm}^{-1}$ i odgovara C-O-C rastezanju.

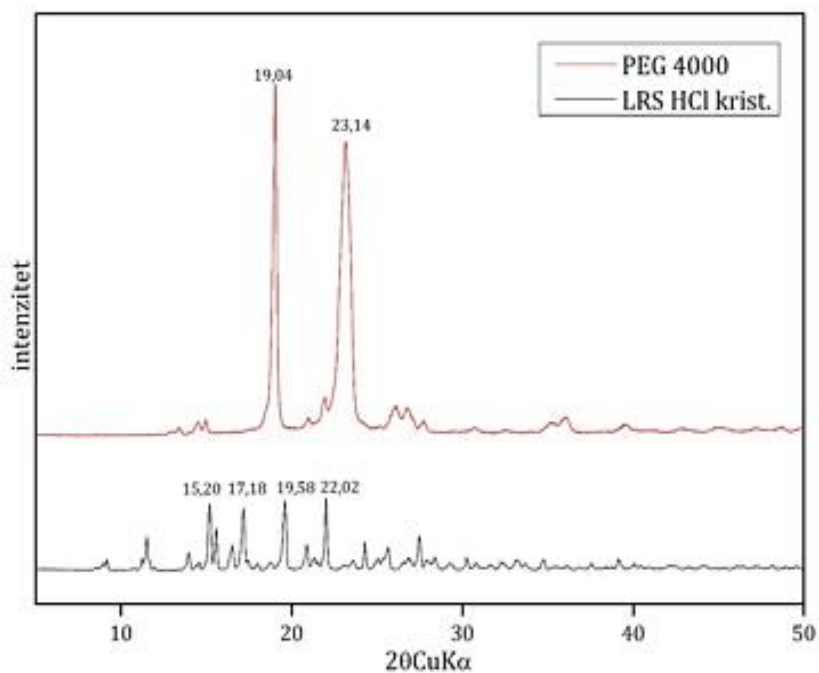
Potencijalno moguće interakcije su interakcije između karbonilne skupine (C=O) u molekuli lurasidon-hidroklorida i hidroksilne skupine (OH) polimera. Pomaci apsorpcijskih maksimuma nisu uočeni, budući da se u svim liofiliziranim uzorcima vibracije istezanja karbonilne veze uočavaju pri $1684,13\text{ cm}^{-1}$, kao i u ishodnom, čistom LRS HCl. Intenzitet navedenog maksimuma smanjuje se porastom udjela polimera u pripremljenim uzorcima.

Usporedbom spektara čistih komponenti i uzoraka čvrstih disperzija dobivenih liofilizacijom, ne uočava se pomak apsorpcijskih maksimuma koji bi mogli potencijalno ukazati na prisutnost interakcija između djelatne tvari i polimerne matrice (npr. vezivanje vodikovom vezom). Spomenuti pomaci nisu detektirani te time interakcije nisu dokazane.

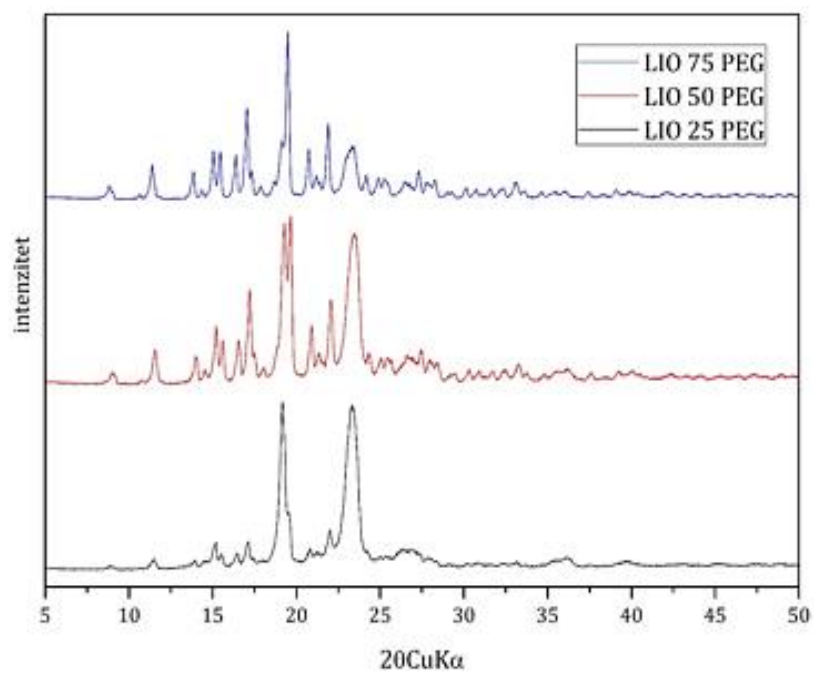
5.1.2.2. Rendgenska difrakcijska analiza

Rendgenskom difrakcijskom analizom praha utvrđen je fazni sastav čistih komponenti i pripremljenih čvrstih disperzija. Rezultati rendgenske difrakcijske analize polimera i čistog LRS HCl prikazani su na slici 29. Iz difraktograma ishodnog i netretiranog LRS HCl prikazanom na slici 29., uočavaju se oštri difrakcijski maksimumi pri vrijednostima kuta difrakcije 2θ od $15,20^\circ$, $17,18^\circ$, $19,58^\circ$ i $22,02^\circ$ koji jasno ukazuju na kristalni fazni sastav.

Difraktogramom PEG-a koji je prikazan slikom 29., utvrđena je njegova kristalna struktura. Vidljivi su oštri difrakcijski maksimumi pri vrijednostima kuta difrakcije 2θ od $19,04^\circ$ i $23,14^\circ$. Na slici 30. prikazani su difraktogrami uzoraka čvrstih disperzija dobivenih sušenjem smrzanjem (liofilizacijom). Svi navedeni maksimumi detektirani su i u uzorcima čvrstih disperzija pripremljenih postupkom liofilizacije. Sukladno tome, zaključuje se da sušenjem smrzanjem nije došlo do promjene faznog sastava pripremljenih uzoraka.



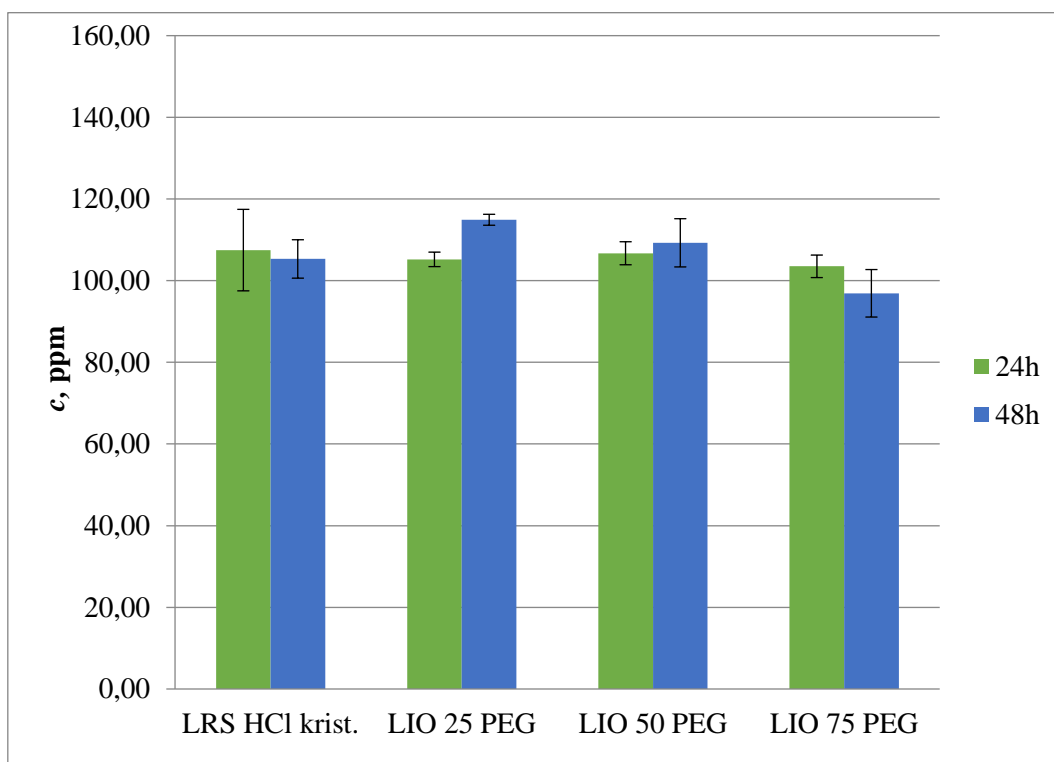
Slika 29. Difraktogram čistih komponenti – djelatne tvari i polimera



Slika 30. Difraktogram uzoraka čvrstih disperzija dobivenih liofilizacijom

5.1.3. Podatci prividne topljivosti

Prividna topljivost čistog lurasidon-hidroklorida (LRS HCl krist.), te lurasidon-hidroklorida u čvrstim disperzijama s poli(etilen-glikolom) nakon 24 i 48 sati prikazana je usporednim prikazom na slici 31.



Slika 31. Usporedni prikaz prividne topljivosti djelatne tvari; inicijalni uzorak/netretirana komponenta vs. liofilizati

Prikazani rezultati su srednja vrijednosti triju mjerenja, a odstupanje podataka od srednje vrijednosti prikazano je *error bar*-ovima preko standardne devijacije. Vidljivo je da nema bitnih razlika u detektiranim koncentracijama LRS HCl nakon 24 i 48 sati, stoga se zaključuje da su 24 sata dovoljna za uspostavu ravnotežnog stanja.

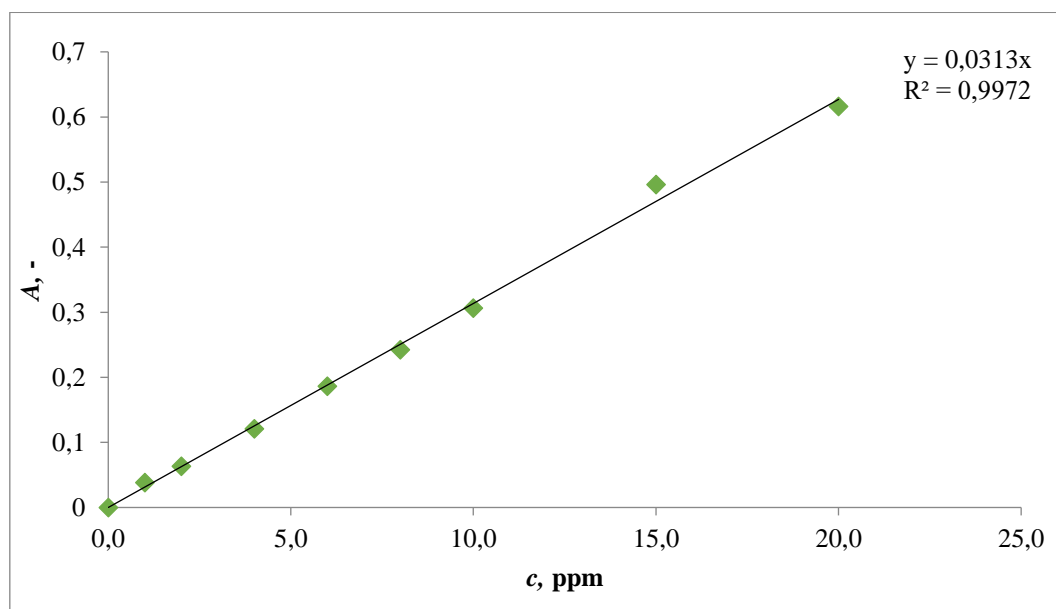
Testovi topljivosti ukazuju da nije došlo do povećanja prividne topljivosti LRS HCl u čvrstim disperzijama u odnosu na čisti LRS HCl, odnosno djelatna tvar se u prisustvu PEG-a ne nalazi u prezasićenom stanju.

Očekuje se da će *in vitro* testovi otapanja, koja se provode na konačnom dozirnom obliku, ukazati na opravdanost pripreve čvrstih disperzija i njihov puni potencijal u formulaciji raspadljivih minitableta.

Tablica 7. Prikaz apsorbancija i koncentracija liofilizata u tri mjerenja

Uzorak	A, -	c, ppm	cstvarna, ppm
SP (pufer)	-		
LIO 25 PEG 1	0,361	11,53	115,34
LIO 25 PEG 2	0,354	11,31	113,10
LIO 25 PEG 3	0,364	11,63	116,29
LIO 50 PEG 1	0,366	11,69	116,93
LIO 50 PEG 2	0,321	10,26	102,56
LIO 50 PEG 3	0,339	10,83	108,31
LIO 75 PEG 1	0,292	9,33	93,29
LIO 75 PEG 2	0,329	10,51	105,11
LIO 75 PEG 3	0,289	9,23	92,33

Umjerni pravac (slika 32.) dobiven je snimanjem apsorbancije na UV-Vis spektrofotometru na pripremljenih 9 poznatih koncentracija djelatne tvari LRS HCl miješanjem s McIlvaine puferom (tablica 8.).



Slika 32. Umjerni pravac

Tablica 8. Podatci potrebni za crtanje umjernog pravca

c, ppm	A, -	A_{kor}, -
0,0	0,019	0
1,0	0,057	0,038
2,0	0,082	0,063
4,0	0,140	0,121
6,0	0,205	0,186
8,0	0,261	0,242
10,0	0,325	0,306
15,0	0,515	0,496
20,0	0,635	0,616

5.2. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta

5.2.1. Ujednačenost masa minitableta

Ujednačenost masa ispitana je na uzorku od 10 minitableta. U tablici 9. prikazane su vrijednosti masa svake pojedine minitablete, srednje vrijednosti masa te standardne devijacije s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti mase. Ovim ispitivanjima, detektirana je veća masa minitableta u slučaju granuliranih uzoraka te izraženija neujednačenost masa u slučaju liofiliziranih uzoraka. Granulirani uzorci zbog svojstva uniformnije raspodjele veličina čestica u čitavom volumenu mješavine za tabletiranje te bolje tecivosti bolje i ravnomjernije pune matricu tabletirke.

Tablica 9. Rezultati ujednačenosti masa na uzorku od 10 minitableta za GRAN 50, LIO 50, GRAN 75 i LIO 75

Uzorak	<i>m</i> , mg	Uzorak	<i>m</i> , mg	Uzorak	<i>m</i> , mg	Uzorak	<i>m</i> , mg
GRAN 50	17,8	GRAN 75	20,6	LIO 50	13,8	LIO 75	16,7
	16,8		20,2		13,4		17,8
	17,8		20,4		10,9		17,5
	18,5		20,5		13,6		17,1
	17,6		18,8		15,9		17,2
	17,3		20,2		13,1		15,9
	18,2		20,6		13,2		16,8
	19,1		21,1		13,5		17,3
	18,8		21,2		11,8		16,9
	18,0		20,6		13,2		17,4
Prosjek	18,0	Prosjek	20,4	Prosjek	13,2	Prosjek	17,1
<i>s</i>	0,69	<i>s</i>	0,66	<i>s</i>	1,30	<i>s</i>	0,53

5.2.2. Testovi raspadljivosti

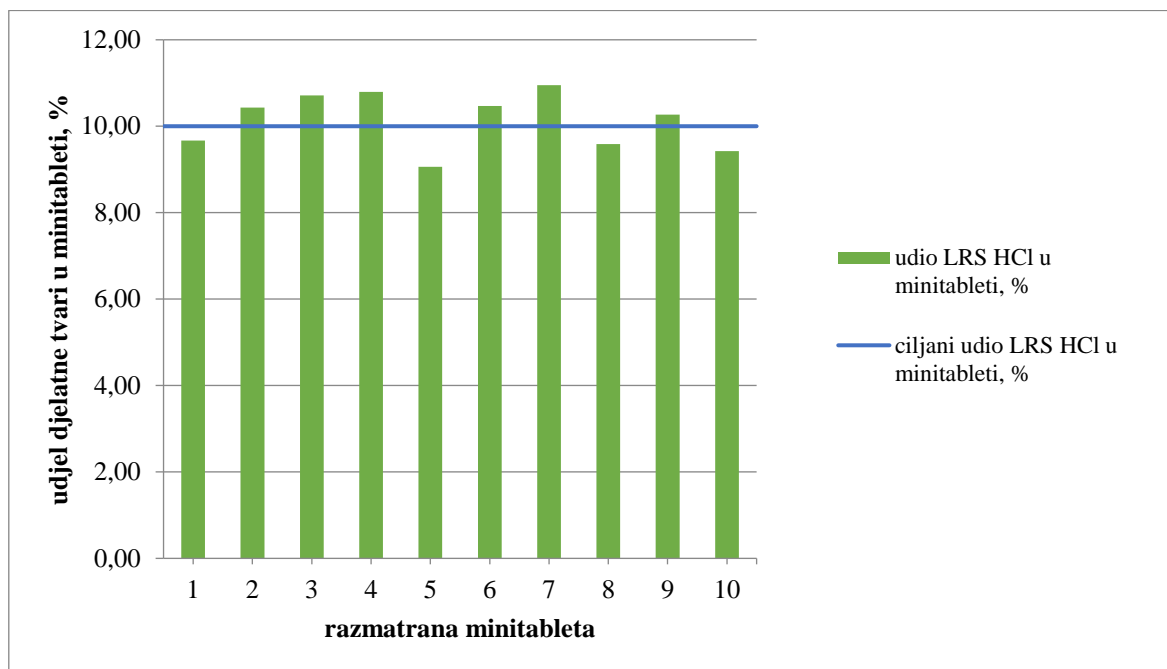
Testovi raspadljivosti provedeni su kako bi se detektiralo vrijeme potrebno za potpuno raspadanje pripremljenih minitableta. U tablici 10. prikazani su rezultati testova raspadljivosti. Budući da je vrijeme raspadljivosti za sve testirane uzorke manje od 3 minute, može se zaključiti da sve pripravljene minitablete odgovaraju definiciji raspadljivih tableta za usta sukladno smjernicama Europske farmakopeje. Dodatno, primjećuje se izrazito brzo raspadanje minitableta za sve uzorke, znatno brže no li je to bio slučaj kod raspadljivih tableta promjera 8 mm. Tablete lurasidon-hidroklorida promjera 8 mm istih sastava i pripravljenih istim postupcima raspadaju se u vremenima 23 – 86 s.

Tablica 10. Rezultati testova raspadljivosti

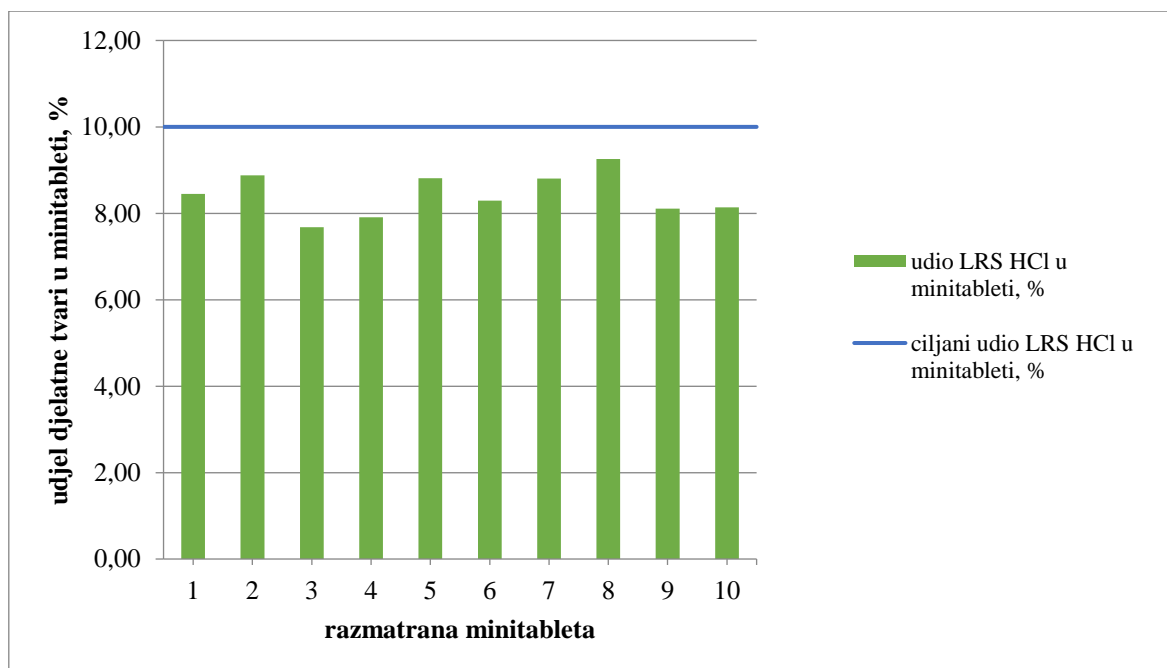
Uzorak	<i>t</i> , s
GRAN 50	5 – 10
LIO 50	4 – 8
GRAN 75	5 – 10
LIO 75	3 – 7

5.2.3. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u minitabledama

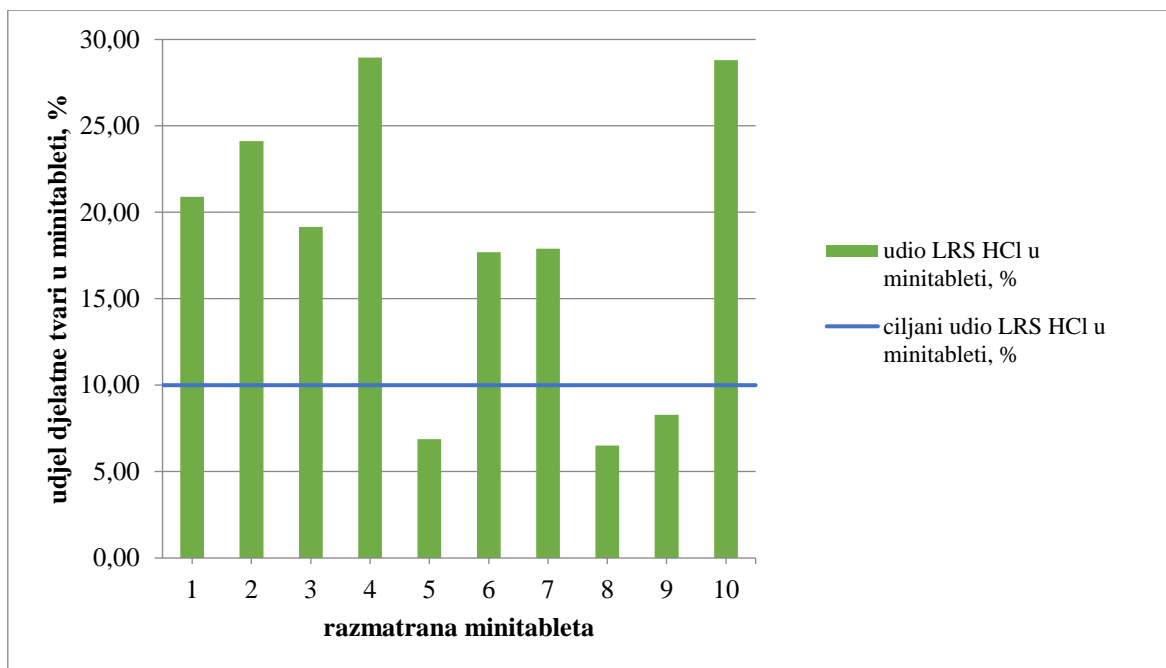
Sadržaj lurasidon-hidroklorida ispitan je na uzorku od 10 minitableda za uzorke GRAN 50, LIO 50, GRAN 75 i LIO 75, a dobiveni rezultati prikazani su na slikama 33. – 36.



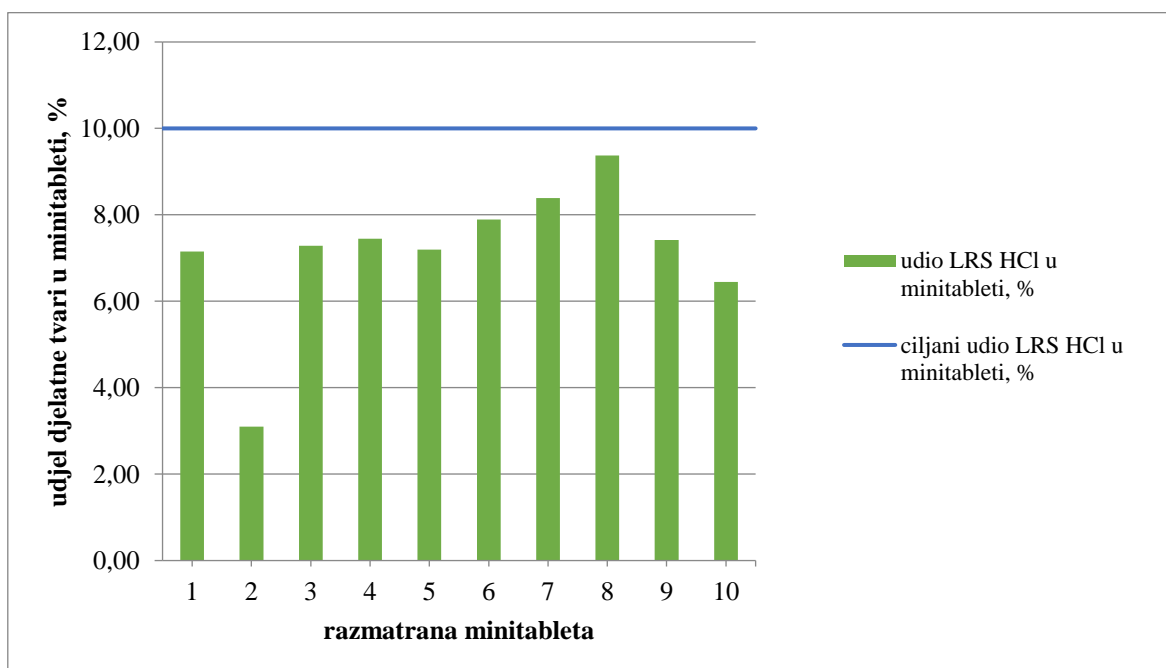
Slika 33. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u minitableda GRAN 50 PEG



Slika 34. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u minitableda LIO 50 PEG



Slika 35. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u minitableti GRAN 75 PEG



Slika 36. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u minitableti LIO 75 PEG

U tablici 11. prikazane su prosječne vrijednosti sadržaja lurasidon-hidroklorida u pojedinim uzorcima minitableta.

Tablica 11. Prosječne vrijednosti sadržaja LRS HCl u pojedinim uzorcima

Uzorak	Prosječni sadržaj LRS HCl, %
GRAN 50	10,14
LIO 50	8,43
GRAN 75	17,92
LIO 75	7,17

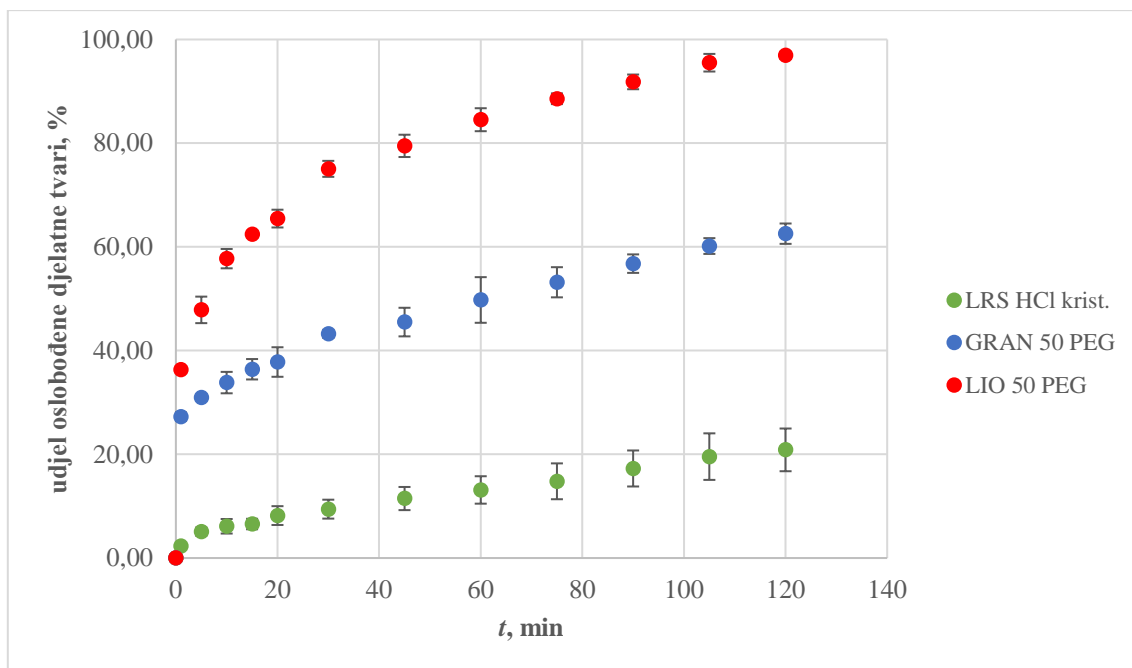
UV-Vis spektrofotometrijom određen je sadržaj lurasidon-hidroklorida u svakom uzorku minitableta. Ciljani udio djelatne tvari je 10 % od ukupne mase tablete (20 mg). Dobiveni rezultati zadovoljavajući su za uzorak GRAN 50, dok se kod ostalih uzoraka, kod većine minitableta, javljaju veća odstupanja (najveća za uzorak GRAN 75).

5.2.4. Oslobađanje lurasidon-hidroklorida iz minitableta

In vitro testovima otapanja utvrđeni su profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz minitableta GRAN 50, LIO 50, GRAN 75, LIO 75 i LRS HCl krist. Profili oslobađanja prikazani su na slikama 37. i 38.

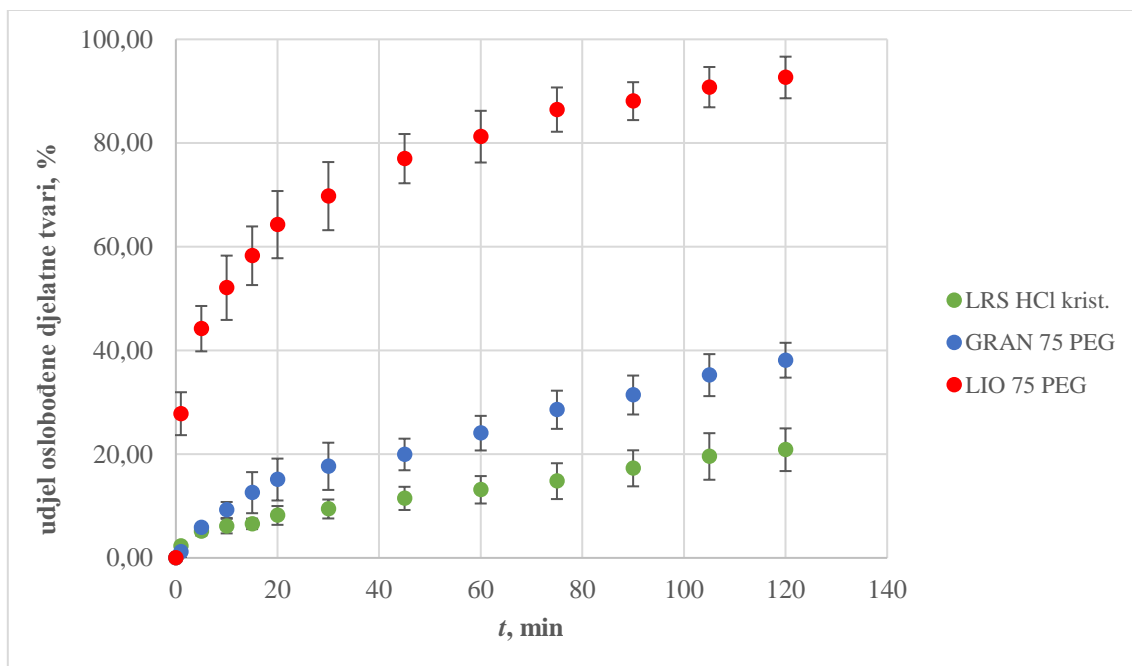
Na temelju grafičkih prikaza može se zaključiti kako se potvrđuje hipoteza istraživanja. Tablete koje sadrže čvrstu disperziju odnosno granuliranu mješavinu pokazuju svojstva boljeg otapanja djelatne tvari, LRS HCl u odnosu na one mješavine koje sadrže samo čistu kristalnu djelatnu tvar, bez polimerne matrice (LRS HCl krist.). Kako je i očekivano, priprava čvrstih mješavina granuliranjem i disperzija liofilizacijom dovodi do povećanja topljivosti djelatne tvari te bržeg oslobađanja LRS HCl.

Slika 37. prikazuje profile oslobađanja za LRS HCl, GRAN 50 i LIO 50. Iz navedenog grafičkog prikaza uočavamo kako je najbolja topljivost minitableta pripremljenih liofilizacijom. U sustavu LIO 50 dolazi do boljeg otapanja djelatne tvari nego u sustavu GRAN 50. Za usporedbu, uzmimo vrijeme od 60 min gdje je otopljeno više od 80 % LIO 50, a GRAN 50 oko 50 %. U konačnici, u vremenu od 120 min, otopljen je gotovo čitav sustav LIO 50, a GRAN 50 postiže vrijednost od oko 60 %.



Slika 37. Usporedni prikaz profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida za minitablete GRAN 50, LIO 50 i LRS HCl krist.

Slika 38. prikazuje profile oslobađanja LIO 75, GRAN 75 i LRS HCl. Iz grafičkog prikaza evidentira se najbolja topljivost liofilizata. Za usporedbu, u vremenu od 60 min oslobodi se 80 % LIO 75, a samo 25 % GRAN 75. U konačnici, oslobođena je gotovo čitava djelatna tvar iz sustava LIO 75, dok je iz sustava GRAN 75 skoro 40 %.



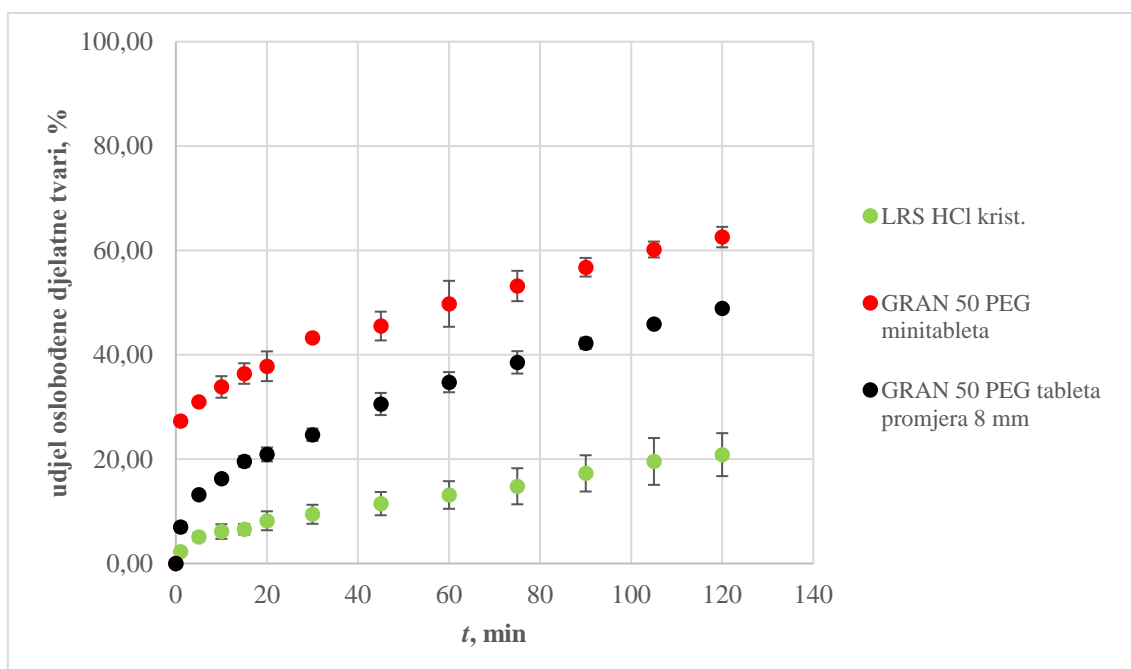
Slika 38. Usporedni prikaz profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida za minitablete GRAN 75, LIO 75 i LRS HCl krist.

Oba grafička prikaza profila oslobađanja ukazuju na bolju topljivost djelatne tvari pripremljenih disperzija liofilizacijom i granuliranjem u odnosu na kristalni LRS HCl.

Kada usporedimo oba sustava uočeno je kako je otopljeno više djelatne tvari u sustavu LIO 50 naspram LIO 75 (slike 37. i 38.). Jednako ponašanje uočeno je i kod minitabela pripremljenih granuliranjem, odnosno u sustavu GRAN 50 otopljeno je više LRS HCl u odnosu na GRAN 75. Opisano ponašanje je posljedica sastava LIO 50 i GRAN 50. Ovi uzorci sadrže više hidrofilne polimerne matrice kojom se nastoji povećati topljivost djelatne tvari u odnosu na LIO 75 i GRAN 75, zato se i očekuje kako će biti veća količina oslobođene djelatne tvari za uzorke LIO 50 i GRAN 50.

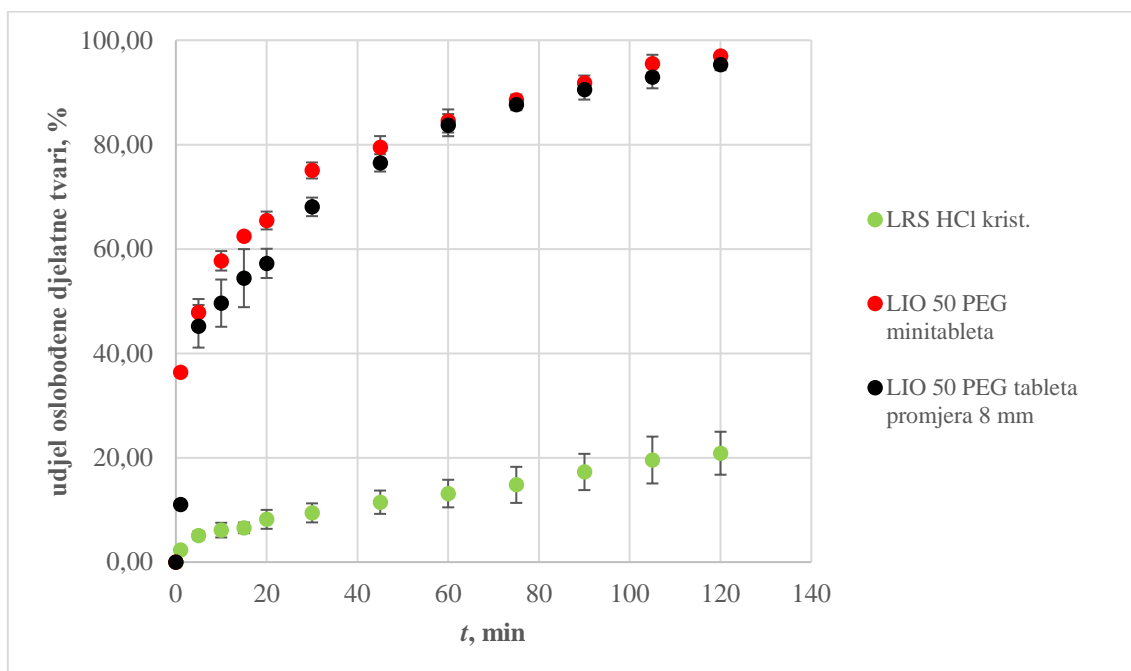
Dodatno, na slikama 39. i 40. prikazana je usporedba profila oslobađanja djelatne tvari, kristalnog lurasidon-hidroklorida, minitabela GRAN 50 i tableta promjera 8 mm GRAN 50 te minitabela LIO 50 i tableta promjera 8 mm LIO 50.

Na slici 39. vidljivo je kako je u svakom vremenu uzorkovanja veći udio oslobođene djelatne tvari u minitabelama, nego u pripremljenim tabletama istog sastava promjera 8 mm za sustave GRAN 50. Nakon 120 min udjel oslobođene djelatne tvari u minitabelama iznosi preko 60 %, dok je u istom vremenu udio oslobođene djelatne tvari u tableti promjera 8 mm oko 50 %.



Slika 39. Usporedni prikaz profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida za minitabele GRAN 50, tablete promjera 8 mm GRAN 50 i LRS HCl krist.

Na slici 40. može se također uočiti bolje oslobađanje djelatne tvari u pripravljenim minitabledama u odnosu na tablete istog sastava promjera 8 mm za sustave LIO 50. Najveća razlika je vidljiva pri malom vremenu uzorkovanja, a nakon 120 min u minitabledama LIO 50 udio oslobođene djelatne tvari je oko 97 %, dok je udio oslobođene djelatne tvari u tableti promjera 8 mm u istom vremenu oko 95 %.



Slika 40. Usporedni prikaz profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida za minitableda LIO 50, tablete promjera 8 mm LIO 50 i LRS HCl krist.

Iz grafičari prikaza 39. i 40. vidljivo je kako pripravljene minitableda pokazuju povećanu topljivost i brže oslobađanje djelatne tvari u odnosu na raspadljive tablete promjera 8 mm. Takvi, ponešto drugačiji, farmaceutski pripravci pokazali bi se u tom slučaju kao bolje terapijsko rješenje u liječenju psihičkih poremećaja zbog poboljšane apsorpcije djelatne tvari u organizmu te posljedično povećane bioraspoloživosti lijeka i bržeg farmakoterapijskog djelovanja lijeka.

Razlozi ovakve povećane topljivosti i bržeg oslobađanja lurasidon-hidroklorida u slučaju minitableda daju se naslutiti, za sada su nepoznati i nastojat će se otkriti budućim istraživanjima. Prepostavka je da izrazito brzo raspadanje minitableda (prikazano u tablici 10.), znatno brže no li za tablete promjera 8 mm istih sastava i načina pripreve, pogoduje bržem oslobađanju lurasidon-hidroklorida iz minimatrica lijeka. U uvjetima izrazito brzog raspadanja minitableda, aktivni sastojci lijeka brže se oslobađaju i, očekuje se, brže dospijevaju u sistemsku cirkulaciju čovjeka gdje su dostupni za djelovanje.

Isto tako, vjeruje se, da je sam proces oslobađanja djelatne tvari iz manje jedinice za dostavu lijeka brži no li u uvjetima većih jedinica za isporuku lijeka i da sama veličina matrice lijeka direktno utječe na mehanizam prijenosa tvari. Takvo promišljanje je u skladu s prednostima minitableta koje su detaljno opisane u mnogim znanstvenim izvorima. Detaljna i pomna analiza mehanizma i kinetike mehanizama oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz minitableta svakako može znanstveno pojasniti ovakav trend.

5.2.5. Matematički opis oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz minitableta

Svaki kinetički model opisuje količinu otopljene djelatne tvari, M , s vremenom, t , tj. dobiva se funkcijska ovisnost $M = f(t)$. Odnosno, opisuje se profil oslobađanja kao i brzina oslobađanja djelatne tvari iz testiranog dozirnog oblika. Određivanjem udjela otopljene djelatne tvari spektrofotometrijskom metodom, dobivene su koncentracije oslobođene djelatne tvari u ovisnosti o vremenu.

Na dobivenim eksperimentalnim podacima (slike 37. i 38.) za uzorke minitableta LRS HCl netretirani, GRAN 50, GRAN 75, LIO 50 i LIO 75 testirana je primjenjivost mnogih kinetičkih modela za opis profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz minitableta. Štoviše, testirani su svi modeli dostupni u programskom dodatku *DDSolver*. Prilikom analize rezultata uzeta je u obzir prilagođena vrijednost srednjeg kvadratnog odstupanja, R_p^2 i mogućnost da se promjena koncentracije opiše mehanističkim modelom. Podsjetimo, empirijski modeli temelje se na različitim pretpostavkama te niti jedan od njih ne uzima u obzir fenomene/mehanizme kojima se oslobađa djelatna tvar iz farmaceutskog dozirnog oblika. Stoga, prednost dobivaju mehanistički modeli za usporedbu različitih formulacija i donošenje pretpostavki o mehanizmima oslobađanja djelatne tvari iz raspadljivih minitableta [35].

U tablicama 12. – 14. prikazuju se parametri samo onih modela koji najbolje opisuju oslobađanje djelatne tvari odnosno modela kod kojih je odstupanje od eksperimentalnih podataka najmanje.

Tablica 12. Parametri Korsmeyer-Peppasova modela za ispitivane uzorke

Uzorak	Parametri modela		
	$K_{KP}, \% \text{ min}^{-n}$	$n, -$	$R_p^2, -$
LRS HCl, krist.	2,21	0,45	0,9775
GRAN 50	23,79	0,18	0,9684
GRAN 75	1,64	0,68	0,9668
LIO 50	35,42	0,21	0,9985
LIO 75	29,11	0,25	0,9953

Tablica 13. Parametri Peppas-Sahlinova modela za ispitivane uzorke

Uzorak	Parametri modela			
	$K_1, \% \text{ min}^{-m}$	$K_2, \% \text{ min}^{-2m}$	$m, -$	$R_p^2, -$
LRS HCl, krist.	1,78	0,07	0,45	0,9896
GRAN 50	18,98	-0,62	0,27	0,9563
GRAN 75	2,81	0,18	0,45	0,9931
LIO 50	28,71	-1,45	0,30	0,9655
LIO 75	27,02	-1,36	0,31	0,9879

Tablica 14. Parametri Weibullova modela za ispitivane uzorke

Uzorak	Parametri modela		
	$\alpha, -$	$\beta, -$	$R_p^2, -$
LRS HCl, krist.	54,14	0,53	0,9763
GRAN 50	3,86	0,25	0,9595
GRAN 75	63,31	0,72	0,9823
LIO 50	2,87	0,43	0,9797
LIO 75	3,46	0,44	0,9947

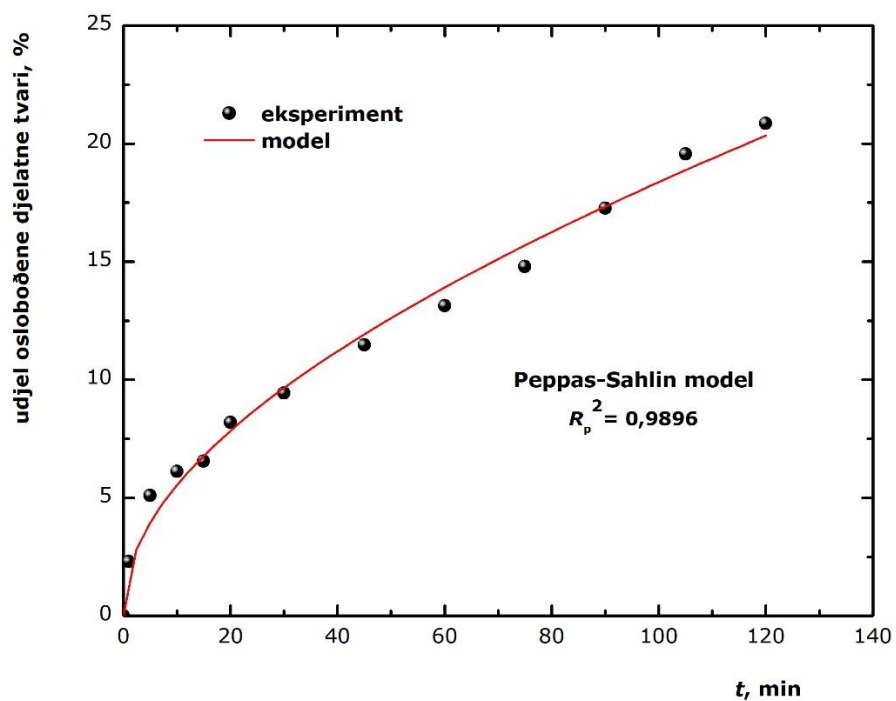
U tablicama 12. – 14. prikazane su R_p^2 vrijednosti za modele koji su pokazali najbolje podudaranje s eksperimentalnim podacima, a R_p^2 vrijednosti su izračunate pomoću izraza (1). Vrijednosti R_p^2 pokazuju kako Korsmeyer-Peppas model najbolje opisuje proces oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz uzoraka GRAN 50, LIO 50 i LIO 75, dok je za uzorke LRS HCl netretirani i GRAN 75 to Peppas-Sahlinov model. Moguće je kako oslobađanju djelatne tvari doprinose procesi difuzije i relaksacije, odnosno erozije. Ovakav zaključak ide u prilog teorijskom objašnjenju kako kod hidrofilne matrice lijeka prevladava bimodalno oslobađanje, koje kombinira procese difuzije i erozije [35].

Od matematičkih modela koji najbolje opisuju oslobađanje lurasidon-hidroklorida, Weibullovo model je empirijski, dok su Korsmeyer-Peppas i Peppas-Sahlin poluempirijski modeli. U Weibull modelu parametar α označava parametar skale koji opisuje vremensku ovisnost oslobađanja djelatne tvari, a parametar β opisuje oblik krivulje koja prikazuje oslobađanje djelatne tvari u ovisnosti od vremena. S obzirom kako Weibullovi parametri nemaju fizičko značenje oni ne mogu dati uvid u potencijalne fenomene koji bi pridonijeli oslobađanju djelatne tvari i ne mogu opisati procese kojima se oslobađa djelatna tvar.

Kod Korsmeyer-Peppas modela K_{KP} je konstanta koja uključuje strukturne i geometrijske karakteristike dozirnog oblika lijeka, a vrijednost parametra n može ukazati na mehanizam oslobađanja djelatne tvari. Ako je vrijednost parametra n manja od 0,5, to ukazuje kako je oslobađanje djelatne tvari iz dozirnog oblika uvjetovano difuzijom koja prati Fickov zakon, dok se za iznose veće od 0,5 oslobađanje djelatne tvari opisuje difuzijom koja ne prati Fickov zakon [33]. Prema podacima iz tablice 12. uočava se kako kod svih uzoraka dominira proces difuzije koja prati Fickov zakon za oslobađanje lurasidon-hidroklorida iz minitableta, jedino se za uzorak GRAN 75 uočava odstupanje, čija je vrijednost parametra n veća od 0,5.

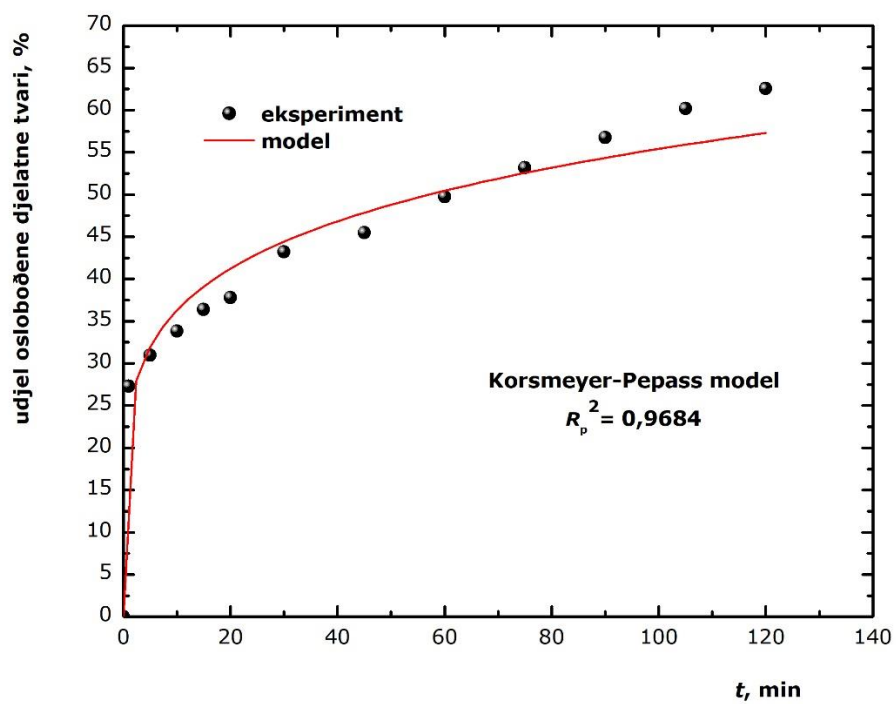
Peppas-Sahlin model omogućuje procjenu doprinosa procesa difuzije (konstanta K_1) i relaksacije, odnosno erozije (konstanta K_2) za oslobađanje djelatne tvari. Usporedbom apsolutnih vrijednosti konstanti K_1 i K_2 uočava se kako je proces difuzije dominantan kod svih ispitivanih uzoraka. Negativni predznaci iznosa konstanti ukazuju na to da se procesi difuzije/erozije usporavaju s vremenom [35].

Na slikama 41. – 45. usporedno su prikazani eksperimentalni podatci testova topljivosti i oni dobiveni predviđanjem odnosno primjenom matematičkog modela koji ima najveći iznos prilagođene R_p^2 vrijednosti, odnosno najbolje slaganje s eksperimentalnim podacima. Za ostale modele slabijeg slaganja nije prikazana mogućnost opisivanja profila oslobađanja djelatne tvari.



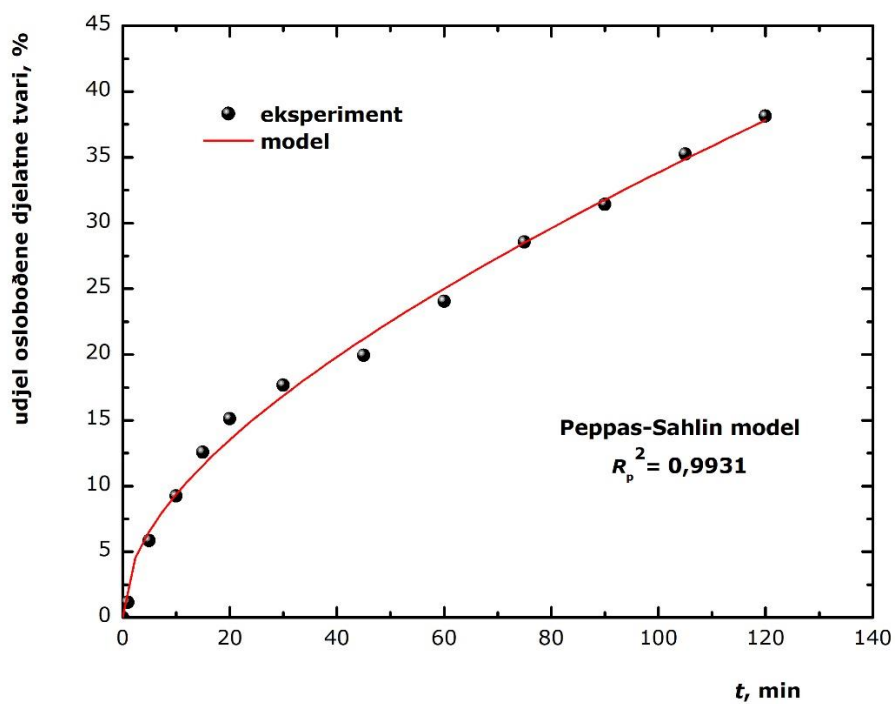
LRS HCl netretirani

Slika 41. Testiranje primjenjivosti Peppas-Sahlin modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz minitableta LRS HCl netretirani



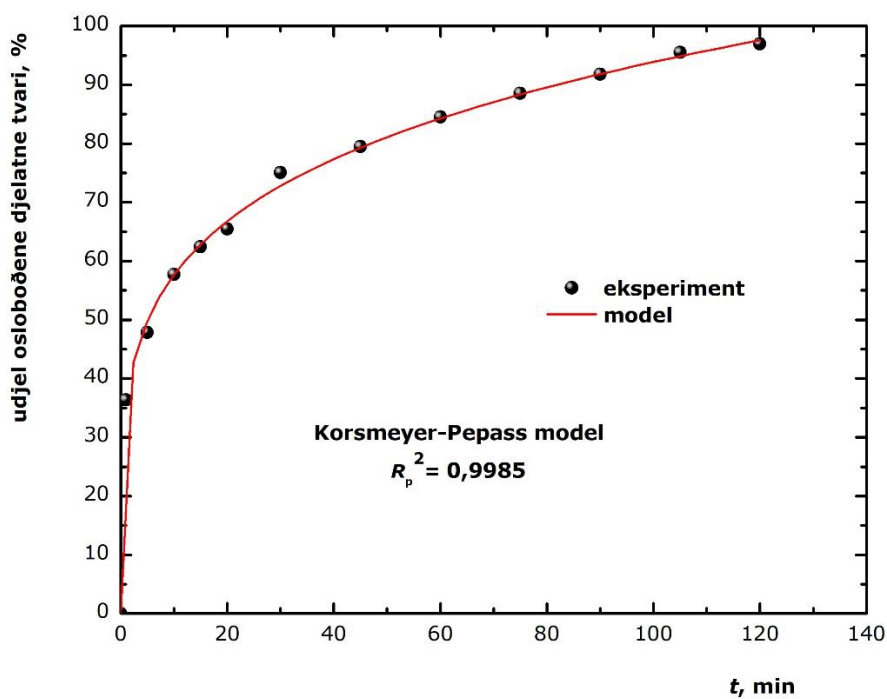
GRAN 50 PEG

Slika 42. Testiranje primjenjivosti Korsmeyer-Pepass modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz minitableta GRAN 50



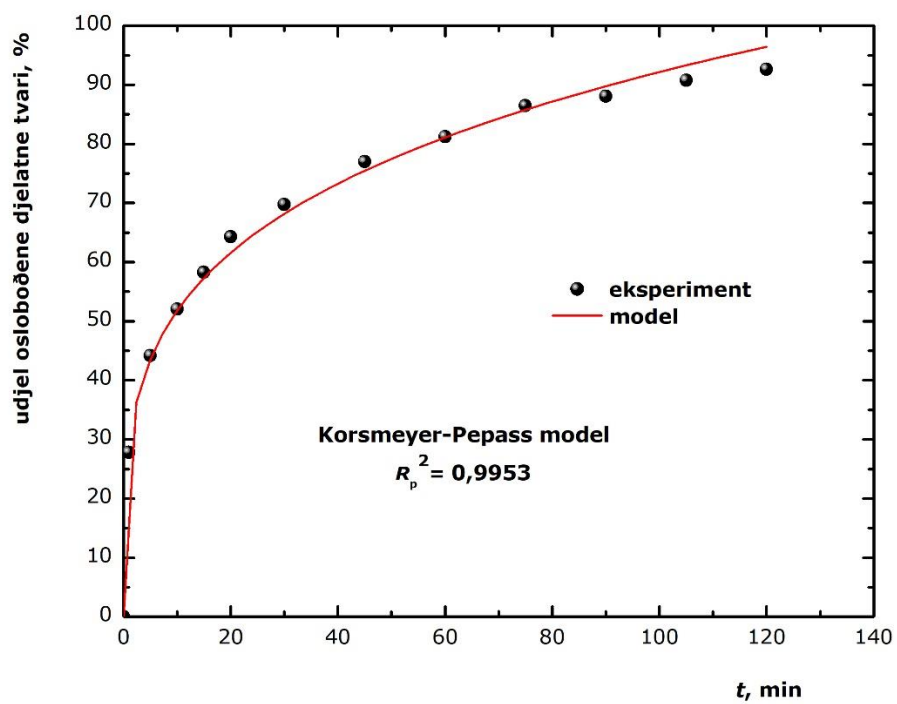
GRAN 75 PEG

Slika 43. Testiranje primjenjivosti Peppas-Sahlin modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz minitableta GRAN 75



LIO 50 PEG

Slika 44. Testiranje primjenjivosti Korsmeyer-Pepass modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz minitableta LIO 50



LIO 75 PEG

Slika 45. Testiranje primjenjivosti Korsmeyer-Pepass modela u opisu profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz minitableta LIO 75

6. ZAKLJUČAK

Postupkom liofilizacije pripravljene su čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida i poli(etilen-glikola) u različitim masenim odnosima. Pripravljene disperzije karakteriziraju se metodama analize koje potencijalno mogu ukazati i objasniti pomak u topljivosti djelatne tvari. Rendgenska difrakcija na praškastom uzorku ukazuje da liofilizacijom nije došlo do promjene faznog sastava pripremljenih uzoraka. Infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama ne dokazuje se prisutnost interakcija između djelatne tvari i polimerne matrice. Diferencijalna pretražna kalorimetrija ukazuje na dobru pripravu mješavina u čvrstim disperzijama. Toplinskom metodom analize ne dokazuje se amorfizacija djelatne tvari. Nije ostvaren porast prividne topljivosti djelatne tvari u čvrstim disperzijama u odnosu na čisti i netretirani LRS HCl.

Dobivene su minitablete primjetne neujednačenosti masa, veće u slučaju minitablediranja mješavine liofilizata LIO 50 i pomoćnih tvari. Sve pripravljene tablete po testu raspadljivosti udovoljavaju smjernicama *Ph. Eur.* te se mogu klasificirati kao raspadljive tablete za usta.

Ostvaren je značajan porast topljivosti i brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida u minitabledama koje sadrže čvrstu disperziju (LIO) u odnosu na minitablete kod kojih je djelatna tvar ugrađena granuliranjem (GRAN). Svi sustavi pokazuju poboljšanu topljivost i oslobađanje djelatne tvari u odnosu na minitablete koja sadrže kristalni i netretirani lurasidon-hidroklorid. Pripravom minitableda postiže se brže oslobađanje djelatne tvari u odnosu na raspadljiv oralni dozirni oblik promjera 8 mm.

Primjenom programskog dodatka *DDSolver* testirana je primjenjivost matematičkih modela u opisu eksperimentalnih podataka topljivosti lurasidon-hidroklorida. Korsmeyer-Peppas i Peppas-Sahlin poluempirijski modeli pokazuju najbolje slaganje s eksperimentalnim podacima topljivosti. Izvrsna primjenjivost spomenutih modela može potencijalno ukazati na mehanizam oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz minitableda. Matematičko modeliranje oslobađanja djelatne tvari u ovom specifičnom slučaju ukazuje da se lurasidon-hidroklorid oslobađa iz minitableda spregom mehanizama difuzije i erozije, pri čemu je difuzija koja prati Fickov zakon dominantan proces kod većine ispitivanih uzoraka.

7. LITERATURA

- [1] Savjani, K. T., Gajjar, A. K., Savjani, J. K., Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. ISRN Pharmaceutics, 2012., 1-10
- [2] Vasconcelos, T., Marques, S., Das Neves, J., Sarmiento, B., Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process, *Advanced Drug Delivery Reviews* 100, 2016., 85-101
- [3] Malekinušić, N., Utjecaj formulacije lijeka na otpuštanje djelatne tvari, Diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2018.
- [4] Subotičanec, V., Primjena liofilizacije i granuliranja u povećanju topljivosti djelatne tvari, Diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb 2020.
- [5] Durrigl, M., Priprava čvrstih disperzija za kontrolirano oslobađanje lijeka metodom sušenja raspršivanjem, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Doktorski rad, 2011.
- [6] Vasconcelos, T., Sarmiento, B., Costa, P., Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, *Drug Discov. Today* 12(23/24),2007., 1068-1075
- [7] Liu, H., Taylor, L. S., Edgar, K. J., The role of polymers in oral bioavailability enhancement; a review, *Polymer* 77, 2015., 399-415
- [8] Medarević, Đ., Ibrić, S., Đuriš, J., Đurić, Z., Primena čvrstih disperzija u farmaceutskoj tehnologiji: postupci izrade i metode karakterizacije, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, 2013., 473-493
- [9] Saffoon, N., Uddin, R., Huda, N. H., Sutradhar, K. B., Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review, *J. Appl. Pharm. Sci.* 1(7), 2011., 13-20
- [10] Badgujar, B. P., Mundada, A. S., The technologies ideas for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta Pharm.*, 61, 2011., 117-139
- [11] Kasper J. C., Winter G., Friess W., Recent advances and further challenges in lyophilization, *Eur. J. of Pharm. and Biopharm.*, 2013., 85, 162-169
- [12] Habuš V., Liofilizacija lipidno-alginatnih nanočestica s deksametazonom, Diplomski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, 2017.
- [13] Ansari, M. A., Stepanek, F., Formation of hollow core granules by fluid bed in situ melt granulation: Modelling and experiments, *Int. J. Pharm.* 321, 2006., 108-116
- [14] Kukec, S., Vrečer, F., Dreu, R., A study of in situ fluid bed melt granulation using response surface methodology, *Acta Pharm.* 62, 2012., 497-513
- [15] Passerini, N., Calogera, G., Albertini, B., Rodriguez, L., Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes, *Int. J. Pharm.* 391, 2010., 177-186
- [16] Iveson, S. M., Litster, J. D., Hapgood, K., Ennis, B. J., Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation process: a review, *Powder Technol.* 117, 2001., 3-39
- [17] Jurec, B., Minitablete: partikulski sustav za oralnu primjenu lijeka, Završni rad 2018., 15-20
- [18] Bhatu, P., Badgujar Atish, S., Mundada, S. S. D. J., The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review, *Acta Pharm.* 61, 2011., 117-118
- [19] Brniak, W., Jachowicz, R., & Pelka, P. The practical approach to the evaluation of methods used to determine the disintegration time of orally disintegrating tablets (ODTs). *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(4), 2015., 437-443

- [20] Comoglu, T., Ozyilmaz, E. D., Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets – novel dosage forms for pediatric use, *Pharm. Dev. and Technol.*, 24:7, 2019., 902-914
- [21] *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 21(6): 433-475, 2004.
- [22] Nagar, P., Singh, K., Chauhan, I., Verma, M., Yasir, M., Khan, A., Sharma, R., Gupta, N., Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01 (04); 2011: 35-45
- [23] Health CDMO Division, *In Vitro Dissolution Testing for Solid Oral Dosage Forms, Drug Product Development, Manufacturing, and Analytical Services*, 2020.
(pristup: 22. svibnja 2021.)
- [24] Kraemer, J., Gajendran, J., Guillot, A., Schichtel, J., & Tuereli, A., Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(7), 2012., 911-918.
- [25] Brnadić, G., Filakovac, M., Skočibušić, J., Tomljanović, I., *Raspadljive tablete u liječenju psihičkih poremećaja – priprava i karakterizacija*, Izvješće za Rektorovu nagradu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2019.
- [26] Hellberg, E., Westberg, A., Appelblad, P., & Mattsson, S., Evaluation of dissolution techniques for orally disintegrating mini-tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 102191., 2020.
- [27] Mašić, I., Ilić, I., Dreu, R., Ibrić, S., Parojić, J., Srcčić, S., Melt granulation in fluidized bed: a comparative study of spray-on versus in situ procedure, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 40, 2014., 23-32
- [28] Katančić, Z., *Karakterizacija i identifikacija proizvoda*, Nastavni materijali, Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb 2020
- [29] Vrsaljko, D., *Studij fenomena međupovršina u kompozitima i polimernim mješavinama*, Doktorska disertacija, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb 2008.
- [30] Varga, D., *Primjena susešanja raspršivanjem u povećanju topljivosti brzine otapanja lurasidon-hidroklorida*, Diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb 2020.
- [31] Ramteke, K. H., Dighe, P. A., Kharat, A. R., Patil, S. V., *Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review.*, *Sch. Acad. J. Pharm* 2014, 3 (5), 388-396.
- [32] Siepman, J., Siepman, F., *Mathematical modeling of drug delivery: A Review.*, *International Journal of Pharmaceutics* 364, 328-343, 2008.
- [33] Costa, P., Sousa Lobo, J. M., *Evaluation of Mathematical Models Describing Drug Release from Estradiol Transdermal Systems*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 29:1, 89-97., 2003.
- [34] Bruschi, M. L., *Mathematical models of drug release, Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*, 63-86., 2015.
- [35] Đuriš, J., Radojičić, J., Medarević, Đ., Ibrić, S., *Ispitivanje uticaja faktora formulacije na brzinu rastvaranja karbamazepina i netiku bubrenja i erozije hidrofilnih ekstrudata*, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, 2013., 494-512

8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

A	- apsorbancija, -
c	- koncentracija djelatne tvari, ppm
K_0	- konstanta brzine oslobađanja u modelu nultog reda, % min ⁻¹
K_1	- konstanta brzine oslobađanja u modelu prvog reda, % min ⁻¹
K_H	- konstanta brzine oslobađanja u Higuchi modelu, % min ^{-0.5}
K_{KP}	- konstanta brzine oslobađanja u Korsmejer-Peppas modelu, % min ⁻ⁿ
K_1	- konstanta brzine oslobađanja 1 u Peppas-Sahlin modelu koja se odnosi na doprinos difuzije, % min ^{-m}
K_2	- konstanta brzine oslobađanja 2 u Peppas-Sahlin modelu koja se odnosi na erozijski doprinos, % min ^{-2m}
m	- masa minitablete, mg - eksponent koji ovisi o geometriji dozirnog oblika lijeka, parametar Peppas-Sahlin modela, -
n	- difuzijski koeficijent oslobađanja; parametar Korsmejer-Peppas modela, -
M_0	- količina neoslobođene djelatne tvari na početku procesa oslobađanja ($t = 0$), ppm
M_t	- količina oslobođene djelatne tvari nakon nekog vremena t , ppm
M_∞	- količina oslobođene djelatne tvari u beskonačnom vremenu ($t = \infty$), ppm
R^2	- vrijednost srednjeg kvadratnog odstupanja, -
R_p^2	- prilagođena vrijednost srednjeg kvadratnog odstupanja kod matematičkih modela, -
s	- standardna devijacija s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti mase, mg
T	- temperatura, °C
t	- vrijeme raspadljivosti minitableta, s - vrijeme oslobađanja djelatne tvari, min
t_{sr}	- srednje vrijeme raspadljivosti minitableta, s
V	- volumen pufera, mL

Grčki simboli:

- α - parametar skale koji opisuje vremensku ovisnost; parametar Weibull modela, -
- β - oblik krivulje topljivosti; parametar Weibull modela, -
- λ - valna duljina zračenja, nm
- θ - difrakcijski kut, °

Akronimi korišteni u radu:

- API* - *Active Pharmaceutical Ingredient*, djelatna tvar
- BCS* - *Biopharmaceutics Classification System*, Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari
- DSC* - *Differential Scanning Calorimetry*, diferencijalna pretražna kalorimetrija
- FDA* - *Food and Drug Administration*, Agenciju za hranu i lijekove
- FTIR* - *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija
- GRAN - granulirani uzorci (granulat)
- LIO - liofilizirani uzorci (liofilizat)
- LRS HCl - lurasidon-hidroklorid
- ODT* - *Orally disintegrating tablet*, raspadljiva tableta za usta
- PEG - poli(etilen-glikol)
- Ph. Eur.* - *European Pharmacopoeia*, Europska farmakopeja
- WHO* - *World Health Organisation*, Svjetska zdravstvena organizacija
- XRPD* - *X-ray powder diffraction*, rendgenska difrakcija na praškastom uzorku