

Raspadljive tablete s povećanom topljivosti i brzinom oslobađanja djelatne tvari

Skočibušić, Josipa

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:586185>

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

Josipa Skočibušić

**RASPADLJIVE TABLETE S POVEĆANOM TOPLJIVOSTI
I BRZINOM OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI**

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva: Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek
Prof. dr. sc. Sanja Lučić Blagojević
Prof. dr. sc. Stanislav Kurajica

Zagreb, rujan 2020.

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

*Karakterizacija čvrstih disperzija izvodi se u
Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala,
Zavodu za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale i
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

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

SAŽETAK

RASPADLJIVE TABLETE S POVEĆANOM TOPLJIVOSTI I BRZINOM OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI

Lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) je djelatna tvar slabe topljivosti u vodenom mediju što otežava njegovu primjenu u liječenju psihičkih poremećaja. S ciljem povećanja njegove topljivosti, procesnom tehnologijom sušenja raspršivanjem pripravljene su čvrste disperzije djelatne tvari u matrici hidrofilnog polimera, poli(vinil-pirolidona) (PVP).

Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom i rendgenskom difrakcijskom analizom na praškastom uzorku. Određena je ravnotežna topljivost djelatne tvari u čvrstim disperzijama.

U pripravi raspadljivih tableta promjera 8 mm korištene su pripravljene čvrste disperzije i pomoćne tvari: manitol, natrijeva kroskarmeloza te mikrokristalna celuloza. Karakterizacija raspadljivih tableta podrazumijevala je ispitivanje ujednačenosti masa, tvrdoće raspadljivih tableta, testiranje njihove raspadljivosti, te određivanje sadržaja djelatne tvari. *In vitro* ispitivanjima određena je topljivost djelatne tvari te su utvrđeni profili njezina oslobađanja iz dobivenih tableta. Vrijeme raspadljivosti manje je od 3 minute za tablete SD 50 R, SD 75 R i SD 75 A. Profili oslobađanja u laboratorijskom okruženju i uz prisutnost McIlvaineovog pufera (pH = 3,8) ukazuju na brže oslobađanje djelatne tvari iz svih raspadljivih tableta pripremljenih iz čvrstih disperzija u odnosu na čisti i netretirani LRS HCl.

Ključne riječi:

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

ABSTRACT

ORALLY DISINTEGRATING TABLETS WITH INCREASED SOLUBILITY AND DRUG RELEASE RATE

Lurasidone hydrochloride (LRS HCl) is an active pharmaceutical ingredient with low aqueous solubility that makes this drug difficult to use for the treatment of psychotic disorders. For the purpose of drug solubility enhancement, solid dispersions of a drug in a matrix of hydrophilic polymer, poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) were prepared by spray drying process technology. Derived solid dispersions were characterized by differential scanning calorimetry and X-ray powder diffraction analysis. Apparent drug solubility in solid dispersions was detected as well. Orally disintegrating tablets with 8 mm in diameter were prepared using solid dispersions and mannitol, sodium croscarmellose and microcrystalline cellulose as excipients. Characterization of ODTs implied testing the mass uniformity, hardness, its disintegration and detecting the drug content. Drug solubility and its release profiles were detected as well using *in vitro* dissolution tests. The disintegration time for is less than 3 minutes for SD 50 R, SD 75 R and SD 75 A tablets. *In vitro* release profiles in the presence of McIlvaine buffer (pH = 3.8) indicate faster release of the drug from all disintegrating tablets prepared from solid dispersions in comparison to pure and untreated LRS HCl release profiles.

Keywords:

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

Rad posvećen mojim roditeljima.

Ad maiorem Dei gloriam.

Dragom izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku, a povrh svega mentoru i učitelju hvala na nesebičnom prenošenju znanja, uloženom trudu, radu, vremenu i velikoj pomoći tijekom izrade ovog rada.

Također, veliko hvala asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. na pomoći, uloženom vremenu, savjetima, na odgovorenim pitanjima.

Dragi mentore i Joško hvala Vam za sve. Prije svega bili ste uz mene kao predivni ljudi, a onda i moj glavni izvor znanja. Učinili ste mi boravak na Zavodu jednom od najljepših uspomena studentskih dana.

Dragi moji mama i tata za sve što ste mi pružili u životu, čemu ste me naučili, za ljubav, požrtvovnost, vjeru u mene i podršku kroz cijeli moj život – hvala!

Mojim dragim sestrama i bratu hvala na ljubavi i podršci.

Mom Karlu hvala za ljubav, razumijevanje i strpljenje.

SADRŽAJ

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | UVOD | 1 |
| 2. | HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA..... | 2 |
| 3. | OPĆI DIO..... | 3 |
| 3.1. | Lijek | 3 |
| 3.1.1. | Antipsihotici druge generacije - atipični antipsihotici | 8 |
| 3.2. | Topljivost djelatne tvari | 9 |
| 3.2.1. | Značaj topljivosti djelatne tvari oralnog dozirnog oblika | 9 |
| 3.2.2. | Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari | 10 |
| 3.3. | Brzina oslobađanja djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima | 11 |
| 3.4. | Čvrste disperzije..... | 12 |
| 3.4.1. | Priprava čvrstih disperzija | 14 |
| 3.5. | Sušenje raspršivanjem..... | 15 |
| 3.6. | Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem | 17 |
| 3.7. | Raspadljive tablete za usta (Orally disintegrating tablets, ODTs) | 18 |
| 4. | METODIKA..... | 20 |
| 4.1. | Djelatna tvar – lurasidon-hidroklorid..... | 20 |
| 4.2. | Polimerni nosač – poli(vinil-pirolidon)..... | 21 |
| 4.3. | Pomoćne tvari | 22 |
| 4.4. | Provedba ispitivanja..... | 22 |
| 4.4.1. | Priprava otopina..... | 26 |
| 4.4.2. | Sušenje raspršivanjem..... | 27 |
| 4.4.3. | Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem | 28 |
| 4.4.4. | Priprava mješavine za tabletiranje | 29 |
| 4.4.5. | Tabletiranje | 30 |
| 4.5. | Karakterizacija čvrstih disperzija..... | 31 |
| 4.5.1. | Diferencijalna pretražna kalorimetrija | 31 |
| 4.5.2. | Rendgenska difrakcijska analiza na praškastom uzorku (XRPD)..... | 33 |
| 4.5.3. | Određivanje ravnotežne topljivosti djelatne tvari | 35 |
| 4.6. | Karakterizacija raspadljivih tableta za usta..... | 36 |
| 4.6.1. | Ujednačenost masa tableta i ispitivanje tvrdoće | 36 |
| 4.6.2. | Raspadljivost tableta | 37 |
| 4.6.3. | Određivanje sadržaja djelatne tvari..... | 38 |
| 4.6.4. | Profil oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta..... | 38 |
| 5. | REZULTATI I RASPRAVA | 40 |
| 5.1. | Rezultati karakterizacije čvrstih disperzija | 40 |

| | |
|---|----|
| 5.1.1. Rezultati diferencijalne pretražne kalorimetrije..... | 40 |
| 5.1.2. Rezultati difrakcijske analize na praškastom uzorku..... | 42 |
| 5.1.3. Rezultati ispitivanja ravnotežne topljivosti djelatne tvari..... | 43 |
| 5.2. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta..... | 44 |
| 5.2. Rezultati karakterizacije raspadljivih tableta za usta | 44 |
| 5.2.1. Rezultati ispitivanja ujednačenosti masa i tvrdoće | 44 |
| 5.2.2. Rezultati ispitivanja raspadljivosti tableta | 46 |
| 5.2.3. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama | 47 |
| 5.2.4. Analiza profila oslobađanja djelatne tvari | 51 |
| 6. ZAKLJUČAK | 53 |
| 7. LITERATURA..... | 54 |
| 8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA..... | 56 |

1. UVOD

Shizofrenija i bipolarni poremećaj s maničnim ili depresivnim epizodama su teške psihičke bolesti današnjice visokih prevalencija, podjednako u ženskoj i muškoj populaciji. U liječenju ovih psihičkih poremećaja koriste se antipsihotici, prve generacije (tipični antipsihotici). Krajem 20. stoljeća započinje i uporaba novih lijekova – antipsihotika druge generacije, odnosno atipičnih antipsihotika. Osnovna odlika atipičnih antipsihotika jest mnogo manje ekstrapiramidalnih nuspojava. U ovom radu istražuje se i formulira antipsihotik druge generacije, lurasidon-hidroklorid (LRS HCl), danas dostupan na tržištu u dozirnog obliku konvencionalnih tableta Latuda®.

Lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) ima izvrsnu permeabilnost kroz crijevnu membranu, ali nisku topljivost u vodenom mediju. Njegova loša topljivost jedan je od glavnih problema s kojima se struka suočava tijekom formuliranja novih molekula lijeka. Posljedica slabe topljivosti je i slaba bioraspoloživost lijeka te usporen početak djelovanja zbog čega se ne može dati u hitnim kliničkim situacijama kao što je shizofrenija i bipolarni poremećaj. Upravo zbog navedenih razloga, ovim radom, nastoji se istražiti eventualno poboljšanje topljivosti i povećanje brzine oslobađanja djelatne tvari, a posljedično i bioraspoloživosti konačnog dozirnog oblika, raspadljivih tableta za usta. Povećanje topljivosti nastoji se postići pripremom čvrstih disperzija (mješavine djelatne i pomoćne tvari) procesnom tehnologijom sušenja raspršivanjem. Naime, čvrste disperzije predstavljaju koristan način dispergiranja djelatne tvari na molekularnoj razini pomoću hidrofilnog nosača koji jest pomoćna tvar. Kao pogodna i kompatibilna pomoćna tvar u ovom istraživanju koristi se poli(vinil-pirolidon).

Kapsule i konvencionalne tablete stvaraju određene poteškoće kod raznih profila pacijenata, uključujući i psihijatrijske. Stoga se u ovom istraživanju nastoje pripremiti raspadljive tablete za usta (*orally disintegrating tablets, ODTs*) koje će omogućiti lakše gutanje, bez primjene vode, koje će se raspasti u usnoj šupljini i time biti pogodniji dozirni oblik za ovakvu vrstu lijeka i ciljanu skupinu pacijenata.

Uzorci čvrstih disperzija različitih sastava karakterizirat će se diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha te određivanjem ravnotežne topljivosti djelatne tvari.

Raspadljivi dozirni oblici lijeka pripremat će se tabletiranjem te karakterizirati ispitivanjem njihove tvrdoće, ujednačenosti masa, raspadljivosti, i određivanjem sadržaja djelatne tvari. *In vitro* ispitivanjima testirat će se topljivost djelatne tvari te utvrditi profili njezina oslobađanja iz raspadljivih tableta.

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

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

Sušenje raspršivanjem može značajno doprinijeti topljivosti i osigurati brže oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Sušenjem raspršivanjem pripremiti disperzije lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) u čvrstom hidrofilnom polimeru poli(vinil-pirolidonu) (PVP).

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

3. OPĆI DIO

3.1. Lijek

Lijek je svaka tvar ili kombinacija tvari prikazana sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi ili svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze. Lijek je konačan dozirni oblik sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti.

Lijek može biti:

- ljudskog podrijetla, npr. ljudska krv i proizvodi iz ljudske krvi,
- životinjskog podrijetla, npr. mikroorganizmi, životinje, dijelovi organa, izlučine životinja, toksini, ekstrakti, proizvodi iz krvi,
- biljnog podrijetla, npr. mikroorganizmi, biljke, dijelovi biljaka, izlučine biljaka, biljni ekstrakti,
- kemijskog podrijetla, npr. kemijski elementi, kemijske tvari prirodnog podrijetla i kemijski proizvodi dobiveni sintezom.¹

Prema jačini djelovanja razlikuju se lijekovi slabijega, jakog (*Remedia separanda*) i vrlo jakog djelovanja (*Remedia claudenda, venena*).²

Lijek se sastoji od djelatne tvari i pomoćne tvari. Djelatna tvar (*engl. Active pharmaceutical ingredient; API*) je tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja postaje djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze. Pomoćna tvar (*engl. excipient*) je sastojak lijeka koji nije djelatna tvar.¹ Pomoćne tvari imaju značajnu ulogu u formulaciji i farmaceutskom obliku lijeka. Posjeduju svojstva koja mogu utjecati na niz svojstava lijeka kao što su :

- reguliranje topljivosti i biorasploživosti djelatne tvari u organizmu (brzina oslobađanja djelatne tvari u organizam)
- reguliranje prodiranja djelatne tvari u kožu;
- održavanje kemijske stabilnosti djelatne tvari (utjecaj na stabilnost lijeka; željena konformacija i polimorfni oblik);
- održavanje pH i osmolarnosti tekućih formulacija;
- djeluju kao antioksidansi, antimikrobni konzervansi, vezivna sredstva, sredstva za raspadanje, emulgatori, nosači.³

Obzirom na njihovu ulogu u formulacijama lijeka za oralnu primjenu pomoćne tvari se mogu grupirati kako je prikazano Tablicom 1.

Tablica 1. Pregled pomoćnih tvari i njihovih uloga u formulacijama lijeka za oralnu primjenu.

| GRUPACIJA | ULOGA | POMOĆNA TVAR |
|--|--|--|
| Mazivo sredstvo (<i>lubricant</i>) | Sprječavanje neželjenog lijepljenja mješavine partikulativne tvari za elemente procesne jedinice | Magnezijev stearat Natrijev stearil fumarat Talk |
| Punilo (<i>filler/diluent/bulk-up agent</i>) | Osiguravanje dostatne voluminoznosti matrice tablete | Saharoza Mikrokristalna celuloza Manitol Laktoza monohidrat |
| Sredstvo za poboljšanje tečnosti (<i>glidant</i>) | Poboljšanje tečnosti/reoloških svojstava mješavine za tabletiranje | Koloidalni silicij dioksid |
| Sredstvo za raspadanje (<i>disintegrant</i>) | Doprinosu učinkovitom raspadanju matrice tablete | Umreženi poli(vinil-pirolidon) Natrijev glikolat Gelatirani škrob |
| Stabilizator (<i>stabiliser</i>) | Doprinosu stabilnosti aktivne tvari djelujući na sadržane ravnoteže | Natrijev karbonat |
| Vezivo (<i>binder</i>) | Doprinosu vezivanju jedinici u matricama tablete | Poli(vinil-pirolidon) (PVP) Gelatirani škrob Poli(etilen-glikol) (PEG) |

Obzirom na način dostave lijeka u ljudski organizam razlikuju se sljedeći dozirni oblici:

1. Dozirni oblici za inhalaciju (engl. *inhalation dosage forms*) - primjenjuju se kroz nos ili usta te na taj način prodiru u respiratorni sustav (pumpice za astmu i kronične opstruktivne plućne bolesti poput bronhitisa).



Slika 1. Dozirni oblik za inhalaciju.

2. Nazalni dozirni oblici (engl. *nasal dosage forms*) - primjenjuju se kroz nos, a nazalni put apsorpcije djelatne tvari pokazao se vrlo dobrim i djelotvornim. Ovoj skupini pripadaju brojne vrste kapi i sprejeva za nos. Nazalna primjena lijeka može biti alternativa intravenskoj ili oralnoj primjeni lijekova koji se značajno razgrađuju u probavnom sustavu ili prvim prolaskom kroz jetru, te lijekovima za koje je važan brz učinak.⁴



Slika 2. Nazalni dozirni oblik.

3. Oftalmološki dozirni oblici (engl. *ophthalmic dosage forms*) - primjenjuju se u liječenju očnih bolesti. Podrazumijevaju razne kapi za oči, kreme i antibiotske masti. Ovakav put primjene lijeka nije najpopularniji zbog lošijeg prodiranja i apsorpcije djelatne tvari iz lijeka (komplicirana anatomija oka i mala površina upijanja), što implicira nanošenje većih količina lijeka, a može dovesti do neželjenih nuspojava.



Slika 3. Oftalmološki dozirni oblik.

4. Transdermalni dozirni oblici (engl. *transdermal dosage forms*) - koriste se za djelovanje lijeka preko kože, najčešće radi lokalnog učinka. U tu svrhu koriste se razne kreme, gelovi, masti, ulja i slično. Bitna prednost ovakvih dozirnih oblika očituje se u izbjegavanju nuspojava povezanih s nadraživanjem želučane sluznice (izbjegavanja gastrointestinalnog trakta). Također, izbjegava se prolazak kroz jetru minimizirajući razgradnju lijeka od strane tog organa.⁵



Slika 4. Transdermalni dozirni oblik.

5. Parenteralni dozirni oblici (engl. *parenteral dosage forms*) – definiraju se kao sterilni lijekovi, koji mogu biti u obliku otopine, suspenzije, emulzije ili rekonstituiranog liofiliziranog praha pogodnog za primjenu injekcijom. Tipični načini primjene takvih lijekova jesu potkožni, intramuskularni i intravenski.⁶



Slika 5. Parenteralni dozirni oblik.

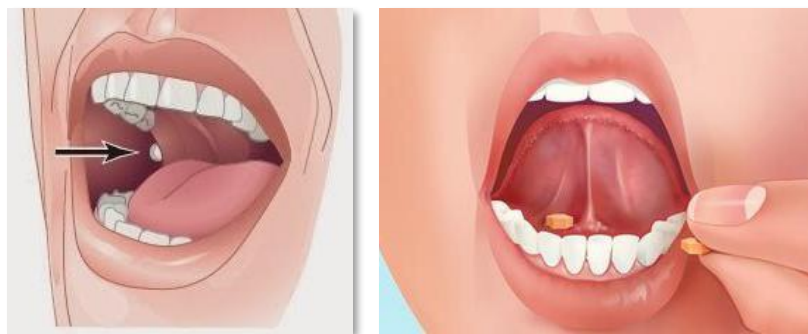
6. Čvrsti oralni dozirni oblici (engl. *solid oral dosage forms*) - primjena lijeka započinje u ustima, a djelatna tvar prolazi kroz gastrointestinalni trakt organizma (enteralna primjena). Čvrsti oralni dozirni oblici lijekova danas su vodeći s aspekta proizvodnje i konzumacije te njihova primjena predstavlja „zlatni standard“ za primjenu lijeka unatoč novim pravcima u razvoju kompleksnih terapijskih sredstava.⁷ Čvrsti oralni dozirni oblici nude praktičnost, fizikalnu i kemijsku stabilnost, lakoću rukovanja i relativno niske proizvodne troškove.

Djelatna tvar i pomoćne tvari u takvom dozirnom obliku mogu postojati u različitim kristalnim modifikacijama ili mogu biti amorfni. Kvaliteta i izvedba čvrstog oralnog oblika doziranja ovisi o izboru čvrste faze, dizajnu formulacije.⁸



Slika 6. Oralni dozirni oblici.

Čvrsti farmaceutski oblici su i dalje najpopularniji oblici za primjenu lijeka, a valja spomenuti i one koji ne prolaze kroz gastrointestinalni trakt, a primjenjuju se kroz usta. Razlikuju se lijekovi koji se primjenjuju bukalno, odnosno između sluznice usne šupljine i desni gdje se otapaju i apsorbiraju, te oni koji se primjenjuju sublingvalno, stavljanjem ispod jezika gdje se resorbiraju.⁷



Slika 7. Bukalna i sublingvalna primjena lijeka.

Oralni dozirni oblici dijele se na monojedinične (*single-unit dosage forms*) i višejedinične dozirne oblike (*multiparticulate dosage forms*) za oralnu primjenu. Primjer monojediničnih dozirnih oblika su tablete i kapsule, a višejediničnih dozirnih oblika su granule, mini tablete, pelete, sferoidi itd.

3.1.1. Antipsihotici druge generacije - atipični antipsihotici

Sve do početka pedesetih godina 20. stoljeća na tržištu nisu postojali učinkoviti lijekovi za liječenje shizofrenije. Pacijenti su bili (gotovo) trajno hospitalizirani. U to vrijeme u Francuskoj su se istraživali lijekovi koji bi pomogli produbljivanju anestezije. Jedan od takvih je i klorpromazin. Istraživanja su pokazala da je klorpromazin u pacijenata uzrokovao stanje obilježeno mirnoćom, sedacijom uz očuvanu svijest te nezainteresiranost i odcijepljenost od vanjskih podražaja. Takvo ponašanje pacijenata naziva se neuroleptičkim sindromom. Stoga je klorpromazin zbog navedenih učinaka nazvan prvim neuroleptikom. U to vrijeme koristio se u uklanjanju produktivne psihotične simptomatike. Međutim, nije dovodio do trajnog poboljšanja.

U kasnijim godinama primjenjuju se butirofenoni, loksapin i molindon. Pokazalo se da ti lijekovi često pokazuju nuspojave koje značajno ometaju kvalitetu života uzrokujući npr. iatrogeni parkinsonizam, bezvoljne ekstrapiramidalne motoričke pokrete i slično. Antipsihotični lijekovi koji izazivaju neuroleptički sindrom nazivaju se neurolepticima.

Druga polovica 1990-ih godina je početak uporabe novih lijekova – antipsihotika druge generacije (atipični antipsihotici). Takvi lijekovi učinkovito uklanjaju pozitivne simptome shizofrenije kao što su halucinacije i sumanutost, ali i negativne simptome (alogija, osjećajna zaravnjenost, anhedonija i avolucija). Osnovne odlike atipičnih antipsihotika jesu mnogo manje ekstrapiramidalnih nuspojava. Također, smatra se da su djelotvorniji prema negativnim simptomima shizofrenije od tipičnih.

Svi su atipični antipsihotici odobreni za liječenje tamo gdje su pokazali dobre rezultate. Neki se propisuju i u liječenju akutne manije, bipolarnog poremećaja raspoloženja, psihotične agitiranosti itd.⁹

Atipični antipsihotik korišten u ovom istraživanju je lurasidon-hidroklorid (detaljnije opisan u poglavlju 4.1.).

3.2. Topljivost djelatne tvari

Biološka raspoloživost ili bioraspoloživost lijeka predstavlja pojam koji se odnosi na brzinu i stupanj kojim djelatna tvar lijeka ulazi u sistemsku cirkulaciju pacijenta, odakle pristupa mjestu djelovanja i apsorbira se. Više od 40 % novih djelatnih tvari karakterizira loša bio raspoloživost što pomiče granice učinka lijeka implicirajući davanje mnogo veće doze lijeka od strogo zahtijevane s aspekta farmakokinetike. Bilo koji lijek koji se apsorbira mora biti prisutan u obliku otopine na mjestu apsorpcije u organizmu pacijenata. Oralna primjena lijeka gutanjem je najpogodnija i najčešće korištena metoda uzimanja lijekova zbog izuzetne lakoće davanja. Međutim, glavni izazov s dizajnom oralnih dozirnih oblika leži u njihovoj slaboj bioraspoloživosti. Ona ovisi o nekoliko čimbenika kao što su topljivost u vodi, propusnost lijeka, brzina otapanja, prolaznost kroz metabolizam itd. Najčešći uzroci loše bioraspoloživosti lijekova pripisuju se njenoj slaboj topljivosti i propusnosti kroz crijevnu membranu. Dakle, topljivost je jedan od vrlo važnih parametara za postizanje željenog oslobađanja lijeka, odnosno djelatne tvari iz oralnog dozirnog oblika u sistemsku cirkulaciju pacijenta za željeni, tj. predviđeni farmakološki odgovor. Slaba topljivost lijekova u vodi jedan je od vodećih problema, ali i izazova prilikom razvoja formulacije novih kemijskih entiteta, kao i za generički razvoj. Znanstvenici intenzivno pokušavaju riješiti problem loše topljivosti jer ima direktan utjecaj na bioraspoloživost lijeka.¹⁰

3.2.1. Značaj topljivosti djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima

Na oralnu apsorpciju lijeka utječe niz faktora kao što su stabilnost, difuzivnost, prisutnost vodikovih veza, gastrointestinalni pH, protok krvi, dozirni oblik (tableta, kapsula, suspenzija i sl.), itd. Unatoč složenosti ovog problema faktori koji imaju najveći utjecaj na apsorpciju lijeka su topljivost u vodenom mediju i propusnost kroz crijevnu membranu.¹¹ Bioraspoloživost lijeka je to bolja što je bolja topljivost u vodenom mediju i permeabilnost.

Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova (engl. *Biopharmaceutics Classification System of drugs, BCS*) daje svojevrsni znanstveni okvir za lakše i bolje razumijevanje procesa oslobađanja djelatne tvari iz lijeka i njene intestinalne apsorpcije u organizmu. BCS klasifikacija uzima u obzir tri čimbenika koji utječu na učinkovitost djelovanja lijeka: topljivost lijeka, oslobađanje djelatne tvari i intestinalnu permeabilnost. Stoga su djelatne tvari koje se koriste u oralnim dozirnim oblicima podijeljene su u četiri skupine i to prema svojstvima topljivosti i permeabilnosti (Tablica 2).

Tablica 2. Prikaz svojstava topljivosti i permeabilnosti unutar BCS klasifikacije.

| BCS SKUPINA | TOPLJIVOST | PERMEABILNOST |
|-------------|------------|---------------|
| I | visoka | visoka |
| II | niska | visoka |
| III | visoka | niska |
| IV | niska | niska |

Ako je djelatna tvar klase I, visoke topljivosti i permeabilnosti očekivano je da neće doći do problema biorasploživosti lijeka, dok će s djelatnom tvari klase IV, niske topljivosti i permeabilnosti, sasvim sigurno doći do takvog problema. Obzirom na poznate karakteristike topljivosti i permeabilnosti (utemeljene prema BCS klasifikaciji), znanstvenici imaju mogućnost odabira najpogodnije tehnologije za najjednostavniju dostavu djelatne tvari u organizam.^{12,13}

Djelatna tvar korištena u ovom istraživanju, lurasidon-hidroklorid pripada u klasu II prema BCS klasifikaciji lijekova. Točnije, lurasidon-hidroklorid karakterizira niska topljivost (topljivost u vodi pri 25 °C iznosi 0,0532 mg ml⁻¹) i visoka permeabilnost ($\log P = 4,89$).¹⁴ Stoga ne čudi niska biorasploživost lurasidon-hidroklorida (9-19 %).¹⁵ Upravo zato nastoji se povećati njegova topljivost u vodenom mediju. Jedan od načina povećanja njegove topljivosti jest priprava čvrste disperzije s hidrofilnom polimernom matricom. U ovom istraživanju kao hidrofilni nosač korišten je poli(vinil-pirolidon). Pripravom takve čvrste disperzije nastoji se postići interakcija hidrofilnog polimera s djelatnom tvari na molekularnoj razini te time povećati topljivost, a posljedično i biorasploživost lijeka.

3.2.2. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari

Kako bi se poboljšala topljivost slabo topljivih djelatnih tvari koriste se različite tehnike koje uključuju fizikalne i kemijske modifikacije lijeka, ali i druge metode.

Tehnike poboljšanja topljivosti mogu se svrstati u fizičke modifikacije, kemijske modifikacije i druge tehnike.

- Fizičke modifikacije - smanjenje veličine čestica poput mikronizacije i priprave nanosuspencije, modifikacije kristalnog oblika, priprava čvrstih disperzija, kriogene formulacije

- Kemijske modifikacije - promjena pH, upotreba pufera, derivatizacija, kompleksacija te stvaranje soli.
- Druge tehnike – proces korištenja superkritičnog fluida, upotreba pomoćnih sredstava poput površinski aktivnih tvari, primjena sredstava za otapanje i mnogih drugih novih pomoćnih tvari.

Izbor metode ovisi o svojstvu lijeka, njegovom mjestu apsorpcije i potrebnim karakteristikama oblika doziranja. Pravilan odabir metode je ključ za ostvarenje ciljeva dobre formulacije lijeka - bolja oralna bioraspoloživost, smanjenje učestalosti doziranja, niska cijena proizvodnje.¹⁰

3.3. Brzina oslobađanja djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima

Oslobađanje lijeka preduvjet je oralne apsorpcije. Lijek koji nije potpuno oslobođen ne može se u potpunosti apsorbirati kroz gastrointestinalni trakt. Stoga, izuzetno je važno razumjeti oslobađanje djelatne tvari, ali i prije opisanu topljivost djelatne tvari u vodenom mediju, kako u ranim fazama otkrivanja lijekova, tako i kao preduvjet za daljnji razvoj formulacije. Preciznije, podatci o oslobađanju i topljivosti djelatne tvari daju važne informacije koje daju odgovore na bitna biofarmaceutska pitanja kao što su:

- hoće li apsorpcija lijeka biti ograničena oslobađanjem / topljivošću lijeka?
- hoće li oslobađanje / topljivost lijeka ograničiti bioraspoloživost u mjeri koja narušava kliničku korisnost lijeka?
- koje su vrste nosača potrebne u pretkliničkim studijama kako bi se osigurala željena izloženost lijeku?
- treba li mijenjati oblik djelatne tvari radi poboljšanja oslobađanja (npr. sol, polimorf, veličina čestice)?¹⁶

Ispitivanje brzine oslobađanja djelatne tvari prepoznato je kao važan korak u razvoju lijekova i procjeni kvalitete farmaceutskih proizvoda, kako za nove lijekove, tako i za generičke lijekove. *In vitro* ispitivanje brzine oslobađanja (*In vitro dissolution testing*) jedno je od primarnih ispitivanja, propisano od strane Američke farmakopeje (*United States Pharmacopeia, USP*) koje se provodi kako bi se osiguralo da lijek zadovoljava propisane standarde. Usporedba profila oslobađanja, tj. brzine oslobađanja djelatne tvari smatra se kritičnim testom za procjenu učinkovitosti lijeka.¹³

Tijekom razvoja lijeka, testovi oslobađanja koriste se kao alat za prepoznavanje kritičnih čimbenika formulacije koji utječu na bioraspoloživost lijeka. Čim su sastav i

proizvodni postupci definirani, test otapanja koristi se u kontroli kvalitete i kako bi se osigurala dosljednost u šarži. Nadalje, u određenim slučajevima mogu se koristiti i za dokazivanje bioekvivalencije.¹³

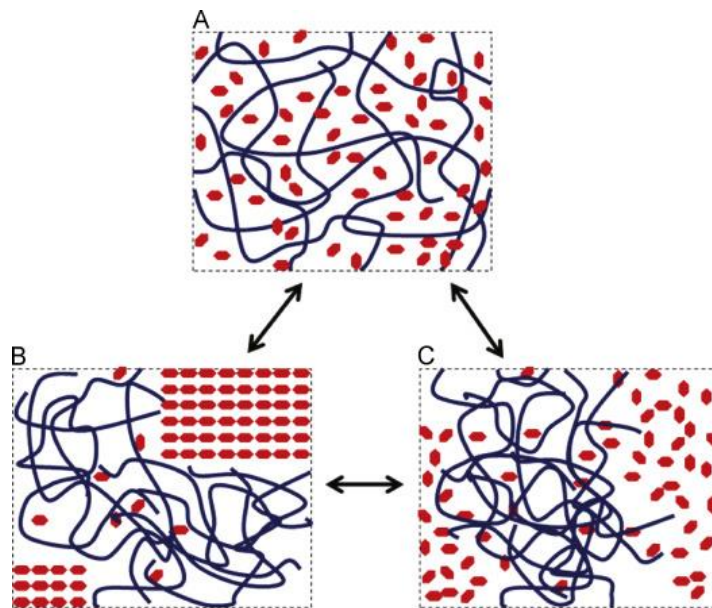
Za oslobađanje djelatnih tvari iz dozirnog oblika često se koristi i termin otapanje. Otapanje, kojim se označava pretvaranje čvrstih čestica u molekularno disperzno stanje, glavni je proces oslobađanja djelatne tvari, ali ne uključuje raspadanje ljekovitog oblika. Mjera otapanja ima važnu ulogu u mehanizmu apsorpcije lijeka u organizmu, ali postoje i drugi biološki činitelji.¹⁷

Prema svojstvima oslobađanja lijeka, tablete se mogu podijeliti na one s trenutnim oslobađanjem i na one s produženim (odgođenim) oslobađanjem.¹⁸ Oslobađanje je proces u kojem djelatna tvar „napušta“ ljekoviti oblik i djeluje na organizam. Proizvodi s trenutnim oslobađanjem djelatnu tvar oslobađaju odmah. Pripravci produženog učinka su oni koji pri jednokratnoj medikaciji uz brzo nastupanje terapijskog učinka, produžuju učinak postupnim oslobađanjem lijeka što produljuje trajanje učinka. Pripravci ponovljenog učinka su oni kod kojih se inicijalna doza lijeka oslobađa odmah, a iza nje slijedi sljedeća doza. Pripravci oslobođenog učinka su pripravci kod kojih je oslobađanje odgođeno do dospijanja lijeka u tanko crijevo.^{18, 19}

U ovom istraživanju se pripravom čvrstih disperzija nastoji povećati brzina oslobađanja djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida, a posljedično i bioraspoloživost. U konačnici nastoji se postići željeno farmakološko djelovanje konačnog dozirnog oblika.

3.4. Čvrste disperzije

Čvrste disperzije definiraju se kao čvrste smjese fino raspršene jedne ili više tvari (djelatnih tvari) u inertnom, polimernom nosaču odnosno polimernoj matrici (pomoćna tvar, obično hidrofilni polimer). Polimerni nosač može biti kristalan ili amorfan. Unutar nosača tvar može biti raspršena na molekularnoj razini, može postojati u amorfnim nakupinama (klasterima) ili u kristalima.²⁰ Ovisno o molekularnoj raspodjeli komponenata unutar čvrste disperzije, moguće je razlikovati nekoliko tipova tih disperzija.²¹



Slika 8. Tri moguće strukture čvrste disperzije djelatna tvar/polimer gdje heksagonalni simboli predstavljaju molekule djelatne tvari, a krivudave linije polimerne lance.

(A) Idealna struktura čvrste disperzije gdje je djelatna tvar dispergirana na molekulskoj razini u polimernoj matrici.

(B) sustav djelatna tvar/polimer u kojem je došlo do stvaranja kristalne faze djelatne tvari.

(C) sustav djelatna tvar/polimer koji sadrži amorfne domene bogate djelatnom tvari raspršene u polimernoj matrici.²²

Poboljšanje topljivosti i brzine otapanja djelatnih tvari iz čvrstih disperzija objašnjava se kombinacijom više mehanizama. Ako je djelatna tvar u disperziji prisutna u amorfnoj fazi, ili u obliku čvrste otopine prilikom procesa otapanja ne dolazi do trošenja energije na razgradnju kristalne rešetke, što se odlikuje znatno većom brzinu otapanja. Amorfno stanje tvari odlikuje se višim vrijednostima otapanja i brzine otapanja u odnosu na kristalno, međutim zbog višeg sadržaja energije je termodinamički nestabilno i vremenom pokazuje tendenciju k rekristalizaciji. Upravo je fizička nestabilnost amornog stanja djelatne tvari glavni razlog otežane komercijalne primjene. Dodatni mehanizmi, odgovorni za poboljšanje otapanja primjenom čvrstih disperzija, uključuju smanjenje veličine čestica i smanjenje aglomeracije, poboljšano kvašenje i otapanje djelatne tvari u molekulama nosača.²⁰

Svojstva čvrste disperzije ovise o fizičko-kemijski svojstvima djelatne tvari i polimera, postojanju interakciju između njih i o tehnici izrade.²¹

3.4.1. Priprava čvrstih disperzija

Prva metoda priprave čvrstih disperzija jest taljenje (engl. *melting method*). Ono obuhvaća zagrijavanje polimera i djelatne tvari iznad temperature tališta, njihovo miješanje i, na kraju, brzo hlađenje. Industrijska varijanta metode taljenja jest ekstruzija taljenjem (engl. *hot-melt extrusion*). Modifikacija te metode jest raspršivanje taline u rashladnoj komori, u struji hladnog zraka (engl. *spray congealing*), pri čemu se stvaraju čvrste sferične čestice koje se dalje mogu puniti, npr. u kapsule. Nedostatci te tehnike jesu termička razgradnja djelatne tvari ili polimera, sublimacija ili polimorfne transformacije te nedostatna izmiješanost djelatne tvari i polimera (engl. *level of mixing*). Prednost joj je izbjegavanje uporabe organskih otapala.

Druge metode podrazumijevaju primjenu otapala (engl. *solvent methods*), koja se onda iz otopine polimera i djelatne tvari uklanjaju isparavanjem. Praktične primjene te metode jesu sušenje raspršivanjem i liofilizacija. Liofilizacija označava smrzavanje otopine djelatne tvari i polimera, nakon kojega slijedi sublimacija otapala pri sniženom tlaku. Osim toga, primjenjuju se i tehnike sušenja u fluidizirajućem sloju, gdje se otopina polimera i djelatne tvari nanosi na pelete. Te metode su prikladnije za termolabilne tvari, a njima se ostvaruje i bolja izmiješanost djelatne tvari i polimera. Nedostatak metode jesu toksična ostatna otapala koja se često moraju uklanjati sekundarnim sušenjem.²¹

U farmaceutskoj industriji čvrste disperzije se upotrebljavaju za pripravu lijekova s kontroliranim oslobađanjem djelatne tvari te za poboljšanje bioraspoloživosti. Danas je prisutan relativno velik broj novih djelatnih tvari koje pripadaju drugoj skupini *BCS* klasifikacije. Takve djelatne tvari su slabo topljive u vodenom mediju, a upravo se primjenom tehnologije čvrstih disperzija nastoje poboljšati nedostaci takvih entiteta. Stoga se i u ovom istraživanju uz pomoć procesne tehnologije sušenja raspršivanjem nastoje pripremiti čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida (II. skupina *BCS* klasifikacije) u hidrofilnom, polimernom nosaču poli(vinil-pirolidonu). Očekuje se da će se na taj način povećati topljivost, brzina oslobađanja lurasidon-hidroklorida te posljedično i bioraspoloživost.

3.5. Sušenje raspršivanjem

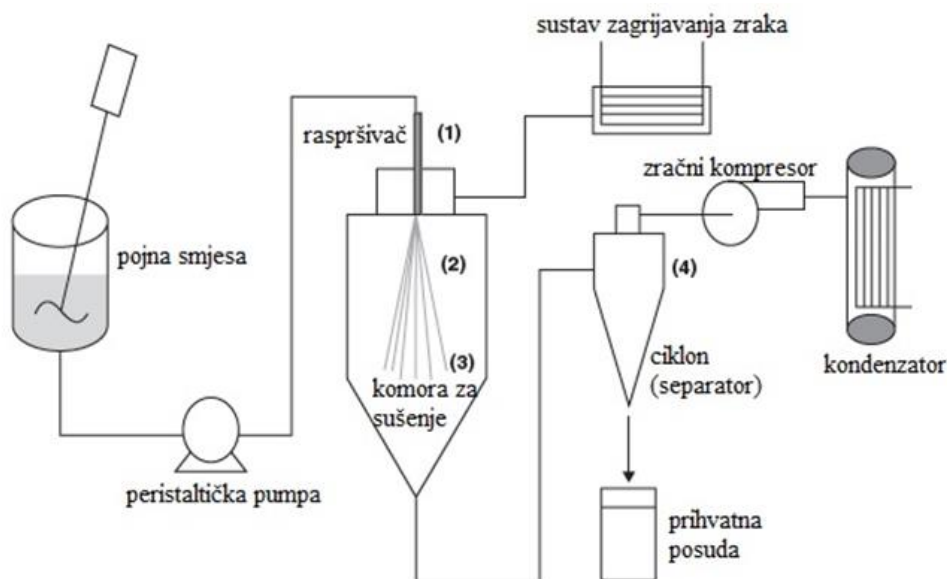
Sušenje raspršivanjem je postupak u kojem se tekuća pojna smjesa transformira u suhe, čvrste čestice.²³ Do transformacije kapljevite pojne smjese u čvrste čestice dolazi raspršivanjem iste u struji vrućeg plinovitog medija za sušenje (uobičajeno zrak).²⁴ Prvo spominjanje primjene ove metode potječe iz 1860. godine, a prvi patent koji se odnosi na sušenje raspršivanjem registriran je 1872. godine. Uređaji za sušenje raspršivanjem tog doba bili su primitivni i imali su probleme s učinkovitošću, kontinuiranim performansama i sigurnošću procesa. Takvi problemi bili su prepreka uspješnoj praktičnoj primjeni postupka sušenja raspršivanjem. Te neprilike prekinule su razvoj ove metode sve do 1920.-ih. U to vrijeme su uređaji za sušenje raspršivanjem doživjeli određeni stupanj evolucije koji je omogućio njihovu upotrebu u proizvodnji mlijeka u prahu. To je bila prva industrijska primjena ove metode, a i danas je jedna od najvažnijih. Pravi procvat tehnologije sušenja raspršivanjem potaknuo je Drugi svjetski rat, tijekom kojeg se pojavila potreba za prijevozom ogromnih količina hrane, što je uzrokovalo potragu za novim metodama smanjenja mase i volumena hrane, kao i potragu za boljim tehnikama konzerviranja. Upravo se sušenje raspršivanjem pokazalo kao idealna tehnika koja udovoljava navedenim zahtjevima. Tijekom poslijeratnog razdoblja, primjena metode sušenja raspršivanjem usmjerena je i prema farmaceutskoj industriji.²³

Sušenje raspršivanjem izdvaja se od ostalih postupaka koji uključuju isparavanje otapala (sušenje tekućine) svojom sposobnošću podnošenja sirovina različite prirode, proizvođači praške specifične veličine čestica, visoke produktivnosti i svestrane primjene.

Uređaj za sušenje raspršivanjem radi na principu konvekcije. Načelo rada je uklanjanje vlage primjenom topline na tekuću pojnu smjesu i kontrola vlažnosti medija za sušenje. Jedinstvenost je u tome što se isparavanje vlage potiče raspršivanjem pojne smjese u zagrijanu atmosferu, što rezultira poboljšanom brzinom sušenja. Mehanizam se može bolje razumjeti kada se postupak sušenja raspršivanjem podijeli na njegove sastavne jedinice. Pojna smjesa koja ulazi u raspršivač prolazi kroz niz promjena prije nego što postane prah čvrstih čestica. Promjene su posljedica utjecaja svakog od četiri koraka sušenja raspršivanjem (Slika 9.):

1. Raspršivanje pojne smjese u kolektiv kapljica (atomizacija pojne smjese) - glavnina procesa i prva transformacija tijekom koje se laminarni mlaz ulazne otopine, pod utjecajem gravitacije i smanjenja površinske napetosti, na kritičnoj vrijednosti visine raspada u velik broj kapljica i pokreće ostatak procesa sušenja uz popratno smanjenje unutarnjih otpora na prijenos vlage s kapljice na okolni medij. Utječe na oblik, strukturu, brzinu i raspodjelu veličina kapljica ali i krajnjih čestica praška,

2. Kontakt raspršenog kolektiva kapljica sa strujom zagrijanog plina, zraka – ova i naknadne faze procesa dovode do stvaranja čvrstih čestica. Kapljice nastale u prethodnom koraku dolaze u kontakt s vrućim plinom (atmosferski zrak) konstantnog protoka (istostrujno ili protustrujno) čime je omogućeno brzo isparavanje vlage s površine svih kapljica na ujednačen način,
3. Isparavanje vlage, sušenje – predstavlja kritičan korak u procesu stvaranja čvrstih čestica jer je direktno povezan s morfologijom konačnog proizvoda. Isparavanje vlage može se podijeliti u dvije faze: faza stalne i faza rastuće stope isparavanja, ovisno o kinetici sušenja. Prilikom prvog kontakta kapljice i vrućeg plina dolazi do brzog i naglog isparavanja vlage, nakon čega slijedi konstantna brzina isparavanja,
4. Separacija čvrstih čestica – koriste se dva sustava, jedan za primarno i drugi za sekundarno razdvajanje čestica od medija za sušenje. Tijekom primarnog odvajanja suhi prašak se skuplja na dnu sušilice, nakon čega slijedi uklanjanje pomoću pužnog transportera ili pneumatskog sustava sa ciklonskim separatorom i sabirnom posudom u vrijeme sekundarnog razdvajanja.



Slika 9. Shematski prikaz sušenja raspršivanjem.²⁵

Tehnologija sušenja raspršivanjem uvelike ovisi o svojstvima ulaznog materijala, dizajnu opreme i parametrima odabranim za svaki pojedini korak procesa. Optimizacija parametara kao što su ulazna temperatura i protok medija za sušenje, promjer mlaznice, protok pojne smjese itd. obično se postiže metodom pokušaja i pogrešaka uz praćenje osnovnih propisanih smjernica za proces sušenja raspršivanjem. Posljedično, o navedenim čimbenicima ovisit će i kvaliteta konačnog produkta u smislu njegove vlažnosti i morfologije. Čvrsti

disperzni sustav dobiven u ovom istraživanju sastojat će se od djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida, bolje ili lošije dispergirane u čvrstom disperznom sredstvu, polimernoj matrici poli(vinil-pirolidonu).²⁵

3.6. Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem

Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem (engl. *Fluidized bed melt granulation*) je tehnika u kojoj se jedinice 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 onaj kod kojeg 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 (tzv. *in-situ* tehnika). U okviru ovog istraživanja korištena je *in – situ* tehnika.

U oba slučaja rastaljena tvar djeluje kao tekuće vezivo, a granule nastaju očvršćivanjem rastaljenog veziva koje hlađenjem prelazi iz kapljevitog u čvrsti oblik. Bolja kontrola procesa se ostvaruje provođenjem *in-situ* tehnike granuliranja. Posljednjih je godina povećan interes za granuliranje s taljenjem zbog brojnih prednosti ove tehnike u odnosu na mokro granuliranje raspršivanjem. Granuliranje s taljenjem ne zahtijeva primjenu organskih ni vodenih otapala. Nekorištenje organskih otapala eliminira mogućnost zaostajanja određene količine otapala u konačnom proizvodu, a posljedično i potrebu za njihovim sakupljanjem i recikliranjem što je značajno s aspekta zaštite okoliša. Također, odsustvo vode u ovom procesu rezultira eliminacijom vlaženja i sušenja što čini proces vremenski kraćim i energetski povoljnijim u odnosu na mokro granuliranje s raspršivanjem. Glavni nedostatak granuliranja s taljenjem je nužnost postizanja visokih temperatura unutar procesnog prostora koje mogu uzrokovati degradaciju i/ili oksidativnu nestabilnost čestica, naročito termolabilnih lijekova.

Ovaj tip granuliranja je naročito prikladan za okrupnjavanje lijekova i pomoćnih tvari farmaceutske industrije nestabilnih u otopinama te pripravu granula koje se koriste u formulacijama s kontroliranom brzinom otpuštanja ili pojačanom brzinom otpuštanja djelatne tvari. Primjeri hidrofilnih veziva koja se koriste u pripravi dozirnih oblika s pojačanim otpuštanjem uključuju poli(etilen-glikole) i poloksamere dok se hidrofobna veziva kao što su voskovi, masne kiseline, viši (dugolančani) alkoholi i gliceridi mogu koristiti za formulacije s dugoročnim otpuštanjem.²⁶

Tableta s dobrim karakteristikama ne nastaje u procesu tabletiranja; već u procesu granuliranja. Okrupnjavanje čestica unutar postupka granuliranja poboljšava tecivost, kompresibilnost, smanjuje segregaciju, poboljšava jednolikost sadržaja i uklanja prevelike količine sitnih čestica. Rezultati će biti poboljšani prinosi, smanjeni nedostaci tableta, povećana produktivnost i smanjeno vrijeme zastoja. Cilj postupka je srasti i okrupniti sastojke kako bi se dobila kvalitetna tableta.²⁷

U ovom radu naglasak je stavljen na dobivanje granula koje sadrže čvrstu disperziju i pomoćne tvari te kao takve služe kao mješavina za tabletiranje i u konačnici za dobivanje dobrih i kvalitetnih tableta.

3.7. Raspadljive tablete za usta (Orally disintegrating tablets, ODTs)

Američka Agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration, FDA*) definira raspadljive tablete kao čvrsti dozirni oblik lijeka koji sadrži djelatne tvari koje se u usnoj šupljini raspadaju brzo, obično u roku od oko 30 sekundi ili manje.²⁸ Europska farmakopeja (*European Pharmacopoeia, Ph. Eur.*) definira ih kao neobložene tablete koje se stavljaju u usta gdje se brzo, prije gutanja, dispergiraju te kao tablete koje bi se trebale razgraditi unutar 3 minute.²⁹ Raspadljive tablete za usta (*Orally disintegrating tablets, ODTs*) pokazuju se kao bolje terapijsko rješenje u liječenju mnogih skupina bolesnika nego tradicionalni čvrsti dozirni oblici za oralnu primjenu lijeka (konvencionalne tablete ili kapsule).

Postoje mnogi pacijenti koji imaju poteškoće s primjenom tradicionalnih tableta i kapsula. Dojenčad i vrlo malu djecu teško je nagovoriti da ih progutaju, a mogu predstavljati i opasnost od gušenja. S druge strane, starija djeca ih možda jednostavno ne žele uzeti. Poteškoće se mogu javiti i u osoba koje boluju od Parkinsonove bolesti, kod žrtava moždanih i srčanih udara, pacijenata koji boluju od poremećaja disfagije, fagofobije, pnigofobije te kod psihijatrijskih pacijenata.³⁰

Pridržavanje propisane terapije je važan parametar u uspješnom liječenju svih bolesnika. Mnogi pacijenti, posebno psihijatrijski, ne pridržavaju se uputa o redovitom i striktnom konzumiranju propisane terapije. Posljedice nepridržavanja terapije ove skupine bolesnika podrazumijevaju prisutnost zaostalih simptoma, oslabljeno psihosocijalno ponašanje, visoku stopu samoubojstava i česte recidive.³¹ Stoga ne čudi činjenica da su raspadljive tablete za usta, kao relativno nov i atraktivan dozirni oblik, privukle znatnu pažnju istraživačkih zajednica.

Glavne prednosti ovog dozirnog oblika su povećana bioraspoloživost i brža apsorpcija lijeka, dobra kemijska stabilnost, učinkovito prikrivanje okusa, nema potrebe za primjenom

vode te već navedena pogodnost za djecu i starije, kao i za psihički oboljele pacijente te one koji imaju problema s gutanjem.³²

Idealna raspadljiva tableta za usta trebala bi zadovoljiti sljedeće kriterije:

- ne zahtijeva vodu za oralnu primjenu ali se raspada i otapa u usnoj šupljini u roku 3 minute,

- dovoljno je čvrsta da izdrži krutost proizvodnog procesa i rukovanje nakon proizvodnje,

- ugodnog je okusa u ustima,

- otporna je na okolišne uvjete (vlažnost, temperatura),

- prilagodljiva je i pogodna postojećim strojevima za preradu i pakiranje.³³

Za postizanje željenih karakteristika i brzog raspadanja, raspadljive tablete za usta uključuju sljedeće mehanizme :

1) Voda mora brzo ući u matricu tableta kako bi prouzročila brzo raspadanje i trenutačno otapanje tablete

2) Sjedinjavanje odgovarajućeg sredstva za raspadanje i visoko vodotopljivih pomoćnih tvari u formulaciji tablete

3) Postoje mehanizmi kojima se tableta razgrađuje u manje čestice, a zatim rezultira otopinom ili suspenzijom lijeka, to su: kapilarnost, kemijska reakcija, znatno bubrenje.

Važni sastojci koji se koriste u formulaciji raspadljivih tableta za usta trebaju omogućiti brzo raspadanje lijeka, što rezultira bržim otapanjem. To uključuje djelatnu tvar i pomoćne tvari. Najčešće prisutne pomoćne tvari u raspadljivim tabletama za usta su sredstvo za raspadanje (*disintegrant*), lubrikant (*lubricant*), zaslađivač (*sweeteners*), sredstvo za okus (*flavoring agents*). Idealne pomoćne tvari za raspadljive tablete za usta trebaju imati sljedeća svojstva:

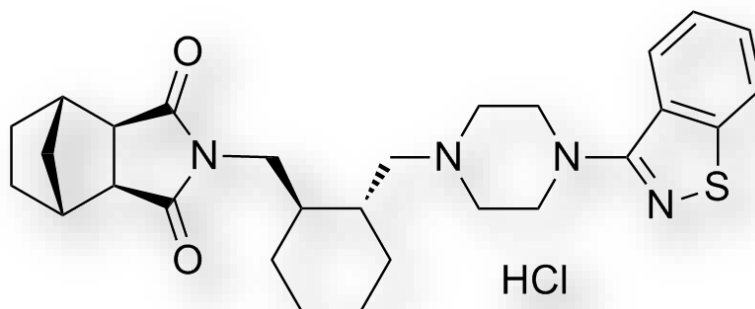
- Raspršiti se i otopiti u ustima u nekoliko sekundi bez ostavljanja ostataka
- Maskirati neugodan okus lijeka i omogućiti bolji okus u ustima
- Omogućiti dovoljnu čvrstoću lijekovima i ostati relativno nepromijenjen promjenama vlage ili temperature.

Neki od načina pripreme raspadljivih tableta za usta su izravna kompresija, fazni prijelazi, granuliranje s taljenjem, kalupljenje (*moulding*), liofilizacija te u konačnici sušenje raspršivanjem koje je korišteno u okviru ovog istraživanja.²⁶

4. METODIKA

4.1. Djelatna tvar – lurasidon-hidroklorid

U ovom istraživanju kao djelatna tvar korišten je lurasidon-hidroklorid. Lurasidon-hidroklorid je atipični antipsihotik i koristi se za liječenje depresivnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem u odraslih osoba. Lurasidon-hidroklorid dostupan je kao čvrsti oralni dozirni oblik komercijalnog imena Latuda[®] (*Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd*) i molekulske formule $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$. Strukturna formula lurasidona prikazan je slikom 10.



Slika 10. Strukturna formula lurasidon-hidroklorida.

Točan mehanizam djelovanja lurasidon-hidroklorida je nepoznat. Međutim, pretpostavka je da se vezuje na nekoliko različitih receptora za neurotransmitere na površini živčanih stanica u mozgu. Djeluje uglavnom blokirajući receptore za neurotransmitere dopamina, 5-hidroksitriptamina (serotonin) i noradrenalina.³⁴

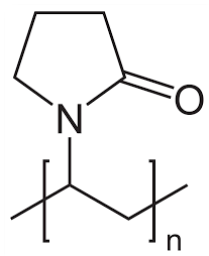
Niska topljivost u vodenom mediju je jedan od glavnih problema s kojima se struka suočava tijekom formuliranja novih molekula lijeka. Budući da pripada drugoj skupini *BCS* klasifikacije lurasidon, iako ima dobru permeabilnost kroz crijevnu membranu, predstavlja dobar primjer problema vezanih za nisku topljivost u vodi. Praktički je netopljiv u vodi, ima slabu bioraspoloživost i usporen početak djelovanja te se stoga ne može dati u hitnim kliničkim situacijama kao što je shizofrenija.³⁵ Stoga, ovim radom nastoji se istražiti mogućnost poboljšanja topljivosti i brzine oslobađanja lurasidona-hidroklorida pristupom čvrstih disperzija.

Tablica 3. Svojstva lurasidon-hidroklorida.³⁶

| SVOJSTVO | OPIS |
|----------------------|---|
| Izgled | Bijeli do prljavo bijeli prašak |
| Talište | 198-205°C |
| BCS klasifikacija | Skupina II |
| Permeabilnost (logP) | 4,89 |
| Topljivost u vodi | $5,32 \times 10^{-2} \text{ mg ml}^{-1}$ |
| Bioraspoloživost | 9-19 % |
| Stabilnost | Stabilan pri preporučenim uvjetima skladištenja (4°C) |

4.2. Polimerni nosač – poli(vinil-pirolidon)

Poli(vinil-pirolidon) je polimer topljiv u vodi, sastavljen od monomera N-vinilpirolidona. Suhi poli(vinil-pirolidon) je lagan, bijeli do blijedožuti higroskopni prah. Pogodan je za pripravu čvrstih disperzija jer dobro moći djelatnu tvar što omogućuje brže oslobađanje lijeka iz čvrstih disperzija. U otopini ima izvrsna svojstva kvašenja i lako formira filmove, stoga je pogodan za korištenje kao premaz. U farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji koristi se kao vezivo (osigurava dobra mehanička svojstva, smanjuje mrvljenje), premazni materijal, stabilizator emulzije, sredstvo za suspendiranje i fiksiranje. U ovom radu korišten je poli(vinil-pirolidon) PVP K30 srednje molekulske mase 50 kDa. Strukturna formula poli(vinil-pirolidona) prikazana je slikom 11.

**Slika 11.** Strukturna formula poli(vinil-pirolidona).

4.3. Pomoćne tvari

Mikrokristalna celuloza je polisaharid koji se sastoji od molekula glukoze povezanih glikozidnom vezom. Dobiva se iz pulpe drveta, a primjenjuje se kao punilo, emulgator te tvar koja sprječava zgrudnjavanje. Zaprimiteljna mikrokristalna celuloza je nekohezivan prašak, a prema Geldartovoj klasifikaciji prašaka pripadnik je skupine B. Time, ovu pomoćnu tvar moguće je dovesti u stanje stohastičke uzmiještanosti njezinom fluidizacijom što je temeljni uvjet održivosti mehanizama rasta u ukupnom procesu granuliranja.

Manitol je nehigroskopni, bijeli ili bezbojni kristalni prah. Šećerni je alkohol te je kao takav prirodno sredstvo za zaslađivanje, sredstvo protiv zgrudnjavanja, te punilo u pripravcima. Svoju primjenu nalazi u prehrambenoj i farmaceutskoj industriji. Gotovo je duplo manje slatkoće od saharoze i ne povisuje razinu glukoze u krvi.

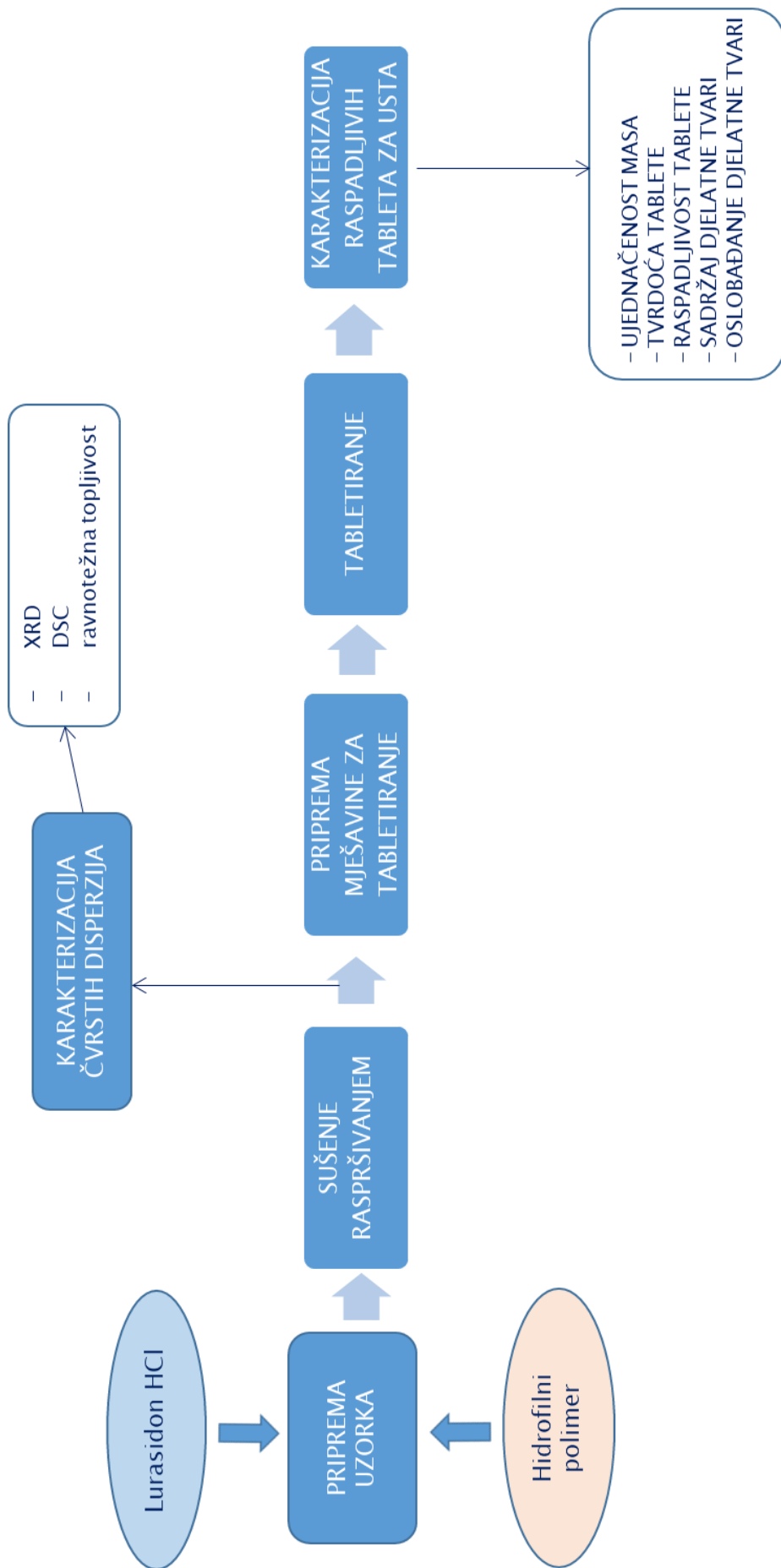
Natrijeva kroskarmeloza je prašak bijele do prljavo bijele boje. Korištena je kao sredstvo za raspadanje jer olakšava dezintegraciju tableta u dodiru s vodom. Higroskopna je, netopljiva u vodi, ali brzo nabubri u dodiru s vodom, 4-8 puta u odnosu na početni volumen, što pospješuje raspadanje tablete i ubrzano oslobađanje lijeka.²⁶

Proizvodnja tableta zahtijeva brojne pomoćne tvari različitih namjena, a poli(etilen-glikoli) imaju nekoliko namjena. Mogu biti nosači, solubilizatori, poboljšivači apsorpcije djelatnih tvari.³⁷ U ovom radu kao vezivno sredstvo tijekom granuliranja korišten je poli(etilen-glikol) 4 kDa (veličina čestica 90-125 μm).

Tijekom postupka tabletiranja korišten je magnezijev stearat u svrhu sprečavanja lijepljenja mješavine za tabletiranje.

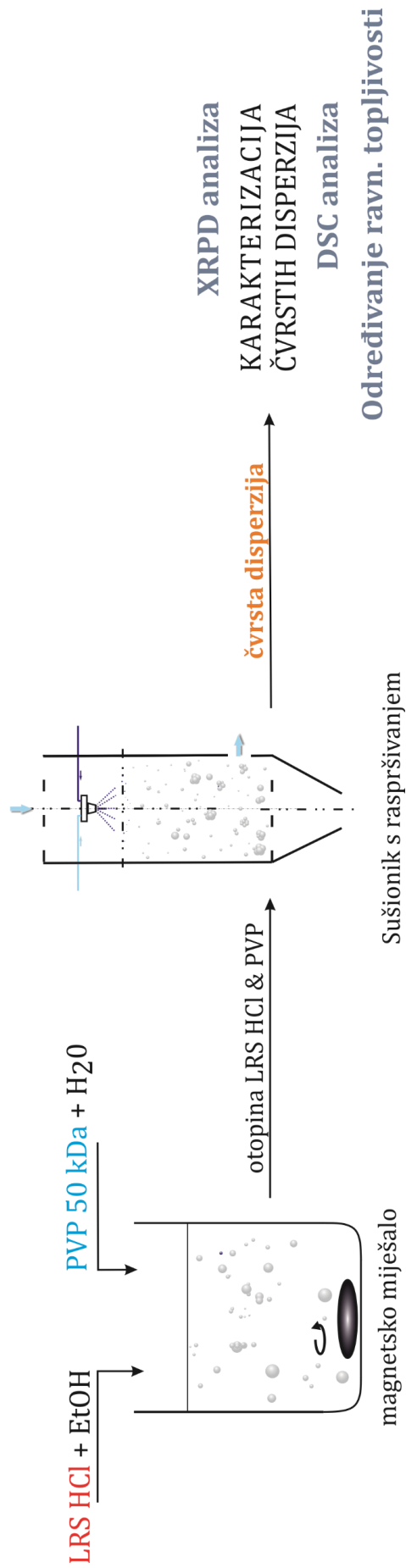
4.4. Provedba ispitivanja

Metodologija istraživanja prikazana je slikom 12. Istraživanje je podijeljeno u dvije faze. Prva faza istraživanja (slika 13.) podrazumijeva pripremu i karakterizaciju čvrstih disperzija. U drugoj fazi istraživanja pripravljaju se i karakteriziraju raspadljive tableta za usta kao konačan dozirni oblik lurasidon-hidroklorida (slika 14.).

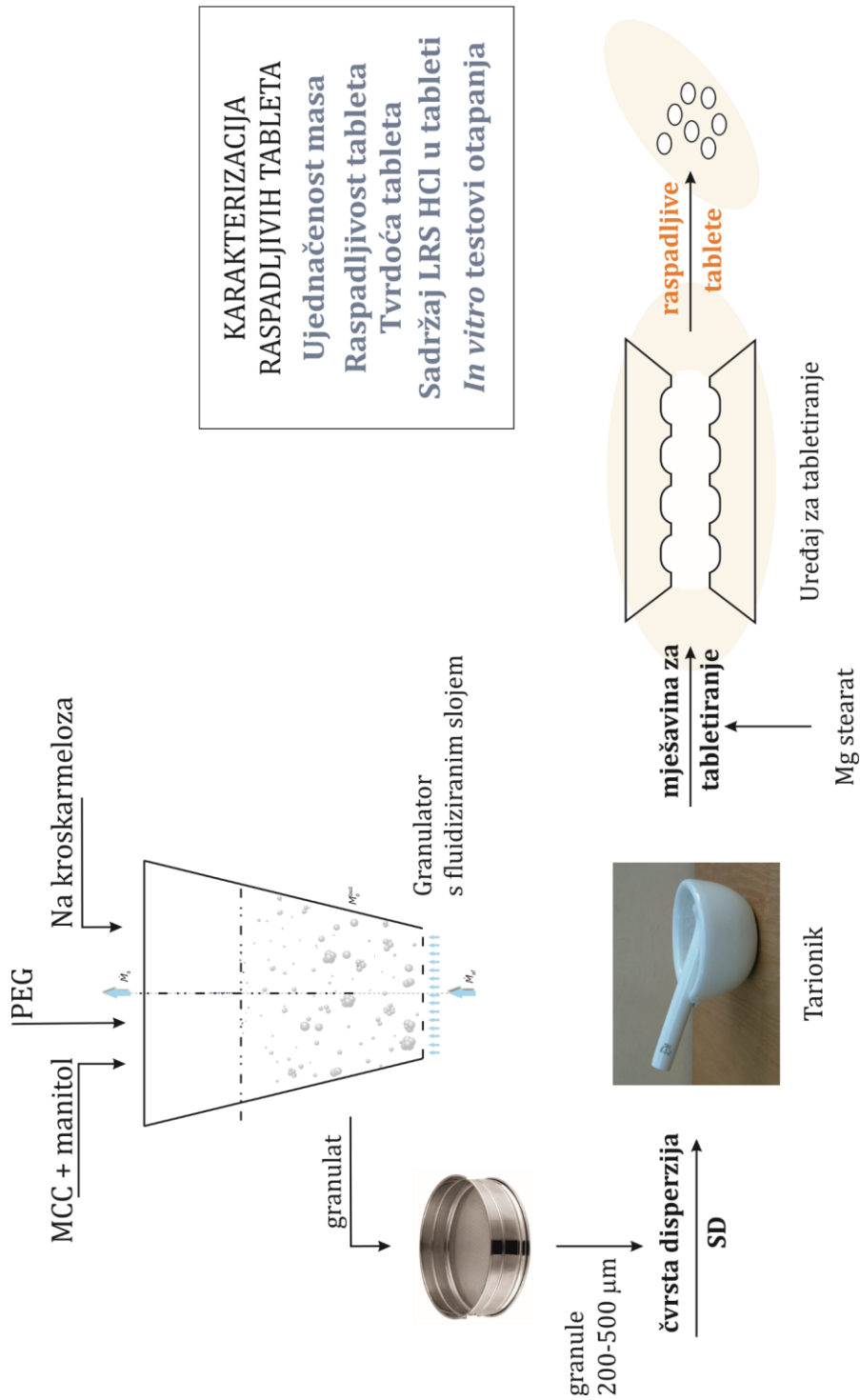


Slika 12. Shematski prikaz metodologije istraživanja

TEHNOLOGIJA ZA PRIPRAVU
ČVRSTIH DISPERZIJA



Slika 13. Shematski prikaz prve faze istraživanja



Slika 14. Shematski prikaz druge faze istraživanja

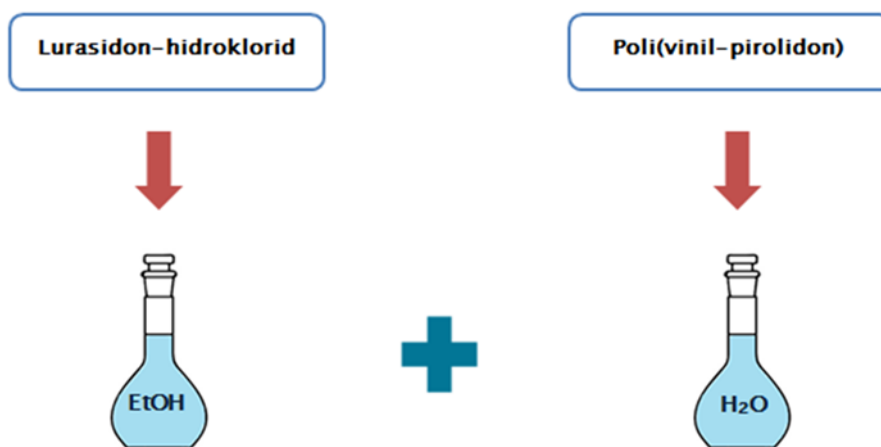
4.4.1. Priprava otopina

Za pripravu otopina, iz kojih su naknadno dobivene čvrste disperzije postupkom sušenja raspršivanjem, kao otapalo korištena je smjesa etanola i vode u omjeru 50:50. Budući je lurasidon-hidroklorid slabo topljiv u vodenom mediju kao pogodno otapalo korišten je etanol gdje mu je topljivost znatno veća. Zbog same izvedbe uređaja za sušenje raspršivanjem i nepostojanja jedinice za postizanje organske atmosfere nije bilo moguće koristiti isključivo organsko otapalo (etanol) pa je poli(vinil-pirolidon) otapan u destiliranoj vodi.

Izvagane su određene količine LRS HCl-a i PVP-a ovisno o udjelu u smjesi. LRS HCl je zatim otopljen u određenom volumenu etanola (500 ml), a PVP u određenom volumenu vode (500 ml). Zbog spore topljivosti LRS HCl-a, otapanje se izvodilo na otprilike 55 °C uz miješanje na magnetskoj miješalici. Nakon što su se obje tvari otopile u prigodnim otapalima, otopine su pomiješane. Pripravljane su otopine koje sadrže LRS HCl i PVP u omjeru 50/50 i 75/25. Svaka otopina sadrži 500 ml etanola i 500 ml vode. Mase i omjeri djelatne tvari i polimernog nosača matica za pripravu otopina navedeni su u tablici 4. Priprava otopina prikazuje se slikom 15.

Tablica 4. Mase i omjeri djelatne tvari i polimernih matica za pripremu otopina.

| Uzorak | Omjer | Masa (LRS HCl), g | Masa (poli(vinil-pirolidon)), g |
|-------------|-------|-------------------|---------------------------------|
| LRS HCl/PVP | 50/50 | 4,714 | 4,714 |
| LRS HCl/PVP | 75/25 | 4,714 | 1,571 |



Slika 15. Shematski prikaz priprave otopina.

4.4.2. Sušenje raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem provedeno je na laboratorijskom sušioniku s raspršivanjem (BÜCHI Mini Spray-Dryer B-290) prikazanim slikom 16. Sastoji od peristaltičke pumpe za regulaciju volumnog protoka pojne smjese, komore za sušenje u kojoj se odvija proces sušenja, ciklona te sabirne posude u kojoj se nakuplja čvrsta disperzija. Medij za sušenje je zrak čiji se protok regulirao pomoću kompresora na kojeg je spojena procesna jedinica.



Slika 16. Fotografija laboratorijskog sušionika s raspršivanjem (BÜCHI Mini Spray-Dryer B-290).

Tablica 5. Procesni uvjeti sušenja raspršivanjem

| PARAMETAR | VRIJEDNOST |
|---|------------|
| T_{ul} (°C) | 140 |
| Volumni protok pojne smjese ($\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$) | 3 |
| Volumni protok medija za raspršivanje ($\text{dm}^3 \text{h}^{-1}$) | 1052 |
| Volumni protok medija za sušenje ($\text{m}^3 \text{h}^{-1}$) | 35 |
| Promjer mlaznice (mm) | 2 |

4.4.3. Granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju

Granuliranje je provedeno na procesnoj jedinici laboratorijskog mjerila, granulatoru s fluidiziranim slojem (Slika 17). Procesni prostor čelične konstrukcije konusnog je oblika s prozorom izrađenim od pleksiglasa preko kojeg je omogućeno vizualno praćenje fluidizacije i samog procesa okrupnjavanja tvari. Filtar koji onemogućava odlazak sitnih čestica van procesnog prostora nalazi se u gornjem dijelu konusa, dok se u donjem dijelu konusa nalazi raspodjelna rešetka koja zadržava sloj čvrstog i omogućuje ulaz zraka doziranog kompresorom.



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

Korištenjem granulatora s fluidiziranim slojem pripremljen je granulat pomoćnih tvari, a mase pojedinih komponenti granulata dane su u tablici 6.

Tablica 6. Mase komponenti za pripravu granulata pomoćnih tvari.

| Komponenta | Uloga | Masa, g |
|-----------------------------------|------------------------|----------------|
| Manitol | punilo | 145,46 |
| Mikrokristalna celuloza | punilo | 36,36 |
| Poli(etilen-glikol), 4 kDa | vezivo | 9,09 |
| Natrijeva kroskarmeloza | sredstvo za raspadanje | 9,09 |

Dodatno, granulirane su pomoćne tvari zajedno s čvrstim disperzijama, mase pojedinih komponenti prikazane su u tablici 7:

Tablica 7. Mase komponenti za pripravu granulata čvrste disperzije SD50 i pomoćnih tvari.

| Komponenta | Masa, g |
|----------------------------|---------|
| Čvrsta disperzija SD50 | 35 |
| Manitol | 90 |
| Mikrokristalna celuloza | 22,5 |
| Poli(etilen-glikol), 4 kDa | 6,25 |
| Natrijeva kroskarmeloza | 6,25 |

Tablica 8. Mase komponenti za pripravu granulata čvrste disperzije SD75 i pomoćnih tvari.

| Komponenta | Masa, g |
|----------------------------|---------|
| Čvrsta disperzija SD50 | 25 |
| Manitol | 102,96 |
| Mikrokristalna celuloza | 25,74 |
| Poli(etilen-glikol), 4 kDa | 7,15 |
| Natrijeva kroskarmeloza | 7,15 |

4.4.4. Priprava mješavine za tabletiranje

Iz svih dobivenih granulata, pomoću sita, izdvojene su čestice veličinskog razreda 200-500 µm.

Potom je 17,97 grama granulata pomoćnih tvari homogenizirano s 5 grama čvrste disperzije SD50 laganim pokretima u tarioniku. Na isti način homogenizirano je 5 grama čvrste disperzije SD75 s 28,68 grama granulata pomoćnih tvari.

Pripravljenim smjesama dodaje se mazivo sredstvo magnezijev stearat (1% od ukupne mase smjese) kako bi se spriječilo neželjeno lijepljenje prilikom tabletiranja, te su time u konačnici dobivene smjese pogodne za sam proces tabletiranja.

Budući da su pripravljeni i granulati koji su u sebi već sadržavali čvrste disperzije SD50 i SD75 njima je dodano 1% magnezijeva stearata (1% od ukupne mase smjese) te su takve mješavine bile pogodne za proces tabletiranja.

Dakle, pripravljene su mješavine za tabletiranje u kojima su čvrste disperzije homogenizirane s granulatom pomoćnih tvari u tarioniku te mješavine u kojima su čvrste

disperzije homogenizirane s pomoćnim tvarima tijekom samog procesa granuliranja. Na taj način ovim radom nastoji se ispitati značaj granuliranja u poboljšanju kvalitete konačnog dozirnog oblika lurasidon-hidroklorida, raspadljivih tableta za usta. Naime, granuliranjem se poboljšava tecivost i kompresibilnost smjese za tabletiranje i jednolikost sadržaja.²⁷

4.4.5. Tabletiranje

Procesnom tehnologijom tabletiranja nastaju okrupnjene matrice tablete, odnosno potrebni konačni dozirni oblik. Tabletiranje je provedeno na uređaju TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co., Ruian, NR Kina) (slika 18), metodom okrupnjavanja uz primjenu vanjskih sila, odnosno opterećenja mješavine u ograničenom prostoru - kalupu. Ciljana masa svake pojedine tablete bila je 200 mg. Za tabletiranje korištena je okrugla matrica promjera 8 mm.



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

4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija

Pripravljene čvrste disperzije, prethodno opisanim postupcima, karakterizirat će se diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom te određivanjem ravnotežne, tj. prividne topljivosti.

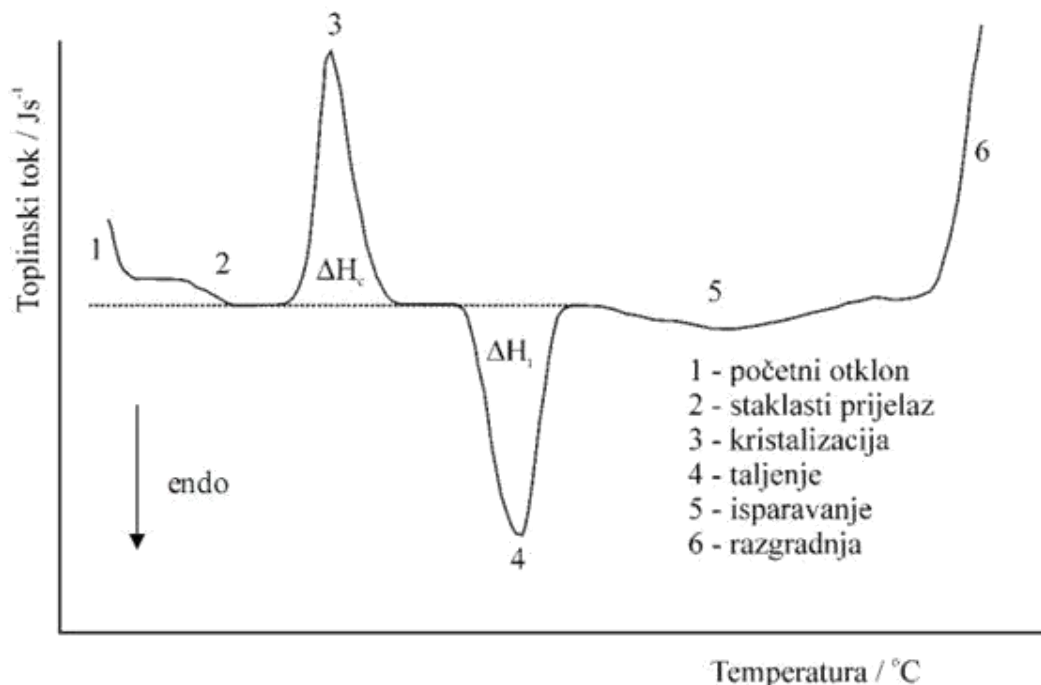
4.5.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential Scanning Calorimetry, DSC*) obuhvaća mjerenje promjene protoka topline između posudice s uzorkom i referentne posudice kao funkcije vremena i temperature u kontroliranim uvjetima tlaka i inertne atmosfere. Temperaturni program može biti izotermni ili neizotermni pri čemu se temperatura može mijenjati linearno u vremenu. Kad uzorak prolazi kroz fazne transformacije, trebat će više (ili manje) topline da uzorak ostane na istoj temperaturi (u odnosu prema referentnoj posudici). DSC instrument mjeri protok topline (dH/dt) koji je potreban da se razlika temperatura između uzorka i referentne posude svede na nulu. Detektiraju se različiti: a) endotermni prijelazi (apsorbiraju toplinu), npr. taljenje ili dehidracija/desolvacija, b) egzotermni prijelazi (otpuštaju toplinu), npr. kristalizacija (i razgradnja iako ne pripada u fazne prijelaze) ili c) prijelazi koji podrazumijevaju promjenu toplinskog kapaciteta kao što je staklasti prijelaz. Rezultat DSC mjerenja jest krivulja grijanja ili hlađenja koja se naziva termogramom.²¹

U karakterizaciji čvrstih disperzija ova se tehnika koristi za ispitivanje fizičkog stanja lijeka u disperziji, procjenu stupnja miješanja ili topljivosti djelatne tvari u nosaču pri različitim temperaturama.²⁰ DSC krivulje čistih komponenti uspoređuju se s krivuljama mješavina djelatne i pomoćne tvari, tj. čvrstim disperzijama. Pretpostavka je da su toplinska svojstva (temperatura taljenja, promjena entalpije itd.), ako su komponente mješavine kompatibilne, zbroj individualnih komponenata. Izostanak, značajan pomak temperature taljenja komponenata ili pojava novog egzotermnog/endotermnog pika i/ili promjena odgovarajućih reakcijskih entalpija fizikalne mješavine upućuje na nekompatibilnost. Međutim, male promjene u obliku, visini i širini pika su očekivane zbog mogućih razlika u geometriji mješavine. DSC ima prednost nad drugim konvencionalnim metodama zbog kratkog vremena analize te zbog male količine uzorka koja je potrebna za analizu. Također, dobar je pokazatelj potencijalnih problema te se na taj način pomoćna tvar može odbaciti još u početnoj fazi razvoja proizvoda.

Ako je pomoćna tvar koja se razmatra nezamjenjiva tada slijedi dublje proučavanje prirode interakcija s djelatnom tvari.³⁸ Ovom tehnikom nemoguće je detektirati tvari u

kristalnom obliku u udjelu manjem od 2 %. Zato, unatoč svim prednostima treba oprezno i pažljivo tumačiti rezultate DSC analize.²⁰



Slika 19. Prikaz zbirne DSC krivulje (termogram).

U ovome radu ispitivanja toplinskih svojstava istražena su primjenom diferencijalne pretražne kalorimetrije (*DSC*) na uređaju Mettler Toledo. Uzorci su vagani u aluminijske posudice s probušenim poklopcem. Mjerenja su provedena u struji dušika $60 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ brzinom od 10 °C min^{-1} u dva ciklusa zagrijavanja. 1. ciklus zagrijavanja proveden je od 30 °C do 300 °C , zatim je uzorak hlađen od 300 °C do 30 °C te je ponovo zagrijavan od 30 °C do 300 °C .

U radu istraživana su svojstva čistih komponenata LRS HCl i PVP 50 kDa i njihovih čvrstih disperzija u omjeru 50/50 i 75/25. *DSC* tehnikom praćena je promjena tališta, T_m . *DSC* termogrami istraživanih uzoraka prikazani su na slikama 27 i 28, a pomaci tališta prikazani su u tablici 10.



Slika 20. Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822^e (Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Švicarska).

4.5.2. Rendgenska difrakcijska analiza na praškastom uzorku (XRPD)

Rendgenska difrakcijska analiza na praškastom uzorku je spektroskopska metoda i omogućuje otkrivanje materijala s uređenošću dugog dosega. Rendgensko zračenje vrsta je elektromagnetskog zračenja visokih frekvencija i energija (samo γ -zračenje ima više frekvencije). Valna duljina rendgenskog zračenja vrlo je mala, reda veličine razmaka među atomima u kristalu. Stoga se kristalični uzorci ponašaju kao optička rešetka za rendgensko zračenje. Ako zrake vidljive svjetlosti padnu na optičku rešetku dolazi do rasipanja ili difrakcije svjetlosti. Pri tome se amplituda upadnog vala interferencijom pojačava ili smanjuje, ovisno o tome dolazi li do preklapanja vrha vala s vrhom ili dolom drugog vala. Razmak između vrhova valova naziva se faznim pomakom. Kad je fazni pomak jednak polovici valne duljine, dolazi do potpunog poništenja preklapanjem dva vala. Difrakcija rendgenskog zračenja zapravo je posljedica međudjelovanja rendgenskih zraka i elektronskog omotača atoma. Rendgenska zraka predaje svoju energiju elektronskom omotaču, a atom zatim zrači rendgensko zračenje iste valne duljine (koherentno zračenje) u svim smjerovima. Pri tom dolazi do interferencije kao kod vidljive svjetlosti. Intenzitet raspršenog rendgenskog zračenja opada s kutom otklona od primarnog snopa, a amplituda mu je proporcionalna broju elektrona u elektronskom omotaču, tj. atomskom broju.

Rendgensko zračenje nastaje u rendgenskoj cijevi. U njoj se elektroni s katode ubrzavaju velikom razlikom potencijala (20-60 kV) i udaraju u anodu ili protukatodu. Kako se najveći dio energije elektrona (99 %) prilikom udara u anodu gubi u toplinu, anodu je potrebno stalno hladiti tekućom vodom.

Brzi elektroni prilikom sudara izbijaju elektrone iz atoma anode, koji povratkom u ravnotežno stanje oslobađaju višak energije u obliku rendgenskog zračenja. Tako nastaje diskontinuirani (linijski) spektar rendgenskog zračenja, a valna duljina linija spektra ovisi o

energiji oslobođenoj skokom elektrona u ravnotežno stanje. Linije rendgenskog spektra označuju se prema ljuskama u koje se elektroni vraćaju. Tako elektroni koji u K ljusku skaču iz L ljuske oslobađaju K_{α} zračenje, oni iz M ljuske K_{β} zračenje, itd. Kako L ljuska ima nekoliko različitih energetske podrazina, dolazi do cijepanja K_{α} linije u $K_{\alpha 1}$ i $K_{\alpha 2}$ liniju, male razlike valnih duljina. Linijski spektar karakterističan je za materijal od kojeg je izrađena anoda, tj. spektri različitih materijala međusobno se razlikuju. Kočenjem brzih elektrona u elektronskom omotaču atoma anode nastaje pak kontinuirani ("bijeli") rendgenski spektar. Intenzitet kontinuiranog spektra ovisi o materijalu anode, dok raspodjela valnih duljina ovisi o razlici potencijala, tj. brzini elektrona. Što je atomski broj materijala anode veći, to je jači intenzitet kontinuiranog spektra. Stoga se za izradu anode rabe srednje teški metali, jer laki metali daju K_{α} zračenje prevelike valne duljine, dok se kod teških metala K_{α} linija gubi u intenzitetu kontinuiranog spektra.

Za kvalitetnu analizu većinom je potrebno monokromatsko rendgensko zračenje točno određene valne duljine, i obično se radi s K_{α} zračenjem. Da bi se uklonile ostale valne duljine rabe se metalni filtri koji apsorbiraju nepoželjni dio spektra, kao i kristalični monokromatori (optičke rešetke), obično grafitni. Metalni filtar apsorbira sve zračenje čija je valna duljina ispod apsorpcijskog praga tog metala. Izbor materijala za filtar ovisi stoga o metalu od kojeg je načinjena anoda u rendgenskoj cijevi, i bira se tako da mu apsorpcijski prag bude nešto ispod valne duljine K_{α} linije. Za razliku od DSC tehnike, difrakcijom X- zraka se detektira oblika lijeka u disperziji na sobnoj temperaturi pa stoga ne postoji bojazan od eventualnog utjecaja same tehnike na promjenu oblika tvari.³⁹

U ovome radu, identifikacija kristalnih faza u uzorcima čistih komponenata te čvrstih disperzija LRS HCl/PVP u omjerima 50/50 i 75/25 provedena je rendgenskom difrakcijom praha na uređaju Shimadzu XRD 6000 (Slika 21.) s $Cu K_{\alpha}$ zračenjem valne duljine $\lambda = 1,54059$ Å uz napon od 40 kV i jakost struje 30 mA. Podatci su prikupljeni između 5 i 50° 2θ s korakom od 0,02° i zadržavanjem od 0,6 sekundi po koraku, a prikazani su slikom 29.



Slika 21. Fotografija uređaja za rendgensku difrakciju XRD 6000 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

4.5.3. Određivanje ravnotežne topljivosti djelatne tvari

Određivanje ravnotežne topljivosti LRS HCl-a za pripravljene čvrste disperzije i za čistu komponentu LRS HCl provedeno je na sljedeći način. Masa pripremljenih uzoraka ekvivalentna 10 miligrama LRS HCl (tablica 9) odvagana je u niz laboratorijskih čaša uz dodatak 25 mililitara citratno-fosfatnog pufera (McIlvaineov pufer, pH = 3,8).

Tablica 9. Izvagane mase uzoraka ekvivalente 10 mg lurasidon-hidroklorida.

| | LRS HCl | SD 50 | SD 75 |
|----------------|----------------|--------------|--------------|
| masa, g | 10 | 20,2 | 13,33 |
| | 10 | 20,2 | 13,34 |
| | 10 | 20,0 | 13,34 |

S ciljem postizanja ravnotežne topljivosti LRS HCl-a uzorci su 24 sata miješani na laboratorijskoj miješalici (slika 22.) pri 500 min^{-1} . Po završetku ispitivanja, alikvoti uzoraka su filtrirani korištenjem PTFE membranskih filtera promjera pora $0,45 \mu\text{m}$. Prikladno razrijeđenim uzorcima određena je apsorbancija LRS HCl pri valnoj duljini $\lambda \approx 230 \text{ nm}$ te izračunata njegova koncentracija.



Slika 22. Fotografija laboratorijske magnetske miješalice.

4.6. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta

4.6.1. Ujednačenost masa tableta i ispitivanje tvrdoće

Definirana je ciljana masa svake tablete od 200 mg te je stoga potrebno provjeriti ujednačenost masa tableta. Ujednačenost masa tableta određuje se vaganjem na uzorku od 10 nasumično odabranih tableta.



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

Tvrdoća je mehanička karakteristika tablete koja podrazumijeva sposobnost tablete da zadrži integritet nakon komprimiranja. Određuje se otpor tableta prema drobljenju na način da se mjeri sila potrebna da razlomi tabletu pritiskivanjem. Tvrdoća tablete ovisi o veličini i raspodjeli veličina zrna granulata, o njegovoj gustoći i poroznosti, o prostoru između žigova, veličini i obliku tablete te o tlaku tijekom komprimiranja. Uređaj za mjerenje tvrdoće se sastoji od rotirajućeg diska koji je podijeljen u odjeljke. Tableta se stavlja u ležište između dva dijela uređaja i mjeri se sila potrebna da ju slomi. Tableta se uvijek isto orijentira na ležište. Nakon mjerenja se izračuna prosječna vrijednost sila potrebnih za lomljenje, a izražava se u njutnima (N). Ispitivanja su provedena u tvrtci Dechra Pharmaceuticals. Fotografija uređaja za mjerenje tvrdoće prikazan je na slici 24.²⁷



Slika 24. Fotografija dijela uređaja za mjerenje tvrdoće.

4.6.2. Raspadljivost tableta

Raspadljivost tableta određuje se prema metodi definiranoj farmakopejom (European Pharmacopoeia, 2.9.1. metoda A) prema kojoj se detektira vrijeme potrebno za potpuni raspad oralnog dozirnog oblika. Nastoji se ostvariti njegovo raspadanje unutar 3 minute, u usnoj šupljini bez primjene vode. Koristi se uređaj za ispitivanje raspadljivosti tableta (Slika 24) koji sadrži 6 otvorenih kiveta. U svaku kivetu dodaje se demineralizirana voda i po jedna tableta (7 tableta ukupno) te se istovremeno određuje njihova raspadljivost. Uzorci se održavaju na temperaturi 37 ± 2 °C, a mjerenje se provodi s 29-32 ciklusa u jednoj minuti.



Slika 25. Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta ZT 322 (Erweka GmbH, Langen, SR Njemačka).

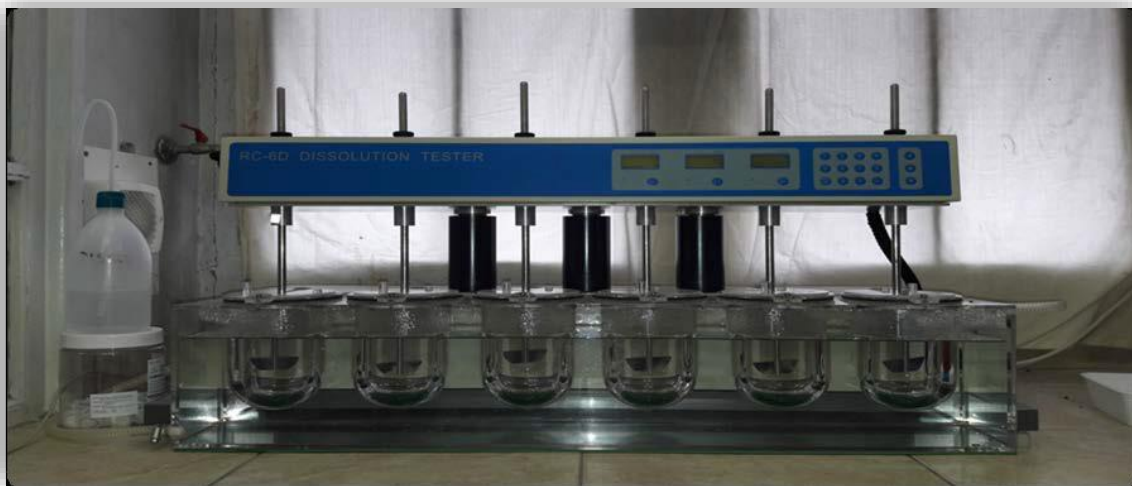
4.6.3. Određivanje sadržaja djelatne tvari

Sadržaj djelatne tvari u dobivenim tabletama određuje se UV/Vis spektrofotometrijski na uzorku od 10 nasumično odabranih tableta koje se usitne u tarioniku i potom otapaju u metanolu. Potrebno je ispitati sadrži li dobivena tableta ciljanih 10 % djelatne tvari (ciljana doza 20 mg kako je i u dostupnim tabletama Latuda[®]), lurasidon-hidroklorida.

4.6.4. Profil oslobađanja djelatne tvari iz tableta

Profil oslobađanja (*release profile*) prikazuje se promjenom koncentracije otopljenog lurasidon-hidroklorida s vremenom ($c = f(t)$). Profili se određuju za pripravljene oralne dozirne oblike koji sadrže kristalni lurasidon-hidroklorid (2 tablete), čvrstu disperziju SD50 R (ručno homogenizirane tablete u tarioniku) (2 tablete), SD 75 R (2 tablete), SD 50 (2 tablete), SD 75 (2 tablete). Testovi se provode u laboratorijskom okruženju (*in vitro*), u McIlvaine puferu (900 mL, pH = 3,8) pri temperaturi 37,5 °C, uz broj okretaja miješala s lopaticama od 50 min⁻¹ (metoda *USP Apparatus II Paddle*) na uređaju prikazanom na slici 25. Uzorkuje se svakih 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 i 150 minuta te se UV/Vis spektrofotometrijom određuju koncentracije lurasidon-hidroklorida u svakom pojedinom trenutku uzorkovanja. Programskim dodatkom *DDSolver* analizirani su profili otpuštanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih

tableta za usta. U obradi podataka topljivosti (*dissolution data*) koristi se mogućnost analize s korekcijom volumena budući da se svakim uzorkovanjem mijenja volumen medija, a ne dodaje se nova količina pufera.



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

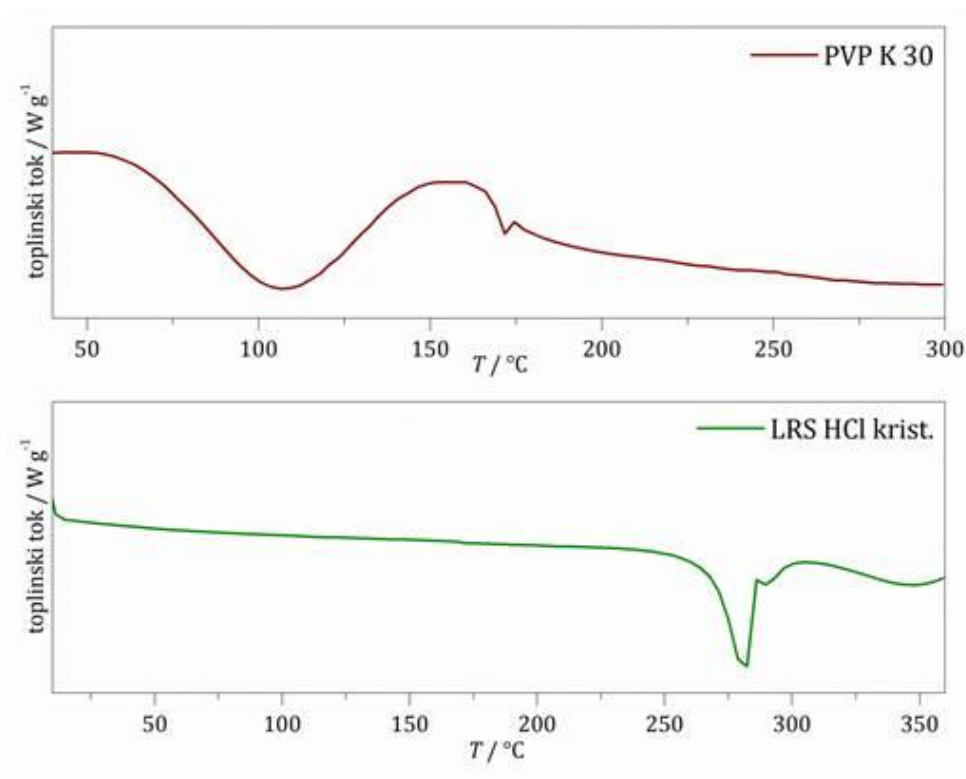
5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Rezultati karakterizacije čvrstih disperzija

5.1.1. Rezultati diferencijalne pretražne kalorimetrije

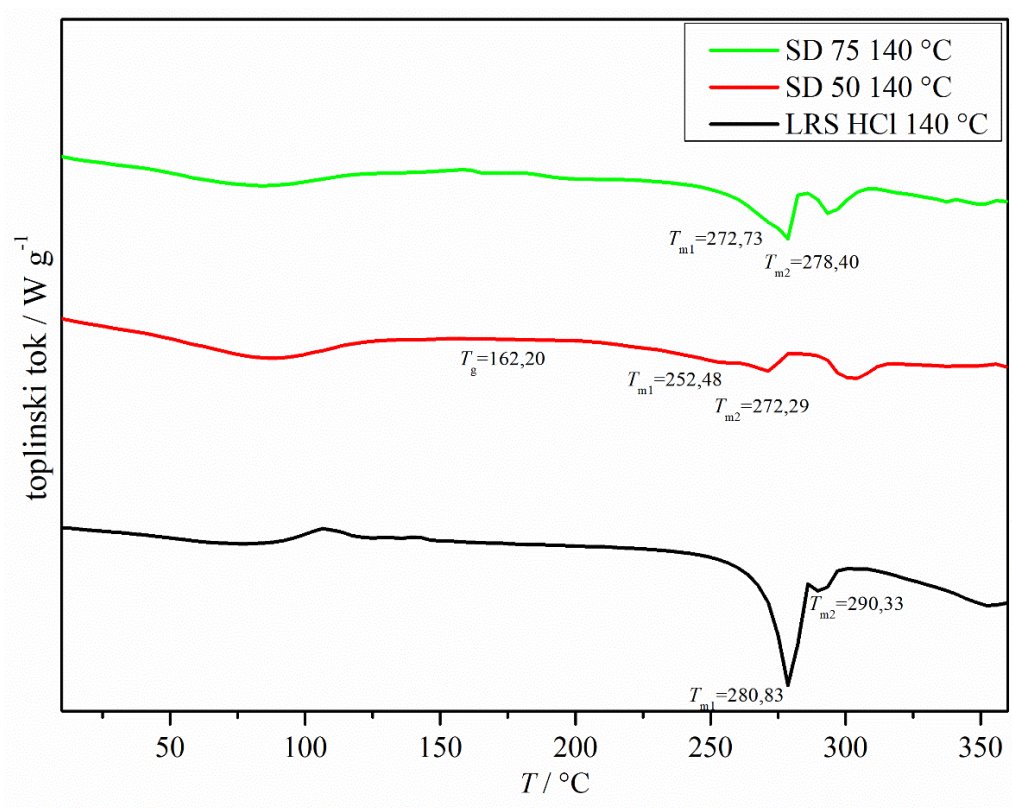
Diferencijalna pretražna kalorimetrija je toplinska metoda analize kojom se uzorak zagrijava unaprijed definiranim temperaturnim režimom. U ovom slučaju uzorci su zagrijavani od 0 do 360 °C. Rezultati čistih komponenata lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) te čvrstih disperzija SD 50 i SD 75 sušenih pri temperaturi od 140 °C prikazani su termogramima na slici 27.

Iz termograma čiste komponente, lurasidon-hidroklorida (Slika 27) vidljiv je višestruki endotermni prijelaz u rasponu temperatura od ~250 do ~300 °C s minimumima pri 280,83 i 290,33 °C koji odgovaraju temperaturama taljenja lurasidon-hidroklorida. Na termogramu poli(vinil-pirolidona), Slika 27, vidljiv je širok endotermni prijelaz u rasponu temperatura od ~40 do ~160 °C koji odgovara oslobađanju adsorbirane vlage iz uzorka uslijed zagrijavanja, a posljedica je njegove hidrofilnosti. Na temperaturi od 170 °C uočava se staklasti prijelaz poli(vinil-pirolidona) koji je potvrda amorfности njegove strukture. Navedeno je u skladu s literaturnim navodima.⁴⁰



Slika 27. DSC termogrammi za čiste komponente LRS HCL i PVP.

Iz termograma čvrstih disperzija pripremljenih sušenjem raspršivanjem pri temperaturi od 140 °C (Slika 28) uočavaju se razlike u endotermnim prijelazima i pripadajućim pikovima (dva minimuma) za lurasidon-hidroklorid i poli(vinil-pirolidon). U prisustvu polimera u pripremljenim čvrstim disperzijama uočava se razdvajanje višestrukog endoternog prijelaza koji odgovara temperaturama taljenja lurasidon-hidroklorida (Tablica 10). Navedeno ukazuje na nastanak kristala različitih veličina što u konačnici može imati pozitivan učinak na povećanje topljivosti i brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida. U čvrstim disperzijama uočava se pomak temperatura taljenja lurasidon-hidroklorida prema nižim vrijednostima (Tablica 10) što može biti posljedica postojanja interakcija između djelatne tvari i polimera.

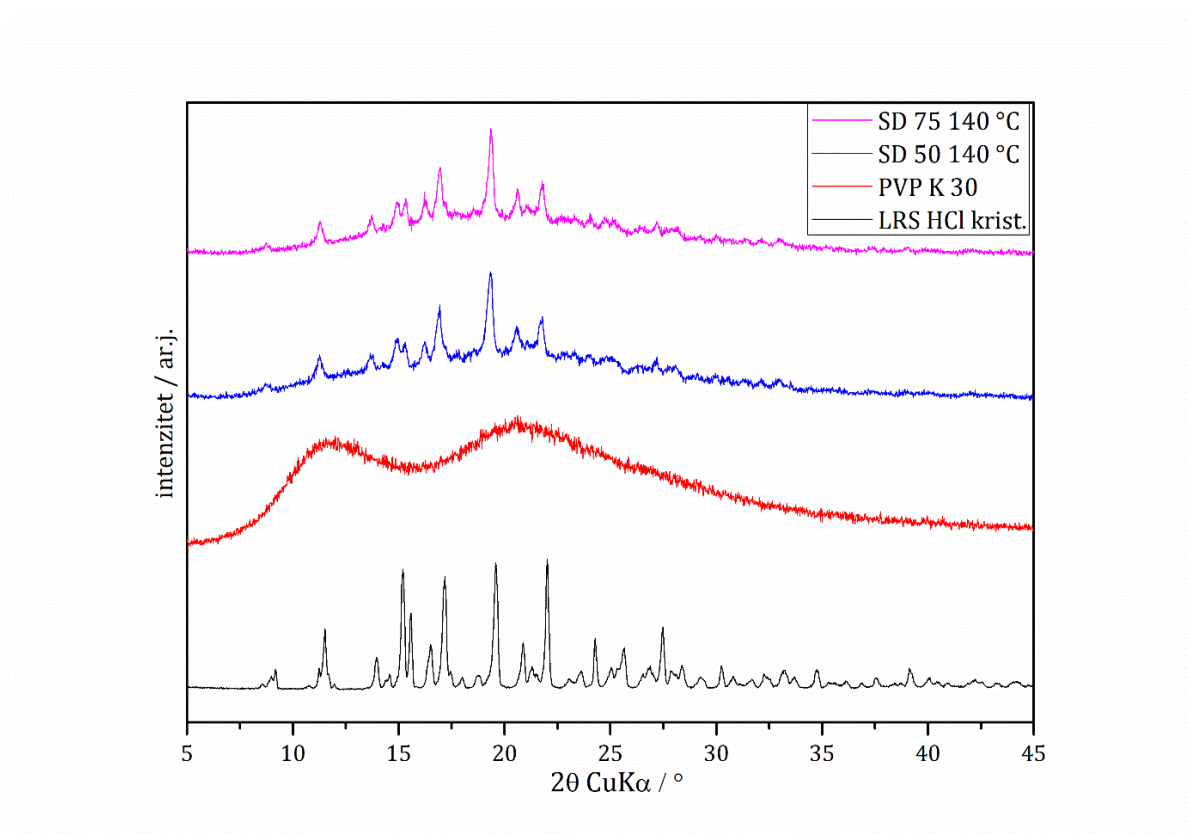


Slika 28. DSC termogrami za čistu komponentu LRS HCl te za čvrste disperzije SD 50 i SD 75.

Tablica 10. Pomak tališta LRS HCl.

| EKSPERIMENT | TALIŠTE (°C) | |
|-----------------------------------|--------------|--------|
| LRS HCl (čista komponenta) | 280,33 | 290,33 |
| SD50 | 252,48 | 272,29 |
| SD75 | 272,73 | 278,40 |

5.1.2. Rezultati difrakcijske analize na praškastom uzorku



Slika 29. Difraktogrami čistih komponenti, LRS HCl i PVP te pripremljenih čvrstih disperzija SD 50 i SD 75

Rendgenskom difrakcijskom analizom praha utvrđen je fazni sastav pripremljenih čvrstih disperzija. Rezultati dobiveni rendgenskom difrakcijskom analizom praha pokazuju oštre difrakcijske maksimume i jasno ukazuju na kristalni fazni sastav čistog lurasidon-hidroklorida. Iz difraktograma polimernog nosača, poli(vinil-pirolidona) potvrđuje se njegov amorfni fazni sastav. Maksimumi dobiveni pri vrijednostima kuta difrakcije (2θ) od približno 15 °, 17 °, 19 ° i 22 ° (slika 29.) potvrđuju prisutnost kristaliničnog oblika LRS HCl u svim pripremljenim disperzijama. Smanjeni intenziteti difrakcijskih maksimuma u odnosu na difraktogramе čistih komponenti očekivani su i posljedica su manjeg udjela djelatne tvari u čvrstim disperzijama. Sve navedeno ukazuje da sušenjem raspršivanjem nije ostvarena promjena faznog sastava.

5.1.3. Rezultati ispitivanja ravnotežne topljivosti djelatne tvari

Testirana je topljivost čistog lurasidon-hidroklorida u odnosu na topljivost istog u pripremljenim uzorcima čvrstih disperzija. Očekuje se da će ravnotežna topljivosti lurasidon-hidroklorida biti veća u prisutnosti polimera.



Slika 30. Usporedni grafički prikaz topljivosti čistog LRS HCl te LRS HCl-a u čvrstim disperzijama SD 50 i SD 75.

Iz dobivenih rezultata (Slika 29.) može se uočiti povećanje ravnotežne topljivosti lurasidon-hidroklorida za obje pripravljene čvrste disperzije. Čvrsta disperzija SD 50 pokazuje bolje povećanje topljivosti LRS HCl u odnosu na disperziju SD 75.

5.2. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta

U ovom istraživanju pripravljene su četiri vrste raspadljivih tableta za usta. Pripravljene su dvije vrste tableta, SD50 R i SD 75 R, ručnim umješavanjem čvrstih disperzija s granulatom pomoćnih tvari, a iste su potom ručno tabletirane. Dodatno, pripravljene su još dvije vrste tableta, SD50 A i SD75 A, pri čemu su čvrste disperzije SD50 i SD75 granulirane s praškastim pomoćnim tvarima. Takvi granulati podvrgnuti su automatskom procesu tabletiranja.

5.2. Rezultati karakterizacije raspadljivih tableta za usta

5.2.1. Rezultati ispitivanja ujednačenosti masa i tvrdoće

Prva faza karakterizacije pripremljenih raspadljivih tableta podrazumijevala je određivanje ujednačenosti masa i to na uzorku od 10 nasumično odabranih tableta. Ujednačenost masa iskazana je kvantitativno, odnosno pogodnim statističkim parametrom, standardnom devijacijom kojoj je centralna tendencija aritmetička srednja masa tableta. Rezultati za pripravljene tablete prikazani su Tablicom 10. Ciljana masa svake tablete bila je 200 mg.

Iz podataka navedenih u Tablici 11. vidljivo je da su tablete SD50 A i SD75 A najujednačenijih masa, a ujedno i najbliže željenoj masi tablete od 200 mg. Takvi rezultati su posljedica bolje tecivosti mješavina za tabletiranje, odnosno ravnomjernog i jednolikog punjenja matrice žiga za tabletiranje. Stoga, može se uočiti značaj granuliranja, tj. ugrađivanja čvrstih disperzija u sam granulatu, za dobivanje tableta željenih karakteristika. Tablete SD 50 R pokazuju najveću neujednačenost masa (standardna devijacija 12,0). Mješavina za tabletiranje takvih tableta pripravljena je ručnim umješavanjem granulata pomoćnih tvari i čvrste disperzije SD 50 u tarioniku pri čemu je vjerojatno došlo promjene u veličini čestica te raspodjeli veličina čestica stoga je tecivost mješavine bila znatno lošija. Na isti način može se tumačiti i lošija ujednačenost masa za tablete SD75 R (standardna devijacija 9,3). Prilikom pripremljanja tableta SD50 R i SD75 R nakon svake pripravljene tablete bilo je potrebno čistiti matricu žiga, u protivnom tablete su bile nepravilne i s defektima.

Tablica 11. Ujednačenost masa na uzorku od 10 tableta za SD50 R, SD75 R i SD50 A i SD75 A.

| UZORAK | SD50 R | SD75 R | SD50 A | SD75 A |
|-----------------|--------|--------|--------|--------|
| masa, mg | | | | |
| 1 | 181,0 | 202,9 | 191,6 | 203,3 |
| 2 | 181,8 | 207,6 | 195,3 | 200,7 |
| 3 | 189,2 | 206,8 | 197,2 | 202,0 |
| 4 | 203,6 | 219,7 | 196,6 | 201,1 |
| 5 | 197,2 | 211,3 | 196,9 | 195,7 |
| 6 | 183,0 | 229,6 | 190,4 | 200,9 |
| 7 | 201,1 | 199,4 | 196,5 | 200,4 |
| 8 | 206,2 | 221,1 | 195,2 | 197,4 |
| 9 | 185,8 | 208,2 | 195,6 | 202,1 |
| 10 | 215,8 | 216,6 | 193,5 | 201,8 |
| Prosjek | 194,5 | 212,3 | 194,9 | 200,5 |
| <i>s</i> | 12,0 | 9,3 | 2,3 | 2,3 |

Testovi tvrdoće provedeni su na uzorku od 11 tableta za tablete SD75 R, SD50 A i SD75 A. Za tablete SD50 R testovi su provedeni na uzorku od 10 tableta. Dobiveni rezultati prikazani su u Tablici 12. Najmanju tvrdoću imaju tablete SD50 R i SD75 R što je u skladu s očekivanjima obzirom da su te tablete tabletirane ručno, a na isti način može se tumačiti i najveća neujednačenost tvrdoća tih tableta. Tablete SD50 A i SD75 A tabletirane su automatski stoga ne čude ujednačenije i veće tvrdoće u odnosu tablete SD50 R i SD75 R.

Tablica 12. Tvrdoće za tablete SD50 R, SD75 R, SD50 A i SD75 A.

| UZORAK | SD50 R | SD75 R | SD50 A | SD75 A |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|
| tvrdoća, N | | | | |
| 1 | 13 | 20 | 53 | 35 |
| 2 | 37 | 22 | 49 | 32 |
| 3 | 42 | 20 | 52 | 26 |
| 4 | 29 | 42 | 52 | 31 |
| 5 | 62 | 17 | 51 | 34 |
| 6 | 15 | 14 | 54 | 30 |
| 7 | 23 | 22 | 48 | 30 |
| 8 | 50 | 36 | 50 | 31 |
| 9 | 13 | 22 | 55 | 32 |
| 10 | 17 | 25 | 47 | 36 |
| 11 | / | 44 | 49 | 34 |
| Prosjek | 30,10 | 24,00 | 50,91 | 31,50 |
| <i>s</i> | 16,24 | 8,14 | 2,43 | 2,46 |

5.2.2. Rezultati ispitivanja raspadljivosti tableta

Testovima raspadljivosti detektirano je vrijeme potrebno za potpuno raspadanje dozirnog oblika. Europska farmakopeja²⁹ nudi definiciju kojom se tableta može zvati raspadljivom ako se potpuno raspadne unutar 180 sekundi i to bez primjene vode. Stoga, iz rezultata danih u Tablici 13. i Tablici 14. može se zaključiti da su tablete SD50 R, SD75 R i SD75 raspadljive.

Najkraće vrijeme raspada te najujednačenija vremena raspada dozirnog oblika imaju tablete SD 75 R. Te vrijednosti su u skladu s rezultatima ispitivanja tvrdoće tableta. Naime, tablete manje tvrdoće (SD75 R su najmanje tvrdoće) imaju i kraće vrijeme raspada. Nadalje, tablete SD50 R i SD75 A također pokazuju vremena raspada koja su u skladu s rezultatima ispitivanja tvrdoće. Tablete SD50 A ne mogu se nazivati raspadljivima jer im je prosječno vrijeme raspadanja 1476,29 sekundi uz standardnu devijaciju od 44,75. To se može objasniti njihovom najvećom tvrdoćom od 50,91 N.

Tablica 13. Vrijeme raspadljivosti za tablete SD50 R i SD75 R

| Redni broj | uzorak | t/s | uzorak | t/s |
|------------|--------|-------|--------|-------|
| 1 | SD50 R | 35 | SD75 R | 28 |
| 2 | | 38 | | 35 |
| 3 | | 30 | | 20 |
| 4 | | 42 | | 15 |
| 5 | | 69 | | 30 |
| 6 | | 24 | | 22 |
| 7 | | 50 | | 24 |
| t_{sr} | | 41,67 | | 23,17 |
| s | 14,77 | 4,98 | | |

Tablica 14. Vrijeme raspadljivosti za tablete SD 50 A i SD 75 A

| Redni broj | uzorak | t/s | uzorak | t/s |
|------------|--------|---------|--------|-------|
| 1 | SD50 A | 1400 | SD75 A | 52 |
| 2 | | 1450 | | 60 |
| 3 | | 1455 | | 40 |
| 4 | | 1530 | | 53 |
| 5 | | 1459 | | 55 |
| 6 | | 1515 | | 68 |
| 7 | | 1525 | | 55 |
| t_{sr} | | 1476,29 | | 52,50 |
| s | 44,75 | 8,15 | | |

5.2.3. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama

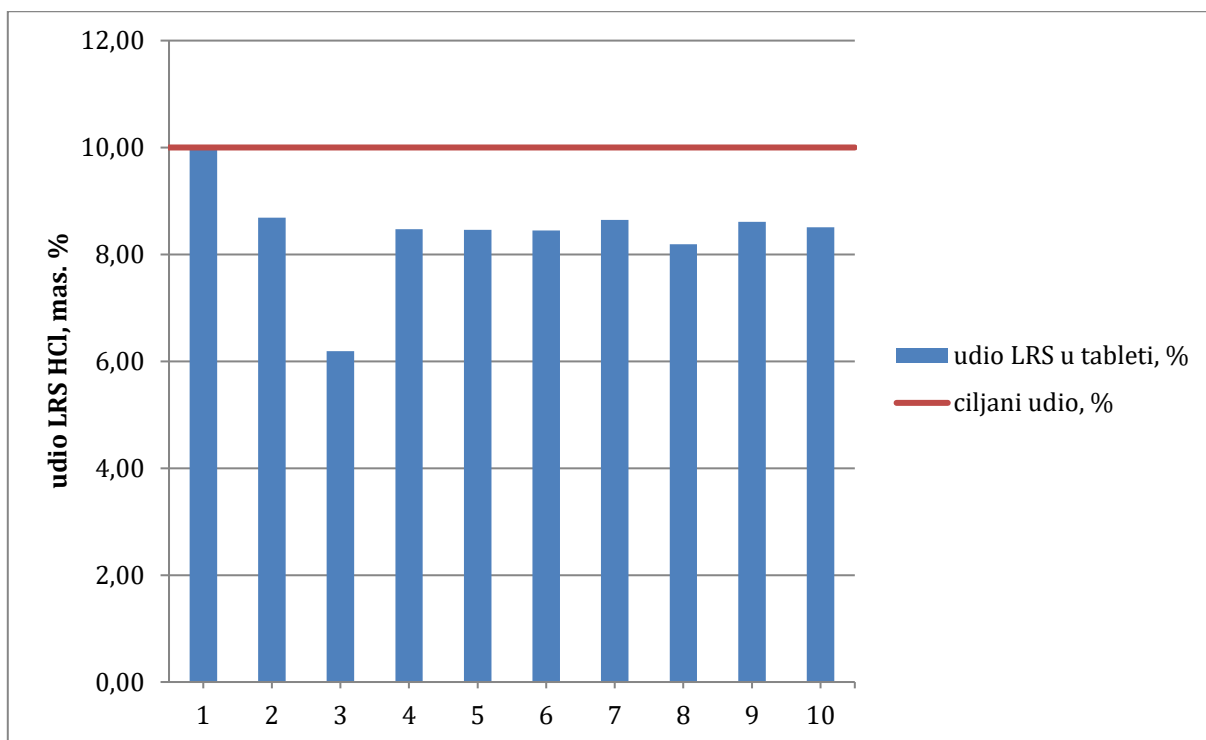
U priloženim Tablicama (15-18) prikazani su rezultati određivanja sadržaja LRS HCl-a u deset nasumično odabranih tableta za svaki sustav. Najbolja ujednačenost sadržaja djelatne tvari ostvarena je u tabletama koje sadrže čvrste disperzije uklopljene unutar samog granulata, dakle SD 50 A i SD 75 A, a to je u skladu s rezultatima određivanja ujednačenosti masa pripremljenih tableta (Tablica 11.). Međutim, tablete SD 50 A i SD 75 A imaju sadržaj LRS HCl puno veći od ciljanog. Stoga ne udovoljavaju zahtjevima američke farmakopeje koja propisuje maksimalno odstupanje sadržaja $\pm 15\%$ od očekivane vrijednosti. Navedeno odstupanje posljedica je veće zastupljenosti djelatne tvari u granulama veličinskog razreda 200-500 μm .

Za SD 50 R i SD 75 R zelenom bojom označene tablete koje zadovoljavaju smjernice propisane europskom farmakopejom. Tablete SD 75 R pokazuju najbolje rezultate i samo jedna tableta ne zadovoljava propisane smjernice. Odstupanje za tablete u kojima su čvrste disperzije ručno umiješane s granulatom pomoćnih tvari, a potom i ručno tabletirane može biti posljedica neujednačenosti veličina čestica dvaju prašaka (čvrsta disperzija i granulirani sustav pomoćnih tvari) što dovodi do segregacije čestica uslijed vibracija prisutnih u procesu tabletiranja. Sitnije čestice (čvrsta disperzija djelatne tvari) zaostaju unutar sustava za doziranje i uzrokuju detektirani manjak djelatne tvari u konačnom dozirnom obliku.

Tablica 15. Sadržaj djelatne tvari u tabletama SD50 R

| SD 50 R | | | |
|------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|---|
| <i>m</i> (tablete)/mg | Očekivana masa LRS HCl/ mg | %-tak od cilja | Detektirana masa LRS HCl u tableti |
| 218,4 | 21,84 | 99.66 | 21.77 |
| 214,7 | 21,47 | 86.86 | 18.65 |
| 222,4 | 22,24 | 61.91 | 13.77 |
| 208,2 | 20,82 | 84.73 | 17.64 |
| 226,1 | 22,61 | 84.58 | 19.12 |
| 221,9 | 22,19 | 84.45 | 18.74 |
| 218,4 | 21,84 | 86.48 | 18.89 |
| 207,3 | 20,73 | 81.88 | 16.97 |
| 204,1 | 20,41 | 86.07 | 17.57 |
| 207,3 | 20,73 | 85.10 | 17.64 |

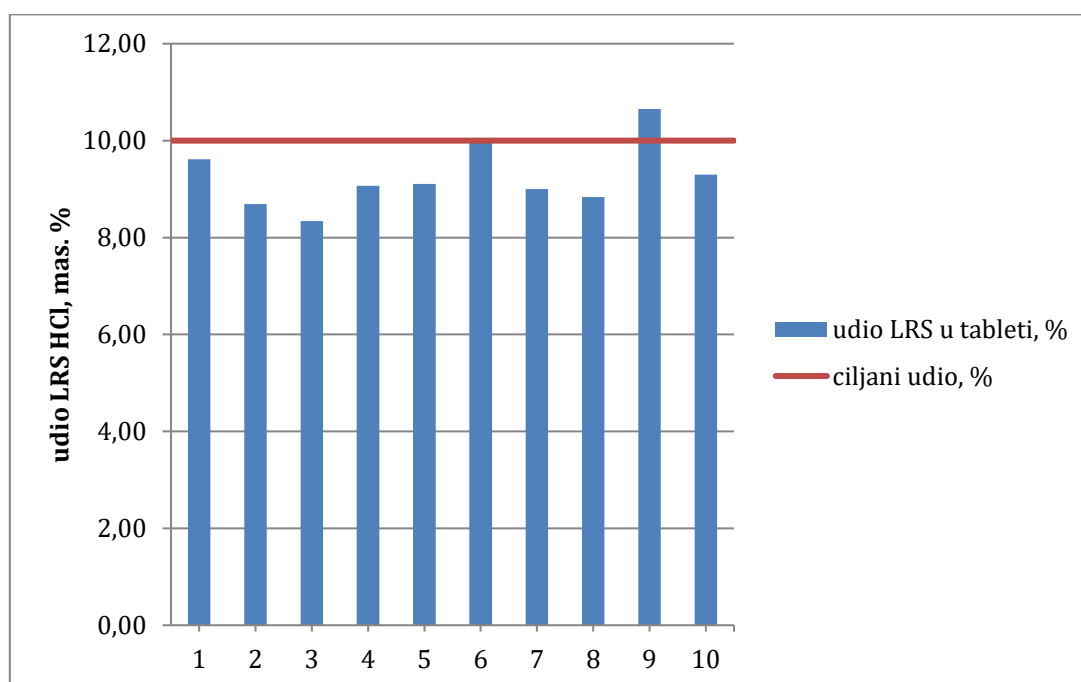
| | | |
|----------|------|------|
| <i>s</i> | 9.18 | 1.91 |
|----------|------|------|



Slika 31. Grafički prikaz određenog sadržaja LRS HCl u tabletama SD 50 R.

Tablica 16. Sadržaj djelatne tvari u tabletama SD 75 R.

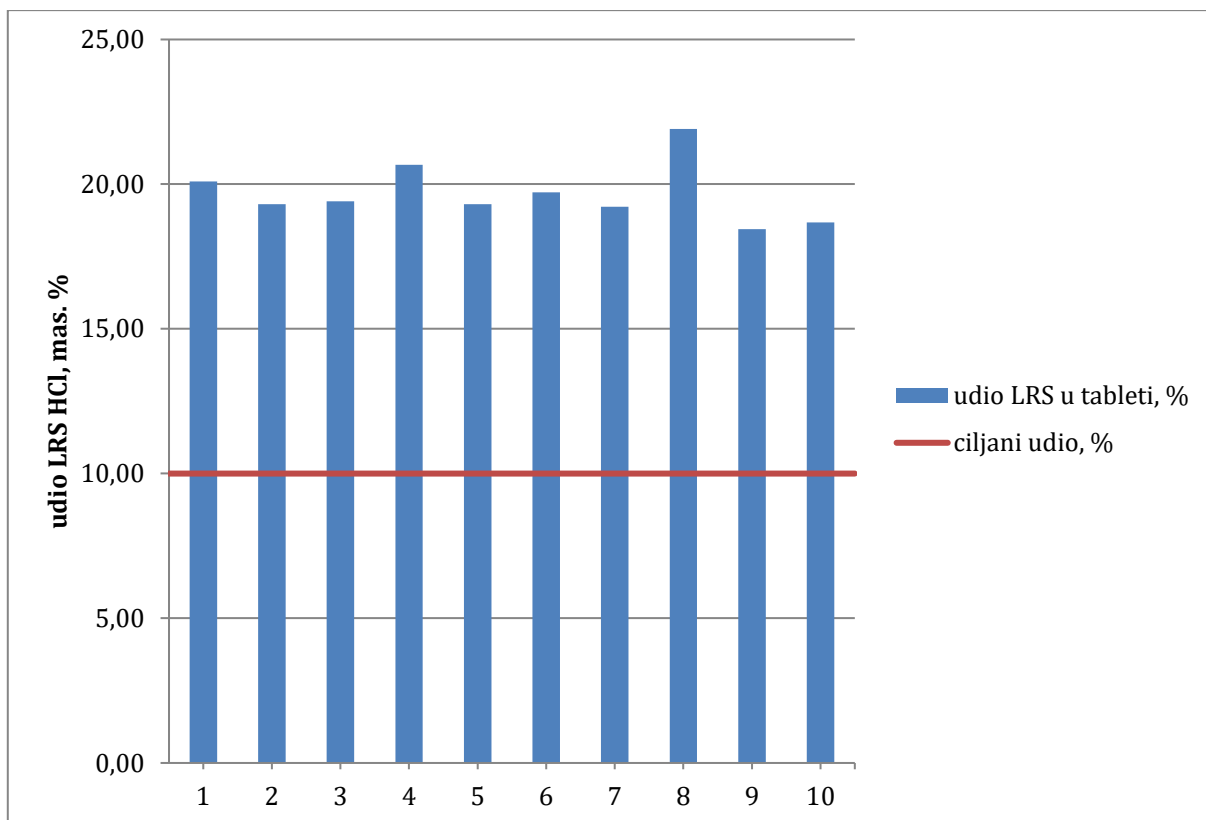
| SD 75 R | | | |
|-----------------------|-------------------------------|----------------|---------------------------------------|
| <i>m</i> (tablete)/mg | Očekivana masa LRS HCl/ mg | %-tak od cilja | Detektirana masa LRS HCl u tableti |
| 222,6 | 22,26 | 96,18 | 21,47 |
| 235,9 | 23,59 | 86,92 | 20,50 |
| 230,9 | 23,09 | 83,38 | 19,24 |
| 181,9 | 18,19 | 90,70 | 16,50 |
| 244,0 | 24,40 | 91,09 | 22,23 |
| 231,6 | 23,16 | 99,68 | 23,09 |
| 242,0 | 24,20 | 90,00 | 21,78 |
| 243,3 | 24,33 | 88,36 | 21,50 |
| 237,2 | 23,72 | 106,52 | 25,27 |
| 244,6 | 24,46 | 92,99 | 22,74 |
| <i>s</i> | | 6,71 | 2,23 |



Slika 32. Grafički prikaz određenog sadržaja LRS HCl u tabletama SD 75 R.

Tablica 17. Sadržaj djelatne tvari u tabletama SD 50 A.

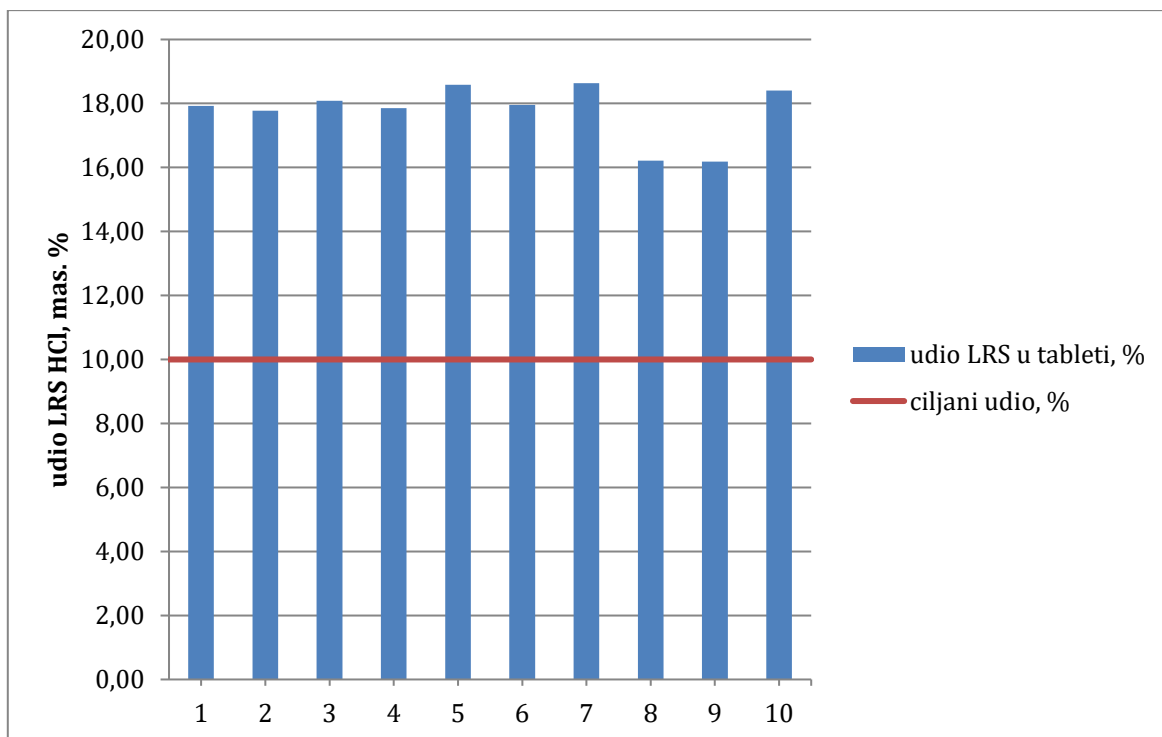
| SD 50 A | | | |
|------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|---|
| <i>m</i> (tablete)/mg | Očekivana masa LRS HCl/ mg | %-tak od cilja | Detektirana masa LRS HCl u tableti |
| 129,0 | 12,90 | 200,93 | 25,92 |
| 132,7 | 13,27 | 193,09 | 25,62 |
| 132,8 | 13,28 | 194,06 | 25,77 |
| 128,7 | 12,87 | 206,70 | 26,60 |
| 132,9 | 13,29 | 193,14 | 25,67 |
| 131,0 | 13,10 | 197,18 | 25,83 |
| 132,9 | 13,29 | 192,24 | 25,55 |
| 133,6 | 13,36 | 219,11 | 29,27 |
| 131,9 | 13,19 | 184,48 | 24,33 |
| 134,3 | 13,43 | 186,81 | 25,09 |
| <i>s</i> | | 10,11 | 1,23 |



Slika 33. Grafički prikaz određenog sadržaja LRS HCl u tabletama SD 50 A.

Tablica 18. Sadržaj djelatne tvari u tabletama SD 75 A.

| SD 75 A | | | |
|-----------------------|----------------------------|----------------|------------------------------------|
| <i>m</i> (tablete)/mg | Očekivana masa LRS HCl/ mg | %-tak od cilja | Detektirana masa LRS HCl u tableti |
| 152,2 | 15,22 | 179,27 | 27,87 |
| 153,2 | 15,32 | 177,71 | 27,23 |
| 153,6 | 15,36 | 180,82 | 27,77 |
| 154,7 | 15,47 | 178,58 | 27,63 |
| 151,3 | 15,13 | 185,83 | 28,12 |
| 152,9 | 15,29 | 179,52 | 27,45 |
| 151,0 | 15,10 | 186,39 | 28,15 |
| 152,9 | 15,29 | 162,15 | 24,79 |
| 152,8 | 15,28 | 161,86 | 24,73 |
| 151,8 | 15,18 | 184,04 | 27,94 |
| <i>s</i> | | 8,76 | 1,21 |



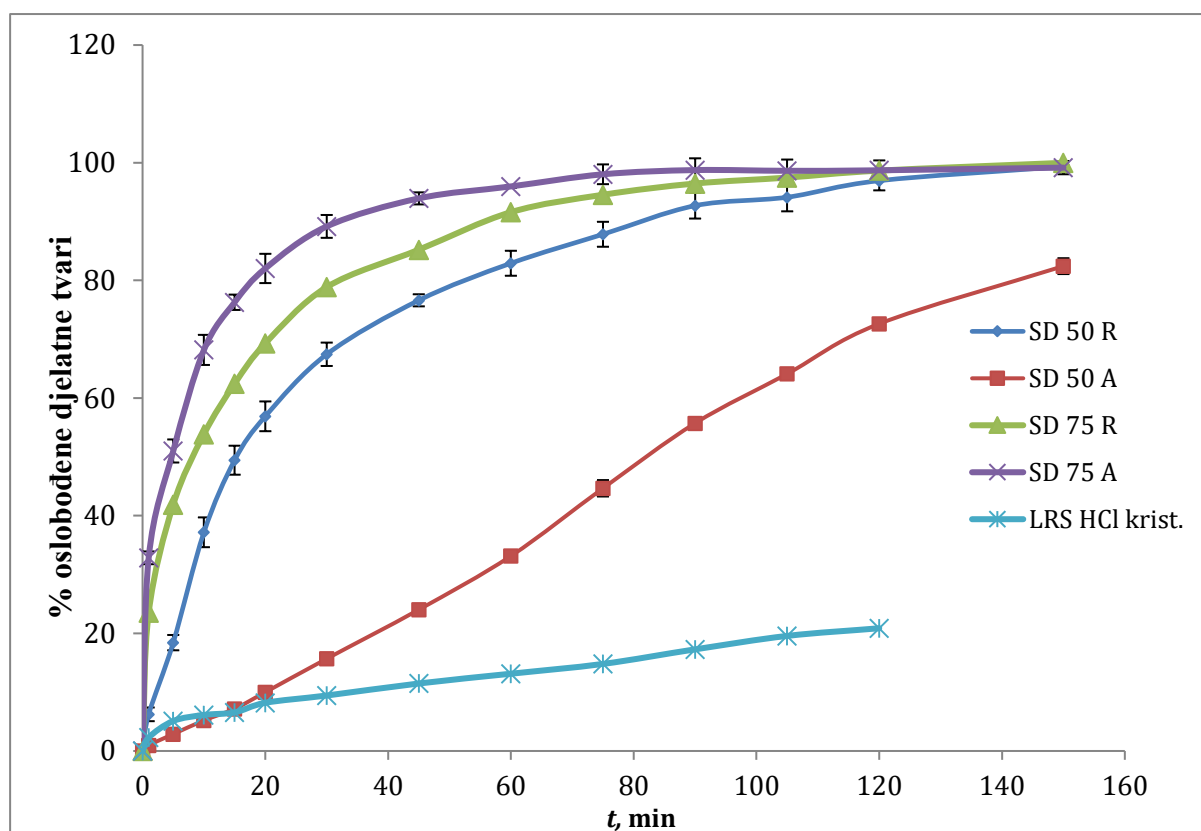
Slika 34. Grafički prikaz određenog sadržaja LRS HCl u tabletama SD 75 A.

5.2.4. Analiza oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta

In vitro testovima otapanja detektirani su profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta za usta. Iz dobivenih profila oslobađanja, prikazanih na Slici 35, potvrđena je hipoteza s početka istraživanja - pripravom čvrstih disperzija postupkom sušenja raspršivanjem povećava se topljivost djelatne tvari i brzina oslobađanja djelatne tvari. Faznim prijelazima, kakvi se koriste u pripravi čvrstih disperzija, moguće je pripremiti disperzni sustav u kojem je mješljivost odnosno raspodijeljenost (dispergirano) djelatne tvari u polimernoj matrici ostvarena na molekularnoj razini.

Grafički prikaz (Slika 35) ukazuje na značajan utjecaj primijenjenog polimernog nosača poli(vinil-pirolidona) na brzinu oslobađanja djelatne tvari, kao i na konačni udjel otopljenog LRS HCl u odnosu na ishodni, kristalni LRS HCl. Pomak prema višim vrijednostima u odnosu na čisti LRS HCl ostvaren je u svim ispitanim tabletama. Tablete SD 75 A pokazuju najveću brzinu oslobađanja djelatne tvari s udjelom oslobođenog LRS HCl od 99,16 % nakon 150 minuta. Tablete SD 50 R i SD75 R imaju nešto niže brzine oslobađanja LRS HCl u odnosu na SD 75. S druge strane pokazuju nešto veći udio oslobođenog LRS HCL, SD 50 R 99,35 %, a SD 75 R 99,98 %. Tablete SD 50 A pokazuju najmanju brzinu oslobađanja djelatne tvari i najmanji konačni udio oslobođenog LRS HCl od svih tableta (82,84 %). Međutim, uzevši u obzir podatke ispitivanja tvrdoće (Tablica 11.) prema kojima su tablete SD 50 A najtvrdje i

podatke ispitivanja raspadljivosti (Tablica 14.) prema kojima se iste ne mogu ni klasificirati kao raspadljive, takav rezultat je u skladu s očekivanjima.



Slika 35. Grafički prikaz ovisnosti udjela otopljene djelatne tvari (%) o vremenu (t) za sustave LRS HCl krist., SD 50 R, SD 75 R, SD 50 A i SD 75 A.

6. ZAKLJUČAK

Sušenjem raspršivanjem pripravljene su čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) u različitim masenim odnosima pri temperaturi od 140 °C.

Rendgenska difrakcijska analiza praha ukazuje da sušenjem raspršivanjem nije došlo do promjene faznog sastava uzorka lurasidon-hidroklorida. Čvrste disperzije pokazuju značajno povećanje ravnotežne topljivosti u odnosu na čisti lurasidon-hidroklorid.

Dobivene tablete su zadovoljavajućih svojstava (ujednačenost masa, tvrdoća) uz određena odstupanja. Tablete SD 50 R i SD 75 sadrže zadovoljavajući sadržaj LRS HCL- a uz određena odstupanja. Pripravljene tablete SD 50 R, SD 75 R i SD 75 A udovoljavaju smjericama *Ph. Eur.* i mogu se klasificirati kao raspadljive tablete za usta.

U tabletama SD 50 R, SD 75 R i SD 75 A ostvaren je značajan porast topljivosti i brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz dozirnog oblika.

Pripravom čvrstih disperzija, u kojima je lurasidon-hidroklorid ugrađen u polimernu matricu poli(vinil-pirolidona) postupkom sušenja raspršivanjem, dolazi do povećanja njegove topljivosti i brzine oslobađanja djelatne tvari.

7. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18
Mrežna stranica https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html
(pristup 5. srpnja 2020.)
2. Mrežna stranica <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=36490> (pristup 5. srpnja 2020.)
3. Katdare A, Chaubal M. V., Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems. Informa Healthcare; 2006., 452
4. S. Grassin-Delye, A. Buenestado, E. Naline, C. Faisy, S. Blouquit-Laye, L.-J. Couderc, P. Devillier, Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration, *Pharmacol. therapeut.* 134 (3) (2012) 366
5. J. E. Shaw, Transdermal dosage forms, *Drug and Enzyme Targeting*, (1985) 448
6. G. A. Birrer, S. S. Murthy, J. Liu, J. Estrada, Parenteral dosage forms, *Separ. Sci. tehnol.* (2001.), 270
7. A. R. Rajabi-Siahboomi, *Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing*, Springer (2017) 1-4
8. G. Zhang, Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms, *Adv. drug. deliver rev.*, 56(3) (2004) 371–372
9. R. Varda, A. Srkalović Imširagić, Atipični antipsihotici u kliničkoj praksi, *Medicus* 17 (2) (2008) 107-108
10. K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, Drug solubility: importance and enhancement techniques, *ISRN Pharm.* (2012) 1-10
11. A. Dahan, J.M. Miller, G.L. Amidon, Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs, *AAPS J.* 11(4) (2009) 740-746
12. N.K. Sachan, A. Bhattacharya, S. Pushkar, A. Mishra, Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology, *Asian J. Pharm.* 3(2) (2009) 76-80
13. R. Swami, G. Singh, P. Bhasin, H. Dureja, In vitro dissolution profile comparison: a tool for biowaiver based on BCS, *J. Pharm. Res.* 10(2) (2011) 73-76
14. Mrežna stranica <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurasidone#section=Experimental-Properties>
(pristup 5. srpnja 2020.)
15. M. Ankit, Y. Manish, C. Dinesh, S. Birendra, Enhancement of solubility of Lurasidone HCl using solid dispersion technique, *Int. J. Res.* (2014) 632
16. M. Gibson, *Pharmaceutical preformulation and formulation: A practical guide from candidate drug selection to commercial*, CRC Press, Florida, SAD, 2001., 100
17. L. Vuković, *Otpuštanje djelatne tvari iz tableta dobivenih postupkom mokrog granuliranja*, diplomski rad (2016.), 36
18. S. Mirić, *Industrijska farmacija, Nastavni materijali*, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, 2014.
19. S. Dash, P. N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharm. – Drug Res.* 67 (2010) 217-223
20. Đ. Medarević, S. Ibrić, J. Đuriš, Z. Đurić, Primena čvrstih disperzija u farmaceutskoj tehnologiji: postupci izrade i metode karakterizacije; *Arh. farm.* 63 (2013) 475-476, 487

21. M. Dürriegl, 2011. Priprava čvrstih disperzija za kontrolirano oslobađanje lijeka metodom sušenja raspršivanjem, Doktorska disertacija, Zagreb, Republika Hrvatska, 17, 19, 26-28
22. Y. Huang, W.-G. Dai, Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs, *Acta Pharm. Sin. B* 4(1) (2014) 20
23. K. Cal, K. Sollohub, Spray drying technique. I: Hardware and process parameters, *J. Pharm. Sci.* 99(2) (2010) 575
24. S. Jain Manu, B. Lohare Ganesh, M. Bari Manoj, B. Chavan Randhir, D. Barhate Shashikant, B. Shah Chiraq, Spray drying in pharmaceutical industry: a review, *Research J. Pharma* 4(2) (2011) 74-79
25. C. Anandharamakrishnan S. Padma Ishwarya , Spray Drying Techniques for Food Ingredient Encapsulation, 2015. 1-2, 11-15
26. G. Brnadić, M. Filakovac, J. Skočibušić, I. Tomljanović, Raspadljive tablete u liječenju psihičkih poremećaja – priprava i karakterizacija (2019.) 7, 11, 15, 27
27. M. D. Tousey, The granulation process 101, *Basic technologies for tablet making, Pharmaceutical Technology Tableting and granulation* (2002) 8
28. Mrežna stranica: <https://www.fda.gov/media/70877/download> (pristup 15. srpnja 2020.)
29. European Pharmacopoeia, 5th ed, Council of Europe, Strasbourg, 2006, str. 628.
30. Mrežna stranica: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/331620-Orally-Disintegrating-Tablets-A-Dosage-Form-Designed-for-Difficult-Patient-Populations/> (pristup 8. kolovoza 2020.)
31. C. Cecchi, P. L. Canonico, Formulazioni farmaceutiche e aderenza al trattamento farmacologico in psichiatria: l'esempio della formulazione orodispersibile di olanzapina, *Riv. Psichiatr.* 47 (2012) 30-39
32. P. Nagar, K. Singh, I. Chauhan, V. Madhu, Y. Mohd, K. Azad, S. Rajat , G. Nandini, Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation, *J. Appl. Pharm. Sci.* 1 (4) (2011) 35-45
33. J.J. Hirani, D.A. Rathod, K.R. Vadalia, Orally disintegrating tablets: a review, *Tropic. J. Pharm. Res.* 8 (2) (2009) 161-172
34. Mrežna stranica: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002713/WC500164685.pdf , Latuda, EPAR- Sažetak za javnost, EMA/60300/2014 (pristup 8. kolovoza 2020.)
35. J.R. Madan, K.T. Pawar, K. Dua, Solubility enhancement studies on lurasidone hydrochloride using mixed hydrotrophy, *Int. J. Pharm. Investig.* 5(2) (2015) 114-120
36. Mrežna stranica: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurasidone#section=Top> (pristup 8. kolovoza 2020.)
37. T. Henning, Polyethylene glycols (PEGs) and the pharmaceutical industry, *Pharma Chem.* (2002) 58
38. P. Patel, K. Ahir, V. Patel, L. Manani, C. Patel, Drug- Excipient compatibility studies: First step for dosage form development, *Pharm. J.* 4(5) (2015) 14-20
39. Mrežna stranica https://hr.wikipedia.org/wiki/Rendgenska_difrakcija_praha (pristup 8. kolovoza 2020.)
40. J.S. LaFontaine, L. Kumari Prasad, C. Brough, D. A. Miller, J. W. McGinity, R. O. Williams III, Thermal processing of PVP – and HPMC – based amorphous solid dispersions, *Pharm. Sci. Tech.* (2015)

8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

- c - koncentracija djelatne tvari (ppm)
- m - masa tablete (mg)
- T - temperatura ($^{\circ}\text{C}$)
- T_{iz} - temperatura zraka na izlazu iz komore za sušenje, pri sušenju raspršivanjem ($^{\circ}\text{C}$)
- T_{ul} - temperatura zraka na ulazu u komoru za sušenje, pri sušenju raspršivanjem ($^{\circ}\text{C}$)
- t - vrijeme raspadljivosti tableta (s)
- t_{sr} – srednje vrijeme raspadljivosti tableta (s)
- V - volumen (ml)

Grčki simboli:

- λ - valna duljina zračenja (nm)

Indeksi:

- $^{\circ}$ - stupanj

Akronimi korišteni u radu:

- A - automatski, uzorci dobiveni granuliranjem disperzija i automatskim tabletiranjem
- API - Active Pharmaceutical Ingredient, djelatna tvar
- BCS - Biopharmaceutics Classification System, biofarmaceutski sustav
klasifikacije djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima
- DSC - Differential Scanning Calorimetry, diferencijalna pretražna kalorimetrija
- LRS HCl - lurasidon-hidroklorid
- ODT - Orally disintegrating tablet, raspadljiva tableta za usta
- PVP - poli(vinil-pirolidon)
- R - ručno, uzorci dobivenim ručnim miješanjem čvrstih disperzija s granulatom pomoćnih tvari i ručnim tabletiranjem
- SD - Spray dried, uzorci dobiveni sušenjem raspršivanjem