

Višenamjenskim pomoćnim tvarima do tableta poboljšanih primjenskih svojstava

Leko, Paola Eva

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:267104>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-06**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

Paola Eva Leko

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidatkinja Paola Eva Leko

Predala je izrađen završni rad dana: 19. rujna 2023.

Povjerenstvo u sastavu:

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Ernest Meštrović, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

doc. dr. sc. Marin Kovačić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

dr. sc. Ana Petračić, znanstvena suradnica, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije (zamjena)

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 22. rujna 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

Paola Eva Leko

**VIŠENAMJENSKIM POMOĆNIM TVARIMA DO
TABLETA POBOLJŠANIH PRIMJENSKIH SVOJSTAVA**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

prof. dr. sc. Ernest Meštrović

doc. dr. sc. Marin Kovačić

Zagreb, rujan 2023.

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

SAŽETAK

VIŠENAMJENSKIM POMOĆNIM TVARIMA DO TABLETA POBOLJŠANIH PRIMJENSKIH SVOJSTAVA

U ovom istraživanju, ispituje se utjecaj različitih pomoćnih tvari na primjenska svojstva tableta. Dobrim izborom pomoćnih tvari i primjenom odgovarajućih tehnoloških postupaka moguće je dobiti tablete poboljšanih svojstava.

Korištene pomoćne tvari su manitol, bitno različitih granulometrijskih i morfoloških svojstava (D(-), sušen raspršivanjem, granulirani i višenamjenski Pardeck® M200) te poloksamer Pardeck® PLX188, natrijeva kroskarmeloza, magnezijev stearat i poli(etilen-glikol) (PEG).

Prosijavanjem, mikroskopskom analizom te laserskom difrakcijom analizirana su granulometrijska i morfološka svojstva manitola različitih formulacija. Pripremljenim tabletama ispitana je tvrdoća, raspadljivost, sadržaj djelatne tvari te *in vitro* profili oslobađanje djelatne tvari.

Raspodjela veličina čestica ima veliku ulogu u pripravi tableta. Tablete pripremljene s višenamjenskom M200 pomoćnom tvari pokazale su najveće udjele oslobođene djelatne tvari.

Ključne riječi:

višenamjenske pomoćne tvari, djelatna tvar, tableta poboljšanih primjenskih svojstava, oslobađanje djelatne tvari

ABSTRACT

BY THE MULTI-FUNCTIONAL EXCIPIENTS TO TABLETS WITH IMPROVED END-USE PROPERTIES

In this research, the effect of various excipients on the end-use properties of tablets is studied. By good selection of excipients and applying proper technological processes, it is possible to obtain tablets with improved properties.

Used excipients are mannitol, with significantly different granulometric and morphological properties (D(-), spray dried (SD), granulated (GRAN) and multi-functional Parateck® M200) with poloxamer Parateck® PLX188, sodium croscarmellose, magnesium stearate, and poly(ethylene glycol) (PEG).

Granulometric and morphological properties of various formulations of mannitol were analyzed by sieving, microscopic analysis and laser diffraction. Prepared tablets were tested for hardness, disintegration, drug content and *in vitro* drug release profiles.

Particle size distribution plays a significant role in tablet formulation. Tablets prepared with multi-functional M200 excipient showed the highest fractions of drug released.

Keywords:

multi-functional excipients, drug, tablet with improved end-use properties, drug release

SADRŽAJ

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | UVOD | 1 |
| 2. | OPĆI DIO..... | 3 |
| 2.1. | Lijek | 3 |
| 2.1.1. | Djelatna tvar | 3 |
| 2.1.2. | Pomoćne tvari..... | 4 |
| 2.2. | Dozirni oblici lijeka | 5 |
| 2.3. | Tablete..... | 6 |
| 2.4. | Prašci..... | 6 |
| 2.4.1. | Miješanje | 7 |
| 2.4.2. | Granuliranje..... | 7 |
| 2.4.3. | Sušenje raspršivanjem | 8 |
| 3. | METODIKA..... | 9 |
| 3.1. | Materijali..... | 9 |
| 3.2. | Metode određivanja raspodjele veličina čestica..... | 10 |
| 3.2.1. | Metoda prosijavanja | 11 |
| 3.2.2. | Metoda mikroskopske analize | 12 |
| 3.2.3. | Metoda laserske difrakcije..... | 13 |
| 3.3. | Provedba ispitivanja..... | 14 |
| 3.3.1. | Priprava tableta..... | 14 |
| 3.3.2. | Granuliranje u fluidiziranome sloju taljenjem..... | 15 |
| 3.3.3. | Sušenje raspršivanjem | 16 |
| 3.4. | Karakterizacija tableta..... | 17 |
| 3.4.1. | Tvrdoća tableta..... | 17 |
| 3.4.2. | Raspadljivost tableta..... | 18 |
| 3.4.3. | Sadržaj djelatne tvari u tabletama..... | 20 |
| 3.4.4. | Oslobađanje djelatne tvari iz tableta..... | 21 |
| 4. | REZULTATI I RASPRAVA | 23 |
| 4.1. | Rezultati određivanja veličina čestica | 23 |
| 4.1.1. | Rezultati prosijavanja | 23 |
| 4.1.2. | Rezultati mikroskopske analize | 23 |
| 4.1.3. | Raspodjela veličina čestica..... | 27 |
| 4.2. | Rezultati pripreme i karakterizacije tableta..... | 29 |
| 4.2.1. | Tabletiranje..... | 29 |
| 4.2.2. | Tvrdoća tableta | 30 |

| | | |
|--------|--|----|
| 4.2.3. | Raspadljivost tableta..... | 31 |
| 4.2.4. | Sadržaj djelatne tvari u tabletama..... | 32 |
| 4.2.5. | Oslobađanje djelatne tvari iz tableta..... | 34 |
| 5. | ZAKLJUČAK | 35 |
| 6. | LITERATURA | 36 |
| 7. | POPIS SIMBOLA I AKRONIMA | 38 |

1. UVOD

Lijek je konačni dozirni oblik koji ima svojstva liječenja ili sprječavanja bolesti. Svaki lijek sastoji se od pomoćnih tvari i djelatne tvari. Pomoćna tvar sastojak je lijeka koji nije djelatna tvar, a koji doprinosi kvaliteti i stabilnosti tableta te omogućuje lakšu izradu tableta i stvara sigurno okruženje u kojem će se lijek dostaviti u organizam. Djelatna tvar jest tvar ili smjesa tvari koja predstavlja djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze.¹

Ovisno o načinu dostave lijeka u organizam razlikujemo razne dozirne oblike lijeka poput parenteralnih, oftamoloških, transdermalnih, nazalnih, dozirnih oblika za inhalaciju te oblika za supozitornu primjenu lijeka. I danas se oralna primjena čvrstih dozirnih oblika, odnosno enteralna primjena lijeka smatra zlatnim standardom, zbog jednostavne primjene i sigurnog doziranja, kao i jednostavnosti proizvodnje. Pod oralne dozirne oblike podrazumijevamo tablete, pastile, kapsule i granule.²

Iako pomoćne tvari nemaju farmakološko djelovanje, one doprinose djelotvornosti dobivenog proizvoda na način da omogućuju oblikovanje lijeka, održavanje stabilnosti djelatne tvari, biološku raspoloživost te kontrolirano oslobađanje djelatne tvari. Djeluju kao antioksidansi, antimikrobni konzervansi, vezivna sredstva, sredstva za raspadanje, emulgatori, nosači. Također, na konačni oblik tableta utječe reologija praška kojim se pripremaju tablete. Većina pomoćnih i djelatnih tvari dolazi u praškastom obliku, jako sitnih veličina čestica što jako smanjuje tečenje praška i rukovanje istim. Jedan od načina poboljšanja svojstva tableta je dakle aglomeriranje sitnih čestica u veće.³

Pomoćne tvari imaju značajan utjecaj na svojstva tableta, kao i na poboljšanje karakteristika praškastih tvari kako bi se olakšala izrada tableta. Kroz različite postupke mogu se unaprijediti svojstva konačnog proizvoda, od dodavanja pomoćnih tvari koje poboljšavaju otapanje do aglomeracije finih čestica, čime se postiže poboljšana kompresibilnost praškastih pripravaka.

U ovom istraživanju, pripremaju se tablete djelatne tvari X s i bez funkcionalnih pomoćnih tvari. Takovi ekscipijenti, posebno izrađeni za poboljšanje kompresibilnosti, svojstva površina, vlaženja i topljivosti, mogu značajno doprinijeti kvaliteti tableta te poboljšati njihova primjenska svojstva. U ovom radu, koriste se pomoćne tvari striktno definiranih i nepromjenjivih granulometrijskih te morfoloških svojstava.

Priprava tableta, u ovom istraživanju podrazumijeva kompaktiranje mješavine koja je prethodno pripremljena granuliranjem i sušenjem pomoćnih tvari odnosno one s posebno funkcionaliziranim pomoćnim tvarima za direktnu kompresiju.

Donosi se zaključak kako funkcionalizirani ekscipijenti utječu na primjenska svojstva tableta: tvrdoću i raspadljivost tableta te na profil oslobađanja djelatne tvari.

2. OPĆI DIO

2.1. Lijek

Lijek je konačni dozirni oblik sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti. Lijek se sastoji od djelatne tvari i pomoćnih tvari. Djelatna tvar (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) je djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze. Pomoćne tvari (*excipients*) kao inaktivne tvari doprinose kvaliteti i stabilnosti lijeka.¹

2.1.1. Djelatna tvar

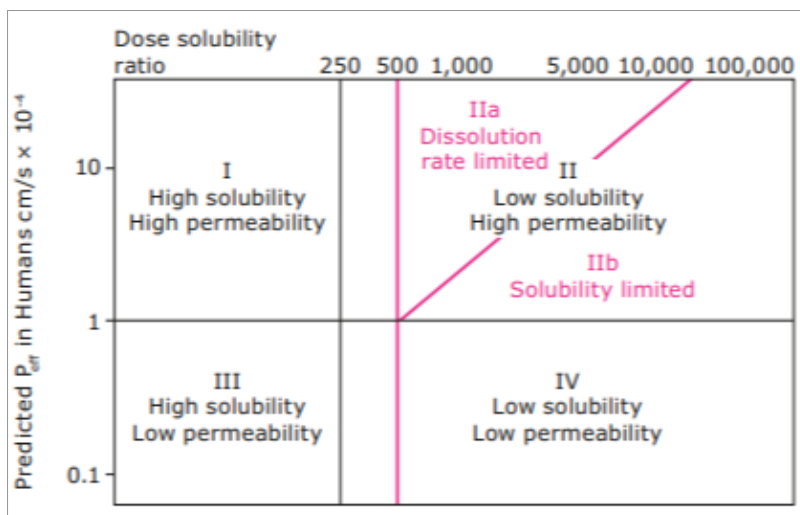
Za djelatnu tvar značajno je oslobađanje djelatne tvari iz oralnih dozirnih oblika. Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova (*Biopharmaceutical Classification System, BCS*) daje dobar znanstveni okvir za lakše i bolje razumijevanje procesa oslobađanje djelatne tvari iz lijeka i njegove apsorpcije u tijelu. BCS je alat koji omogućava procjenu doprinosa tri glavna faktora: otapanja, topljivosti i crijevne propusnosti.⁴ To su glavni faktori koji utječu na apsorpciju lijekova putem čvrstih oralnih oblika. Djelatne tvari podijeljene su u četiri skupine prema svojstvima topljivosti i propusnosti kroz crijevnju membranu.

Tablica 1. Klasifikacija lijekova prema klasama Biofarmaceutskog klasifikacijskog sustava

| BCS KLASA | TOPLJIVOST | PROPUSNOST |
|------------------|-------------------|-------------------|
| I | Visoka | Visoka |
| II | Niska | Visoka |
| III | Visoka | Niska |
| IV | Niska | Niska |

Bioraspoloživost lijeka je udio date doze lijeka koji dopijeva u sistematsku cirkulaciju i dostupan je za djelovanje.⁵ Djelatna tvar lijeka smatra se visoko propusnom kada je stupanj intestinalne apsorpcije 90 % ili više, inače se aktivna tvar smatra slabo propusnom. Lijekom s trenutnim oslobađanjem smatra se proizvod u kojem se 85% djelatne tvari otapa unutar 30 minuta.^{4,6} Cilj poboljšanja svojstava tableta jest povećanje topljivosti ili propusnosti. Lijekovi čije su oralne formulacije slabo topive u vodi često pokazuju nisku bioraspoloživost, što znači da se sporije apsorbiraju u tijelu. Jedan od čestih uzroka niske bioraspoloživosti je nedovoljno vrijeme za apsorpciju u probavnom traktu.

Proširujući BCS, sustav klasifikacije razvijenosti (*Developability Classification System*, DCS) je uveo modifikacije kako bi se poboljšala primjenjivost u razvoju novih formulacija. BCS II razred podijeljen je na dvije podkategorije: DCS IIa i DCS IIb. Druga modifikacija u odnosu na BCS je promjena omjera doze i topljivosti što rezultira nižim pragom pod kojim molekule smatramo topljivima. DCS podjela BCS II razreda na dvije podkategorije daje bolji uvid na uzrok ograničenja topljivosti, bilo da je slabija topljivost uzrokovana brzinom otapanja ili intrinzičnom topljivosti.⁷



Slika 1. Grafički prikaz DCS klasifikacije – modificirana verzija BCS podjele djelatnih tvari

2.1.2. Pomoćne tvari

Pomoćne tvari su prirodne ili sintetske farmakološki inaktivne tvari koje su neophodne u formulaciji lijeka, a imaju ulogu u poboljšanju kvalitete i stabilnosti tableta te znatno utječu na njihov izgled. Moraju zadovoljavati određene kriterije kako bi bile prihvatljive za uporabu, ne smiju biti toksične ili štetne za organizam te trebaju biti kompatibilne s djelatnom tvari lijeka te kemijski stabilne kako bi zadržale svoje karakteristike tijekom cijelog vremena trajanja lijeka.³

Tablica 2. Pomoćne tvari i njihova uloga^{8,9}

| GRUPACIJA | ULOGA | POMOĆNA TVAR |
|--|--|---|
| Maziva sredstva (<i>lubricants</i>) | Sprječavanje nepoželjnog lijepljenja | Magnezijev stearat Natrij stearyl fumarat Talk |
| Punila (<i>fillers</i>) | Povećanje mase tableta | Saharoza Manitol Laktoza monohidrat |
| Sredstvo za poboljšanje tecivosti (<i>glidant</i>) | Poboljšanje reoloških svojstva mješavine za tabletiranje | Koloidalni silicij dioksid |
| Sredstvo za raspadanje (<i>disintegrant</i>) | Učinkovito raspadanje tableta | Natrij glikolat Gelatinirani škrob Natrijeva kroskarmeloza |
| Stabilizator (<i>stabiliser</i>) | Pridonose stabilnosti djelatne tvari djelujući na sadržane ravnoteže | Natrij karbonat |
| Veživo (<i>binder</i>) | Vežanje jedinki u tabletama | Poli(vinil-pirolidon) Gelatinirani škrobb Poli(etilen-glikol) |
| Sporedne pomoćne tvari | Boje, korigensi okusa, ovlaživači i hidrofizatori | Pigmenti, eterična ulja, glicerol, sorbitol, silicij-dioksid |

2.2. Dozirni oblici lijeka

S obzirom na način dostave lijeka u ljudski organizam razlikujemo sljedeće dozirne oblike:

- Parenteralni dozirni oblici (*Parenteral dosage forms*) – npr. intravenski i intramuskularni primjenom injekcije. Sterilni lijekovi u obliku otopine, suspenzije ili emulzije.
- Dozirni oblici za inhalaciju (*Inhalation dosage forms*) – primjena kroz nos ili usta.
- Oftalmološki dozirni oblici (*Ophthalmic dosage forms*) – za liječenje očnih bolesti, npr. kapi ili kreme za oči.
- Nazalni dozirni oblici (*Nasal dosage forms*) – primjena kroz nos, npr. kapi i sprejevi za nos.
- Transdermalni dozirni oblici (*Transdermal dosage forms*) – djelovanje lijeka preko kože radi lokalnog učinka. To su razne kreme, gelovi.

- Čvrsti oralni dozirni oblici (*Solid Oral dosage forms*) – primjena kroz usta, enteralna primjena lijeka kroz gastrointestinalni takt organizma.^{2,10,8}

2.3. Tablete

Tablete su kruti pripravci koji sadrže dozu jedne ili više djelatnih tvari. Pripravljaju se kompresijom praškastih, granuliranih ili kristalnih djelatnih tvari s ili bez dodataka pomoćnih komponenti. Tablete se sastoje od djelatne tvari, koje ima terapijsko djelovanje, kao i od pomoćnih tvari koja služe kao nositelji fizičkih svojstava. Tablete se prema sastavu mogu se razlikovati:

- *Tablete koje čini samo djelatna tvar* – djelatna tvar može imati loša tehnološka svojstva koja otežavaju izradu tableta i mogu rezultirati nepotpunim ispunjavanjem zahtjeva. Osim toga, ako je količina djelatne tvari u tabletama vrlo mala, može biti teško postići željenu veličinu i oblik tablete.
- *Tablete koje čine samo pomoćne tvari* – „placebo tablete“ koje se proizvode za razna ispitivanja i potrebe razvoja analitičkih metoda.
- *Tablete koje imaju i djelatnu tvar i pomoćne tvari* – pomoćne tvari u kombinaciji sa djelatnom tvari, igraju ključnu ulogu u davanju tabletama željene veličine i oblika. One također imaju funkciju zaštite djelatne tvari, povećavajući njenu stabilnost i osiguravajući da se tablete raspadaju učinkovito prilikom uzimanja. Pomoćne tvari su odgovorne za pružanje potpore i poboljšanje tehničkih svojstva tableta, što omogućuje dobivanje konačnog proizvoda s odgovarajućim karakteristikama.¹⁰

2.4. Prašci

Razlikujemo slobodno tecive praške i kohezivne praške, ovisno o svojstvu tecivosti i veličini čestica. Slobodno tecivi prašci obuhvaćaju čestice veće od 100 μm , dok su kohezivni prašci sastavljeni od čestica manjih od 30 μm . Zbog razlike u veličini, slobodno tecivi prašci podliježu gravitacijskim silama, dok čestice u kohezivnim prašcima stvaraju nakupine (aglomerate) zbog međučestičnih djelovanja.

Slobodno tecivi prašci se ponašaju kao pojedinačne čestice i posjeduju svojstva poput dobre reologije i laganog miješanja. Nasuprot tome, kohezivni prašci su izazovni za rukovanje, teško se miješaju i imaju lošu tecivost.¹¹

Iz navedenih razloga praške je prije komprimiranja i rukovanja potrebno preraditi i dobro izmiješati kako bi dobili mješavinu jednolikog sastava i željenih svojstava.

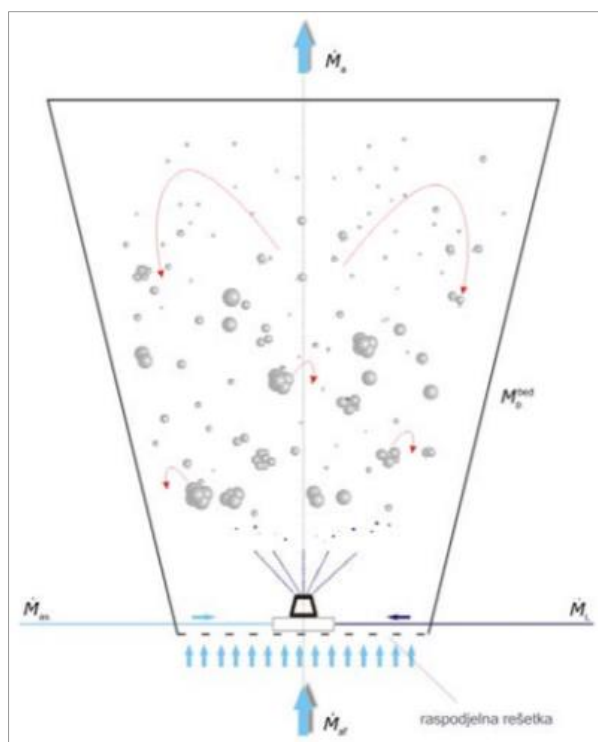
2.4.1. Miješanje

Miješanje prašaka provodi se sa ciljem postizanja ujednačenosti sustava i ravnomjerne raspodjele čestica. Glavni cilj miješanja je postići slučajnu mješavinu, gdje je vjerojatnost pronalaska obje vrste čestica jednaka u svakome dijelu sustava. Postoje različite metode i uređaji za miješanje prašaka, kao što su miješalice s prevrtanjem, horizontalne miješalice, vrpčaste miješalice, miješalice s fluidiziranim slojem i mnoge druge. Sve tehnike imaju za cilj postići homogenu smjesu prašaka kako bi se osigurala željena kvaliteta i homogenost konačnog proizvoda.¹¹

2.4.2. Granuliranje

Granuliranje je dinamički proces okrupnjavanja u kojem se čestice praškaste tvari povećavaju nasumičnim, stohastičkim kretanjem u zadanom okruženju. Ovaj proces omogućuje dobivanje ciljanih svojstava sustava. Granuliranje, kao metoda okrupnjavanja, poboljšava i kontrolira mnoga svojstva praška, uključujući propusnost, tecivost, topljivost, mogućnost kompaktiranja i ujednačenost sadržaja.

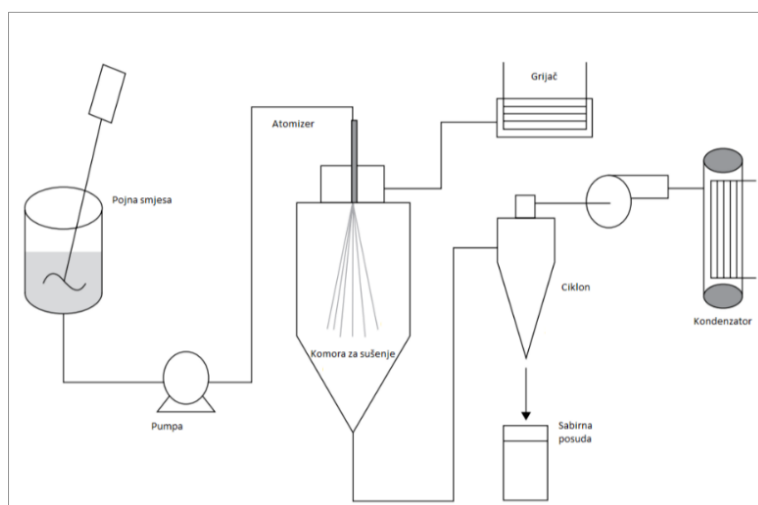
Dinamičko i stohastičko okruženje potrebno za okrupnjavanje čestica postiže se primjenom procesnih sustava za miješanje. Tako razlikujemo nekoliko načina granuliranja, kao što su granuliranje prevrtanjem u bubnju, konusu ili disku uz dodavanje veziva, smično granuliranje koje koristi rotirajući element unutar posude te granuliranje u fluidiziranom sloju koje pruža optimalno okruženje za granuliranje. Prema vezivu koje dodajemo razlikujemo mokro, suho ili granuliranje taljenjem.^{12,13} Kroz granuliranje, postiže se povećanje veličine i oblikovanje čestica praška kako bi se stvorili aglomerati, odnosno granule sa željenim karakteristikama.



Slika 2. Shematski prikaz procesa/procesne tehnologije granuliranja u fluidiziranom sloju

2.4.3. Sušenje raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem (*spray drying*) je proces prevođenja tvari iz otopine u kruto stanje uvođenjem otopine u struju vrućeg plina. Otopina se dovodi pomoću peristaltičke pumpe na atomizer koji je smješten na vrhu kolone za sušenje. Plin za sušenje se prethodno zagrijava te se potom uvodi u kolonu. Otopina se raspršuje u sitne kapljice te se suši u struji plina. Kapljevina isparava te se snižava temperatura u koloni. Krute osušene čestice padaju prema dnu te ih zrak povlači u ciklon. U ciklonu se separiraju plin i čestice gdje plin izlazi na vrhu, a čestice se prikupljaju u posudi na dnu.¹⁴



Slika 3. Shematski prikaz procesa/procesne tehnologije sušenja raspršivanjem

3. METODIKA

3.1. Materijali

Manitol Parteck® M200 (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) je pomoćna tvar kojoj nije potrebna preobrada, ima odličnu kompresibilnost koja se može direktno primijeniti. Ne zahtjeva velike sile komprimiranja te održava stabilnost djelatne tvari. Odlična kompresibilnost dozvoljava da se smanji veličina tableta korištenjem manje ili ništa veziva te da se reducira sila kompresije uz održavanje visokog udjela djelatne tvari. Velika površina omogućava brzo raspadanje i dobro oslobađanje neovisno o dozirnomo obliku. Također, adsorpcija djelatne tvari na površinu čestica omogućuje dobru ujednačenost sadržaja čak i pri malim dozama djelatne tvari.

Čisti manitol može sadržavati reducirajuće šećere kao nečistoće kao posljedica proizvodnog procesa. Limit reducirajućih šećera u manitolu je 0,1 % dok u M200 limitirajuća vrijednost je čak 0,05%. Ta niska vrijednost vrlo je važna za stabilnost formulacije, pošto su navedeni šećeri predmet za Maillardovu reakciju koja uzrokuje nestabilnost i tamnu boju djelatne tvari.

M200 je također vrlo kompatibilan s lubrikantima. Testiran je lubrikantima koji se najčešće koriste u farmaceutskoj industriji kao što su magnezijev stearat, stearinska kiselina, natrij stearil fumarat te pokazuje rezultate koji upućuju da odabir lubrikanta ima jako mali utjecaj na kompresibilnost kao i na tvrdoću tableta pripremljenih s M200.¹⁵

Poloksamer Parteck® PLX188 (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) je ekscipijent koji je posebno pogodan za čvrste dozirne oblike. Zbog svoje amfifilne prirode idealno djeluje kao surfaktant, odnosno površinski aktivna tvar, za poboljšanje difuzije i kasnijeg otapanja molekula razreda IIa DCS klasifikacije. To je pomoćna tvar koja zbog povoljnih fizičkih svojstava je kompatibilna s postupcima direktnog komprimiranja.

Poboljšanje otapanje s poloksamerom je jednostavno te se temelji na amfifilnoj strukturi polimera. Hidrofilna komponenta polimera može reagirati s vodom, dok hidrofobna reagira s molekulom. Ovaj učinak surfaktanta olakšava kontakt između molekule i medija čime se ubrzava otapanje.

Dodatna prednost poloksamera jest njegova dvostruka funkcionalnost. Osim što poboljšava otapanje, ima i funkciju hidrofilnog lubrikata. Uporabom hidrofobnih lubrikata poput magnezijeva stearata može dovesti do smanjene brzine otapanja. Zamjenom hidrofobnog u hidrofilni lubrikant, poloksamer, može se izbjeći smanjena brzina otapanja te se ista može poboljšati.¹⁶

Pripremljene su četiri vrste tableta s različitim oblicima i vrstama manitola. Kao punila točnije manitole, korišteni su Manitol Parteck® M200 (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) i D(-) manitol (WWR Chemicals, Radnor, Pennsylvania, United States of America). D(-) manitolu se nadalje poboljšavaju svojstva granuliranjem i sušenjem raspršivanjem. Kao ostale pomoćne tvari u tableti korišten je magnezijev stearat kao lubrikant i natrijeva kroskarmeloza kao sredstvo za raspadanje. U procesu granuliranja kao čvrsto vezivo korišten je poli(etilen-glikol) (PEG). Djelatna tvar u tabletama je API X, modelna djelatna tvar iz skupine BCS II.

3.2. Metode određivanja raspodjele veličina čestica

Veličina čestica je osnovno svojstvo praškastih tvari. Prašci se sastoje od mnogo malih krutih čestica, ako su čestice sferične, njihova veličina opisuje se pomoću njihovog promjera. Međutim, većina čestica ima nepravilan oblik, pa se za opisivanje takvih čestica koristi ekvivalentni sferični promjer. Taj promjer definira se kao promjer kugle koji najčešće ima isti volumen, površinu ili projiciranu površinu kao mjerena nepravilna čestica.¹¹

Osim srednje veličine čestica, važno je poznavati i raspodjelu veličina čestica. Veličina čestica igra važnu ulogu u procesu tabletiranja i konačno dobivenih tableta. Raspodjelu veličina čestica možemo odrediti direktnim metodama poput metode sijanja, mikroskopske analize, ili laserske difrakcije, gdje se izravno mjeri dimenzija čestica.¹⁷

3.2.1. Metoda prosijavanja

Metoda prosijavanja, poznata i kao sitena analiza, je jedna od najstarijih i jednostavnijih metoda za analizu veličine čestica.¹⁷ U ovoj metodi koriste se mjedene ili čelične mrežice s bušenim ili elektrokemijskim oblikovanim otvorima poznatih promjera, koje predstavljaju fizičku prepreku. Čestice veće od promjera otvora zadržavaju se na mrežici, dok čestice manje od otvora prolaze kroz nju.¹⁸

Postupak prosijavanja uključuje nanošenje određene količine praška na sito, a zatim se sito potresuje ili izlaže vibracijama. To omogućuje horizontalno i vertikalno kretanje čestica, oslobađanje iz stisnutog oblika i prosijavanje kroz sito. Nakon završetka postupka, procjenjuje se koliko dio praška ostaje na svakome sitenom otvoru te se može dobiti uvid o raspodjeli veličina čestica.

Metoda prosijavanje je brza i jednostavna metoda, ali ima ograničenja, poput ograničenja u rasponu veličina čestica koje mogu biti analizirane i mogućnost da se prašak zaglavi u otvorima sita.¹⁷

Metodom prosijavanja prosijani su D(-) manitol, M200 te dobiveni granulati. Za dobiveni granulati bilo je potrebno izdvojiti čestice veličina 200-500 μm . Sitenom analizom dobiven je uvid koji veličinski razredi prevladavaju u pojedinim manitolima. Siteni analiza provedena je na uređaju za potresivanje sita AS 200.



Slika 4. Fotografija uređaja za potresivanje AS 200 (Retsch GmbH, Haan, SR Njemačka)

3.2.2. Metoda mikroskopske analize

U ovoj metodi, čestice se mjere pojedinačno u vidnom polju mikroskopa. Mikroskopske analize pružaju informacije o veličini, obliku, raspodjeli i strukturi čestica.¹⁷ U slučaju pravilnih čestica, promjer se mjeri izravno. Međutim, kod nepravilnih čestica koriste se različite metode za opisivanje veličine, kao što su Feretov ili Martinov promjer. Također, za opisivanje nepravilnih čestica mogu se koristiti i ekvivalentni promjeri.¹¹

Za karakterizaciju čestica koriste se različiti mikroskopski uređaji, uključujući svjetlosne mikroskope, elektronske mikroskope i transmisijske elektronske mikroskope. Svjetlosni mikroskopi su prikladni za veće čestice, dok se elektronski mikroskopi koriste za analizu manjih čestica s visokom rezolucijom. Transmisijski elektronski mikroskop omogućuje pregled struktura i elemenata unutar čestica.¹⁸

Na stakalce se stavlja malo uzorka manitola koji se mikroskopiraju na optičkom mikroskopu BA 200 (Motic, Kina). Mikroskopska analiza se provodi kako bi imali bolji uvid u veličine i oblike čestica u uzorcima.



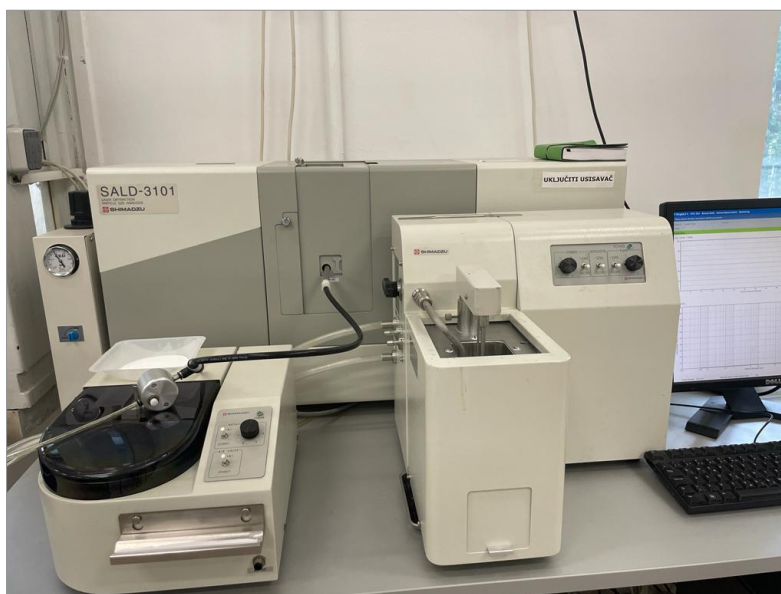
Slika 5. Fotografija optičkog mikroskopa BA 200 (Motic, Hong Kong, NR Kina)

3.2.3. Metoda laserske difrakcije

Određivanje veličine čestica metodom laserske difrakcije je jedna od najraširenijih metoda za određivanje veličine čestica zbog svoje robusnosti, brzine analize, jednostavne izvedbe, širok raspon mjerenja. Ova metoda se često koristi u farmaceutskoj industriji za karakterizaciju čestica. No ima i svojih mana poput velike zavisnosti instrumenta o njegovom dizajnu, te dobiveni rezultati različitih instrumenata mogu jako varirati. Također uređaj ne razlikuje raspršene čestice od aglomerata. Također do pojave grešaka može doći ako čestice odstupaju od sferičnog oblika.

Analiza se temelji na činjenici da čestice, prolazeći kroz izvor svjetlosti ili lasersku zraku, raspršuju svjetlo pod određenim kutom. Taj kut raspršenog svjetla logaritamski raste smanjenjem veličine čestica. Također, veličina čestica utječe na intenzitet raspršenja, pri čemu se intenzitet smanjuje smanjenjem volumena čestica. Čestice većih dimenzija raspršuju svjetlost pod ostrim kutem s visokim intenzitetom, dok manje čestice raspršuju svjetlost pod manjim kutovima, ali s nižim intenzitetom.¹⁷

Laserskom difrakcijom određivana je raspodjela veličina čestica (PSD – *Particle Size Distribution*) za M200, granulat te D(-) manitol. Analiza veličina čestica provedena je na SHIMADZU SALD-3101 uređaju. Uzorci su injektirani pri tlaku od 0,4 MPa. Uređaj može mjeriti raspodjele veličine čestica za suhe praškaste uzorke kao i za mokre uzorke. Mjerenjem ovim uređajem direktno se dobiva volumna raspodjela čestica. Kao rezultati mjerenja dobivaju se srednja veličina čestica, raspodjela veličina čestica, najučestalija veličina, standardna devijacija, medijan i dr. Mjerenja se provedena na suhom uzorku po pet puta za svaki uzorak.



Slika 6. Fotografija uređaja za određivanje raspodjele veličina čestica metodom laserske difrakcije SALD-3101 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

3.3. Provedba ispitivanja

3.3.1. Priprava tableta

Pripravljene su četiri vrste tableta koje se razlikuju u dodanim pomoćnim tvarima: tablete M200, D(-), GRAN, SD i PLX188. Kao mazivo sredstvo (lubrikant) korišten je magnezijev stearat, a kao sredstvo za raspadanje natrijeva kroskarmeloza. Takve pripravljene formulacije miješane su u tarioniku do postizanja homogenosti. Nadalje, pripravak se prenosi na uređaj za tabletiranje TDP-5T i silom kompresije dobiveno je pet različitih vrsta tableta. Ciljana masa tableta iznosila je oko 200 mg.

Udio API-ja u svim tabletama iznosi 10 %. Također u sve tablete je dodano 5 % natrijeve kroskarmeloze, te 1 % magnezijevog stearata. U tablete s poloksamerom dodano je 5 % PLX188. Ostatak tableta čini manitol.

Tabletiranje je proces kojim se izrađuju tablete od mase za tabletiranje, koja može biti u obliku praška, kristala ili granula, primjenom sile kompresije. Učinkovitost procesa tabletiranja ovisi svojstvima čvrste tvari koju želimo tabletirati. Praškasta tvar se sabija i oblikuje u čvrstu tabletu koja mora sadržavati svoj oblik i integritet.¹⁹



Slika 7. Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co., Ruian, NR Kina)

3.3.2. Granuliranje u fluidiziranome sloju taljenjem

Provodi se šaržno granuliranje u granulatoru s fluidiziranim slojem Uni-Glatt. Procesni prostor je konusnog oblika a s prednje strane se nalazi stakalce za praćenje procesa koji se odvija. Granuliran je D(-) manitol i kroskarmeloza s čvrstim vezivom PEG veličinskog razreda 90-125 μm . Provodi se granulacija taljenjem te je bilo potrebno osigurati dovoljnu temperaturu kako bi se čvrsto vezivo otopilo. PEG se tali pri temperaturi $T = 63\text{ }^{\circ}\text{C}$, a vraća se u kruto stanje pri $T = 29\text{ }^{\circ}\text{C}$, dakle temperatura u procesnom prostoru namještena je na $T = 90\text{ }^{\circ}\text{C}$ zbog mogućih gubitaka topline te kako bi se osigurala dovoljna toplina za potrebni fazni prijelaz. Komprimirani zrak koji se dovodi ostvaruje fluidizaciju sloja, odnosno dolazi do dinamičkog i stohastičkog gibanja čestica praška te njihovog ukрупnjavanja. Izdvojene su granule veličinskog razreda 200-500 μm iz dobivenog granulata, koje su korištene u pripravi tableta.²⁰



Slika 8. Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka)

3.3.3. Sušenje raspršivanjem

Za sušenje raspršivanjem pripravljena je otopina otapanjem D(-) manitola u demineraliziranoj vodi. Odvija se raspršivanje otopine u sitnim kapljicama uz dovođenje toplog komprimiranog zraka koji iz tih kapljica male površine isparava vodu te se dobiva suha tvar. Sušenje raspršivanjem provodi se u uređaju BÜCHI Mini Spray Dryer B-290 s odvlaživačem medija InterLoop B-295 koji se koristi u zatvorenom toku čime se osiguravaju stalni uvjeti medija koji se koristi za sušenje, u ovom slučaju zraka. Medij i pojna smjesa uvode se istostrujno, na vrhu kolone za sušenje.¹⁴ Temperatura je iznosila $T = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$, pumpa je bila postavljena na 8 %, a tlak za raspršivanje na 50 %.



Slika 9. Fotografija laboratorijskog sušionika s raspršivanjem Mini Spray-Dryer B-290 (Büchi Labortechnik AG, Flawil, Switzerland)

3.4. Karakterizacija tableta

3.4.1. Tvrdoća tableta

Tablete moraju imati određenu tvrdoću ili otpornost na lom kako bi se izbjeglo lomljenje prilikom pakiranja, transporta i rukovanja. Tvrdoća tablete opisuje se kao sila koja je potrebna za njezin lom. Da bi se izmjerila tvrdoća tablete, ona se postavlja između dviju površina ili nakovnja, a zatim se mjeri kompresijska sila koja je potrebna za njezin lom. Što je veća sila potrebna za lom, to je tableta tvrđa.⁸

Važno je da tableta bude dovoljno tvrda da izdrži uobičajene uvjete transporta i rukovanja, ali istovremeno ne smije biti prekomjerno tvrda da ne bi došlo do poteškoća u njezinom raspadanju i otapanju nakon konzumacije. Tvrdoća tablete može ovisiti o veličini i raspodjeli veličina zrna u pripravku, gustoći i poroznosti. Tablete koje imaju svrhu trenutnog oslobađanja lijeka obično imaju manju tvrdoću kako bi se olakšalo brzo raspadanje i otapanje u tijelu.²¹

Pravilno određena tvrdoća tablete važan je parametar u osiguravanju kvalitete i funkcionalnosti lijeka, kako bi se osiguralo da pacijenti dobiju ispravnu dozu lijeka i da tableta ispravno djeluje u organizmu.

Na uređaju YD-1 Tablet Hardness Tester NANBEI testirana je tvrdoća tableta, postavljanjem tablete između dva nakovnja uređaja i elektroničkim signalom koji detektira lom unutar tablete.²⁰ Uređaj mjeri silu potrebnu da dođe do loma u tableti. Mjerenja se provode na šest tableta, nakon mjerenja računa se prosječna vrijednost sila potrebnih za lomljenje, a izražava se u njutnima (N).



Slika 10. Fotografija uređaja za određivanje tvrdoće tableta YD – 1 Tablet Hardness Tester (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)

3.4.2. Raspadljivost tableta

Test raspadljivosti je važan postupak kojim se određuje sposobnost tablete da se raspadne i dispergira u tekućem mediju unutar određenog vremenskog perioda. Raspadanje tablete ključno je jer je preduvjet da se djelatna tvar oslobodi i postane bioraspoloživa, odnosno da se može apsorbirati u tijelu.

Proces raspadanja tablete uključuje nekoliko koraka:

- a) Konzumacija tablete i dospijeće u želudac: Tableta se proguta i dospijeva u probavni sustav, obično u želudac.
- b) Penetracija tekućeg medija u pore tablete: Tekući medij, poput želučane tekućine, prodire u pore tablete, stvarajući pritisak na strukturu tablete.
- c) Bubrenje tablete: Tableta upija vodu iz tekućeg medija, što dovodi do bubrenja i oticanja. Ovaj proces može uzrokovati stvaranje praznina i pukotina u strukturi tablete.
- d) Raspadanje tablete: Kao rezultat bubrenja, tableta se raspadne na manje čestice ili granule. Ove manje čestice su spremne za daljnje otapanje i apsorpciju djelatne tvari.

Test raspadljivosti omogućuje procjenu brzine i potpunosti raspadanja tablete, što je važno za osiguravanje da se djelatna tvar pravilno oslobađa i postaje dostupna za apsorpciju u tijelu.⁸

Test raspadljivosti ukazuje na povezanost tvrdoće tableta i raspadljivosti tableta. Premeka tableta ukazuje na raspadanje tablete prilikom pakiranja, skladištenja, isporuke i rukovanja. Kod pak pretvrdih tableta može doći do presporog oslobađanja djelatne tvari. Najbrži raspad imati će tableta najmanje tvrdoće. Provodi se na uređaju za ispitivanje raspadljivosti tableta BJ 2 (Zhengzhou Nanbei Instrument, Kina) koji se sastoji od 6 otvorenih kiveta napunjenih odgovarajućim medijem. Uređaj detektira potrebno vrijeme za potpuno raspadanje dozirnog oblika. Tablete se potapaju u mediju dok se u potpunosti ne raspadnu. Ispituje se 6 tableta istovremeno u demineraliziranoj vodi kao mediju na temperaturi od 37°C te se mjeri vrijeme potrebno da se svaka tableta u potpunosti raspadne.



Slika 11. Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta BJ 2
(Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)

3.4.3. Sadržaj djelatne tvari u tabletama

Osiguravanje konzistentnosti dozirnih oblika zahtijeva da svaka tableta sadrži djelatnu tvar u blizini propisane koncentracije i unutar uskog raspona. Posebno je važno provesti kontrolu ujednačenosti sadržaja kod nisko dozirnih pripravaka, dok kod tableta u kojima više od 90 % čini djelatna tvar, ujednačenost mase i ujednačenost sadržaja su gotovo jednake.⁸

Ujednačenost sadržaja tableta provjerava se spektrofotometrijski na uzorku od deset nasumično odabranih tableta. Te tablete se usitne i analizira se sadržaj djelatne tvari u uzorku. Rezultati se izražavaju kao sadržaj na svaku pojedinačnu tabletu. Prema smjernicama Europske farmakopeje dozvoljeno odstupanje je $\pm 15\%$ od ciljanog sadržaja.²²

Kontrola ujednačenosti sadržaja tableta ključna je za osiguravanje konzistentnosti doziranja i djelotvornosti lijeka. Time se osigurava da pacijenti dobivaju željenu dozu lijeka u svakoj pojedinačnoj tableti koju uzimaju.

Sadržaj djelatne tvari određuje se analitičkom metodom kako bi dokazali zadovoljavajuću postojanost djelatne tvari u deset nasumičnih tableta na UV/Vis spektrofotometru Shimadzu UV-1280.



Slika 12. Fotografija UV/Vis spektrofotometra UV-1280
(Shimadzu, Kyoto, Japan)

Važe se deset tableta koje se usitne u tarioniku i kvantitativno prenose u volumetrijske tikvice od 50 mL. Korišteni diluent je metanol. Takve pripremljene tikvice idu u ultrazvučnu kupelj, na ultrazvučnu homogenizaciju. Takvi uzorci zatim su filtrirani kroz PTFE membranski filter veličina pora 0,45 μm . 750 μL filtrata pipetirano je u tikvice od 10 mL i nadopunjeno

metanolom. Uzorcima je pomoću UV/Vis spektrofotometra određena apsorbancija. Kako bi iz očitane apsorbancije mogli odrediti koncentraciju djelatne tvari, potrebno je izraditi kalibracijsku krivulju. Otapanjem djelatne tvari u metanolu u različitim koncentracijama (2, 5, 10, 15, 20, 30, 45 ppm). Ciljani sadržaj djelatne tvari X u tabletama je 20 mg, odnosno 10 %.

3.4.4. Oslobađanje djelatne tvari iz tableta

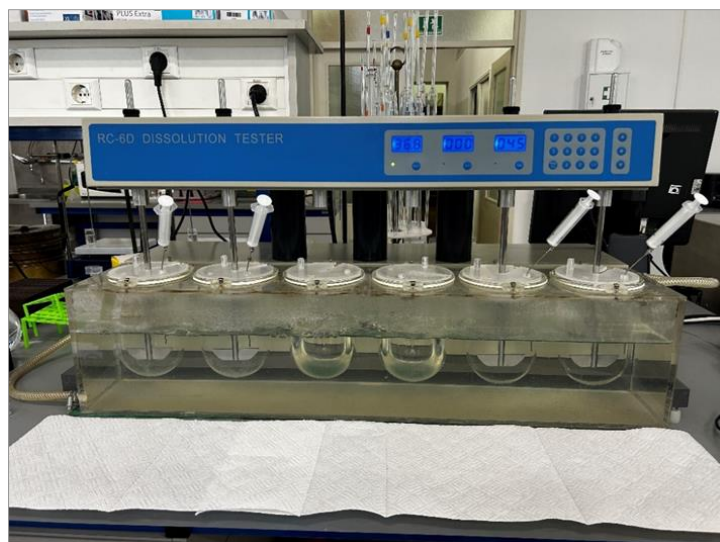
Otapanje (*dissolution*) definira se kao količina tvari koja se otapa u nekome vremenu pri standardiziranim uvjetima, što rezultira prijelazom čvrstih čestica ljekovite tvari u molekularno disperzno stanje. Iako otapanje ne predviđa terapijsku učinkovitost, može se koristiti kao alat koji pruža korisne informacije o bioraspoloživosti lijeka, kao i o konzistenciji serije proizvoda.

In vitro testovi otapanja smatraju se ključnim jer je oslobađanje djelatne tvari iz čvrstog dozirnog oblika nakon oralne primjene preduvjet za apsorpciju lijeka u cirkulaciju, kao i za bioraspoloživost.²³

Pri ispitivanju, tekućina u kojoj se otapanje odvija mora biti što sličnija fiziološkom okruženju i prikladna za jednostavnu i preciznu analizu. Također, volumen tekućine koja se koristi za analizu mora biti dovoljno velik kako bi se osigurali zadovoljavajući uvjeti topljivosti lijeka, odnosno kako bi se izbjegla granična koncentracija topljivosti lijeka.⁶

Cilj provođenja testova otapanja je predviđanje oslobađanja djelatne tvari i njegova apsorpcija *in vivo* (unutar živog organizma). Međutim, svojstva dobivena *in vitro* ne znače nužno da će se formulacija ponašati slično *in vivo*.⁸

Određivanje profila oslobađanja djelatne tvari provodi se na uređaju Nanbei RC-6D. Za test otapanja odnosno oslobađanje djelatne tvari imitirani su uvjeti u živom organizmu. Medij je acetatni pufer s 1% Triton X-100 volumena 1000 mL, pH vrijednost medija je 4,0, pri temperaturi od $37 \pm 0,5$ °C. Tablete prethodno određene mase unose se u pripremljeni medij te se uzorkovanje provodi u točno određenim vremenima: 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 minuta. Takvi uzorci se dalje filtriraju kroz PET membranske filtere promjera 45 µm. Testovi oslobađanja djelatne tvari provedeni su na GRAN tabletama, M200 tabletama, PLX188 tabletama te na komercijalnim tabletama. Za svaki uzorak provode se dva testa otapanja. Utvrđuju se profili oslobađanja djelatne tvari X iz pripremljenih tableta, te se UV/Vis spektrofotometrijom određuju koncentracije otopljene tvari.



Slika 13. Fotografija uređaja za određivanje profila oslobađanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)

Dobiveni rezultati analizirani su na UV/Vis spektrofotometru pri valnoj duljini $\lambda = 322$ nm jer to odgovara maksimumu apsorpcijskog spektra. Podacima apsorpcije dobivaju se podatci o koncentraciji, profili oslobađanja, odnosno udio oslobođene djelatne tvari.

Tablica 3. Procesni uvjeti testova otapanja

| | |
|--|---|
| Dozirani oblik | Tablete |
| USP aparatura | II (lopatice) |
| Broj okretaja (min^{-1}) | 60 |
| Medij | Acetatni pufer i Triton X-100, pH = 4,0 |
| Volumen (mL), V | 1000 |
| Preporučeno vrijeme uzrokovanja, t (min) | 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 |

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Rezultati određivanja veličina čestica

Većina pomoćnih tvar dolazi u obliku praška. M200 je direktno kompresibilan prašak kojem nije potrebna predobrada, dok D(-) manitol je prije kompresije potrebno obraditi na odgovarajuće načine, granuliranjem i sušenjem raspršivanjem.

4.1.1. Rezultati prosijavanja

Manitoli su provedeni kroz sita kako bi se vidjela raspodjela čestica u pojedinim uzorcima. Korištena su sita od 90, 125, 200 i 500 μm .

Prosijavanjem M200 vidljiva je široka raspodjela čestica, odnosno prašak se nalazi na svim sitima, vidljivi su različiti veličinski razredi čestica, od onih koje su prošle kroz sita od 90 μm do onih čestica koje su zaostale na sitima veličine promjera 500 μm . Najviše čestica zaostalo je na situ od 125 μm .

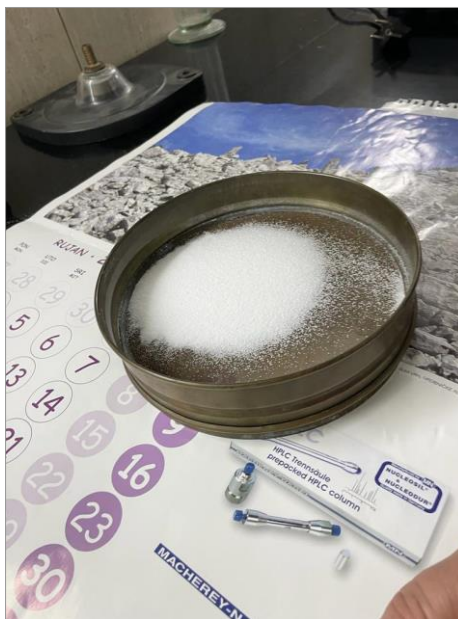
Granulirani manitol nakon granuliranja prosijan je te su odvojene čestice od 200-500 μm . Iako se granuliranjem dobivaju čestice različitih veličina, prošlim ispitivanjima određeno je da je veličinski razred od 200-500 μm idealan za direktnu kompresiju prašaka u čvrste dozirne oblike. Većina D(-) manitola završava na dnu sita, zbog jako sitnih čestica koje se nalaze u takvome prašku. Čestice su veličina manjih od 90 μm .

4.1.2. Rezultati mikroskopske analize

Mikroskopiranjem čestica dobiven je uvid na veličinu i oblik čestica. Dobivene mikrografije jasno pokazuju sitne slijepljene čestice koje posjeduju D(-) i SD manitol. Granulat ima usku raspodjelu, što je i očekivano jer smo odvajali na sitima čestice od 200-500 μm , dok M200 posjeduje širok raspon veličina čestica. Iz mikrografija vidljivo je da najveće čestice posjeduje granulat, a najmanje SD manitol.



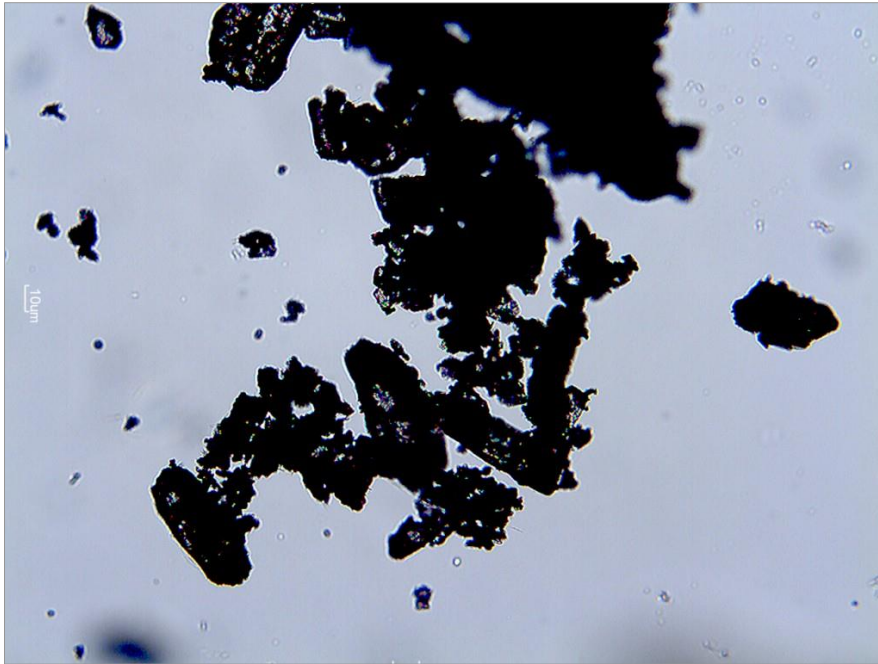
Slika 14. Fotografija sita s prosijanim Pardeckom



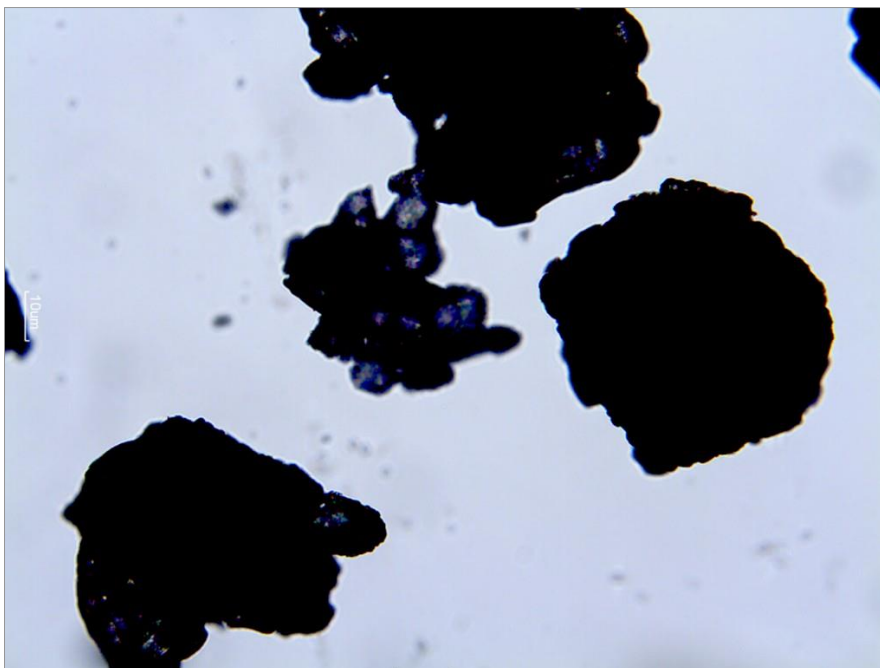
Slika 15. Fotografija sita s prosijanim granulatom



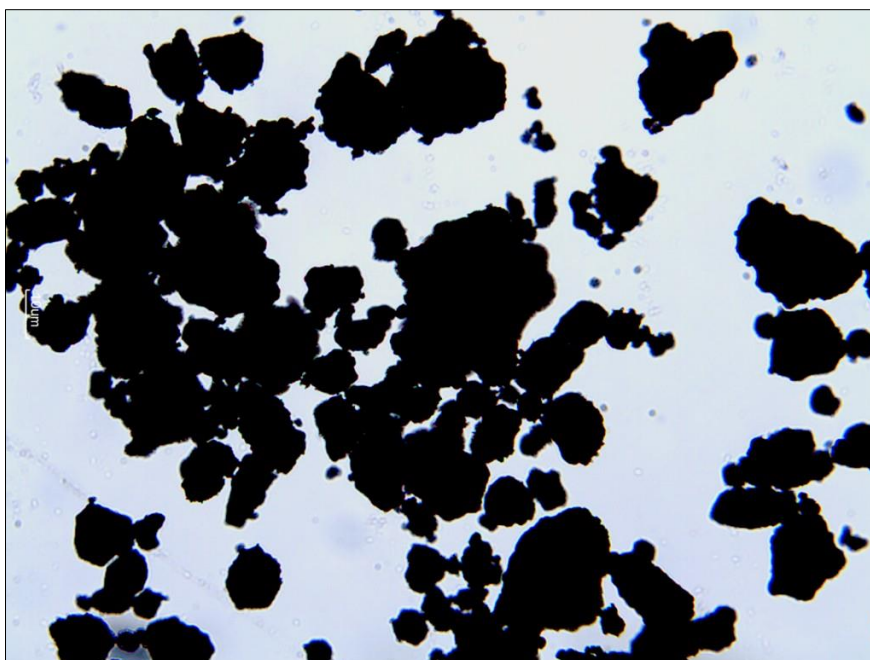
Slika 16. Fotografija sita s prosijanim D(-) manitolom



Slika 17. Mikrografija D(-) manitola



Slika 18. Mikrografija granulata



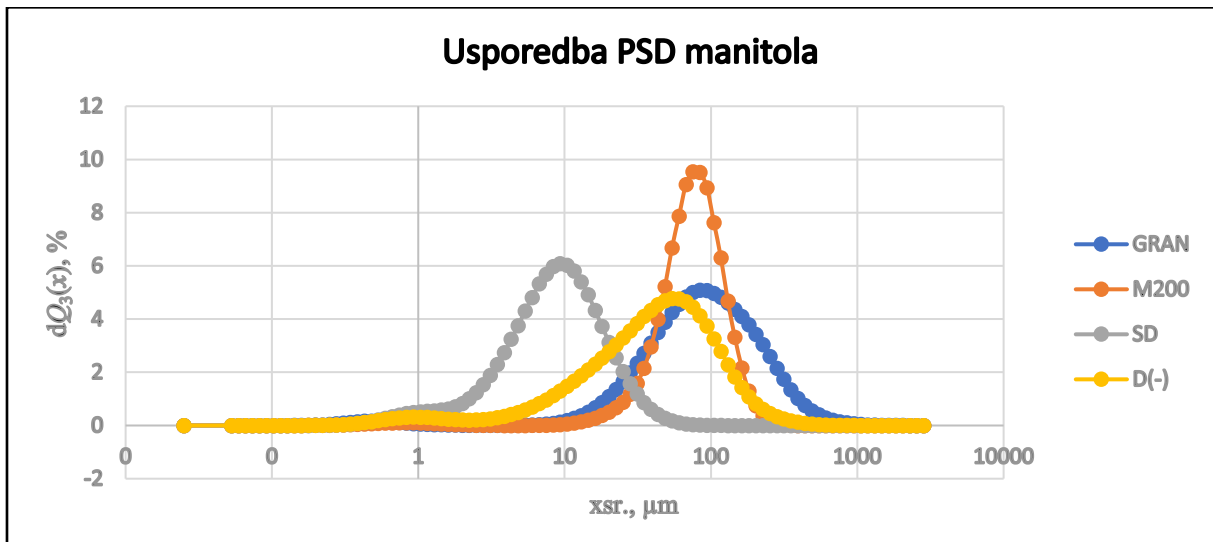
Slika 19. Mikrografija Parteck manitola



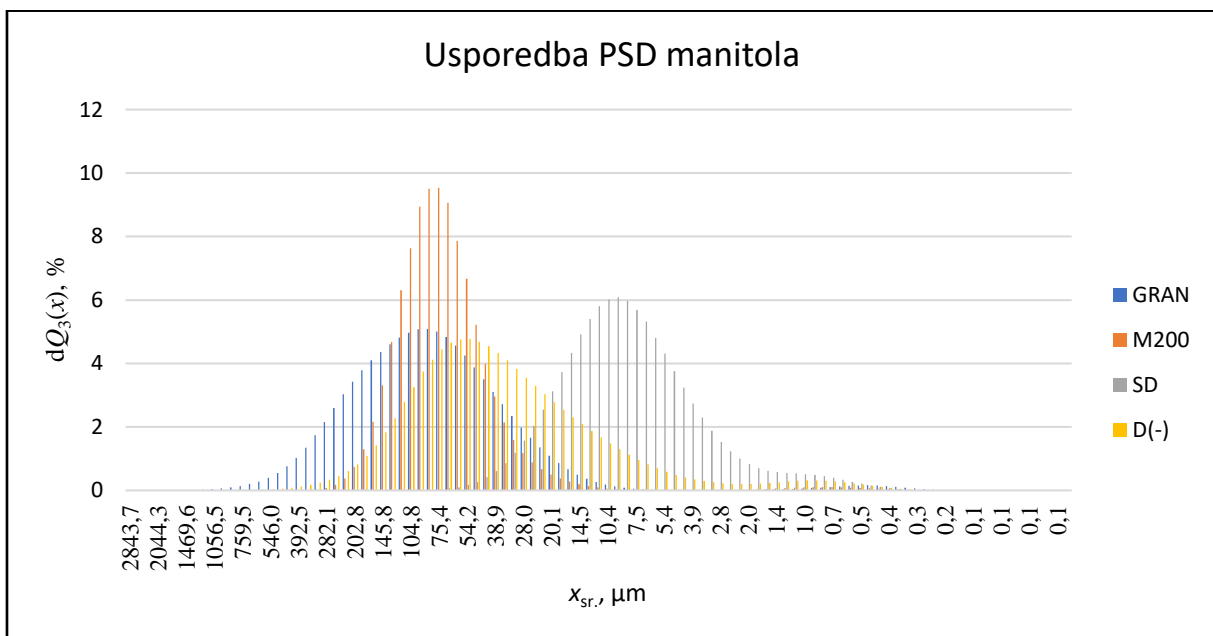
Slika 20. Mikrografija SD manitola

4.1.3. Raspodjela veličina čestica

Metodom laserske difrakcije dobivena je raspodjela veličina čestica prikazanih na sljedećim grafovima. Diferencijalni oblik krivulje raspodjele veličine čestica prikazuje koji je udio čestica u određenom intervalu.¹¹ Laserska difrakcija provedena je na suhim uzorcima. Razlog tome je topljivost manitola u vodi.



Slika 21a. Usporedni prikaz raspodjela veličina čestica manitola



Slika 20b. Usporedni prikaz raspodjela veličina čestica manitola

Sve raspodjele su monomodalne osim raspodjele za D(-) manitol koja sadrži dva maksimuma krivulje na grafu. SD manitol posjeduje najmanje čestice, s najučestalijom veličinom od 8,913 μm . Nešto veće čestice ima D(-) manitol, no i on je vrlo sitan te ima vrlo široku raspodjelu čestica, gdje je 50 % čestica veće od 42,4 μm , a 50 % manje. M200 je pokazao najužu raspodjelu s najučestalijom veličinom od 70,795 μm koju posjeduju čak oko 9 % čestica. GRAN manitol pokazao je široku raspodjelu kao i najveće čestice, najučestalija veličina je 89,125 μm dok je medijan iznosio 88,034 μm .

Tablica 4. Karakteristični promjeri populacije čestica za različite uzorke manitola

| UZORAK MANITOLA | x_{mode} (μm) | x_{50} (μm) | $x_{3,2}$ (μm) | s (μm) |
|----------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| GRAN | 89,13 | 88,03 | 398,95 | 0,462 |
| M200 | 70,79 | 75,10 | 119,34 | 0,309 |
| D(-) | 56,23 | 42,38 | 196,62 | 0,514 |
| SD | 8,91 | 8,68 | 26,14 | 0,366 |

Računat je Sautereov srednji promjer ili površinski srednji promjer, koji se koristi kada je bitna specifična površina čestica. Specifična površina je bitna za npr. bioraspoloživost lijeka i otapanje¹¹. Iz srednjih promjera također je vidljivo kako GRAN ima najveće čestice, dok su u slučaju SD najmanje. Prema srednjim promjerima D(-) ima veći srednji promjer od M200, što je moguće zbog osjetljivosti Sauterovog promjera. Njegove vrijednosti će biti velike kada je prisutan veliki udio malih čestica u uzorku.

Laserska difrakcija ima mnoge prednosti poput brze analize, jednostavnog uzorkovanja, uređaj je relativno jednostavan za korištenje, no ima i nekih nedostataka kao što su različiti rezultati od instrumenta do instrumenta zbog jake zavisnosti izvedbe instrumenta o njegovoj izvedbi (npr. pozicije detektora, laserskih izvora različitih valnih duljina..). Uređaj ne može razlikovati čestice od aglomerata, značajna odstupanja mogu se pojaviti u raspodjeli veličina čestica ako uzorak odstupa od sferičnog oblika.¹⁸

4.2. Rezultati pripreme i karakterizacije tableta

4.2.1. Tabletiranje

Prilikom izrade samih tableta na uređaju za tabletiranje, neki od pripravka su previše praškasti, odnosno čestice su bile presitne da bi se mogli kompresijom pretvoriti u tabletu. Po samome sastavu manitola moguće je zaključiti da sitnije praške poput D(-) i SD manitola neće biti moguće direktno komprimirati u tabletu. Ako se i uspije formirati koja tableta, dolazi do *cappinga* i raspadanja tablete prilikom rukovanja.



Slika 22. Prikaz neželjenog fenomena *cappinga*

Uspješno su dobivene tablete s M200, GRAN i PLX188. Prilikom ispitivanja tableta koje su zadovoljile uvjete stabilnosti, veličine i izgleda provode se testovi na tvrdoću, raspadljivost, sadržaja djelatne tvari i oslobađanje djelatne tvari.

4.2.2. Tvrdoća tableta

Sila od otprilike 39,2 N smatra se minimalnim zahtjevom za kvalitetnu tabletu.⁸ Iz tablice je vidljivo da su tablete tvrde te da imaju veliku standardnu devijaciju što se može objasniti time što su tablete priređene ručno te su ručno tabletirane.

Tablica 5. Tvrdoća tableta

| API + M200 | | API + GRAN | | API+M200 +PLX188 | |
|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| uzorak | <i>F</i> , N | uzorak | <i>F</i> , N | uzorak | <i>F</i> , N |
| 1 | 54,0 | 1 | 72,8 | 1 | 91,9 |
| 2 | 57,8 | 2 | 37,4 | 2 | 81,0 |
| 3 | 48,0 | 3 | 25,2 | 3 | 79,7 |
| 4 | 98,2 | 4 | 55,6 | 4 | 120,7 |
| 5 | 44,2 | 5 | 52,0 | 5 | 89,3 |
| 6 | 81,1 | 6 | 70,5 | 6 | 88,7 |
| <i>F_{sr}</i> | 63,88 | <i>F_{sr}</i> | 52,25 | <i>F_{sr}</i> | 91,88 |
| <i>s</i> | 19,36 | <i>s</i> | 16,93 | <i>s</i> | 13,63 |

4.2.3. Raspadljivost tableta

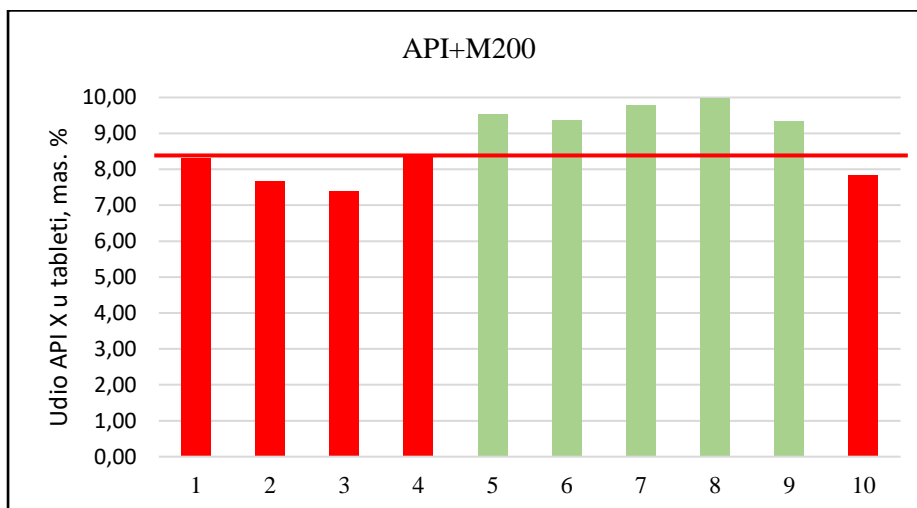
Najveće odstupanje od srednje vrijednosti pokazale su tablete s M200, gdje je srednja vrijednost raspadljivosti iznosila 375 s. Najbrže su se raspale tablete s PLX188 u prosjeku od 313,83 s, također je standardna devijacija bila najmanja. Dodatkom PLX188 smanjeno je vrijeme raspadanja tableta.

Tablica 6. Rezultati raspadljivosti tableta

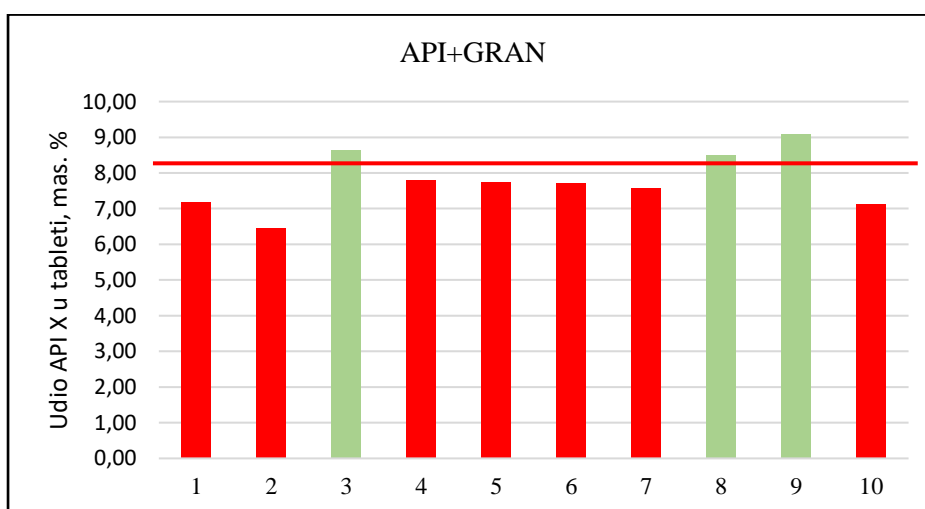
| API+M200 | | API+GRAN | | API+PLX188 | |
|--------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|
| Uzorak | Vrijeme raspadljivosti (t), s | Uzorak | Vrijeme raspadljivosti (t), s | Uzorak | Vrijeme raspadljivosti (t), s |
| 1 | 204 | 1 | 278 | 1 | 287 |
| 2 | 274 | 2 | 304 | 2 | 290 |
| 3 | 332 | 3 | 312 | 3 | 304 |
| 4 | 424 | 4 | 340 | 4 | 316 |
| 5 | 498 | 5 | 375 | 5 | 332 |
| 6 | 518 | 6 | 432 | 6 | 363 |
| \bar{t}, s | 375 | \bar{t}, s | 340,17 | \bar{t}, s | 313,83 |
| s, s | 114,94 | s, s | 51,01 | s, s | 30,66 |

4.2.4. Sadržaj djelatne tvari u tabletama

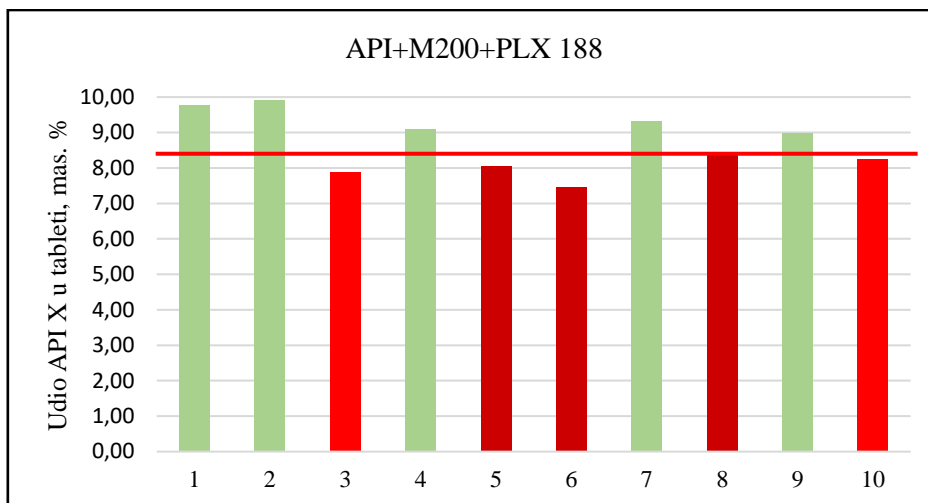
Ispituje se sadrže li tablete 10 % djelatne tvari, maksimalno odstupanje sadržaja je $\pm 15\%$ od očekivane vrijednosti. Od deset nasumičnih uzorka kojima su se određivali sadržaji djelatne tvari, one označene zelenom bojom zadovoljavaju uvjete. Iz grafova je vidljivo da nijedna formulacija nije ostvarila zahtjeve u svih 10 nasumičnih tableta. Vidimo da je samo pet od deset nasumičnih tableta tableta u formulaciji s M200 PLX188 ispunilo uvjete, dok su samo tri tablete GRAN ispunile uvjete. Odstupanja mogu biti posljedica ručnog miješanja i tabletiranja te nedovoljne homogenizacije mješavine, odnosno razlike veličina čestica gdje potresanjem dolazi do segregacije čestica uslijed vibracija prisutnih u procesu tabletiranja.^{15,24} Sitnije čestice mogu zaostati unutar uređaja za tabletiranje i to uzrokuje manjak djelatne tvari u konačnom dozirnom obliku.



Slika 23. Udjel djelatne tvari u tabletama s M200



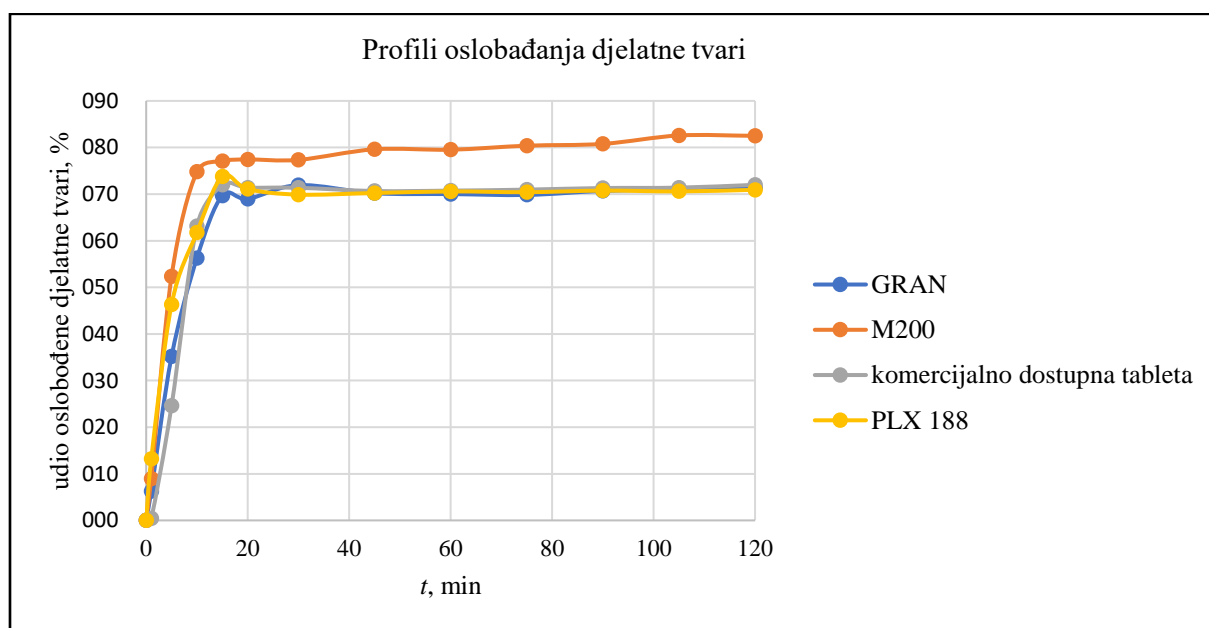
Slika 24. Udjel djelatne tvari u tabletama s granulatom



Slika 25. Udjel djelatne tvari u tabletama s dodanim PLX188

4.2.5. Oslobađanje djelatne tvari iz tableta

Iz slike 23. vidljivo je da sve formulacije sadrže isti profil oslobađanja djelatne tvari. Udio oslobođene djelatne tvari raste do otprilike 18. minute, a zatim do 120 minute ostaje konstantan. Tablete pripremljene s M200, iako istog profila kao ostale pripremljene tablete, rezultiraju porastom udjela oslobođene djelatne tvari do otprilike 45 minute te udio iznosi otprilike 80 %.. U konačnom vremenu M200 ima najveći udio oslobođene djelatne tvari od 83 %, dok ostale tablete imaju isti udio oslobođene djelatne tvari od otprilike 70 %. Za očekivati je da će tablete kojima smo dodali PLX188 imati veći udio oslobođene djelatne tvari, što se nije pokazalo točnim. Do pada topljivosti tableta s PLX 188 može doći zbog interakcija s drugim tvarima. Naime, ako je doza PLX188 u tableti prevelika, može doći do smanjenog oslobađanja djelatne tvari iz tableta. Dolazi do stvaranja viskoznog gel sloja koji zarobljava djelatnu tvar te se ona teže oslobađa.^{25,26}



Slika 26. Profili oslobađanja djelatne tvari

5. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem ispitan je utjecaj višenamjenskih pomoćnih tvari na svojstva pripremljenih tableta. Formulacije koje su uspješno komprimirane u čvrsti oralni oblik – tabletu, bile su one s funkcionaliziranim ekscipijentima M200, PLX188 te s granulatom pomoćnih tvari (GRAN).

Manitoli, korišteni u pripravi pojedinih tableta, karakterizirani su pomoću sitene analize, mikroskopiranja i metodom laserske difrakcije kako bi se dobio uvid u raspodjelu veličina čestica i izveo zaključak kako granulometrijska svojstva različitih formulacija manitola utječu na samu kvalitetu, stabilnost i izgled tablete. Pri izradi tableta s kohezivnim uzorcima, D(-)i SD manitolom, nije bilo moguće pripremiti tablete.

Karakterizacija tableta provedena je na tri vrste dobivenih tableta. Mase svih tableta su bliske ciljanoj masi. Sve tablete imale su veću tvrdoću od željene, od kojih one s PLX188 imale najmanje srednje odstupanje od pojedinih vrijednosti. Najbolja ujednačenost sadržaja dobivena je za tablete M200 i PLX188. Profili *in vitro* oslobađanja djelatne tvari iz svih pripremljenih tableta su gotovo isti, gdje dolazi do oslobađanja unutar 20-ak minuta nakon čega udjel oslobođene djelatne tvari ostaje konstantan. Tablete pripremljene s višenamjenskom M200 pomoćnom tvari pokazuju najveći udio oslobođene djelatne tvari za sva vremena.

6. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima (NN 76/13, 90/14, 100/18)
Mrežna stranica: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html
(pristup 22. srpnja 2023.)
2. L.V. Allen, Jr., N.G. Popovich, H.C. Ansel, Ansel's Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems, Tenth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2014.
3. Chaudhari P. S. , Patil. S. P. (2012.), Pharmaceutical Excipients: A review. International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry, Vol.1(1) pp 21-34.
4. Yasir M.(2010.), Biopharmaceutical Classification System:An Account. International Journal of PharmTech Reaserch, Vol.2, No.3 pp 1681-1690.
5. Mrežna stranica
<https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=12079> (pristup 14. srpnja 2023.)
6. Štokić, M. (2019.) Ekstrudiranje taljenjem kao metoda povećanja topljivosti djelatne tvari. Diplomski rad. Zagreb.
7. Price D. J. (2022.) The Developability Classification System (DCS): Enabling an Optimized Approach for Formulation of Poorly Soluble Molecules. Pharma & Biopharma Raw Material Solutions.
8. Shane Cox Gad, PH.D., D.A.B.T. (2008) Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes.Cary, North Carolina: Wiley – Interscience.
9. Jacques, E. R., Alexandridis, P.(2019), Tablet Scoring: Current Practice, Fundamentals, and Knowledge Gaps: a Review, Applied Sciences.
10. Gretić, M. (2015) Utjecaj sastava mješavina na svojstva gotovih tableta. Diplomski rad. Zagreb.
11. Matijašić G, Jedinične operacije u ekoinženjerstvu. (2.dio); Mehaničke operacije, Interna skripta, FKIT, 2016.
12. Žižek K., Gojun M., Grčić I. (2020.) Simulating the wet granulation of TiO₂ photocatalyst in fluidized bed: Population balance modelling and prediction of coalescence rate. Powder Technology, pp 1-11.
13. Žižek, K. (2021.) Granuliranje. Osvježimo znanje, Kem. Ind. 70, pp 329-330.
14. Dohrn S. (2021.)Predicting process design spaces for spray drying amorphous solid dispersions. International Journal of Pharmaceutics: X, Vol.3.
15. Merck KGaA, Formulation Handbook, Darmstadt, Germany, 2022.

16. Price J. D. (2022.) Poloxamer: a simple and powerful solution for accelerating dissolution. Pharma & Biopharma Raw Solutions.
17. Jillavenkatesa A, Dapkunas SJ, Lum LH. Particle Size Characterization, National Institute of Standards and Technology Special Publication 960-1, 2001.
18. Terance A. (2003.) Powder Sampling and Particle Size Determination. 1st edition. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier B. V.
19. Serajuddion A. T. M. (2014.) The future of tableting technology. International Pharmaceutical Excipients Council. College of Pharmacy and Health Science, St. John's University, NY, USA.
20. Kovačić M. (2021.) Ispitivanje utjecaja površinski aktivne tvari na svojstva lijeka. Diplomski rad. Zagreb.
21. Wang Z. (2021.) Research on the counter-force calibration method of tablet hardness tester. Measurement: Sensors, Vol. 18.
22. Malekinušić, N. (2018) Utjecaj formulacije lijeka na otpuštanje djelatne tvari. Diplomski rad. Zagreb.
23. Al Ameri M. N. (2012.) The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: *In-vitro* dissolution testing. Results in Pharma Sciences, Vol.2, pp 1-8.
24. Skočibušić, J. (2020.) Raspadljive tablete s povećanom topljivosti i brzinom oslobađanja djelatne tvari. Diplomski rad. Zagreb.
25. Homayouni A.(2014.)Preparation and characterization of celecoxib solid dispersions; comparison of poloxamer-188 and PVP-K30 as carriers. Iranian Journal of Basic Medical Sciences.
26. Harmely F. (2020.) Preparation and Physicochemical Characterization of Solid Dispersions of Irbestan with Poloxamer188. Scientific Foundation SPIROSKI. Skopje, Republic of Macedonia.

7. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

$dQ_3(x)$ - volumni udjel čestica u promatranom veličinskom intervalu; eksperimentalni podatci (%)

F – sila kompresije (N)

s – standardna devijacija s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti promjera/tvrdoće/raspadljivosti ($\mu\text{m}/\text{N}/\text{s}$)

t – vrijeme (min)

T – temperatura ($^{\circ}\text{C}$)

V – volumen (mL)

x - veličina čestice (iskazana promjerom) (m)

x_{50} - medijan raspodjele, tj. veličina čestice od koje je 50 % manjih u populaciji (m)

$x_{3,2}$ - Sauterov srednji promjer (m)

x_{mode} - najučestalija veličina u populaciji (iskazana promjerom) (m)

Grčki simboli:

λ – valna duljina (nm)

Akronimi korišteni u radu:

API - *Active Pharmaceutical Ingredient*, djelatna tvar

BCS - *Biopharmaceutics Classification System*, Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari

DCS – *Developability Classification System*, Sustav klasifikacije razvijenosti

GRAN – granulat

M200 – Parateck® M200

PEG – poli(etilen-glikol)

PLX188 – Parateck® PLX188

SD – *Spray Dried*, sušen raspršivanjem