

# Priprava i primjena koprocesiranih pomoćnih tvari

---

Svorcina, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:149:751663>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ**

**Lucija Svorcina**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, srpanj 2024.**

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

Kandidatkinja Lucija Svorcina

Predala je izrađen diplomski rad dana: 02. srpnja 2024.

Povjerenstvo u sastavu:

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

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

Dr. sc. Katarina Mužina, Sveučilište u Zagrebu Fakultet  
kemijskog inženjerstva i tehnologije

Prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko, Sveučilište u Zagrebu  
Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije (zamjena)

povoljno je ocijenilo diplomski rad i odobrilo obranu diplomskog  
rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Diplomski ispit održat će se dana: 05. srpnja 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

**Lucija Svorcina**

**PRIPRAVA I PRIMJENA  
KOPROCESIRANIH POMOĆNIH TVARI**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva: prof. dr. sc. Krunoslav Žižek  
izv. prof. dr. sc. Marin Kovačić  
dr. sc. Katarina Mužina, poslijedoktorand

Zagreb, srpanj 2024.

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

*Karakterizacija čvrstih disperzija izvodi se u  
Zavodu za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale  
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

*Karakterizacija pripremljenih granulata i tableta izvodi se u  
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo  
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

## ZAHVALA

*Hvala mentoru, prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na mentorstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada. Hvala na prenesenom znanju, radu, trudu, svakoj uloženoj minuti, savjetima, podršci i susretljivosti koji su olakšali izradu ovog diplomskog rada.*

*Također, hvala asistentici Katarini Sokač, mag. ing. cheming. na radu, svakom odgovoru na pitanje, strpljivosti, trudu i pomoći prilikom izrade ovog rada.*

*Posebno hvala svim prijateljima, tigricama i 'odpadcima' na potpori i pomoći tijekom cijelog studiranja.*

*Tea, hvala ti na svakom proživljenom stresu sa mnom, svakom učenju kada sama nisam mogla, strpljivosti, riječima ohrabrenja, slušanju, hvala ti na neizmjerne podršci i što si uvijek vjerovala u mene.*

*Na kraju, ono najbitnije, želim zahvaliti mojoj obitelji, roditeljima i sestri na velikoj podršci, motivaciji, ljubavi i razumijevanju tijekom svih godina mog studiranja. Hvala što ste uvijek bili tu za mene pružajući mi pomoć, ohrabrenje i poticaj da ostvarim svoje ciljeve. Bez vas ovaj trenutak ne bi bio moguć!*

## SAŽETAK

### PRIPRAVA I PRIMJENA KOPROCESIRANIH POMOĆNIH TVARI

Ovaj rad bavi se problemom poboljšanja topljivosti i bioraspoloživosti dasatiniba, koji se koristi za liječenje leukemije. Dasatinib ima ograničenu topljivost u vodenom mediju, što rezultira slabom i sporom apsorpcijom u gastrointestinalnom traktu te niskom bioraspoloživošću. Modifikacija topljivosti i oslobađanja dasatiniba može imati pozitivan utjecaj na oralnu apsorpciju i bioraspoloživost lijeka.

Glavni cilj istraživanja je formulirati ovaj specifičan lijek primjenom koprocesirane pomoćne tvari. Koprocesirana pomoćna tvar pripravljena je mehanokemijskim tretmanom i granuliranjem taljenjem. Pripremljena čvrsta disperzija pomoćnih tvari karakterizirana je metodama analize koje mogu ukazati na uspješnu pripremu disperzija. Pripravljena disperzija, odnosno koprocesirana pomoćna tvar, korištena je u pripravi konačnog dozirnog oblika djelatne tvari, tableta.

Mehanokemijskim tretmanom nije ostvarena željena amorfizacija pomoćnih tvari. Granuliranjem taljenjem pripravljene su čvrste disperzije mikrokristalne celuloze, D-manitola i poli(etilen-glikola). Provedena je morfološka i granulometrijska analiza pripremljenih uzoraka. Pripravljene tablete testirane su na ujednačenost masa i sadržaja, čvrstoću, raspadljivost te topljivost. Koprocesiranjem pomoćnih tvari modificiran je profil oslobađanja dasatiniba.

Ključne riječi:

dasatinib, poboljšanje svojstva lijeka, koprocesirana pomoćna tvar, mehanokemijska priprava, granuliranje taljenjem, oslobađanje djelatne tvari

## **ABSTRACT**

### **PREPARATION AND APPLICATION OF CO-PROCESSED EXCIPIENTS**

This thesis addresses the issue of improving the solubility and bioavailability of dasatinib, which is used to treat leukemia. Dasatinib has limited solubility in aqueous media, resulting in slow and poor absorption in the gastrointestinal tract and low bioavailability. Changing the solubility and release of dasatinib could have a positive effect on the oral absorption and bioavailability of the drug.

The main objective of the research is to formulate this specific drug using a co-processed excipient. The co-processed excipient is prepared by mechanochemical treatment and melt granulation. The prepared solid dispersion of excipients was characterized using analytical methods that can give an indication of the successful preparation of dispersions. The prepared dispersion, i.e. the co-processed excipient, was used to prepare the final dosage form of the drug, the tablets.

The desired amorphization of the excipients was not achieved by the mechanochemical treatment. Solid dispersions of microcrystalline cellulose, D-mannitol and poly(ethylene glycol) were prepared by melt granulation. Morphological and granulometric analysis of the prepared samples was carried out. The prepared tablets were tested for uniformity of mass and content, hardness, disintegration and solubility. The release profile of dasatinib was modified by co-processing of excipients.

Keywords:

dasatinib, drug property improvement, co-processed excipient, mechanochemical preparation, melt granulation, drug release



## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	3
2.1. Hipoteze istraživanja.....	3
2.2. Ciljevi istraživanja.....	3
3. OPĆI DIO.....	4
3.1. Lijek.....	4
3.2. Izazovi u farmaceutskoj industriji.....	6
3.3. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima: značaj i načini poboljšanja..	7
3.4. Koprocesirana pomoćna tvar.....	11
3.5. Mehanokemijska priprava disperzija pomoćnih tvari.....	15
3.6. Granuliranje taljenjem.....	18
4. METODIKA.....	21
4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka.....	21
4.2. Pomoćne tvari – ekscipijenti.....	22
4.3. Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija pomoćnih tvari.....	24
4.3.1. Priprava mješavine.....	24
4.3.2. Postupak mljevenja u planetarnom kugličnom mlinu.....	24
4.4. Karakterizacija mehanokemijski pripremljenih čvrstih disperzija.....	26
4.4.1. Rendgenska difrakcijska analiza praha.....	26
4.5. Priprava čvrstih disperzija pomoćnih tvari granuliranjem u fluidiziranom sloju.....	28
4.5.1. <i>In-situ</i> granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju.....	28
4.6. Karakterizacija pripremljenih granulata.....	30
4.6.1. Analiza sitima.....	30
4.6.2. Određivanje raspodjele veličina čestica metodom laserske difrakcije.....	31
4.6.3. Pretražna elektronska mikroskopija (SEM).....	32
4.7. Priprava oralnog dozirnog oblika s modificiranim profilom oslobađanja djelatne tvari	35
4.7.1. Tabletiranje.....	35
4.8. Karakterizacija oralnog dozirnog oblika.....	36
4.8.1. Ujednačenost masa tableta.....	36
4.8.2. Testovi čvrstoće.....	37
4.8.3. Testovi raspadljivosti.....	38
4.8.4. Sadržaj djelatne tvari u tableti.....	39
4.8.5. Testovi topljivosti.....	40

5.	REZULTATI I RASPRAVA .....	41
5.1.	Karakterizacija koprocesiranih pomoćnih tvari .....	41
5.1.1.	Podatci difrakcijske analize tvari – XRPD analiza .....	41
5.1.2.	Podatci granulometrijske analize tvari – analiza laserskom difrakcijom.....	42
5.1.3.	Podatci pretražna elektronske mikroskopije - SEM analiza .....	47
5.2.	Karakterizacija oralnog dozirnog oblika .....	50
5.2.1.	Ujednačenost masa tableta .....	50
5.2.2.	Čvrstoća tableta.....	52
5.2.3.	Raspadljivost tableta .....	53
5.2.4.	Sadržaj djelatne tvari u tableti.....	54
5.2.5.	Profili oslobađanja djelatne tvari iz tableta.....	58
6.	ZAKLJUČAK .....	61
7.	LITERATURA .....	63
8.	POPIS SIMBOLA I AKRONIMA .....	67

## 1. UVOD

Farmaceutska industrija trenutno se suočava s brojnim izazovima. Razvoj i proizvodnja novih i učinkovitijih oblika doziranja za oralnu apsorpciju postojećih lijekova značajan je farmaceutski izazov. Mnogi lijekovi su slabo topivi u vodi i često zahtijevaju visoke doze kako bi nakon oralne primjene postigli terapijske koncentracije u plazmi.<sup>1</sup> Iz tog razloga, koriste se različiti pristupi poboljšanja oralne apsorpcije lijeka i postizanja boljeg ukupnog terapijskog učinka lijeka. U tu svrhu razvijaju se nove pomoćne tvari poboljšanih svojstava te formuliraju posebno dizajnirane višenamjenske pomoćne tvari ili koprocesirane pomoćne tvari. Ove tvari posjeduju bolju funkcionalnost koja nije moguća postizanjem samo fizičkim miješanjem pomoćnih tvari.

Ovaj istraživački rad otkriva viziju primjene ovog principa i metodologije kemijskog inženjerstva kako bi se dizajnirao učinkovitiji lijek bez primjene otapala. Za ovu svrhu, odabrana je djelatna tvar dasatinib. Dasatinib je relativno novi lijek na tržištu koji se koristi za liječenje leukemije. Njegova ograničena topljivost u vodi dovodi do spore i nedovoljne gastrointestinalne apsorpcije djelatne tvari, što rezultira niskom oralnom bioraspoloživošću.<sup>2,3</sup> Povećanjem topljivosti, povećava se apsorpcija u gastrointestinalnom traktu, a samim time i bioraspoloživost lijeka. Također, povećanje topljivosti može dovesti do bržeg djelovanja lijeka i postizanja terapijskih koncentracija u tijelu te omogućiti razvoj dozirnog oblika s manjim količinama aktivne tvari potrebnih za postizanje terapijskih učinaka. Stoga, u ovom istraživanju, nastoji se formulirati koprocesirana pomoćna tvar primjenom principa mehanokemije ili drugih alternativnih metoda kako bi se poboljšala svojstva lijeka.

U ovom specifičnom istraživanju, nastoji se pripremiti koprocesirana pomoćna tvar odnosno čvrsta disperzija dviju ili više pomoćnih tvari. Koprocesiranjem pomoćnih tvari moguće je, bez primjene otapala, pripremiti sustav povećane funkcionalnosti i multifunkcionalnosti koja nije ostvariva kombinacijom više zasebnih ekscipijenata. Ispitat će se kako ovaj komplementaran pristup može utjecati na svojstva lijeka. Priprava koprocesiranih pomoćnih tvari podrazumijevat će primjenu postojećih metoda/procesnih tehnologija priprave čvrstih disperzija hidrofobnih djelatnih tvari: mehanokemijska priprava i granuliranje taljenjem.

Tako pripravljene čvrste disperzije pomoćnih tvari karakterizirat će se metodama analize granulometrijskih svojstava i dodatno analitičkim tehnikama koje mogu ukazati na uspješnu pripravu disperzija. Pripravljena disperzija odnosno koprocesirana pomoćna tvar koristit će se u pripravi konačnog dozirnog oblika djelatne tvari, tableta za usta. Dobivene

tablete analizirat će se metodama karakterizacije karakterističnim za ovakav tip tableta. *In vitro* ispitivanjima testirat će se profili njezina oslobađanja iz tableta.

Očekuju se tablete modificiranog profila oslobađanja djelatne tvari i poboljšanih primjenskih svojstava. Donosi se zaključak kako postupak koprocesiranja pomoćnih tvari utječe na profil oslobađanja djelatne tvari te može li se koprocesiranim pomoćnim tvarima utjecati na ukupan farmakoterapijski učinak ovog specifičnog lijeka.

## **2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

### **2.1. Hipoteze istraživanja**

Pripravom koprocesiranih pomoćnih tvari moguće je utjecati na profil i brzinu oslobađanja djelatne tvari i potencijalno doprinijeti njenoj boljoj apsorpciji u organizmu i bioraspoloživosti. Zeleni postupci pripreme mogu značajno doprinijeti topljivosti i osigurati željeno oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika.

### **2.2. Ciljevi istraživanja**

Pripraviti koprocesiranu pomoćnu tvar odnosno čvrstu disperziju pomoćnih tvari bez primjene otapala vodeći se principima zelene kemije.

Primjenom koprocesirane pomoćne tvari pripremiti tablete poboljšanih primjenskih svojstava.

### 3. OPĆI DIO

#### 3.1. Lijek

Lijek je tvar namijenjena za upotrebu u dijagnostici, liječenju, ublažavanju, obradi ili prevenciji bolesti.<sup>4</sup> Uloga lijeka može biti različita, od ublažavanja simptoma do izravnog liječenja uzroka bolesti. Svaki lijek sastoji se od djelatne tvari i pomoćnih tvari. Djelatna tvar (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) je sastojak lijeka koji pruža farmakološko djelovanje ili drugi izravni učinak u dijagnozi, liječenju, ublažavanju, obradi ili prevenciji bolesti, ili utječe na strukturu ili bilo koju funkciju tijela čovjeka ili životinje.<sup>4</sup> Pomoćna tvar je inertni sastojak lijeka koja se koristi u formulacijama lijeka.<sup>5</sup> Pomoćne tvari mogu imati različite uloge u lijeku poput: veziva, maziva, premaza, sredstva za raspadanje, konzervansa, bojila, punila.

Glavni dozirni oblici s obzirom na način primjene su: parenteralni dozirni oblici, dozirni oblici za inhalaciju, oftalmološki dozirni oblici, nazalni dozirni oblici, transdermalni dozirni oblici i oralni dozirni oblici. U tablici 1. prikazani su glavni načini primjene, mjesto primjene te primarni dozirni oblici lijeka.

**Tablica 1.** Prikaz podjele dozirnih oblika prema načinu primjene, mjesta primjene i primarnih dozirnih oblika

NAČIN PRIMJENE	MJESTO PRIMJENE	PRIMARNI DOZIRNI OBLICI
<b>Parenteralni</b>	Osim gastrointestinalnog trakta (putem injekcije)	Otopine i suspenzije
<b>Inhalacijski</b>	Nos	Inhalanti
<b>Oftalmološki</b>	Oko	Mast
<b>Nazalni</b>	Nos	Otopine, sprejevi, inhalanti
<b>Transdermalni</b>	Koža	Sprej, flaster, gel, krema
<b>Oralni</b>	Usta	Tablete, kapsule, otopine, sirupi, suspenzije

Primjena lijekova parenteralnim putem definira se kao ubrizgavanje lijekova u tkiva i krvožilni sustav. Lijekovi koji se daju parenteralno apsorbiraju se brže u usporedbi s oralnim unosom, što znači da imaju brži početak djelovanja. Budući da ne prolaze probavne procese u gastrointestinalnom traktu, drugačije se metaboliziraju, što rezultira jačim učinkom od oralnih lijekova.<sup>6</sup>

Inhalacijska terapija omogućuje prijenos lijekova izravno u dišne puteve.<sup>7</sup> Prednosti inhalacijske terapije su ciljana isporuka lijeka izravno u dišne puteve, brže djelovanje uz manje nuspojava, potrebne su manje doze lijeka te je poboljšana učinkovitost lijeka.

Oftamološki dozirni oblici zanimljivi su znanstvenicima zbog niske bioraspoloživosti djelatne tvari nakon aplikacije u očnu jabučicu.<sup>8</sup> Ovakva primjena lijeka ima ciljanu isporuku lijeka s lokalnim djelovanjem koje je brže te je smanjen rizik od nuspojava.

Nazalni oblici lijeka odnose se na lijekove koji se primjenjuju putem nosne šupljine. Oni nude niz prednosti i koristi u liječenju različitih respiratornih i drugih medicinskih stanja. Nazalni oblici omogućuju brzu i poboljšanu apsorpciju lijeka, lokalno djelovanje te smanjenje iritacije gastrointestinalnog trakta.

Transdermalni oblici lijeka su oni koji se primjenjuju na kožu radi apsorpcije aktivnih tvari kroz kožu i njihovog transporta u krvotok. Ovi oblici lijeka omogućuju kontrolirano otpuštanje lijeka, poboljšanu bioraspoloživost, smanjenje nuspojava i potreba za čestim doziranjem.

Oralni oblici lijeka su oni koji se primjenjuju putem usta te su jednostavni za primjenu. Oralna primjena omogućuje visoku bioraspoloživost, dugotrajno djelovanje, široku primjenu te je smanjen rizik od infekcije.

Neke od metoda poboljšanja svojstava lijeka djelujući na djelatnu tvar su: dodavanje surfaktanata, priprava disperzija, inkapsulacija, razvoj formulacija s kontroliranim ispuštanjem, solubilizacija. Priprava disperzija jedna je od strategija koje najviše obećavaju za poboljšanje oralne bioraspoloživosti lijekova koji su slabo topivi u vodi.<sup>9</sup> Neke od metoda poboljšanja svojstava lijeka djelujući na pomoćne tvari su: koprocesiranje, mikroinkapsulacija, *In situ* geliranje, mikroinkapsulacija, sinteriranje. Koprocesiranje je metoda koja se koristi za poboljšanje stabilnosti, topljivosti, apsorpcije te farmakokinetičkih svojstava lijeka integriranjem više ekscipijenata.

### 3.2. Izazovi u farmaceutskoj industriji

Farmaceutska industrija trenutačno se suočava s nizom izazova. Jedan od ključnih farmaceutskih izazova je razvoj i proizvodnja novih, učinkovitijih dozirnih oblika za oralnu apsorpciju već postojećih lijekova. Nedavna otkrića lijekova dovela su do sve većeg broja novih lijekova s niskom topljivošću u vodi i stoga slabom bioraspoloživošću, osobito oralnom primjenom.<sup>10</sup> Topljivost lijeka izravno utječe na njegovu bioraspoloživost, odnosno na količinu lijeka koja doseže u plazmu i izloženost ciljanim tkivima ili organima. Lijekovi s niskom topljivošću u vodi predisponirani su za lošu i varijabilnu oralnu bioraspoloživost i, prema tome, za varijabilnost u kliničkom odgovoru, što se može prevladati odgovarajućom formulacijom lijeka.<sup>11</sup> Topljivost lijeka utječe na njegove farmakokinetička svojstva, poput brzine apsorpcije, vrhunca koncentracije u plazmi i trajanja terapijskog učinka. Lijekovi s različitim farmakokinetičkim profilima mogu zahtijevati različite strategije doziranja i formulacije kako bi se postigao optimalni terapijski učinak. Porastom broja novootkrivenih djelatnih tvari, raste i broj lijekova koji nisu topljivi u vodi. Prema nekim procjenama, do 40 % komercijaliziranih proizvoda i 70 - 90 % kandidata za lijekove u fazi razvoja su slabo topljivi.<sup>12</sup> Budući da je oko 65 % ljudskog tijela voda, lijekovi moraju imati određenu razinu topljivosti u vodi kako bi bili učinkoviti i imali prihvatljivu razinu bioraspoloživosti.

Drugi veliki izazov farmaceutske industrije je velika upotreba otapala. Otapalo služi kao esencijalni tekući medij za reakciju različitih molekula, stvarajući produkte potpuno različite od izvornih reaktanata.<sup>13</sup> Prisutnost otapala neophodna je u svim fazama farmaceutskog procesa (reakcija, odvajanje i formulacija). Otapalo mora biti kompatibilno s djelatnom tvari i pomoćnim tvarima, te osigurati stabilnost i učinkovitost formulacije. Također, otapala mogu utjecati na topljivost i stabilnost lijeka u formulaciji. Neodgovarajuće otapalo može rezultirati lošom topljivosti lijeka ili njegovom precipitacijom, što može smanjiti učinkovitost i stabilnost farmaceutskog proizvoda. Stoga je važno pažljivo odabrati otapalo koje će osigurati optimalne fizikalno-kemijske karakteristike formulacije. U novije vrijeme, sve veća pažnja posvećuje se ekološkim i održivim tehnologijama te njihovoj integraciji u različite sektore industrije. Glavni cilj je smanjiti upotrebu otapala ili koristiti sigurnije, poznate i kao zelena otapala.

Ostali izazovi farmaceutske industrije pri proizvodnji lijekova su na primjer nestabilnost, osjetljivost na svjetlost, temperaturu, vlagu, problemi s adhezijom. Cilj industrije je ukloniti što više izazova te poboljšati proizvodnju odnosno poboljšati svojstva lijeka.



### **3.3. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima: značaj i načini poboljšanja**

Lijekovi se pojavljuju u različitim oblicima doziranja, pri čemu je oralni oblik doziranja najčešći. Oralni put primjene lijeka ostaje zlatni standard za isporuku lijekova unatoč novim trendovima zbog sklonosti pacijenata čvrstim oblicima doziranja, praktičnosti primjene, točnosti doziranja, a time i sigurnosti pacijenata.<sup>14</sup> Također, proizvodnja i distribucija oralnih lijekova obično je jeftinija uspoređujući s injekcijskim ili intravenoznim oblicima. Oralni oblici lijeka odnose se na farmaceutske formulacije koje se uzimaju na usta u čvrstom obliku, kao što su tablete, kapsule ili prašci. Ovi oblici doziranja dizajnirani su za gutanje i otapanje u gastrointestinalnom traktu, omogućujući sustavnu isporuku djelatne tvari u tijelo. Oralni put predstavlja glavni put koji se koristi za isporuku lijekova lokalno i sustavno. Unatoč tehnološkom napretku i porastu novih oblika lijekova, do danas su tablete i kapsule i dalje najčešće korištene vrste lijekova. To je uglavnom zbog brojnih prednosti koje nude, što ih čini vrlo poželjnim u odnosu na druge oblike doziranja.<sup>15</sup> Oralni oblici lijeka uključuju tablete, kapsule, praškove, otopine, suspenzije, sirupe i oralne kapi.

Tablete su kruti oblici doziranja koji sadrže lijek sa ili bez prikladnih razrjeđivača i pripremaju se ili metodama kompresije ili kompaktiranja.<sup>16</sup> Tablete mogu imati različite oblike, veličine, boje, teksture i načine otpuštanja lijeka (Slika 1.). Postoje različiti tipovi tableta, uključujući obične tablete, žvakaće tablete, enterično obložene tablete i tablete s produljenim otpuštanjem. Obično se uzimaju s vodom i gutaju cijele, iako neki oblici tableta mogu biti dizajnirani za žvakanje, disperziju u vodi ili usisavanje ispod jezika. Prednosti tableta uključuju praktičnost primjene, precizno doziranje, dugi rok trajanja i stabilnost, dok nedostaci mogu uključivati otežano gutanje za neke pacijente i sporije djelovanje u usporedbi s drugim oralnim oblicima lijeka poput tekućina ili otopina.



**Slika 1.** Tablete različitih vrsta, oblika, boja, teksture

Osnovna ideja kapsule je zatvoriti lijek ili djelatnu tvar u omotač bez mirisa, okusa, koji se lako guta i puni.<sup>17</sup> Unutar ljuske može biti prah, granule, tekućina ili drugi oblik lijeka, a ljuska se otapa u probavnom traktu kako bi se oslobodila unutarnja tvar.

Praškovi su suhi oblici lijeka koji se sastoje od fino mljevenih čestica djelatne tvari i pomoćnih tvari. Oni se obično koriste za oralnu primjenu, iako se mogu koristiti i za pripremu otopina ili suspenzija.

Otopine su tekući oblici lijeka koji se sastoje od jedne ili više djelatnih tvari otopljenih u otapalu. Otopine omogućuju brzu apsorpciju lijeka u organizam i koriste se za lijekove koji zahtijevaju brzo djelovanje.

Suspenzije su tekući oblici lijeka koji se sastoje od čestica djelatne tvari raspršenih u tekućini. Ove čestice su obično veće od čestica u otopinama i mogu se taložiti tijekom stajanja.

Sirupi su tekući oblici lijeka koji se sastoje od vode, šećera i djelatnih tvari. Sirupi su slatkog okusa i obično se koriste za liječenje djece ili osoba koje imaju poteškoća s gutanjem čvrstih oblika lijeka.

Oralne kapi su tekući oblici lijeka koji se primjenjuju u obliku kapi putem usta. Oni se obično koriste za doziranje malih količina lijeka, a često se primjenjuju ispod jezika radi brže apsorpcije u krvotok.

Među čimbenicima koji uvelike utječu na bioraspoloživost lijeka su topljivost u vodi, brzina otapanja i propusnost djelatne tvari.<sup>18</sup> Stoga je poboljšanje topljivosti i brzine otapanja djelatne tvari jedan od glavnih aspekata koje treba istražiti u razvoju oblika doziranja, posebno onih namijenjenih oralnoj ili transdermalnoj primjeni. Topljivost, fenomen otapanja otopljene tvari u otapalu kako bi se dobio homogeni sustav, jedan je od važnih parametara za postizanje željene koncentracije lijeka u sustavnoj cirkulaciji za željeni (očekivani) terapijski odgovor.<sup>19</sup>

Topljivost tvari opisuje najveću količinu tvari koja se otapa u određenoj količini otapala pri određenoj temperaturi. Kvantitativno je topljivost jednaka količini tvari koja se pri određenoj temperaturi otapa u 100 g otapala. Djelatne tvari s dobrom topljivošću u vodi obično ne stvaraju probleme s formulacijom i pokazuju dobru bioraspoloživost za gotovo bilo koji način primjene. Teško topljive tvari su one koje stvaraju probleme s formulacijom jer o ovom parametru ovise otapanje, bioraspoloživost i terapijski učinak.<sup>20</sup> Dakle, povećanjem topljivosti, povećava se apsorpcija u gastrointestinalnom traktu, a samim time i bioraspoloživost lijeka odnosno povećava se udio djelatne tvari koji ostaje nepromijenjen i dopijeva u sistemska cirkulaciju.. Također, povećanje topljivosti može dovesti do bržeg početka djelovanja lijeka i postizanja terapijskih koncentracija u tijelu te omogućiti razvoj dozirnog oblika s manjim količinama aktivne tvari potrebnih za postizanje terapijskih učinaka.

Biofarmaceutski sustav klasifikacije (BCS) predstavlja sustav koji kategorizira lijekove temeljem njihove topljivosti i propusnosti djelatne tvari kroz crijevnu stijenku. Ova metodologija se primjenjuje u farmaceutskoj industriji i regulatornim tijelima kako bi se predvidjela farmakokinetika lijekova te razvile strategije za odobrenje novih lijekova. Prema BCS-u se djelatne tvari mogu podijeliti u četiri klase (Slika 2.).



**Slika 2.** Shematski prikaz BCS klasifikacija lijekova

Lijekovi iz klase I imaju brz i potpun apsorpcijski proces te su često dobro podložni kontroliranom oslobađanju. Lijekovi iz klase II mogu zbog svoje niske topljivosti imati ograničenu brzinu i stupanj apsorpcije. Lijekovi iz klase III se brzo otapaju, no njihova apsorpcija može biti ograničena zbog niske propusnosti. Lijekovi iz klase IV pokazuju najveće

izazove u farmaceutskoj industriji zbog kombinacije niske topljivosti i niske propusnosti. Upravo zato je cilj farmaceutske industrije poboljšanje svojstava tableta, odnosno povećanje topljivosti ili propusnosti. Svojstva lijeka se mogu poboljšati djelujući na djelatnu tvar i na pomoćne tvari.

Načini poboljšanja topljivosti djelatnih tvari dijele se na tri kategorije: fizikalni, kemijski i ostali načini. Fizikalni načini poboljšanja topljivosti su smanjenje veličine čestica (mikronizacija, kanonizacije, sonokristalizacija), promjena kristalnog stanja (polimorfizam, pseudopolimorfizam), disperzija djelatne tvari u nosaču (eutektičke smjese, čvrste disperzije) i kompleksiranje (odnosi se na primjenu kompleksirajućih sredstava, posebno onih namijenjenih dobivanju inkluzijskih kompleksa). Kemijski načini poboljšanja uključuju stvaranje kompleksa, solubilizaciju, stvaranje soli, promjena pH vrijednosti i korištenje pufera.<sup>21,22</sup> Ostali načini poboljšanja topljivosti su kokristalizacija, primjena kootapala, korištenje superkritičnih fluida, selektivna adsorpcija ili upotreba netopljivih prijenosnika i korištenje površinski aktivnih tvari.<sup>23</sup> Priprava čvrstih disperzija se odnosi na proces u kojem se čvrste čestice djelatne tvari raspršuju u inertan nosač kako bi se postigla homogena distribucija djelatne tvari u matrici nosača. Ova tehnika omogućuje stabilizaciju, povećanje topljivosti, poboljšanje bioraspoloživosti ili modifikaciju oslobađanja aktivne tvari.

### 3.4. Koprocesirana pomoćna tvar

Koprocesirana pomoćna tvar je kombinacija dvaju ili više kompatibilnih ili nekompatibilnih ekscipijenata dizajniranih da fizički modificiraju njihova svojstva na način koji se ne može postići jednostavnim fizičkim miješanjem i bez značajne kemijske promjene.<sup>24</sup> Koprocesirane tvari mogu biti prirodnog ili sintetskog podrijetla. Prirodne koprocesirane tvari su prirodni polimeri (celuloza, agar, alginat, hijaluronska kiselina) i ekstrakti biljaka (primjerice ekstrakti biljaka bogati antioksidansima). Sintetičke koprocesirane tvari su sintetički polimeri (poli(etilen-glikol), poli(vinil-pirolidon), poli(metilmetakrilata)), sintetički surfaktanti (polisorbat), sintetički stabilizatori (antioksidansi, konzervansi) i sintetički aditivi za oblikovanje (mikrokristalna celuloza, laktoza). Koprocesirane pomoćne tvari koriste se kao nosači, agensi za disperziju, nosači s modificiranim oslobađanjem, stabilizatori i aditivi za oblikovanje. Korištenjem koprocesiranih tvari poboljšava se stabilnost, optimiziraju se svojstva formulacije, povećava se bioraspoloživost, omogućuje se precizno doziranje, smanjuju se nuspojave te se povećava praktičnost primjene.

Koprocesiranjem pomoćnih tvari može se dobiti čvrsta disperzija u kojoj te tvari mogu djelovati kao nosači, stabilizatori, agensi za disperziju i aditivi za oblikovanje. Čvrste disperzije se definiraju kao disperzije lijeka u inertnoj matrici čvrstog stanja.<sup>25</sup> Čvrste disperzije se smatraju najuspješnijom strategijom za omogućavanje topljivosti i bioraspoloživosti lijeka.<sup>26</sup> Prema svom sastavu, čvrste disperzije se mogu svrstati u prvu generaciju, u kojoj su nosači i lijekovi u kristalnom stanju.<sup>27</sup> Ovo stanje je termodinamički stabilnije od amorfnih čvrstih disperzija. Čvrste disperzije druge generacije koriste amorfne polimere i lijek može biti molekularno otopljen ili disperziran. Treća generacija čvrstih disperzija ima slične karakteristike kao druga generacija, ali se u sustav dodaje surfaktant kako bi se povećalo otapanje lijeka i smanjili problemi taloženja i rekristalizacije.<sup>27</sup> Razlika između čvrstih disperzija prve i druge generacije uglavnom se odnosi na tip matrice koji se koristi kao nosač za djelatnu tvar i način na koji se djelatna tvar disperzira u toj matrici.

U čvrstim disperzijama prve generacije, često se koriste kristalne matrice kao nosači za djelatnu tvar. Kristalne matrice imaju termodinamičku stabilnost, ali ne doprinose značajno povećanju topljivosti ili bioraspoloživosti djelatne tvari. Također djelatna tvar se unutar kristalne matrice često nalazi u obliku čestica što može ograničiti brzinu otapanja i bioraspoloživost lijeka. Interakcije između djelatne tvari i kristalne matrice su ograničene što može rezultirati manjom efikasnošću u poboljšanju svojstava lijeka. U čvrstim disperzijama druge generacije, umjesto kristalnih, koriste se amorfne matrice kao nosači za djelatnu tvar. Amorfne matrice, obično sintetički polimeri poput polietilen glikola ili polivinilpirolidona,

omogućuju molekularnu disperziju djelatne tvari unutar matrice, što rezultira boljim otapanjem i povećanom bioraspoloživošću. U drugoj generaciji, djelatna tvar je molekularno disperzirana u amorfnoj matrici na molekularnoj razini te tako omogućuje brže otapanje i bolju bioraspoloživost. Polimeri mogu ometati kristalizaciju djelatne tvari i smanjiti formiranje kristalnih struktura. To rezultira povećanom topljivošću djelatne tvari u otapalu jer se veće količine djelatne tvari održavaju u disperziranom obliku umjesto u obliku kristala. Interakcija na molekularnoj razini između lijeka i polimera ključna je za objašnjenje mehanizma otpuštanja lijeka i stabilnosti u čvrstim disperzijama. Općenito, ove interakcije mogu održavati lijek u amorfnom obliku tijekom procesa otapanja kao i tijekom skladištenja.<sup>28,29</sup> Konkretno, pokazalo se da je vodikova veza važan čimbenik u poboljšanju amorfne stabilnosti.<sup>30</sup>

Stupanj povećanja topljivosti, brzine otapanja i bioraspoloživosti slabo topljivih lijekova razlikuje se ovisno o polimernom materijalu koji se koristi kao nosač čvrste disperzije, a stupanj inhibicije kristalizacije u amorfnom stanju slabo topljivih lijekova također ovisi o polimeru.<sup>31</sup> Čvrste disperzije druge generacije nude naprednije formulacije lijeka koje omogućuju bolju bioraspoloživost i učinkovitost lijeka u usporedbi s tradicionalnim kristalnim disperzijama prve generacije.

Čvrste disperzije prikazuju jedan od najzanimljivijih pristupa budući da predstavljaju smanjenu veličinu čestica, poboljšanu topljivosti, visoku poroznost i poboljšanu stabilnost lijeka.<sup>32</sup> Čvrste disperzije moraju imati homogenu raspodjelu djelatne tvari u matrici kako bi se osigurala jednaka doza lijeka u svakoj jedinici. Stabilnost ove formulacije je bitna kako bi se osigurala dugotrajna učinkovitost i sigurnost lijeka. Sposobnost brzog i kontroliranog oslobađanja lijeka iz čvrste disperzije može utjecati na brzinu i trajanje terapijskog učinka, a interakcije između djelatne tvari i pomoćnih tvari može utjecati na fizikalna, kemijska i terapijska svojstva čvrstih disperzija. Ključna razlika između čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina leži u strukturi i interakcijama između komponenata. Kod čvrstih disperzija je djelatna tvar disperzirana unutar matrice nosača, dok su fizikalne mješavine kombinacije dviju ili više tvari odnosno čestice različitih tvari su mehanički pomiješane u kojima svaka komponenta zadržava svoje fizikalne osobine, a nema kemijske reakcije između njih. Dakle, kod čvrstih disperzija su moguće interakcije poput vodikovih veza ili elektrostatičkih privlačenja dok kod fizikalnih mješavina nema interakcije između sastojaka lijeka.

Metode koprocesiranja mogu se klasificirati u nekoliko kategorija temeljem osnovnih načela i tehnika koje su uključene:

- Fizičke metode – fizičko miješanje,
- Kemijske metode – kristalizacija, ko-transformacija,
- Termičke metode – ekstruzija taljenjem, valjkasto sušenje,
- Mehaničke metode – granuliranje, mljevenje,
- Metode na bazi fluida – sušenje raspršivanjem, raspršivanje premaza,
- Metode na bazi otapala – raspršivanje otapala, isparavanje otapala i
- Metode na bazi zamrzavanja – liofilizacija, granulacija zamrzavanjem

Fizičko miješanje je mehaničko miješanje dva ili više pomoćnih tvari kako bi se stvorila homogena smjesa. Postupak fizičkog miješanja obično je relativno brz, jednostavan i rezultira smjesom u kojoj su sve tvari ravnomjerno raspoređene.

Kristalizacija je kemijska tehnika odvajanja kruto-tekuće, u kojoj dolazi do prijenosa mase otopljene tvari iz tekuće otopine u čistu čvrstu kristalnu fazu.<sup>33</sup> Ovaj proces obično nastaje kao rezultat hlađenja ili isparavanja otapala, što rezultira stvaranjem stabilnih kristalnih struktura. Kristalizacija može poboljšati stabilnost, topljivost, disperziju ili oslobađanje aktivne tvari te omogućuje kontrolirano oslobađanje lijeka.

Ekstruzija taljenjem je proces formiranja malih kuglica, kuglica iz rastaljene mase koja je ekstrudirana kroz ekstruder.<sup>33</sup> Ovaj proces uključuje zagrijavanje i miješanje pomoćnih tvari zajedno s djelatnom tvari ili nosačem iznad njihove temperature taljenja. Nakon što se komponente pomiješaju i formira se homogena masa, smjesa se ekstrudira kroz otvor kako bi se oblikovale granule.

Granuliranje je proces u kojem se fine čestice tvari povezuju u granule. Proces granulacije omogućuje preciznije doziranje, poboljšava topljivost i reaktivnost tvari. U farmaceutskoj industriji koriste se dvije vrste tehnologija granulacije, naime mokra granulacija i suha granulacija. Mokro granuliranje je najpoželjnija metoda za koprocesiranje.<sup>34</sup> Mokro granuliranje omogućava postizanje vrlo homogene smjese djelatne tvari i pomoćnih tvari. Granule dobivene mokrim granuliranjem imaju bolja svojstva tečenja uspoređujući s prašcima. Mokrim granuliranjem dobivaju se granule s uniformnom raspodjelom veličine i oblika što doprinosi boljem otpuštanju lijeka te tablete bolje čvrstoće. Ova metoda omogućava ugradnju različitih pomoćnih tvari koje mogu poboljšati funkcionalna svojstva konačnog proizvoda.

Sušenje raspršivanjem uključuje raspršivanje otopine ili suspenzije pomoćnih tvari u fini sprej koji se izlaže toplom zraku ili inertnom plinu. Kada se tekućina rasprši, dolazi do

brzog isparavanja otapala, što rezultira stvaranjem suhih čestica ili granula koje sadrže pomoćne tvari. Te čestice se zatim mogu miješati s djelatnom tvari ili nosačem kako bi se stvorio koprocesirani proizvod. Ova metoda omogućuje brzo uklanjanje otapala te rezultira finim česticama ili granulama. Također ova metoda smanjuje vrijeme homogeniziranja i povećava brzinu uređaja za tabletiranje.<sup>35</sup>

Isparavanje otapala je proces koji uključuje otapanje ili disperziju pomoćnih tvari u otapalu te njihovo naknadno isparavanje kako bi se stvorile homogene čestice ili granule. Kada se otapalo ispari, pomoćne tvari ostaju zajedno s aktivnom farmaceutskom tvari ili nosačem, stvarajući tako koprocesirani proizvod s poboljšanim svojstvima. Isparavanje otapala može se koristiti za kontrolirano oslobađanje lijeka, poboljšanu stabilnost, povećanu topljivost ili druge željene karakteristike lijeka.

Liofilizacija je proces koji uključuje zamrzavanje otopine ili suspenzije pomoćnih tvari zajedno s aktivnom farmaceutskom tvari ili nosačem, a zatim se voda iz smrznutih čestica uklanja sublimacijom pod niskim tlakom, čime se ostavlja suha i stabilna smjesa. Proces sušenja zamrzavanjem omogućuje stvaranje homogenih mikrostrukturnih oblika s visokom poroznošću i očuva osjetljive sastojke lijeka. Ova tehnika može poboljšati stabilnost, topljivost i bioraspoloživost lijeka te omogućava kontrolirano oslobađanje lijeka.

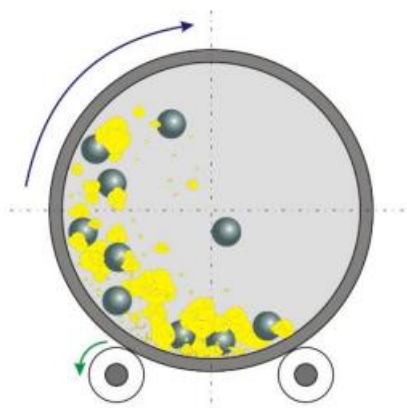


### 3.5. Mehanokemijska priprava disperzija pomoćnih tvari

Mehanokemija podrazumijeva kemijsku i/ili fizičku pretvorbu tvari primjenom mehaničke energije. Za razliku od tradicionalnih metoda koje se oslanjaju na toplinu, pritisak ili otapalo za pokretanje kemijske reakcije, mehanokemija koristi mehaničku energiju za kidanje i stvaranje kemijskih veza između molekula. Mehanokemija je važna strategija za brzu, čistu i ekološki prihvatljivu sintezu spojeva i polimera, što izbjegava masovna otapala i ograničenja kemije temeljene na otapalima, poput solvolize i kompleksiranja otapala.<sup>36</sup> Ova tehnika ima brojne prednosti koje je čine kompatibilnom s načelima zelene kemije. Jedna od ključnih prednosti mehanokemije je smanjenje potrošnje otapala čime se smanjuje i negativan utjecaj na okoliš, smanjujući potrebu za obradom ili odlaganjem otpada. Ova tehnika može biti energetski učinkovitija jer koristi mehaničku energiju za pokretanje kemijskih reakcija, često izbjegavajući visoke temperature ili tlakove koji su karakteristični za druge metode sinteze. Važno je istaknuti i sigurnosne aspekte mehanokemije. Procesi mehanokemije često su sigurniji jer izbjegavaju opasne reakcije ili uporabu opasnih otapala, što smanjuje rizik od nesreća ili ozljeda na radnom mjestu. Osim toga, mehanokemijski procesi često su brži i jednostavniji od tradicionalnih kemijskih reakcija, što omogućuje učinkovitiju proizvodnju spojeva. Ta brzina i jednostavnost mogu biti ključne za industrijsku primjenu, pridonoseći ekonomičnosti i održivosti proizvodnje.

U farmaceutskoj industriji, otkrivanje novih čvrstih oblika je potrebnih kako za postojeće tako i za nove kemijske spojeve. Ovaj doprinos usredotočuje se na mehanokemiju kao raznoliki pristup otkrivanju novih i alternativnih čvrstih oblika.<sup>37</sup> Mehanokemija ima značajnu primjenu i važnost u farmaceutskoj industriji, posebno u kontekstu dostave lijeka, što se može istaknuti u razmatranju novih pristupa otkrivanju i razvoju lijekova. Jedna od glavnih primjena mehanokemije u farmaceutskoj industriji je u procesu formulacije lijekova. Mehanokemijski procesi omogućuju brzu i učinkovitu sintezu farmaceutskih spojeva s poboljšanim svojstvima, poput veće topljivosti, bolje biorasploživosti ili kontroliranog oslobađanja lijeka. To može rezultirati razvojem novih formulacija lijekova koje imaju bolju učinkovitost ili manje nuspojave, što je od izuzetne važnosti u poboljšanju terapijskih opcija za pacijente. Osim toga, mehanokemija igra važnu ulogu u razvoju novih tehnologija za dostavu lijeka. Primjena mehanokemijskih procesa u stvaranju nanomaterijala omogućuje razvoj inovativnih sustava za dostavu lijeka, kao što su nanočestice. Ovi sustavi mogu poboljšati stabilnost lijeka, produljiti vrijeme djelovanja, omogućiti ciljanu dostavu lijeka i smanjiti nuspojave, što značajno unapređuje terapijske učinke i pacijentovo iskustvo.

U pripravi čvrstih disperzija koristi se proces finog mljevenja u planetarnom kugličnom mlinu bez upotrebe otapala. Mljevenje je proces smanjenja veličine čestica materijala pomoću mehaničke energije. U ovom procesu, materijal se izlaže mehaničkom opterećenju, obično kroz trenje ili udarce. Rezultat mljevenja je skup čestica koje se razlikuju po veličini, obliku i strukturi površine. Upravo ta karakteristična svojstva daju osnovu na kojoj se ocjenjuje rezultat mljevenja.<sup>38</sup> Mljevenje se provodi udaranjem i kotrljanjem čeličnih ili keramičkih kuglica koje se nalaze unutar cilindra (Slika 3.). U ovom postupku, posuda s kugličnim zrnima je pričvršćena za disk koji se okreće oko centralne osi, dok se istovremeno posuda s kugličnim zrnima okreće oko svoje osi. Visoka brzina okretanja obje komponente mlina rezultira velikom energijom sudara kugličnih zrnaca unutar posude za mljevenje, što osigurava efikasno mljevenje uzorka. Većinom se praškasti uzorak unutar posude za mljevenje melje na kontaktnoj površini pod utjecajem sudara kugličnih zrnaca i/ili trenja izazvanog kolizijom zrnaca. Režim gibanja zrnaca u kugličnom mlinu tijekom mljevenja je složen i mijenja se ovisno o procesnim parametrima odnosno promjenom omjera mase kuglica i uzorka te brzine okretanja.



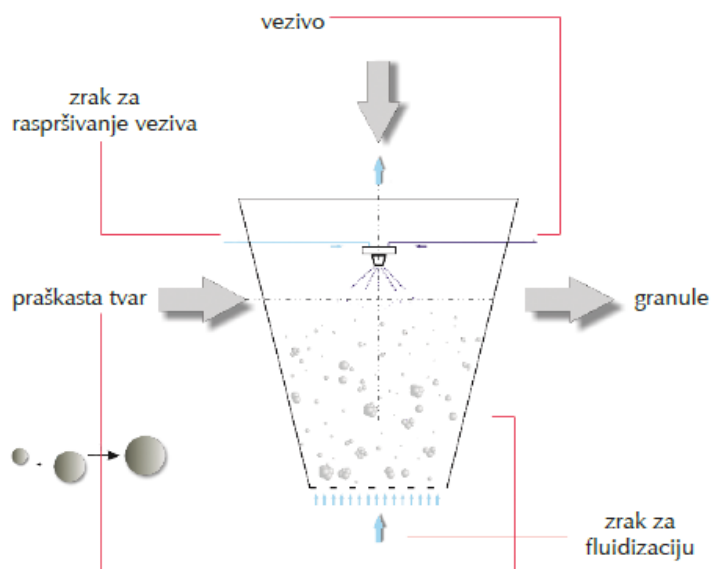
**Slika 3.** Shematski prikaz procesne tehnologije mljevenja<sup>39</sup>

Mljevenje je proizvodni proces koji značajno doprinosi proizvodnji visoko preciznih i izdržljivih komponenti potrebnih u brojnim primjenama uključujući farmaceutsku industriju.<sup>40</sup> Mljevenje se često koristi za smanjenje veličine čestica djelatne tvari u lijekovima. Smanjenjem veličine čestica poboljšava se površina izloženosti lijeka u tijelu, što može rezultirati boljom apsorpcijom i bioraspoloživošću lijeka. Također, mljevenjem se poboljšava disperzija djelatne tvari ili drugih sastojaka lijeka u nosaču. To može biti korisno kod pripreve čvrstih disperzija ili nanočestica lijekova, što može poboljšati stabilnost i djelotvornost lijeka. Mljevenje omogućuje kontroliranje veličine i oblika čestica lijeka, što može biti ključno za postizanje

kontroliranog oslobađanja lijeka u tijelu. Mljevenjem se dobivaju različiti dozirni oblici lijeka što omogućuje prilagodbu potrebama pacijenata i poboljšava njihovu prihvatljivost i usklađenost s terapijom. U razvoju inovativnih sustava dostave lijekova, poput nanočestica ili mikrokapsula mljevenje ima važnu ulogu. Ovi napredni nosači lijeka omogućuju ciljanu dostavu lijeka na specifična područja u tijelu ili poboljšanu stabilnost i apsorpciju lijeka.

### 3.6. Granuliranje taljenjem

Granuliranje je kompleksan proces fizičke pretvorbe praškaste tvari u formulacije (konačni proizvod ili intermedijer) željenih primjenskih svojstva (tecvost, mogućnost kompaktiranja, tvrdoća, trošljivost). Proces pretvorbe praškaste tvari u granule odvija se u procesnom prostoru (Slika 4.). Ulazni procesni tok čine praškasta tvar koja se želi okrupniti i vezivo koje osigurava kapljevita premoštenja među sudarajućim česticama. Izlazni procesni tok čini kolektiv okrupljenih čestica željenih svojstava odnosno dizajnirani sustav jedinica sastavljen od granula.<sup>41</sup>



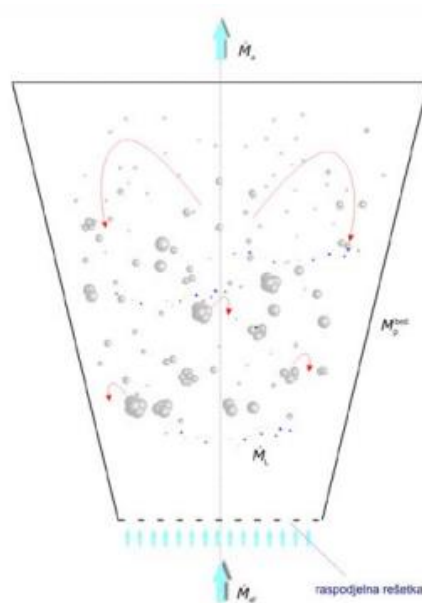
**Slika 4.** Prikaz procesne tehnologije granuliranja: procesni prostor s pripadajućim procesnim tokovima<sup>41</sup>

Ovisno o načinu postizanja i održavanja stohastičkog kretanja čestica, postoje različite tehnike granuliranja, uključujući granuliranje u fluidiziranom sloju, granuliranje prevrtanjem i smično granuliranje. Stohastičko okruženje može se uspješno osigurati intenzivnim miješanjem praškastog materijala u prikladnoj geometriji procesa. Oni se osiguravaju korištenjem procesnih sustava (jedinica) za miješanje prašaka. Stohastičko okruženje može se uspješno osigurati intenzivnim miješanjem praškastog materijala u prikladnoj geometriji procesa. Oni se osiguravaju korištenjem procesnih sustava (jedinica) za miješanje prašaka.<sup>42</sup>

Granuliranje prevrtanjem može se provesti koristeći disk, bubanj ili konus. Kada se čvrsta tvar prevrće na kosom disku, u bubnju ili konusu, naziva se granuliranje prevrtanjem. Kod smičnog granuliranja, stohastičko kretanje čvrste tvari omogućeno je rotacijom rotirajućeg radnog elementa, miješala, unutar fiksne posude, što zajedno nazivamo miješalicom.

Prilikom svake tehnike granuliranja, dodavanjem vezivne formulacije postižu se pogodni uvjeti za razvoj željenih fenomena na mikro-, mezo- i makrorazini, što rezultira željenim svojstvima konačnog proizvoda, poznatog kao dizajnirani sustav jedin的角度. U ovom radu, fluidizacija je korištena za ostvarivanje potrebnog stohastičkog kretanja tvari. Dodatno, ovisno o vrsti i načinu dodavanja veziva postoje: mokro granuliranje, suho granuliranje i granuliranje taljenjem.

U ovom radu je upotrijebljeno *In-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju (Slika 5.). Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem je tehnika u kojoj se jedin角度 aglomeriraju upotrebom veziva čije je talište na relativno niskim temperaturama (50-80 °C), a provodi se na dva načina. Prvi način je raspršivanje rastaljenog veziva na fluidizirane čvrste čestice, tzv. *spray-on* tehnika. Drugi način izvedbe je *in situ* tehnika kod koje se vezivo u čvrstoj formi (kontinuirana faza) i tvar koja se nastoji okrupniti (disperzna faza) dodaju u procesni prostor, zajedno fluidiziraju u struji zraka i zagrijavaju iznad temperature tališta korištenog veziva. Taljenjem čvrstog veziva nastaju kapljevita premoštenja, a sam fazni prijelaz taljenja odvija se u samom procesnom prostoru gdje se i ostvaruje željena fizička pretvorba tvari.



**Slika 5.** Prikaz procesne tehnologije granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem

Koraci u procesu *in-situ* granuliranja taljenjem u fluidiziranom sloju uključuju pripremu formulacije koja obično sadrži nosače, veziva, aditive i djelatnu tvar. Zatim slijedi fluidizacija koja omogućuje česticama slobodno kretanje i suspendiranje. Nakon što se formulacija nalazi u fluidiziranom sloju, temperatura se povećava kako bi se topivi materijal otopio i stvorila tekuća faza. Stvaranjem tekuće faze omogućuje se stvaranje kapljevutih premoštenja.

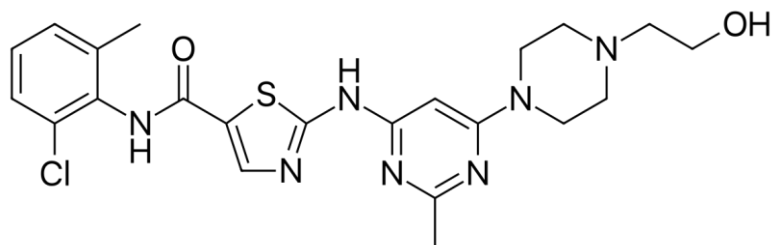
Hlađenjem i stvrđnjavanjem raspršenih kapljica dolazi do formiranja granula koje se zatim skupljaju i dodatno obrađuju po potrebi.

Ovaj postupak omogućuje preciznu kontrolu veličine i oblika granula, što rezultira homogenijim proizvodom odnosno postiže se visok stupanj izmiješanosti pojedinih faza. Fluidizirani sloj omogućuje brzo taljenje i formiranje granula, što povećava brzinu proizvodnje. Proces granuliranja u fluidiziranom sloju osigurava uniformnost granula, što je ključno za konzistentnu kvalitetu proizvoda. Fluidizirani sloj omogućuje stvaranje granula visoke gustoće, što može poboljšati stabilnost i trajnost proizvoda. Ipak, ovaj proces ima i nedostatke koji uključuju potrebu za posebnom opremom što može povećati troškove proizvodnje. Postupak zahtijeva pažljivo podešavanje uvjeta jer može doći do defluidizacije zbog nekontroliranog rasta. Također, neki materijali nisu pogodni za granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem zbog osjetljivosti na temperaturu ili kemijsku reaktivnost.

## 4. METODIKA

### 4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka

Djelatna tvar dasatinib se koristi u liječenju leukemije, zloćudne bolesti koštane srži i limfnih čvorova koja se može pojaviti u bilo kojoj dobi života. Lijek je komercijalno dostupan u obliku filmom obloženih tableta Sprycel<sup>®</sup>. Prvotno je odobren od strane američkog FDA-a 2006. godine, a na tržištu Republike Hrvatske je dostupan od 2019. godine. Dasatinib spada u drugu skupinu BCS klasifikacije. Tu skupinu odlikuju slaba topljivost u vodenom mediju te visoka propusnost. Cilj istraživanja je produljiti vrijeme oslobađanja te poboljšati topljivost djelatne tvari u vodenom mediju te samim time u ljudskom organizmu, što doprinosi povećanju biorasploživosti lijeka u organizmu. Na slici 6. je prikazana struktura dasatiniba.

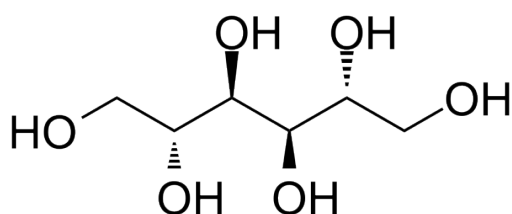


Slika 6. Struktura dasatiniba

#### 4.2. Pomoćne tvari – ekscipijenti

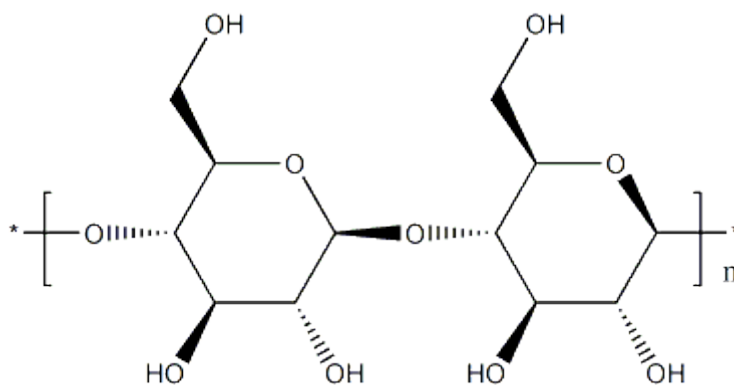
Djelatna tvar se miješa zajedno s farmakološki neaktivnim pomoćnim tvarima, kako bi se poboljšale određene karakteristike tablete (topljivost, raspadljivost, okus, voluminoznost i dr.). Odabir pomoćnih tvari ovisi o primjeni i obliku doziranja lijeka te o djelatnoj tvari. Pomoćne tvari korištene u ovom istraživanju su: D-manitol, mikrokrystalna celuloza, poli(etilen-glikol) i magnezijev stearat.

D-manitol je prirodni šećerni alkohol koji se u farmaceutskoj industriji najčešće koristi kao sladilo. U ovom istraživanju služi kao sladilo te punilo, odnosno poboljšava okus tablete te pridonosi njenoj voluminoznosti. Na slici 7. je prikazana njegova struktura.<sup>43</sup>



Slika 7. Struktura D-manitola

Mikrokrystalna celuloza (MCC) je jedna od najkorištenijih pomoćnih tvari radi širokog niza primjenjivih svojstava u procesu tabletiranja. U ovom radu služi primarno kao punilo. Molekula MCC-a se sastoji od lančano povezanih molekula glukoze koje dijele glikozidnu vezu te je njena struktura prikazana na slici 8.<sup>44</sup>



Slika 8. Struktura mikrokrystalne celuloze

Poli(etilen-glikol) inače može služiti kao nosač, otapalo, mazivno sredstvo, ... U ovom je istraživanju korišten poli(etilen-glikol) prosječne molekulske mase 4 kDa (veličina čestica 90-125  $\mu\text{m}$ ) koji služi kao vezivno sredstvo u procesu granuliranja.<sup>45</sup> Njegova je struktura prikazana na slici 9.





### 4.3. Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija pomoćnih tvari

#### 4.3.1. Priprava mješavine

Pripravljene su mješavine pomoćnih tvari D-manitola i MCC-a u masenom omjeru 50/50 u svrhu pripravljanja placebo tableta. Uzorci od 35 grama tog sastava su išli u proces mljevenja pri različitim procesnim uvjetima (tablica 2.) kako bi došlo do potencijalnog pomaka u faznom sastavu koji je bitan za konačna primjenska svojstva lijeka. Što je struktura amorfnija, tableta se brže otapa.

#### 4.3.2. Postupak mljevenja u planetarnom kugličnom mlinu

Za mehanokemijsku pripravu čvrstih disperzija pomoćnih tvari je korišten planetarni kuglični mlin prikazan na slici 11.



**Slika 11.** Fotografija planetarnog kugličnog mlina Pulversitte 6 (Fritsch GmbH, Weimar, Savezna Republika Njemačka)

Planetarni kuglični mlin funkcioniše na način da se posuda, tj. procesni prostor s uzorkom i sredstvom za usitnjavanje postavi na rotirajući disk mlina. Posuda i disk se rotiraju u suprotnim smjerovima te pri velikim brzinama okretaja, dolazi do snažne centrifugalne sile koja dodatne pripomaže u procesu usitnjavanja. Ovaj tip mlina se koristi za usitnjavanje materijala do veličina manjih od 1  $\mu\text{m}$ .<sup>47</sup> Tijekom istraživanja su korištena tijela za usitnjavanje ( $d = 20 \text{ mm}$ ) i posuda (slika 12.) načinjeni od korunda ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ).



**Slika 12.** Fotografija korundne posude i tijela za usitnjavanje

**Tablica 2.** Procesni uvjeti usitnjavanja

<b>UZORAK</b>	<b>TRAJANJE USITNJAVANJA (MIN)</b>	<b>OKRETAJI PO MINUTI (RPM)</b>	<b>BROJ KUGLICA</b>
<b>1</b>	60	600	15
<b>2</b>	60	500	15
<b>3</b>	60	500	10
<b>4</b>	30	500	10

#### 4.4. Karakterizacija mehanokemijski pripremljenih čvrstih disperzija

U poglavlju 4.3. opisan je način pripreme čvrstih disperzija koprosesirane pomoćne tvari. Pomoćne tvari su potom ispitivane na više različitih instrumentalnih tehnika s ciljem potvrđivanja učinkovitosti koprosesiranja.

##### 4.4.1. Rendgenska difrakcijska analiza praha

*X-ray Powder Diffraction* (XRPD) je analitička tehnika koja se koristi za istraživanje kristalne strukture materijala u obliku praha ili polikristaliničnih uzoraka. XRPD je ključna metoda u području znanosti o materijalima te primjenu nalazi diljem kemije, fizike, geologije i farmacije zbog mogućnosti da pruži detaljne informacije o kristalnoj strukturi, faznom sastavu i drugim strukturnim karakteristikama različitih materijala.

Princip rada XRPD-a temelji se na interakciji X-zraka s kristalnim ravninama unutar uzorka. Kada uzorak praha bude ozračen X-zrakama, X-zrake se reflektiraju od kristalnih ravnina unutar materijala. Ove reflektirane zrake interferiraju konstruktivno ili destruktivno, ovisno o njihovom kutu incidencije i razmaku između kristalnih ravnina. Mjerenjem kutova i intenziteta difraktiranih X-zraka, može se dobiti difrakcijski uzorak ili difraktogram koji je karakterističan za određeni materijal.

Difraktogram se sastoji od niza difrakcijskih pikova pri čemu svaki pik odgovara specifičnim razmacima između ravnina unutar kristalne strukture. Položaj i intenzitet ovih pikova omogućuju identifikaciju kristalnih faza, analizu unutarnjih naprezanja te drugih važnih strukturnih informacija.

William Lawrence Bragg razvio je Braggov zakon, koji služi kao teorijski temelj za XRPD. Okolnosti koje dovode do konstruktivne interferencije X-zraka koje se odbijaju od kristalnih ravnina opisane su Braggovim zakonom. Formula za Braggov zakon je  $n \lambda = 2 d \sin \theta$ , gdje je:

$n$  red difrakcije (obično cijeli broj),

$\lambda$  valna duljina X-zraka,

$d$ , razmak između ravnina unutar kristala, i

$\theta$  kut incidencije X-zraka na kristalne ravnine.

Kada X-zrake udaraju u kristal pod kutom  $\theta$ , one se reflektiraju pod istim kutom i, ako je Braggov uvjet zadovoljen, stvara se konstruktivna interferencija koja se može detektirati kao difrakcijski pik.<sup>48</sup>

Pri karakterizaciji je korišten uređaj prikazan na slici 13. Korišteno je Cu-K $\alpha$ -zračenje pri valnoj duljini od 0,154 nm.



**Slika 13.** Fotografija uređaja za rendgensku difrakciju XRD 6000 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

#### 4.5. Priprava čvrstih disperzija pomoćnih tvari granuliranjem u fluidiziranom sloju

Nakon koprocesiranja pomoćnih tvari mljevenjem u kugličnom mlinu pristupljeno je metodi *in situ* granuliranja u fluidiziranom sloju.

##### 4.5.1. *In-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju

U teorijskom dijelu ovog rada detaljno su opisana načela na kojima počiva metoda. Granuliranje je provedeno na uređaju prikazanom na slici 14.



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

Ulazni procesni tokovi u procesni prostor su D-manitol i mikrokristalna celuloza te je za vezivo korišten poli(etilen-glikon) prosječne molekulske mase od 4 kDa veličine čestica u intervalu od 90-125  $\mu\text{m}$ . Fazni prijelaz iz krutog u kapljevito se odvija pri 63 °C. Budući da je nužno u obzir uzeti i gubitke topline, u procesni prostor se kompresorom dobavlja komprimirani zrak na temperaturi od 90 °C. Poli(etilen-glikol) kao vezivo omogućuje stvaranje kapljeviti premoštenja i nastajanja granula od individualnih pomoćnih tvari. Tijekom granuliranja se procesni prostor konstantno protresa kako bi se spriječilo stvaranje naslaga ngranuliranih pomoćnih tvari na stjenkama konusnog prostora. Potom se uvodi zrak pri temperaturi od 20 °C kako bi se ostvario fazni prijelaz iz kapljevito u kruto pri 29 °C te se u

izlaznom procesnom toku dobivaju granule različitih veličinskih razreda. Tablica 3. Prikazuje sastav ulaznog procesnog toka.

**Tablica 3.** Sastav ulaznog procesnog toka

<b>TVAR</b>	<b>MASA, g</b>
<b>D-manitol</b>	135,03
<b>MCC</b>	135,09
<b>PEG</b>	15,06
<b>natrijeva kroskarmeloza</b>	15,00

#### 4.6. Karakterizacija pripremljenih granulata

Dobiveni granulati opisani u prethodnom poglavlju okarakterizirani su kako bi se ispitalo utjecaj granulometrijskih svojstava na kvalitetu tableta kao konačnog produkta istraživanja.

Kako je prethodno opisano, veličina granulata korištenog pri tabletiranju određuje kvalitetu tableta i to ujednačenost mase, ujednačenost raspodjele djelatne tvari te utječe na profil oslobađanja djelatne tvari iz gotovog oralnog dozirnog oblika. U daljnjem tijeku istraživanja ispitivane su razlike za tri veličinska razreda granulata: granule manje od 200  $\mu\text{m}$ , granule veličine između 200 i 500  $\mu\text{m}$  te granule veće od 500  $\mu\text{m}$ .

##### 4.6.1. Analiza sitima

Metoda analize prosijavanjem temelji se na prolasku materijala kroz niz sita različitih veličina otvora. Sita su složena jedno iznad drugog, od sita s najvećim otvorima na vrhu do sita s najmanjim otvorima na dnu. Praškasti uzorak se stavlja na gornje sito, a zatim se mehanički ili ručno tresu sita kako bi se čestice prošle kroz otvore odgovarajućih veličina.

Svako sito zadržava čestice koje su veće od njegovih otvora, dok manje čestice prolaze kroz i zadržavaju se na nižim sitima ili završavaju u posudi na dnu. Metodom sitima se može odrediti masena raspodjela veličina čestica. Nakon prosijavanja, masa čestica zadržanih na svakom situ se mjeri, a rezultati se izražavaju kao postotak ukupne mase uzorka.

Za prosijavanje dobivenog granulata korištena su sita promjera očice 200 i 500  $\mu\text{m}$  te je prosijavanje sprovedeno uz uređaj za potresivanje prikazan slikom 15.



**Slika 15.** Fotografija uređaja za potresivanje sita AS 200 (Retsch GmbH, Haan, SR Njemačka).



Budući da orijentacija čestica pri prolasku kroz očiće sita ima znatnu ulogu, za iscrpniju karakterizaciju granulata sva tri veličinska razreda su analizirana metodom laserske difrakcije te je tako određena volumna raspodjela veličina čestica.

#### **4.6.2. Određivanje raspodjele veličina čestica metodom laserske difrakcije**

Laserska difrakcija je moderna tehnika koja se koristi za određivanje raspodjele veličina čestica u različitim industrijama, kao što su farmaceutska, prehrambena i kemijska. Ova metoda se temelji na raspršivanju svjetlosti čestica kada kroz njih prolazi laserska zraka. Svjetlost se raspršuje pod različitim kutovima, ovisno o veličini čestica - veće čestice raspršuju svjetlost pod manjim kutovima, dok manje čestice raspršuju pod većim kutovima.

Intenzitet raspršene svjetlosti mjeri se laserskim detektorom, a softver zatim izračunava raspodjelu veličina čestica. Ova metoda omogućava brzu i preciznu analizu, često u stvarnom vremenu, što je od velike koristi u procesnoj kontroli i istraživanju i razvoju. Laserska difrakcija može mjeriti čestice od nekoliko nanometara do nekoliko milimetara, što je čini vrlo prilagodljivom različitim potrebama.

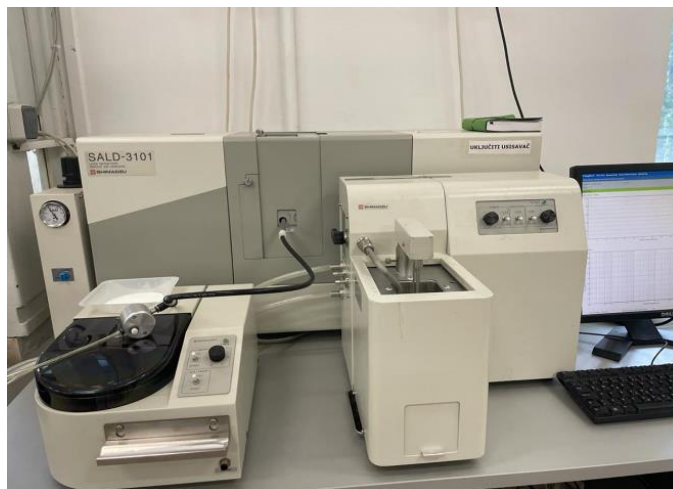
Jedna od glavnih prednosti ove metode je sposobnost analize velikog broja čestica u kratkom vremenu, pružajući statistički relevantne podatke o raspodjeli veličina. Metoda je neinvazivna i ne uništava uzorke, omogućavajući analizu bez potrebe za njihovim uništavanjem. Također zahtijeva minimalnu pripremu uzorka, smanjujući rizik od kontaminacije ili promjena u strukturi čestica.

Ipak, laserska difrakcija ima i određene nedostatke. Na primjer, točnost mjerenja može biti ograničena za čestice nepravilnog oblika ili transparentne čestice, jer te karakteristike utječu na raspršivanje svjetlosti. Također, ova metoda može biti skuplja u usporedbi s tradicionalnim metodama poput prosijavanja zbog potrebe za sofisticiranom opremom i softverom.

U farmaceutskoj industriji, laserska difrakcija se koristi za kontrolu kvalitete praškova i granula, osiguravajući ujednačenost veličine čestica koja je ključna za bioraspoloživost lijekova. U građevinskoj industriji, metoda se koristi za analizu cementa i drugih praškastih materijala, što je važno za njihovu funkcionalnost i izdržljivost.

Laserska difrakcija također omogućava kontinuirano praćenje proizvodnih procesa, pružajući trenutne povratne informacije koje se mogu koristiti za optimizaciju parametara proizvodnje. Metoda je vrlo korisna u istraživanju i razvoju jer omogućava detaljnu analizu novih materijala i njihovih svojstava.<sup>49</sup>

Raspodjela veličina čestica laserskom difrakcijom je određena na instrumentu prikazanom slikom 16.



**Slika 16.** Fotografija uređaja za određivanje raspodjele veličina čestica metodom laserske difrakcije SALD-3101 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

Određene su raspodjele veličina čestica inicijalnih komponenti D-manitola i mikrokrystalne celuloze te granulata u tri veličinska razreda: granule manje od 200  $\mu\text{m}$ , granule veličine između 200 i 500  $\mu\text{m}$  te granule veće od 500  $\mu\text{m}$ . Uzorci su injektirani po pet puta pri tlaku od 4 bara.

#### **4.6.3. Pretražna elektronska mikroskopija (SEM)**

Nakon što su određene raspodjele veličina čestica za sva tri granulata i inicijalne komponente, uzorci su dodatno okarakterizirani pretražnom elektronskom mikroskopijom (engl. *scanning electron microscopy*) kako bi se odredilo više informacija o morfološkim značajkama uzoraka.

Pretražna elektronska mikroskopija (SEM) je napredna tehnika koja koristi elektronsku zraku za stvaranje detaljnih slika površine uzoraka. Ova metoda je široko primjenjiva u znanstvenim i industrijskim područjima poput materijalnih znanosti, biologije, medicine i inženjerstva. Kada elektronska zraka pogodi površinu uzorka, dolazi do emisije sekundarnih elektrona, a njihov signal se koristi za generiranje slike.

SEM je posebno koristan za analizu mikrostrukture zbog svoje sposobnosti pružanja visoke rezolucije. Osim toga, metoda omogućuje veliki fokus dubine, što olakšava proučavanje trodimenzionalnih struktura. U praksi, SEM se koristi za karakterizaciju materijala, analizu kvarova, proučavanje bioloških uzoraka i razvoj novih tehnologija.

Jedna od najvećih prednosti SEM-a je njegova svestranost u analizi raznih vrsta uzoraka, uključujući metale, polimere, keramike i biološke materijale. SEM se često kombinira s energetsom disperzivnom spektroskopijom (EDS) za kemijsku analizu, čime se omogućuje detaljna karakterizacija uzoraka.

Međutim, metoda ima i svoje nedostatke. Uzorci moraju biti provodljivi ili prekriveni tankim slojem provodljivog materijala kako bi se izbjeglo nakupljanje naboja. Priprema uzoraka, osobito bioloških, može biti složena i zahtijeva premazivanje zlatom ili ugljikom.

SEM također zahtijeva rad u vakuumu, što može biti problematično za materijale koji nisu stabilni u takvim uvjetima. Oprema za SEM je skupa, a za rad i interpretaciju rezultata potrebna je stručna obuka. Unatoč tim izazovima, SEM ostaje nezamjenjiv alat zbog svoje visoke rezolucije i sposobnosti analize složenih struktura.

Ova metoda omogućuje kvantitativnu analizu površinskih karakteristika poput hrapavosti, veličine čestica i njihove distribucije. Integracija s računalnim softverom omogućava automatsku analizu i trodimenzionalnu rekonstrukciju površinskih struktura. U biološkim znanostima, SEM je koristan za proučavanje stanične strukture, tkiva i mikroorganizama, pružajući detaljan uvid u biološke procese.

U industriji, SEM se koristi za kontrolu kvalitete, razvoj novih materijala i analizu neispravnosti. Primjerice, u mikroelektronici se koristi za pregled poluvodičkih komponenti i identifikaciju proizvodnih nedostataka. Također, u forenzici, SEM pomaže u analizi tragova i dokaza na mikro i nano skali.<sup>50</sup>

Za karakterizaciju granulata i inicijalnih komponenti korišten je pretražni elektronski mikroskop prikazan na slici 17.



**Slika 17.** Fotografija pretražnog elektronskog mikroskopa VEGA 3 SBH Easy Probe (TESCAN, Brno, Republika Češka).

Uzorci su prije same SEM analize napareni zlatom i paladijem budući da nisu vodljivi. Naparivanje je trajalo 75 sekundi, a provedeno je u uvjetima visokog vakuuma, u argonu pri tlaku od 0,1 mbar pri jakosti struje od 17 mA.

#### 4.7. Priprava oralnog dozirnog oblika s modificiranim profilom oslobađanja djelatne tvari

U našem slučaju cilj nam je bio prirediti tri vrste tableta – pripravljene granulatima različitih veličinskih razreda ( $< 200 \mu\text{m}$ ,  $200\text{-}500 \mu\text{m}$  te  $>500 \mu\text{m}$ ) sa svrhom da odredimo koje tablete će nam se pokazati kao najbolje pri karakterizaciji oralnog dozirnog oblika.

Pri pripravi svake od tri mješavina za tabletiranje homogenizirali smo dobiveni granulat (160 mg), magnezijev stearat (1% od ukupne mase smjese) te našu djelatnu tvar, dasatinib (40 mg). Uloga magnezijeva stearata je spriječiti lijepljenje tableta za uređaj za tabletiranje.

##### 4.7.1. Tabletiranje

Tabletiranje, odnosno pripravu konačnog dozirnog oblika, proveli smo na uređaju za tabletiranje TDP-5T proizvođača Nanbei (slika 18.). Korišten uređaj za tabletiranje ima okruglu maticu promjera 8 mm. Tablete se pripremaju komprimiranjem pripravljene mješavine granulata, magnezijeva starate te dasatiniba. Ciljana masa tableta bila je 200 mg.



**Slika 18.** Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co., Ruian, NR Kina).<sup>51</sup>

#### 4.8. Karakterizacija oralnog dozirnog oblika

Tablete pripravljene već opisanim postupcima karakterizirali smo testovima ujednačenosti masa, čvrstoće te raspadljivosti.

##### 4.8.1. Ujednačenost masa tableta

Test ujednačenosti mase proveden je kako bi se osiguralo da svaka tableta sadrži točno propisanu količinu aktivne tvari. To je važno za točnost doziranja, sigurnost pacijenta i kvalitetu proizvoda. Cilj je da svaka tableta ima isti sastav odnosno isti učinak na pacijenta - tablete bi trebale biti što sličnijih masa kako bi opravdale karakteristiku ujednačenosti mase koju proizvod mora ispunjavati.

Naša ciljana masa bila je 200 mg. Za potrebe ovog testa izvagali smo 10 nasumično odabranih tablet na analitičkoj vagi (slika 19.).



**Slika 19.** Fotografija analitičke vage ALJ 220-4NM (KERN, Balinge, SR Njemačka).<sup>52</sup>

#### 4.8.2. Testovi čvrstoće

Tablete moraju imati odgovarajuću čvrstoću kako bi se izbjeglo njihovo lomljenje prilikom pakiranja, transporta i rukovanja. Čvrstoća tablete opisuje se kao sila koja je potrebna za njezin lom. Test čvrstoće tableta provodi se tako da se tableta postavlja između dviju površina, a zatim se mjeri kompresijska sila koja je potrebna da dođe do loma tablete - što je veća sila potrebna za lom, to je tableta čvršća.

Važno je da tableta bude dovoljno čvrsta kako bi izdržala uobičajene uvjete transporta i rukovanja, ali ne smije biti niti prekomjerno tvrda da ne bi došlo do poteškoća u njezinom raspadanju i otapanju nakon konzumacije. Čvrstoća tablete može ovisiti o veličini i raspodjeli veličina zrna u pripravku, gustoći i poroznosti. Pravilno određena čvrstoća tablete važan je parametar u osiguravanju kvalitete i funkcionalnosti lijeka, kako bi bili sigurni da je pacijent dobio ispravnu dozu lijeka i da tableta ispravno djeluje u organizmu.

Na uređaju YD-1 Tablet Hardness Tester NANBEI (slika 20.) testirana je čvrstoća tableta i određena elektroničkim signalom koji detektira lom unutar tablete. Nakon mjerenja računa se prosječna vrijednost sila potrebnih za lomljenje, a izražava se u njutnima (N) te standardna devijacija.



**Slika 20.** Fotografija uređaja za određivanje čvrstoće tableta YD – 1 (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)<sup>53</sup>

### 4.8.3. Testovi raspadljivosti

Test raspadljivosti je važan postupak kojim se određuje sposobnost tablete da se raspadne i disperzira u tekućem mediju tijekom određenog vremenskog perioda. Raspadanje tablete je preduvjet da se djelatna tvar oslobodi i da se može apsorbirati u tijelu.

Proces raspadanja tablete uključuje konzumacija tablete i dospijeće u probavni sustav, obično u želudac, gdje želučana kiselina prodire u pore tablete, stvarajući pritisak na strukturu tablete. Tableta upija vodu iz tekućeg medija, što dovodi do bubrenja i oticanja. 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 osigurava da se djelatna tvar pravilno oslobađa i postaje dostupna za apsorpciju u tijelu. Ispitivanje se provodi na uređaju za ispitivanje raspadljivosti tableta BJ 2 (Zhengzhou Nanbei Instrument, Kina), prikazan na slici 21., koji se sastoji od 6 otvorenih kiveta napunjenih odgovarajućim medijem. Uređajem se detektira potrebno vrijeme za potpuni raspad dozirnog oblika. Tablete se potapaju u mediju dok se u potpunosti na raspadnu. Ispituje se 6 tableta istovremeno u demineraliziranoj vodi, kao mediju, na temperaturi od 37°C te se bilježi vrijeme potrebno da se svaka tableta u potpunosti raspadne.<sup>54</sup>



**Slika 21.** Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta BJ 2 (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)<sup>55</sup>



#### 4.8.4. Sadržaj djelatne tvari u tableti

Sadržaj djelatnih tvari u tabletama određuje se kako bi se osigurala kvaliteta i stabilnost pripravka. Potrebno je ispitati sadrži li dobivena tableta ciljanih 20 % djelatne tvari (ciljana doza 40 mg dasatiniba).

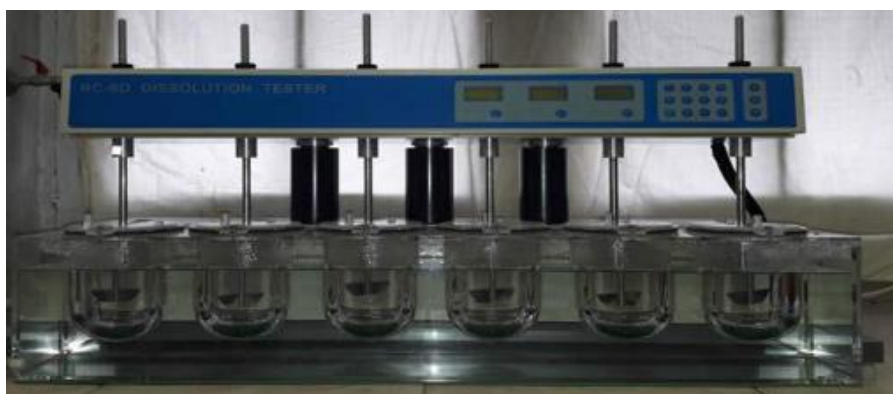
Sadržaj djelatne tvari u dobivenim tabletama odredili smo UV/Vis spektrofotometrijski na uzorku od 10 nasumično odabranih tableta koje smo najprije izvagali i usitnili u tarioniku te zatim otopili u metanolu. S obzirom da UV/Vis može raditi očitavanja do 50 ppm, dobivene otopine bilo je potrebno razrijediti, odabrano razrjeđenje uzorka bilo je na 40 ppm.



**Slika 22.** Fotografija spektrofotometra UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan)<sup>56</sup>

#### 4.8.5. Testovi topljivosti

Profil oslobađanja djelatne tvari iz raspadljivih tableta daje uvid u promjenu koncentracije djelatne tvari sa vremenom ( $c = f(t)$ ). Testovi se provode u laboratorijskom okruženju (*in vitro*), u McIlvaine puferu (1000 mL, pH = 4,0) pri temperaturi 37,5°C, uz broj okretaja miješala s lopaticama od 50 min<sup>-1</sup> na uređaju prikazanom na slici 23. Uzorci se uzimaju iz svake pojedine posude u sljedećim vremenima: 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 minuta. UV/Vis spektrofotometrijskom metodom određene su koncentracije otopljenog dasatiniba u svakom pojedinom vremenu uzorkovanja. Pomoću programskog dodatka DDSolver analizirani su profili oslobađanja dasatiniba u tabletama. U obradi podataka topljivosti (dissolution data) koristi se mogućnost analize s korekcijom volumena budući da se svakim uzorkovanjem mijenja volumen medija, a ne dodaje se nova količina pufera.<sup>57</sup>



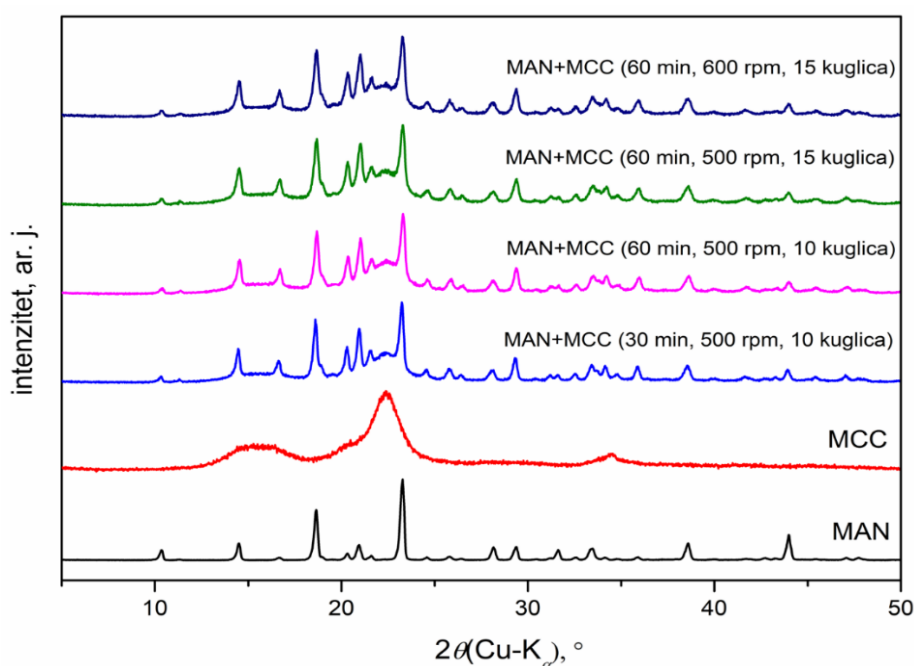
**Slika 23.** Fotografija uređaja za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)<sup>57</sup>

## 5. REZULTATI I RASPRAVA

### 5.1. Karakterizacija koprocesiranih pomoćnih tvari

#### 5.1.1. Podatci difrakcijske analize tvari – XRPD analiza

Rendgenskom difrakcijskom analizom praha ispitana su kristalna svojstva čistih pomoćnih tvari D-manitola (MAN) i mikrokrystalne celuloze (MCC) te četiri smjese dobivene u planetarnom kugličnom mlinu. Uzorci su mljeveni 30, odnosno 60 min uz 500, odnosno 600 okretaja po minuti s 10, odnosno 15 kuglica u procesnom prostoru. Rezultati analize prikazani su na slici 24.



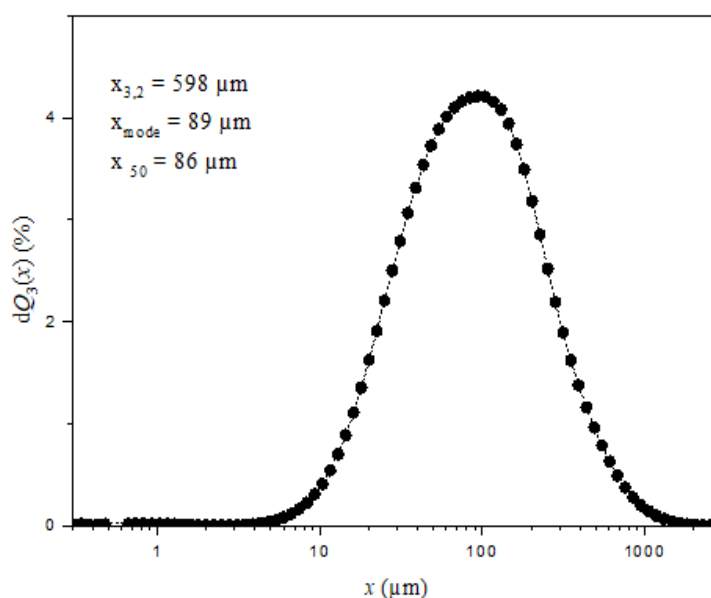
**Slika 24.** Difraktogrami čistih pomoćnih tvari i njihovih čvrstih disperzija

Sukladno teorijskom poznavanju značenja pikova kao kristaliničnih struktura, vidljivo je kako mljevenjem u planetarnom kugličnom mlinu nije ostvarena znatna amorfizacija uzorka. Mijenjanje procesnih uvjeta (vremena mljevenja, brzine i broja kuglica) nije doprinijelo boljoj amorfizaciji uzorka te shodno nezadovoljavajućim rezultatima daljnji tijek eksperimentalnog istraživanja se ne oslanja na mljevenje u planetarnom kugličnom mlinu već se pristupa drugim metodama koprocesiranja.

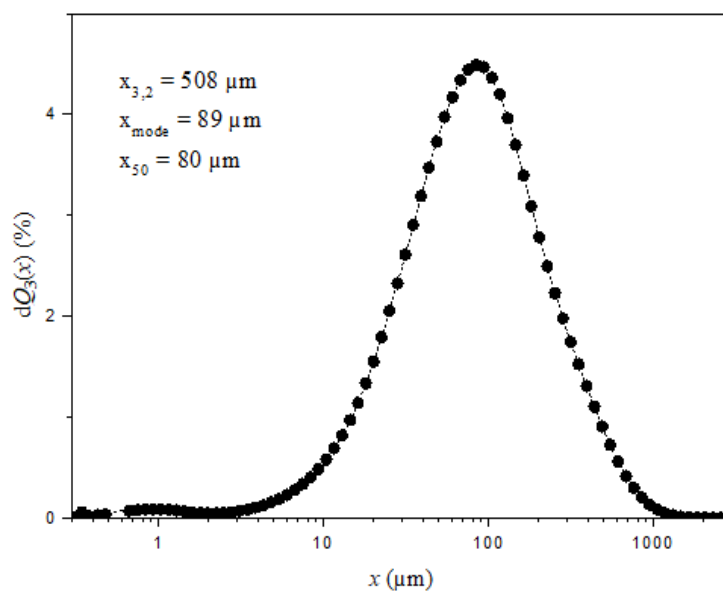
### 5.1.2. Podatci granulometrijske analize tvari – analiza laserskom difrakcijom

Određene su raspodjele veličina čestica inicijalnih komponenti D-manitola i mikrokristalne celuloze te granulata u tri veličinska razreda: granule manje od 200  $\mu\text{m}$ , granule veličine između 200 i 500  $\mu\text{m}$  te granule veće od 500  $\mu\text{m}$ . Kroz 101 točku je opisan svaki sustav kumulativnom i diferencijalnom funkcijom raspodjele veličine čestica. Svaka raspodjela je jednoznačno okarakterizirana karakterističnim veličinama: Sauterovim promjerom ( $x_{3,2}$ ), modom i medijanom raspodjele.

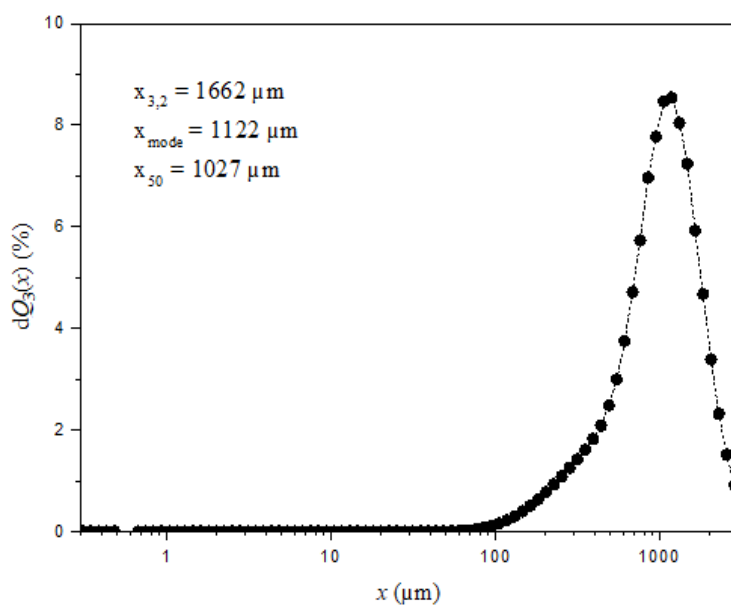
Slike 25. i 26. prikazuju raspodjele veličine čestica inicijalnih komponenti te iznose vrijednosti kojima se opisuju veličine čestica prije granuliranja te služe kao temelj usporedbe uspješnosti granuliranja kao metode koprocesiranja pomoćnih tvari.



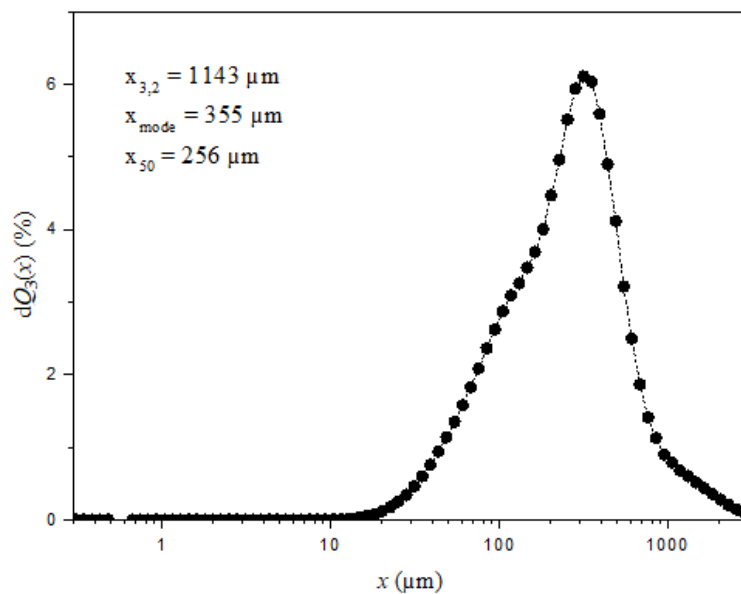
**Slika 25.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica mikrokristalne celuloze



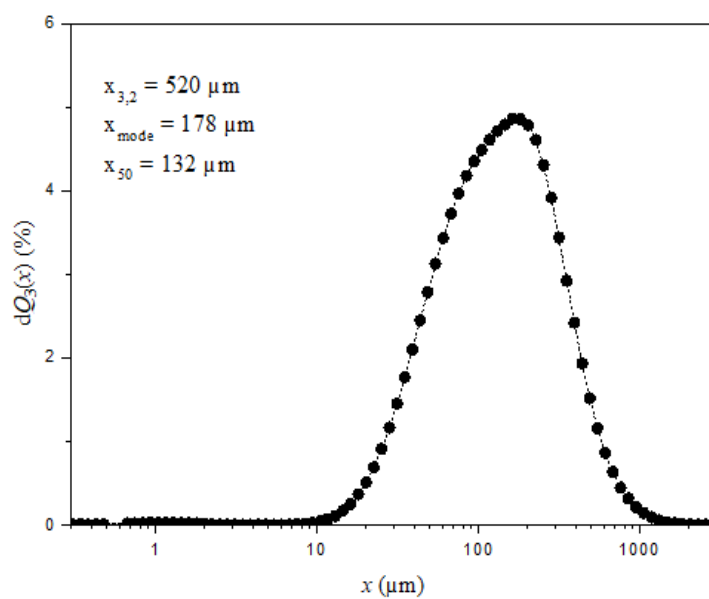
**Slika 26.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica D-manitola



**Slika 27.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica granulata  $> 500 \mu\text{m}$



**Slika 28.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica granulata 200 - 500  $\mu\text{m}$



**Slika 29.** Grafički prikaz raspodjele veličina čestica granulata < 200  $\mu\text{m}$

Najučestalija veličina čestica u uzorku je za obje inicijalne komponente 89  $\mu\text{m}$ . Potonji grafički prikazi na slikama 27., 28. i 29. prikazuju raspodjele veličina čestica granulata od najvećih prema najmanjim uz također istaknute vrijednosti Sauterovog promjera, modusa i medijana raspodjele.

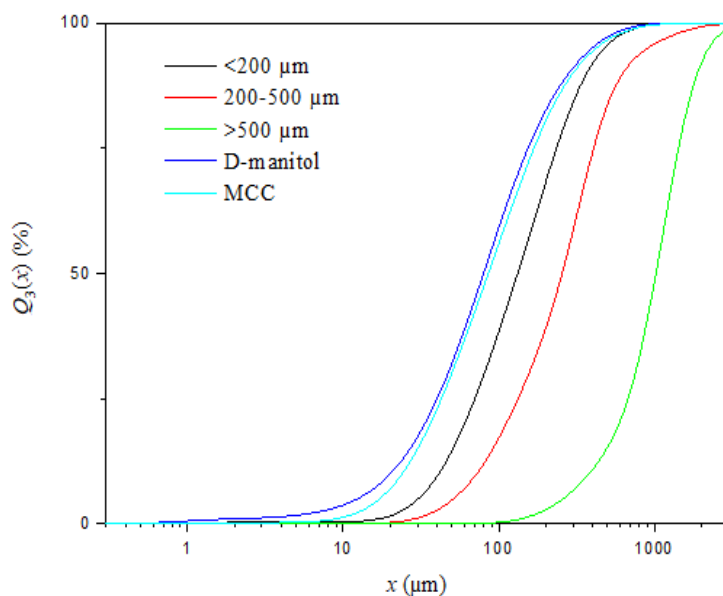
Vidljivo je kako se raspodjele veličina čestica pomjeraju prema većim veličinama: najčešće veličine za granulate od najvećeg prema najmanjem su 1172, 355 i 178  $\mu\text{m}$  poštujući prethodni slijed.

Analogno modusu raspodjele i ostale karakteristične veličine ostvaraju željeni pomak u veće veličinske razrede. U tablici 4. navedene su vrijednosti karakterističnih veličina radi sustavnijeg prikaza.

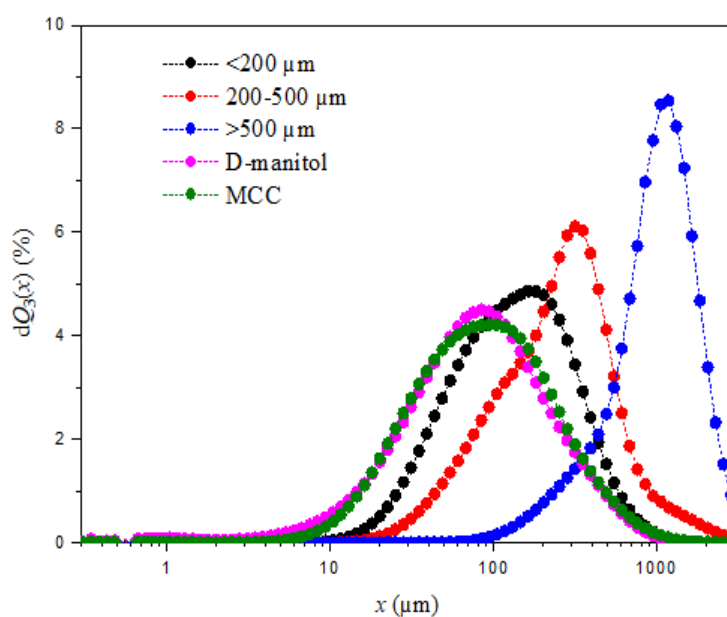
**Tablica 4.** Karakteristične veličine inicijalnih komponenti i aglomerata određene iz raspodjela veličina čestica metodom laserske difrakcije

	MCC	D-MANITOL	GRANULE > 500 $\mu\text{M}$	GRANULE 200 – 500 $\mu\text{M}$	GRANULE < 200 $\mu\text{M}$
$x_{3,2}, \mu\text{m}$	598	508	1662	1143	520
$x_{\text{mode}}, \mu\text{m}$	89	89	1122	355	178
$x_{50}, \mu\text{m}$	86	80	1027	256	132

Dodatno, za bolje razumijevanje i komparaciju, dat je usporedni grafički prikaz raspodjela za svih 5 uzoraka primjenom kumulativne funkcije raspodjele (slika 30) i diferencijalne funkcije raspodjele (slika 31.).



**Slika 30.** Usporedni prikaz raspodjela veličina čestica čistih pomoćnih tvari i dobivenih granulata – kumulativna funkcija raspodjele



**Slika 31.** Usporedni prikaz raspodjela veličina čestica čistih pomoćnih tvari i dobivenih granulata – diferencijalna funkcija raspodjele

Elaboriravši određene volumne raspodjele veličina čestica vidljivo je kako je granuliranjem uspješno ostvaren pomak prema većim česticama.

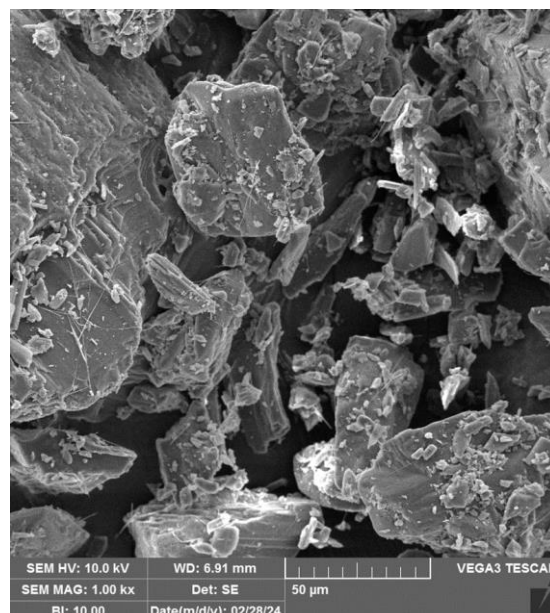


### 5.1.3. Podatci pretražna elektronske mikroskopije - SEM analiza

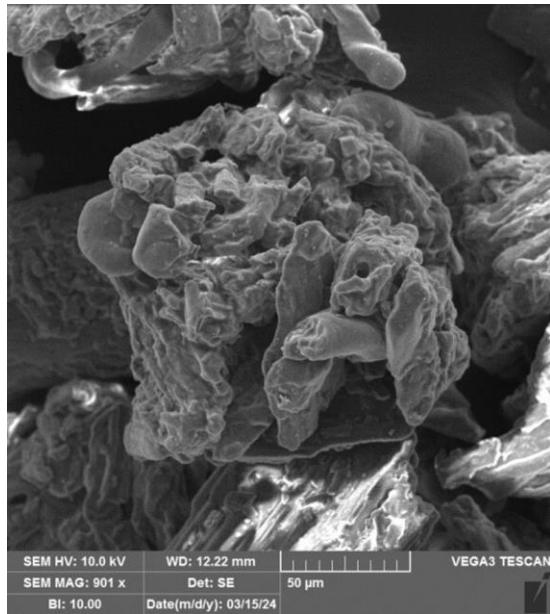
Pretražna elektronska mikroskopija omogućuje egzaktniji uvid u morfološke značajke ispitivanih uzoraka. Na slikama 32., 33., 34., 35. i 36. su prikazane mikrografije individualnih čestica inicijalnih komponenti i tri granulata.



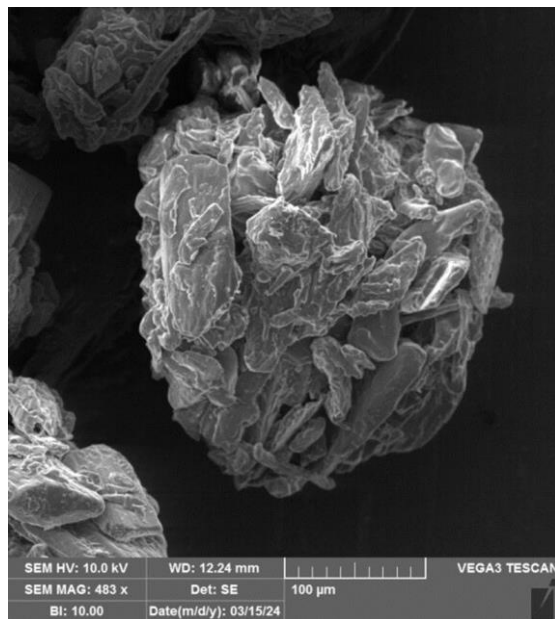
**Slika 32.** SEM mikrografija MCC



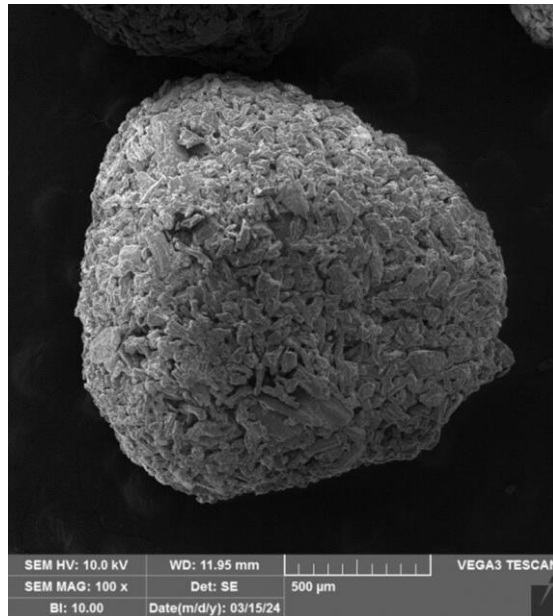
**Slika 33.** SEM mikrografija D-manitola



**Slika 34.** SEM mikrografija granulata < 200 μm



**Slika 35.** SEM mikrografija granulata 200 - 500 μm



**Slika 36.** SEM mikrografija granulata > 500 μm

Vidljivo je kako mikrokristalna celuloza pokazuje više slojevitú strukturu, a D-manitol znatan udio pločastih kristala dok se kod granulata više ne zamjećuju takve strukturne forme.

Dodatno, analiza granulata pretražnom elektronskom mikroskopijom potkrijepljuje prethodno raspravljenu raspodjelu veličina čestica u tri razreda.

## 5.2. Karakterizacija oralnog dozirnog oblika

Tablete pripravljene već opisanim postupcima karakterizirane su testovima ujednačenosti masa, čvrstoće te raspadljivosti.

### 5.2.1. Ujednačenost masa tableta

Test ujednačenosti masa proveden je vaganjem 10 nasumično odabranih tableta na analitičkoj vagi (ALJ 220-4NM proizvođača KERN). Na temelju dobivenih rezultata izračunata je srednja masu tableta i standardnu devijaciju, što je prikazano u tablici 5.

**Tablica 5.** Rezultati ujednačenosti masa placebo tableta

TABLETA	$m (G < 200) / \text{mg}$	$m (G 200-500) / \text{mg}$	$m (G > 500) / \text{mg}$
1.	186,8	183,4	178,4
2.	188,2	186,0	175,0
3.	190,1	187,0	173,1
4.	186,7	189,7	176,7
5.	188,7	182,3	174,0
6.	187,7	187,3	178,8
7.	186,9	184,9	175,1
8.	192,6	188,0	179,0
9.	186,3	186,0	173,0
10.	189,9	187,9	171,8
$m_{\text{sr.}} / \text{mg}$	188,4	186,3	175,1
$s / \text{mg}$	3,2	1,8	3,0

Rezultati pokazuju da tablete pripravljene od granulata veličinskog razreda 200-500  $\mu\text{m}$  imaju najujednačeniju masu, odnosno najmanju standardnu devijaciju. Također masa je vrlo blizu ciljanoj masi koja iznosi 200  $\mu\text{m}$ . Dok druge dvije vrste tableta imaju nešto veću standardnu devijaciju, odnosno veće odstupanje od srednje vrijednosti.

**Tablica 6.** Rezultati ujednačenosti masa tableta dasatiniba

<b>TABLETA</b>	<b><i>m</i> (G &lt; 200) / mg</b>	<b><i>m</i> (G 200-500) / mg</b>	<b><i>m</i> (G &gt; 500) / mg</b>
<b>1.</b>	197,0	213,6	196,4
<b>2.</b>	200,5	208,8	200,9
<b>3.</b>	195,3	212,5	199,3
<b>4.</b>	198,7	206,0	196,9
<b>5.</b>	201,0	210,0	175,3
<b>6.</b>	200,6	218,9	195,9
<b>7.</b>	198,2	206,5	198,6
<b>8.</b>	198,1	207,6	198,7
<b>9.</b>	198,6	212,6	198,9
<b>10.</b>	195,2	206,8	209,0
<b><i>m</i><sub>sr.</sub> / mg</b>	<b>198,3</b>	<b>210,3</b>	<b>197,0</b>
<b><i>s</i> / mg</b>	<b>2,1</b>	<b>4,1</b>	<b>8,5</b>

U tablici 6. prikazani su rezultati testa ujednačenosti masa za tablete dasatiniba. Iz prikazanih rezultata vidimo da se u slučaju tableta s djelatnom tvari stvari pomalo razlikuju. U ovom slučaju, tablete pripravljene od granulata veličinskog razreda <200 µm imaju najmanju standardnu devijaciju te masu najbližu ciljanoj. Tablete pripravljene od granulata >500 µm imaju masu vrlo blizu ciljanoj, ali najveću standardnu devijaciju. Treći tip tableta ima najveće odstupanje od ciljane mase, ali srednju vrijednost standardne devijacije.

### 5.2.2. Čvrstoća tableta

Na temelju dobivenih vrijednost kompresijskih sila potrebne za lom 10 nasumično odabranih placebo tableta svake vrste izračunata je srednja vrijednost sile te standardna devijacija (tablica 7.).

**Tablica 7.** Rezultati testa određivanja čvrstoće tableta za placebo tablete

TABLETA	$F (G < 200) / N$	$F (G 200-500) / N$	$F (G > 500) / N$
1.	50,5	60,8	69,3
2.	44,0	62,9	73,6
3.	52,1	60,6	67,3
4.	46,8	56,5	65,9
5.	44,9	60,6	67,1
6.	46,2	59,0	68,5
7.	50,8	57,9	63,8
8.	46,9	57,3	65,6
9.	52,9	59,6	67,4
10.	48,2	53,7	69,8
$F_{sr.} / N$	48,3	58,9	67,8
$s / N$	3,1	2,6	2,7

Na temelju ovog testa može se zaključiti da tablete pripravljene od granulate veličinskog razreda 200-500  $\mu\text{m}$  pokazuju najbolja svojstva jer im je standardna devijacija najmanja, odnosno najmanje je odstupanje od srednje vrijednosti. Također, iznos srednje sile im nije niti premali niti preveliki, što je potrebno jer nije poželjno da je srednja sila niti prema mala jer želimo tablete koje su čvrste pri transport niti prevelika kako ne bi došlo do problema pri njihovom raspadanju i otapanju.

**Tablica 8.** Rezultati testa određivanja čvrstoće tableta za tablete dasatiniba

TABLETA	$F (G < 200) / N$	$F (G 200-500) / N$	$F (G > 500) / N$
1.	60,7	61,7	63,3
2.	54,5	68,1	65,8
3.	51,9	73,5	62,2
4.	62,5	61,8	65,7
5.	52,8	65,3	61,8
6.	60,9	77,5	65,5
7.	51,1	68,8	60,8
8.	56,6	67,1	60,0
9.	62,8	73,5	59,4
10.	63,4	62,7	57,3
$F_{sr.} / N$	57,7	68,0	62,2
$s / N$	4,9	5,2	2,8

Može se zaključiti da će za pucanje tableta najmanju silu biti potrebno primijeniti na tabletama pripravljenim od granulata veličine  $<200 \mu\text{m}$  dok će najveća sila biti potrebna za tablete pripravljane od granulata veličina  $200\text{-}500 \mu\text{m}$  koje ujedno imaju i najveću standardnu devijaciju. Najmanju standardnu devijaciju imaju tablete pripravljane od granulata čestica  $>500 \mu\text{m}$  koje imaju i optimalnu srednju silu, odnosno sila nije niti premala niti prevelika.

### 5.2.3. Raspadljivost tableta

Testovima raspadljivosti detektirano je vrijeme potrebno za potpuno raspadanje dozirnog oblika. U tablici 9. dani su dobiveni rezultati.

**Tablica 9.** Rezultati testa raspadljivosti tableta

TABLETA	$t (G < 200) / s$	$t (G 200\text{-}500) / s$	$t (G > 500) / s$
1.	281	365	427
2.	330	367	440
3.	344	417	444
4.	363	419	452
5.	366	446	467
6.	388	466	472
$t_{sr.} / s$	345,3	413,3	450,3
$s / s$	37,2	40,9	17,0

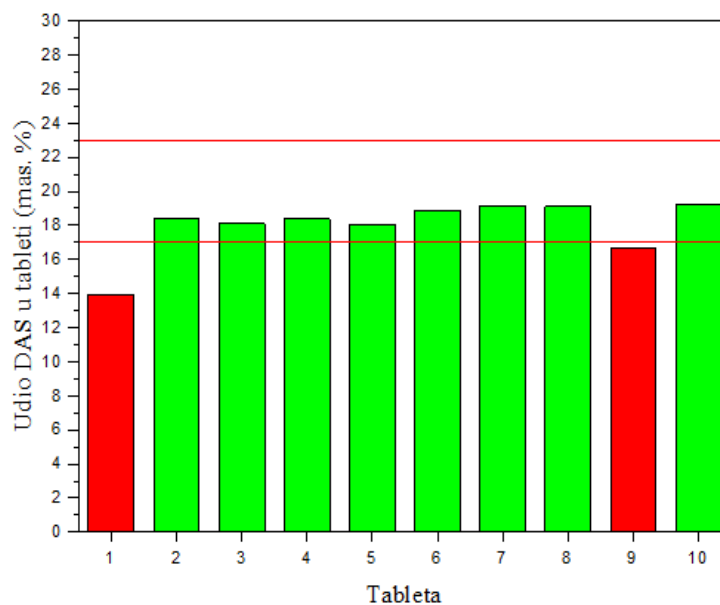
Najkraće srednje vrijeme raspada dozirnog oblika imaju tablete pripravljane od granula  $<200 \mu\text{m}$  koje iznosi 345,3 s. Primjećujemo da su dobivene vrijednosti u skladu s rezultatima ispitivanja tvrdoće tableta jer manje tvrde tablete ujedno imaju i manje vrijeme raspada. Nadalje, tablete pripravljene od granula  $200\text{-}500 \mu\text{m}$  te  $>500 \mu\text{m}$  ne pokazuju rezultate u skladu s rezultatima testa tvrdoće. Najveće vrijeme za raspad i najmanju standardnu devijaciju imaju tablete pripravljane od granula  $>500 \mu\text{m}$  dok tablete ( $200\text{-}500 \mu\text{m}$ ) imaju srednje vrijeme raspada i najveću standardnu devijaciju.

#### 5.2.4. Sadržaj djelatne tvari u tableti

U priloženim tablicama (10.-12.) i na prikazanim grafovima (slike 37.-39.) prikazani su rezultati određivanja sadržaja dasatiniba u deset nasumično odabranih i otopljenih tableta.

**Tablica 10.** Sadržaj dasatiniba u tabletama pripravljenima od granula <200 µm

m (tablete) / mg	očekivana masa dasatiniba /mg	% od cilja	% DAS u tableti
197	39,4	69,8	13,96
200,5	40,1	92,06	18,41
195,3	39,06	90,56	18,11
198,7	39,74	91,86	18,37
201	40,2	90,29	18,06
200,6	40,12	94,29	18,86
198,2	39,64	95,68	19,14
198,1	39,62	95,48	19,1
198,6	39,72	83,24	16,65
195,2	39,04	96,20	19,24

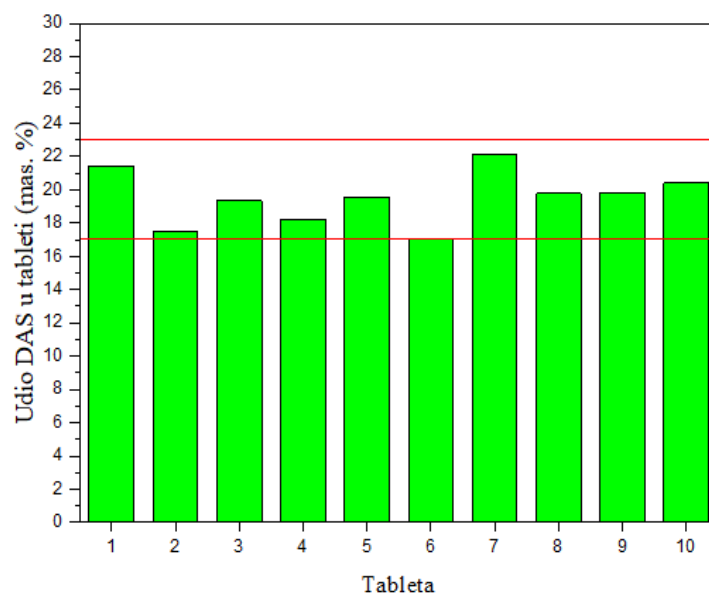


**Slika 37.** Grafički prikaz određenog sadržaja dasatiniba u tabletama pripravljenima od granula <200 µm



**Tablica 11.** Sadržaj dasatiniba u tabletama pripravljenima od granula 200-500  $\mu\text{m}$

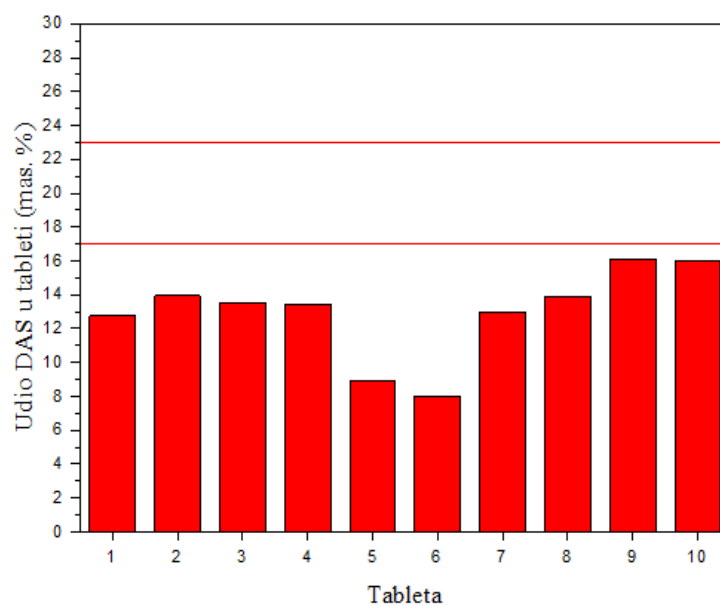
m (tablete) / mg	očekivana masa dasatiniba /mg	% od cilja	% DAS u tableti
213,6	213,6	107,09	21,42
208,8	208,8	87,58	17,52
212,5	212,5	96,58	19,32
206	206	91,03	18,21
210	210	97,73	19,55
218,9	218,9	85,02	17,00
206,5	206,5	110,74	22,15
207,6	207,6	98,86	19,77
212,6	212,6	99,23	19,85
206,8	206,8	102,01	20,40



**Slika 38.** Grafički prikaz određenog sadržaja dasatiniba u tabletama pripravljenima od granula 200-500  $\mu\text{m}$

**Tablica 12.** Sadržaj dasatiniba u tabletama pripravljenima od granula >500 µm

m (tablete) / mg	očekivana masa dasatiniba /mg	% od cilja	% DAS u tableti
196,4	39,28	63,66	12,73
200,9	40,18	69,69	13,94
199,3	39,86	67,53	13,51
196,9	39,38	67,25	13,45
175,3	35,06	44,66	8,93
195,9	39,18	40,02	8
198,6	39,72	65,00	13
198,7	39,74	69,53	13,91
198,9	39,78	80,49	16,1
209	41,8	79,95	15,99

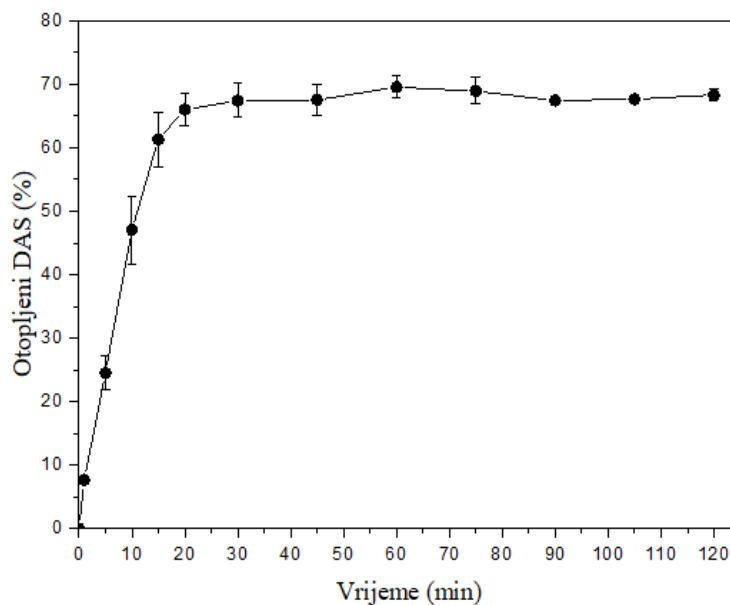


**Slika 39.** Grafički prikaz određenog sadržaja dasatiniba u tabletama pripravljenima od granula >500 µm

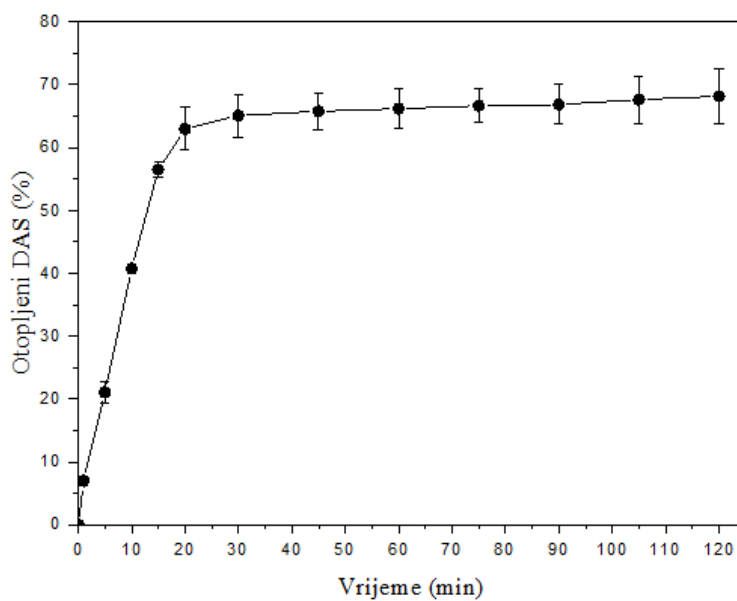
U tablicama 10.-12. i na prikazanim grafovima (slike 37.-39.) prikazani su rezultati određivanja sadržaja dasatiniba u deset nasumično odabranih i otopljenih tableta . Na grafovima stupci prikazani zelenom bojom udovoljavaju zahtjevu farmakopeje koja propisuje maksimalno odstupanje sadržaja  $\pm 15\%$  od očekivane vrijednosti dok crveni stupci ne. Može se uočiti da je najbolja ujednačenost sadržaja djelatne tvari ostvarena u tabletama pripremljenim od granula 200-500  $\mu\text{m}$  gdje je u svim tabletama sadržaj djelatne tvari u dozvoljenim granicama. Kod tableta  $<200\ \mu\text{m}$  dvije tablete nisu prošle test jer im sadržaj odstupa za  $\pm 15\%$  od očekivane vrijednosti. Kod tableta  $>500\ \mu\text{m}$  niti jedna tableta nije prošla test jer su sve vrijednosti sadržaja dasatiniba ili manje ili veće od dozvoljenih.

### 5.2.5. Profili oslobađanja djelatne tvari iz tableta

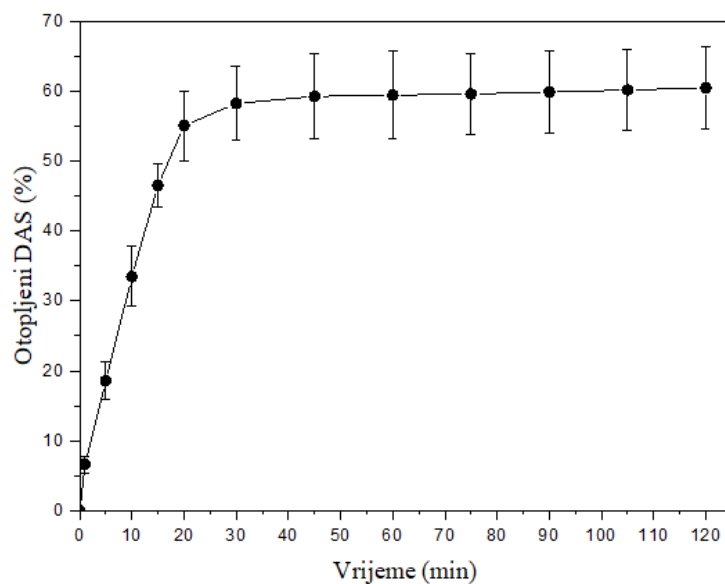
Na slikama 40. – 42. prikazani su profili oslobađanja dasatiniba iz pripravljenih tableta dobiveni testovima otapanja.



**Slika 40.** Profil oslobađanja djelatne tvari - tablete G < 200  $\mu\text{m}$



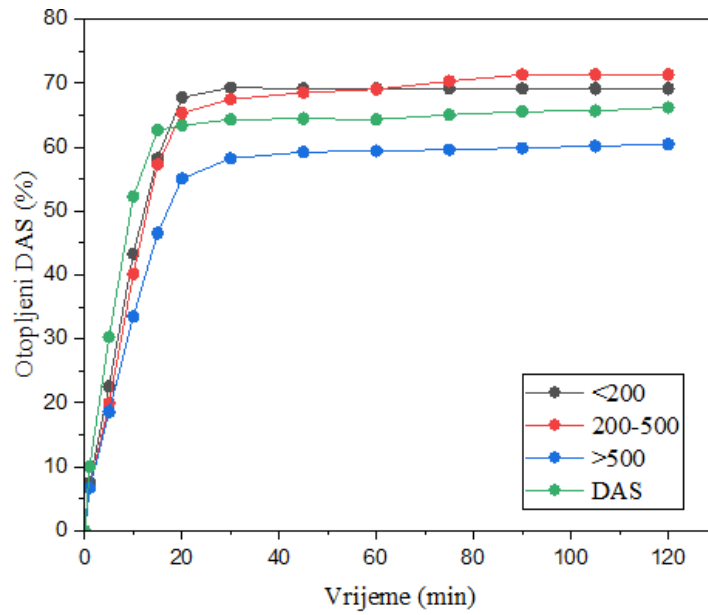
**Slika 41.** Profil oslobađanja djelatne tvari - tablete G 200-500  $\mu\text{m}$



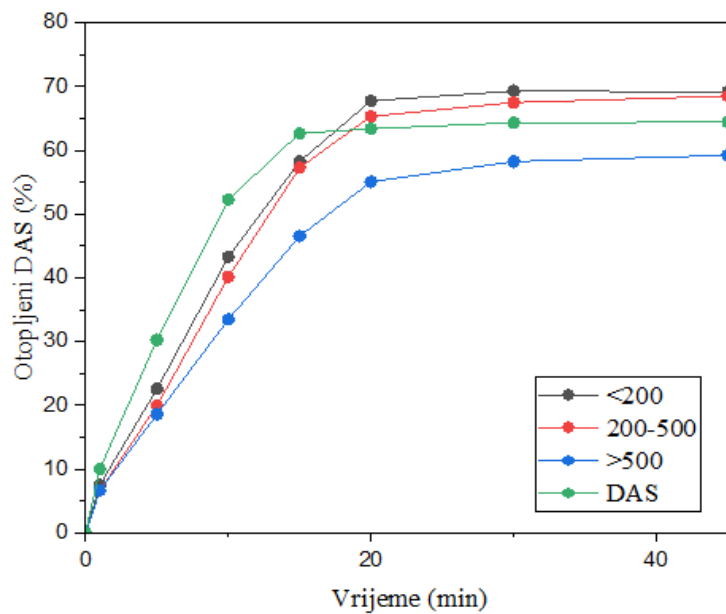
**Slika 42.** Profil oslobađanja djelatne tvari - tablete G > 500  $\mu\text{m}$

Iz profila oslobađanja može se uočiti da kod karakteriziranih tableta dasatinib postiže svoj maksimum u prvom slučaju (<200  $\mu\text{m}$ ) za 19 minuta te se otapa oko 66% dasatiniba, u drugom slučaju (200-500  $\mu\text{m}$ ) za 30 minuta te se oko otapa oko 66% dasatiniba i u trećem slučaju (>500  $\mu\text{m}$ ) 30 minuta gdje se otapa oko 58% dasatiniba. Na grafovima (slika 43-44.) prikazana je usporedba profila oslobađanja dasatiniba karakteriziranih tableta u odnosu na literaturne podatke te prema FDA-u prema kojoj se testovi otapanja vode 45 minuta.

Usporedbom s literaturnim podacima gdje je pronađen podatak da je dasatinibu potrebno 15 minuta da dosegne svoj maksimum možemo zaključiti da je cilj postignut, a to je produljenovrijeme oslobađanja djelatne tvari. Vrijeme je najviše produljeno za tablete pripravljane od granula 200-500  $\mu\text{m}$  i >500  $\mu\text{m}$  međutim veći udio oslobođene djelatne tvari dosegnut je u tabletama 200-500  $\mu\text{m}$  i to je oko 68%.



**Slika 43.** Usporedni prikaz profila oslobađanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže čisti komercijalni DAS te iz tableta G < 200 μm, G 200-500 μm i G > 500 μm (-120 min)



**Slika 44.** Usporedni prikaz profila oslobađanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže čisti komercijalni DAS te iz tableta G < 200 μm, G 200-500 μm i G > 500 μm (FDA – 45 min)

## 6. ZAKLJUČAK

U ovom radu istraženo je kako koprocesirana pomoćna tvar može utjecati na svojstva specifičnog lijeka dasatiniba. Pripravljena je koprocesirana pomoćna tvar odnosno čvrsta disperzija pomoćnih tvari bez primjene otapala vodeći se principima zelene kemije. Koprocesirana pomoćna tvar korištena je u pripravi konačnog dozirnog oblika, tablete za usta koje su analizirane različitim metodama karakterizacije.

Rezultati rendgenske difrakcijske analize pokazali su kako postupkom mljevenja nije ostvarena amorfizacija pomoćnih tvari.

Granuliranjem taljenjem pripravljene su čvrste disperzije mikrokristalne celuloze, D-manitola i poli(etilen-glikola) različitih veličinskih razreda.

Provedena je morfološka i granulometrijska analiza pripremljenih uzoraka. Laserskom difrakcijom dokazano je okrupnjavanje i uspješan rast čestica granuliranjem. SEM mikrografije ukazuju na slojevitou strukturu mikrokristalne celuloze te pločastu morfologiju kristala D-manitola. Nakon granuliranja više nisu vidljive takve strukturne forme.

Pripravljene tablete su testirane na ujednačenost masa i sadržaja, čvrstoću, raspadljivost te topljivost.

Rezultati testa ujednačenosti masa za konačne tablete pokazali su da tablete pripravljene od granulata veličinskog razreda  $<200\ \mu\text{m}$  imaju najmanje odstupanje od srednje vrijednosti, a tablete pripravljene od granulata  $>500\ \mu\text{m}$  najveće odstupanje od srednje vrijednosti. Također, tablete pripravljene od granulata veličinskog razreda  $<200\ \mu\text{m}$  imaju masu najbližu ciljanoj. Tablete pripravljene od granulata veličinskog razreda  $200\text{-}500\ \mu\text{m}$  najviše odstupaju od ciljane mase.

Na temelju rezultata dobivenih testom određivanja čvrstoće zaključuje se da tablete pripravljene od granulata veličinskog razreda  $>500\ \mu\text{m}$  pokazuju najbolja svojstva jer im je standardna devijacija najmanja te je iznos srednje sile optimalan. Za pucanje tableta najmanju silu je potrebno primijeniti na tabletama pripremljenim od granulata veličine  $<200\ \mu\text{m}$ , dok je za tablete pripravljane od granulata veličina  $200\text{-}500\ \mu\text{m}$  potrebna najveća sila.

Rezultati testova raspadljivosti prikazuju da najkraće srednje vrijeme raspada dozirnog oblika imaju tablete pripravljane od granulata  $<200\ \mu\text{m}$ , a najduže srednje vrijeme raspada imaju tablete pripravljene od granulata  $>500\ \mu\text{m}$ .

Rezultati određivanja sadržaja djelatne tvari u tableti pokazali su kako je najbolja ujednačenost sadržaja djelatne tvari ostvarena u tabletama pripremljenim od granulata  $200\text{-}500\ \mu\text{m}$  gdje je u svim tabletama sadržaj djelatne tvari u dozvoljenim granicama, dok kod tableta

pripravljenih od granula <200 i >500  $\mu\text{m}$  dvije tablete, odnosno niti jedna za tablete pripravljene od granula >500  $\mu\text{m}$  nije prošla test.

Iz profila oslobađanja djelatne tvari iz tableta može se zaključiti da je vrijeme oslobađanja produljeno s obzirom na literaturne podatke, a najviše je produljeno za tablete pripravljane od granula 200-500  $\mu\text{m}$  i >500  $\mu\text{m}$ , ali je veći udio oslobođene djelatne tvari dosegnut je u tabletama 200-500  $\mu\text{m}$ .

Rezultati istraživanja pokazali su da koprocesirane pomoćne tvari povećavaju topljivost dasatiniba, što, očekuje se, vodi do bolje apsorpcije u gastrointestinalnom traktu i veće bioraspoloživosti lijeka.

Koprocesiranjem pomoćnih tvari modificiran je profil oslobađanja dasatiniba. Ovim pristupom može se utjecati na ukupan farmakoterapijski učinak ovog lijeka.



## 7. LITERATURA

1. Bhowmik, D., Harish, G., Duraivel, S., Pragathi Kumar, B., Raghuvanshi, V., Sampath Kumar, K. P., Solid Dispersion – A Approach To Enhance The Dissolution Rate of Poorly Water Soluble Drugs, *J. Pharm. Innov.*, **1** (12) (2012) 24-38.
2. Dharani, S., Mohamed, E.M., Khuroo, T., Rahman, Z., Khan, M.A. Formulation Characterization and Pharmacokinetic Evaluation of Amorphous Solid Dispersions of Dasatinib, *Pharmaceutics*, **14** (11) (2022) 2450.
3. Begum, M.Y., Gudipati, P.R., Formulation and Evaluation of Dasatinib Loaded Solid Lipid Nanoparticles, *Int. J. Pharm. Sci.*, **10** (12) (2018) 14-20.
4. Mrežna stranica:  
<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drugsfda-glossary-terms> (pristup 10. 5. 2024.)
5. Cha, J., Gilmor, T., Lane, P., Ranweiler, J. S., Stability Studies u: Ahuja, S., Scypinski, S., *Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis*, Academic Press, **10** (2011) 459–505.
6. Ernstmeier, K., Christman, E., Chapter 18 Administration of Parenteral Medications, *Nursing Skills*, (2021) 949-1032.
7. Sorino, C., Negri, S., Spanevello, A., Visca, D., Scichilone, N., Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler, *Eur J Intern. Med*, **75** (2020) 15-18.
8. Baranowski, P., Karolewicz, B., Gajda, M., Pluta, J., Ophthalmic drug dosage forms: characterisation and research methods, *Sci. World J.*, **2014** (2014) 1-14.
9. Vasconcelos, T., Sarmiento, B., Costa, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, *Drug Discov. Today*, **12** (2007) 1068-1075.
10. Kakran, M., Li, L., Müller, R.H., Overcoming the challenge of poor drug solubility, *Pharmaceutical Engineering*, **32** (2012) 82-89.
11. Censi, R., Di Martino, P., Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs, *Molecules*, **20** (2015) 18759-18776.
12. Kumari, L., Choudhari, Y., Patel, P., Gupta, G.D., Singh, D., Rosenholm, J.M., Bansal, K.K., Kurmi, B.D., Advancement in Solubilization Approaches: A Step towards Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs, *Life (Basel)*, **13** (2023) 1099.
13. Mainkar, P., Ray, A., Chandrasekhar, S., Solvents: From Past to Present, *ACS Omega*, **9** (2024) 7271-7276.
14. Rajabi-Siahboomi, A.R., Overview of Multiparticulate Systems for Oral Drug Delivery u: Rajabi-Siahboomi, A., *Multiparticulate Drug Delivery*, Springer, New York, **1** (2017) 1-4.
15. Awad, A., Trenfield, S.J., Basit, A.W., Chapter 19 - Solid oral dosage forms u: Adejare, A., Remington, *Academic Press*, **23** (2021) 333-358.

16. Etse, J., Novel Dosage Form Analysis u: Ahuja, S., Scypinski, S., Separation Science and Technology, Academic Press, **10** (2011) 225-249.
17. Hoag, S.W., Chapter 27 - Capsules Dosage Form: Formulation and Manufacturing Considerations u: Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G.G.Z., Yu, L., Mantri, R.V., Developing Solid Oral Dosage Forms, Academic Press, **2** (2017) 723-747.
18. Georgieva, N., Kosev, V., Adaptability and Stability of White Lupin Cultivars, Banat's J. Biotechnol. **9** (2018) 65–76.
19. Savjani, K.T., Gajjar, A.K., Savjani, J.K., Drug solubility: importance and enhancement techniques, ISRN Pharm. **2012** (2012) 1-10.
20. Marinova, D.H., Ivanova, I.I., Zhekova, E.D., Evaluation of Romanian alfalfa varieties under the agro–environmental conditions in northern Bulgaria, Banat's J. Biotechnol. **9** (2018) 56–64.
21. Ould Yerou, K., Meddah, B., Touil, A.T., Sarsar, F., *Laurus nobilis* from Algeria and immune response, Banat's J. Biotechnol. **8** (2017) 119-122.
22. Butnariu, M., Sarac, I., Pentea, M., Samfira, I., Negrea, A., Motoc, M., Buzatu, A.R., Ciopec, M., Approach for Analyse Stability of Lutein from *Tropaeolum majus*, Rev. Chim, **67** (2016) 503–506.
23. Coltescu, A.R., Butnariu, M., Sarac, I. The Importance of Solubility for New Drug Molecules, Biomed. Pharmacol. J. **13** (2020) 577-583.
24. Mamatha, B., Srilatha, D., Sivanarayani, C., Desu, P.K., Rao, P.K., Co-processed excipients: an overview, World J. Pharm. Res. **6** (2019) 224-237.
25. Panizzon, G.P., Giacomini Bueno, F., Ueda-Nakamura, T., Nakamura, C.V., Dias Filho, B.P., Manufacturing Different Types of Solid Dispersions of BCS Class IV Polyphenol (Daidzein) by Spray Drying: Formulation and Bioavailability, Pharmaceutics **11** (2019) 1-17.
26. Paudel, A., Worku, Z.A., Meeus, J., Guns, S., Van den Mooter, G., Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations, Int. J. Pharm. **453** (2013) 253–284.
27. Vasconcelos, T., Sarmiento, B., Costa, P., Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, Drug Discov. Today **12** (2007) 1068–1075.
28. Al-Obaidi, H., Lawrence, M.J., Shah, S., Moghul, H., Al-Saden, N., Bari, F., Effect of drug-polymer interactions on the aqueous solubility of milled solid dispersions, Int. J. Pharm., **446** (2013) 100–105.
29. Al-Obaidi, H., Buckton, G., Evaluation of griseofulvin binary and ternary solid dispersions with HPMCAS, AAPS PharmSciTech. **19** (2009) 1172–1177.
30. Patterson, J.E., James, M.B., Forster, A.H., Lancaster, R.W., Butler, J.M., Rades, T., Preparation of glass solutions of three poorly water soluble drugs by spray drying, melt extrusion and ball milling, Int. J. Pharm. **336** (2007) 22–34.

31. Choi, M.J., Woo, M.R., Choi, H.G., Jin, S.G., Effects of Polymers on the Drug Solubility and Dissolution Enhancement of Poorly Water-Soluble Rivaroxaban, *Int. J. Mol. Sci.* **23** (2022) 1-13.
32. Alshehri, S., Imam, S.S., Hussain, A., Altamimi, M.A., Alruwaili, N.K., Alotaibi, F., Alanazi, A., Shakeel, F., Potential of solid dispersions to enhance solubility, bioavailability, and therapeutic efficacy of poorly water-soluble drugs: newer formulation techniques, current marketed scenario and patents, *Drug Deliv.* **27** (2020) 1625-1643.
33. Bhavana, P., Reddy, M., A review on co-processed excipients used in direct compression of tablet dosage form, *GSCBPS*, **23** (2023) 212-219.
34. Chaudhari, P.D., Phatak, A.A., Desai, U., A review: co processed excipients-an alternative to novel chemical entities, *International Journal of Pharmaceutical and chemical sciences*, **1** (2012) 1480-1498.
35. Pawar, S.B., Ahirrao, S.P., Kshirsagar, S.J., City, B.K., Knowledge, B., Review on novel pharmaceutical co-processed excipients, *Pharm. Reson.* **2** (2019) 14-20.
36. Tong, M.L., Chen, X.M., Chapter 8 - Synthesis of Coordination Compounds and Coordination Polymers u: Xu, R., Xu, Y., *Modern Inorganic Synthetic Chemistry*, Elsevier, **2** (2017) 189-217.
37. Hasa, D., Jones, W., Screening for new pharmaceutical solid forms using mechanochemistry: A practical guide, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **117** (2017) 147-161.
38. Meuser, F., MILLING | Types of Mill and Their Uses u: Caballero, B., *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, Academic Press, **2** (2003) 3987-3997.
39. Mrežna stranica:  
<https://glossary.periodni.com/dictionary.php?en=ball+mill+proces> (pristup: 12. 5. 2024.)
40. Kishore, K., Sinha, K.M., Singh, A., Archana, Gupta, M.K., Korkmaz, M.E., A comprehensive review on the grinding process: Advancements, applications and challenges, *Mech. Eng. Sci.* **22** (2022) 10923-10952.
41. Žižek, K., Osvežimo znanje: Granulacija, *Kemija u industriji*, **70** (2021) 329-330.
42. Žižek, K., Gojun, M., Grčić, I., Simulating the wet granulation of TiO<sub>2</sub> photocatalyst in fluidized bed: Population balance modelling and prediction of coalescence rate, *Powder Technol.* **379** (2021) 1-11.
43. Thakral, S., Sonje, J., Nunjal, B., Bhatnagar, B., Suryanarayanan, R., Mannitol as an Excipient for Lyophilized Injectable Formulations, *J. of Pharm. Sci.* **112** (2023) 19-35.
44. Saigal, N., Baboota, S., Ahuja, A., Ali, J., Microcrystalline cellulose as a versatile excipient in drug research, *J. of Young Pharmacists*, **1** (2009).
45. D'souza, A.A., Shegokar, R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert Opin Drug Deliv.* **13** (2016) 1257-1275.

46. Uzunović, A., Vranić, E., Effect of Magnesium Stearate Concentration on Dissolution Properties of Ranitidine Hydrochloride Coated Tablets, *Bosnian journal of basic medical sciences*, **7** (2007) 279-283.
47. Mrežna stranica:  
<https://glossary.periodni.com/glosar.php?hr=kugli%C4%8Dni+mli> (pristup: 31. 5. 2024.)
48. Mansour, R.S.H., Deb, P.K., Tekade, R.K., Role of Amorphous State in Drug Delivery, Dosage From Design Parameters, **2** (2018) 105-154
49. Ma, Z., Merkus, H.G., de Smet, J.G.A.E., Heffels, C., Scarlett, B., New developments in particle characterization by laser diffraction: size and shape, *Powder Technology*, **111** (2000) 66-78
50. Schreiber, J.B., Key processes and popular analyses in the SEM family of techniques, *Contemporary Research Methods in Pharmacy and Health Services*, (2022) 601-616
51. Mrežna stranica:  
<https://ba.nanbeicompany.com/drug-testing-equipment/tablet-press/single-punch-tablet-press.html> (pristup: 25. 5. 2024.)
52. Mrežna stranica:  
<https://vage.com.hr/proizvod/analiticka-vaga-abs-n-abj-nm-najprodavanije-analiticke-vage-s-visokokvalitetnim-sustavom-za-vaganje-s-jednim-celijama-takoder-s-ec-homologacijom-m-abj-220-4nm/> (pristup: 25. 5. 2024.)
53. Mrežna stranica:  
<https://www.nanbeilaboratory.com/yd-1-tablet-hardness-tester-product/> (pristup: 25. 5. 2024.)
54. Leko, P.E.L. (2023.) *Višenamjenskim pomoćnim tvarima do tableta poboljšanih primjenskih svojstava*. Završni rad. Zagreb 25-57.
55. Mrežna stranica:  
<https://www.machinio.com/listings/88695134-nanbei-bj-2-2-basket-tablet-disintegration-tester-in-zhengzhou-china> (pristup: 27. 5. 2024.)
56. Mrežna stranica:  
<https://www.shimadzu.com/an/products/molecular-spectroscopy/uv-vis/uv-vis-nir-spectroscopy/uv-1280/index.html> (pristup: 28. 5. 2024.)
57. Skočibušić, J.S. (2020.) *Raspaljive tablete s povećanom topljivosti i brzinom oslobađanja djelatne tvar*. Diplomski rad. Zagreb

## 8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

### Simboli:

$d$	-promjer/razmak između ravnina kristala (m)
$F$	-sila (N)
$m$	-masa (g)
$n$	-red difrakcije
$s$	-standardna devijacija s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti
$t$	-vrijeme (s)

### Grčki simboli:

$\lambda$	-valna duljina (m)
$\theta$	-kut incidencije X-zraka na kristalne ravnine ( $^{\circ}$ )

### Akronimi:

<i>API</i>	- <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar
<i>BCS</i>	- <i>Biopharmaceutical Classification System</i> , Biofarmaceutski sustav klasifikacije
DAS	-dasatinib
<i>EDS</i>	- <i>Energy-dispersive X-ray spectroscopy</i> , energetski disperzivna rendgenska spektroskopija
<i>FDA</i>	- <i>Food and Drug Administration</i> , regulatorna agencija za hranu i lijekove
MAN	-D-manitol
MCC	-mikrokristalna celuloza
<i>SEM</i>	- <i>Scanning electron microscopy</i> , pretražna elektronska mikroskopija
<i>XRD</i>	- <i>X-ray Diffraction</i> , rendgenska difrakcijska analiza
<i>XRPD</i>	- <i>X-ray Powder Diffraction</i> , rendgenska difrakcijska analiza praha

### Oznake:

Cu- $K_{\alpha}$	-bakrovo $K_{\alpha}$ zračenje
G	-granule određene veličine
rpm	-revolutions per minute, okretaji po minuti