

Ujednačenost sadržaja djelatne tvari u granulama

Kopunić, Tamara

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:922048>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-20**



Repository / Repozitorij:

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



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

Tamara Kopunić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Tamara Kopunić

UJEDNAČENOST SADRŽAJA DJELATNE TVARI U GRANULAMA

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Dragana Mutavdžić Pavlović

Doc. dr. sc. Petar Kassal

Zagreb, rujan 2021.

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

SAŽETAK

UJEDNAČENOST SADRŽAJA DJELATNE TVARI U GRANULAMA

U formulaciji farmaceutskog pripravka nastoji se osigurati izvrsna ujednačenost sadržaja djelatne tvari u dozirnim jedinicama za dostavu lijeka, a time nužno i jednak sadržaj djelatne tvari u svim granulama neovisno o njihovoj veličini. U ovom istraživanju, nastoji se utvrditi sadržaj lurasidon-hidroklorida u granulama različitih veličina (veličinskih razreda/intervala).

U pripravi granula različitih veličina koristi se procesna tehnologija *in-situ* granuliranja taljenjem u fluidiziranom sloju. Sadržaj djelatne tvari u granulama različitih veličina određen je UV/Vis spektrofotometrijom.

Ovo istraživanje ukazuje na neujednačenost sadržaja djelatne tvari u granulama različitih veličina odnosno na intra- i intervarijabilnost sadržaja u granulama i time objašnjava značajno odstupanje od ciljanog sadržaja djelatne tvari u raspadljivim tabletama.

Ključne riječi:

djelatna tvar, granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju, granule različitih veličina, sadržaj djelatne tvari, ujednačenost sadržaja

ABSTRACT

DRUG CONTENT UNIFORMITY IN GRANULES

In pharmaceutical formulation there is an effort to provide an excellent drug content uniformity in dosage units for drug delivery, and therewith essentially and equal drug content in all granules irrespective of their sizes. In this research, there is an effort to determine the content of lurasidone hydrochloride in granules of different sizes (size classes/intervals).

Process technology of *in-situ* fluidized bed melt granulation is used to prepare granules of different sizes. Drug content in granules of different sizes was detected by UV/Vis spectrophotometry.

This research indicate to the non-uniformity of drug content in granules of different sizes that is to the intra- and intervariability of content in granules and therewith it explains significant deviation from targeted drug content in disintegrating tablets.

Keywords:

drug, fluidized bed melt granulation, granules of different sizes, drug content, content uniformity

Zahvaljujem mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku, na ukazanoj pomoći, uloženom vremenu, trudu te na prenesenim znanjima o praškastim sustavima i granuliranju. Hvala Vam na iznimnoj susretljivosti i razumijevanju tijekom izrade ovog rada.

Hvala asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming., na pomoći, trudu i savjetima prilikom provedbe eksperimentalnog dijela rada.

Zahvaljujem roditeljima, sestrama i prijateljima na velikoj potpori tijekom studiranja.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	2
3. OPĆI DIO.....	3
3.1. Lijek.....	3
3.2. Antipsihotici druge generacije - atipični antipsihotici	3
3.3. Podjela lijeka prema dozirnim oblicima	4
3.4. Raspadljive tablete za usta	7
3.5. Proces granuliranja	10
4. METODIKA	12
4.1. Ispitivani sustav.....	12
4.1.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka.....	12
4.1.2. Makromolekulna tvar – polimer.....	13
4.1.3. Pomoćne tvari – ekscipijenti.....	14
4.2. Kratak opis motivacijskog istraživanja.....	15
4.3. Provedba ispitivanja	18
4.3.1. Priprava granula različitih veličina	18
4.3.1.2.Podjela granula u veličinske razrede.....	19
4.3.2. Određivanje sadržaja djelatne tvari u granulama	19
5. REZULTATI I RASPRAVA	22
5.1. Osvrt na motivacijski rad.....	22
5.2. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u granulama različitih veličina.....	22
6. ZAKLJUČAK	31
7. LITERATURA	32
8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA.....	34

1. UVOD

U određenim istraživanjima, provedenima na Zavodu prošle ak. god. na temu pripreme raspadljivih dozirnih oblika s povećanom topljivosti, pokazuje se i dokazuje neujednačen i prekomjeren sadržaj djelatne tvari u tabletama. Takva neujednačenost sadržaja djelatne tvari u matrici lijeka nije poželjno niti ciljano primjensko svojstvo farmaceutskog pripravka. S druge strane u nekim sustavima dobiva se ciljani sadržaj djelatne tvari s visokom ujednačenosti u svim tabletama. Razlozi ovakvog različitog trenda daju se naslutiti, za sada su nepoznati i nastoje se otkriti ovim istraživanjem.

Pretpostavka je da je takvo neželjeno odstupanje od ciljanog sadržaja posljedica veće zastupljenosti djelatne tvari u granulama veličinskog razreda 200-500 μm (koji se koristi u pripravi tableta), odnosno da se djelatna tvar neravnomjerno raspodijeli u granulama različitih veličina. Ovim istraživanjem nastoji se potvrditi ta hipoteza te dokazati neravnomjerna raspodjela djelatne tvari u populaciji granula odnosno značajna neujednačenost sadržaja aktivne komponente u granulama različitih veličina.

U formulaciji farmaceutskog pripravka nastoji se osigurati izvrsna ujednačenost sadržaja svih komponenti u dozirnim jedinicama za dostavu lijeka, a time nužno i jednak sadržaj djelatne tvari u svim granulama neovisno o njihovoj veličini. Mnoga druga istraživanja na temu granuliranja ukazuju na problem neujednačenosti sadržaja komponenata i faza u matricama granula. stoga, veliki je izazov osigurati ujednačen sadržaj svih komponenti u svim granulama neovisno o njihovoj veličini.

U ovom istraživanju, nastoji se utvrditi sadržaj djelatne tvari u granulama različitih veličina (veličinskih razreda/intervala). U pripravi granula koristit će se procesna tehnologija *in-situ* granuliranja taljenjem u fluidiziranom sloju, djelatna i pomoćne tvari. Dobiven granulat podijelit će se u 5 manjih kolektiva granula ovisno o njihovoj veličini. U odavajanju uzorka na uske veličinske razrede koristit će se analiza sitima. U granulama različitih veličina određuje se sadržaj djelatne tvari pogodnom analitičkom tehnikom.

Ovo istraživanje, očekuje se, ukazat će na neujednačenost sadržaja djelatne tvari u granulama različitih veličina i, nadamo se, objasniti značajno odstupanje od ciljanog sadržaja djelatne tvari u raspadljivim tabletama.

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Neželjeno odstupanje od ciljane doze lijeka u raspadljivim tabletama posljedica je veće zastupljenosti djelatne tvari u granulama veličinskog razreda 200-500 μm (koji se koristi u pripravi tableta), odnosno pretpostavke da se djelatna tvar neravnomjerno raspodijeli u granulama različitih veličina.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ispitati sadržaj lurasidon-hidroklorida u granulama različitih veličina.

Dokazati neravnomjernu raspodjela djelatne tvari u populaciji granula odnosno značajnu neujednačenost sadržaja aktivne komponente u granulama različitih veličina.

3. OPĆI DIO

3.1. Lijek

Prema Zakonu o lijekovima (NN 76/2013, 90/14, 100/2018), lijek (*engl. drug product*) je svaka tvar ili kombinacija tvari prikazana sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi, odnosno 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 može biti ljudskog, životinjskog, biljnog te kemijskog podrijetla.

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 niti materijal spremnika.¹ Pomoćne tvari često imaju značajan utjecaj na proizvodnju, kvalitetu, sigurnost i djelotvornost lijeka. Također, imaju definiranu funkcionalnu ulogu u farmaceutskim dozirnima oblicima što uključuje reguliranje topljivosti i bioraspoloživosti djelatne tvari u organizmu, poboljšanje stabilnosti djelatne tvari u gotovim dozirnima oblicima, održavanje pH i osmolarnosti tekućih formulacija, održavanje željenih konformacija i poliformnih oblika te djeluju kao antioksidansi, emulgatori, nosači, veziva za tablete i sredstva za raspadanje tableta.²

3.2. Antipsihotici druge generacije - atipični antipsihotici

Otkrićem antipsihotičkih svojstava klorpromazina u shizofrenih bolesnika, 1952. godine, započelo je suvremeno liječenje psihotičnih poremećaja. Rani antipsihotici, koji se sada nazivaju antipsihotici prve generacije (FGA), poput klorpromazina, haloperidola ili flufenazina, smatrani su klasom neuroleptičkih lijekova kod kojih su ekstrapiramidne nuspojave (EPS) sastavni dio terapijskih učinaka. Ekstrapiramidni simptomi uključuju parkinsonizam, distoniju, akatiziju te tardivnu diskineziju (TD), koja može postati ireverzibilna. Ove nuspojave su svojim učinkom negativno utjecale na suradljivost bolesnika, što je dovodilo do čestih prekida terapije s konsekutivnim pogoršanjem psihoze te ponovnom potrebom hospitalizacije.

1960-ih godina sintetiziran je klopazin, koji je imao dobro antipsihotičko djelovanje te nije izazivao ekstrapiramidne nuspojave. Upravo iz tih razloga klopazin je nazvan atipičnim i postao prototipom druge generacije antipsihotika (SGA). Daljnji razvoj antipsihotika bio je usmjeren na traženje lijekova koji imaju iste povoljne kinetičke učinke kao klopazin, ali bez rizika od agranulocitoze do koje može doći uslijed terapije klopazinom.³

U drugoj polovici 1990-ih godina počela je široka primjena atipičnih antipsihotika koji su vrlo učinkoviti u uklanjanju pozitivnih simptoma shizofrenije kao što su sumanutosti i halucinacije te negativnih simptoma poput osjećajne zaravnjenosti, alogije, anhedonije i avolucije. Atipične antipsihotike karakterizira mnogo manje ekstrapiramidnih nuspojava te se smatra da su oni djelotvorniji prema negativnim simptomima shizofrenije od tipičnih antipsihotika.

Također, neki atipični antipsihotici se propisuju i u liječenju bipolarnog poremećaja raspoloženja, akutne manije i psihotične agitiranosti.⁴

Atipični antipsihotik korišten u ovom istraživanju je lurasidon-hidroklorid (detaljnije opisan u poglavlju 4.1.1.).

3.3. Podjela lijeka prema dozirnim oblicima

Ovisno o načinu dostave lijeka u organizam razlikuju se sljedeći dozirni oblici lijeka:

1. Oralni dozirni oblici (engl. *oral dosage forms*) su čvrsti dozirni oblici kod kojih primjena lijeka započinje u ustima nakon čega prolazi kroz gastrointestinalni trakt organizma (enteralna primjena). Njihova konzumacija i u današnje vrijeme predstavlja „zlatni standard“ za primjenu lijeka usprkos novim pravcima u razvoju kompleksnih terapijskih sredstava.⁵ Oralni način primjene lijeka je najmanje invazivan postupak primjene, pacijent ga može razumjeti i sam provesti. Također, čvrsti oralni oblici koriste jeftiniju tehnologiju, kompaktni su, najstabilniji su oblici lijekova te im se izgled može mijenjati u svrhu stvaranja prepoznatljivosti brenda što je velika prednost za proizvođača.⁶ Djelatna tvar (API), kao i pomoćne tvari u čvrstim oralnim oblicima doziranja mogu biti u različitim kristalnim modifikacijama ili amorfnim.⁷



Slika 3.1. Oralni dozirni oblici

Oralni dozirni oblici dijele se na monojedinične (engl. *single-unit dosage forms*) - tablete i kapsule te višejedinične dozirne oblike (engl. *multiparticulate dosage forms*) za oralnu primjenu - granule, pelete, steroidi i mini tablete. Višejedinični dozirni oblici pokazuju pouzdaniji profil otapanja od monojediničnih dozirnih oblika, što znači bolju bioraspoloživost.⁸

2. Parenteralni dozirni oblici (parenteral dosage forms) su sterilni lijekovi u obliku suspenzije, otopine, emulzije ili rekonstituiranog liofiliziranog praha. Pogodni su za primjenu injekcijom. Tipični načini primjene parenteralnih dozirnih oblika uključuju potkožno, intravenozno i intramuskularno davanje. Također, ovi lijekovi se mogu davati intratekalnim, intracisternalnim, intraarterijskim, intraspinalnim, intraepiduralnim i intradermalnim putem kako bi se postigli lokalni ili sistemski učinci.⁹



Slika 3.2. Parenteralni dozirni oblici

3. Dozirni oblici za inhalaciju (engl. *inhalation dosage forms*) namjenjeni su isporuci lijekova u pluća. Naime, ovi dozirni oblici se primjenjuju kroz nos ili usta te prodiru u respiratorni sustav. Dozirni oblici za inhalaciju prilično su česti i dobro prihvaćeni u liječenju lokalnih nazalnih i plućnih bolesti kao što su alergijski rinitis i astma. Lijekovi koji se primjenjuju inhalacijom uključuju adrenokortikoidne steroide (beklometazon), bronhodilatatore (izoproterenol, metaproterenol, albuterol) i antialergijske lijekove (kromolin).¹⁰



Slika 3.3. Dozirni oblici za inhalaciju

4. Oftalmološki dozirni oblici (engl. *ophthalmic dosage forms*), kao što kapi za oči, masti, in situ gelovi, kreme i oftalmološki oblici lijekova s bioadhezivnim svojstvima, primjenjuju se pri liječenju očnih bolesti. Ove dozirne oblike karakterizira niska bioraspoloživost djelatne tvari iz lijeka nakon aplikacije na očnoj jabučici zbog komplicirane anatomije oka, male upijajuće površine i niske prozirnosti rožnice.¹¹



Slika 3.4. Oftalmološki dozirni oblici

5. Nazalni dozirni oblici (engl. *nasal dosage forms*) primjenjuju se kroz nos. Tradicionalno se koriste za lokalnu primjenu lijekova, često za liječenje simptoma prehlade i gripe. Osim uobičajenih oblika doziranja kao što su gelovi, masti, kapi za nos te vodeni nazalni proizvodi, koriste se i sprejevi. Kod sprejeva se djelatna tvar, ovisno o topljivosti, može formulirati kao otopina, suspenzija ili u obliku pudera za nos.¹²



Slika 3.5. Nazalni dozirni oblici

6. Transdermalne dozirne oblike (engl. *transdermal dosage forms*) karakterizira aplikacija lijeka kroz kožu. Ovi oblici doziranja pružaju sigurnije i prikladnije metode parenteralne terapije od na primjer intravenoznih infuzija. Također prednost transdermalnih dozirnih oblika je izbjegavanje varijabli gastrointestinalnog trakta (kiselost, pokretljivost, enzimska aktivnost, unos hrane i tranzitno vrijeme) koje često čine apsorpciju iz crijeva nepredvidivom. Lijekovi koji se primjenjuju transdermalnim putem su razne masti, kreme, gelovi, ulja itd.¹³



Slika 3.6. Transdermalni dozirni oblici

3.4. Raspadljive tablete za usta

Europska farmakopeja (engl. *European Pharmacopoeia, Ph. Eur.*) definira raspadljive tablete za usta (engl. *Orally disintegrating tablets, ODTs*) kao: „neobložene tablete koje se stavljaju u usta gdje brzo, prije gutanja, dispergiraju” te kao: „tablete koje bi se trebale razgraditi unutar tri minute.” Prema Američkoj Agenciji za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration, FDA*) raspadljiva tableta je: „čvrsti dozirni oblik koji sadrži djelatnu tvar i raspada se u vremenu od svega nekoliko sekundi nakon stavljanja u usta.”¹⁴

Prvi oblici raspadljivih tableta za usta koji su dobili odobrenje američke Uprave za hranu i lijekove (FDA) bili su Zydys ODT formacija Claritina (loratadin) u prosincu 1996. godine, Zydys ODT formacija Klonopina (klonazepam) u prosincu 1997. godine te Zydys ODT formacija Maxalta (rizatriptan) u lipnju 1998. godine.¹⁵

Djelatna tvar koja se oslobađa iz raspadljive tablete za usta može djelovati lokalno, dakle u usnoj šupljini ili se može, nakon gutanja, apsorbirati izravno kroz mukoznu sluznicu odnosno intestinalnu barijeru. Raspadljive tablete za usta smatraju se boljim terapijskim rješenjem, pri liječenju mnogih skupina bolesnika, od tradicionalnih čvrstih dozirnih oblika za oralnu primjenu lijeka (konvencionalne tablete ili kapsule). Najprikladnije su za lijekove čije djelovanje nastupa brzo, kao što su analgetici, lijekovi za alergiju i dijareju.¹⁴

Mnogi pacijenti imaju poteškoće s upotrebom konvencionalnih tableta i kapsula.

Problem gutanja tablete izraženiji je kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od pet godina. Također, poteškoće se mogu javiti i kod pacijenata koji pate od disfagije, fagofobije, pnigofobije, pacijenata koji su pretrpjeli srčani ili moždani udar, imaju Parkinsonovu bolest ili pak multiplu sklerozu te kod psihijatrijskih pacijenata.¹⁶

Nepridržavanje propisane terapije, osobito kod psihijatrijskih pacijenata, povezano je s neuspješnim liječenjem i drugim negativnim ishodima. Naime, psihijatrijski pacijenti često nisu svjesni da su bolesni, pa smatraju da nemaju ni potrebu uzimati lijekove.

Potrebno je za svakog pojedinog bolesnika izabrati za njega najbolji lijek te odgovarajući način primjene, koji će biti učinkovit, ali i najlakše ostvariv.¹⁷ Raspadljive tablete za usta su, zbog svoje jednostavne primjene, alternativa za taj problem. To je osobito važno kod bolesti poput shizofrenije i bipolarnog poremećaja, koje mogu biti kronične i zahtijevaju dugotrajno liječenje.¹⁸

Prednosti ovog dozirnog oblika su lako rukovanje, lako gutanje, povećana bioraspoloživost i brža apsorpcija lijeka, dobra kemijska stabilnost, oralno raspadanje, dobar osjećaj u ustima, brzo otapanje bez potrebe za dodatnom količinom vode te učinkovito prikrivanje okusa.¹⁴

Nedostaci raspadljivih tableta za usta su pak nedostatak mehaničke čvrstoće, potreba za posebnim pakiranjima za zadržavanje stabilnosti te potreba za čuvanjem na suhome zbog higroskopne prirode.¹⁹

Izazovi u formuliranju ovih dozirnih oblika su:

- postizanje dovoljne mehaničke čvrstoće
- odabir polimera i njihove koncentracije za oblaganje čestica lijeka
- postizanje brzog raspadanja tablete u ustima bez ostavljanja ostataka nakon gutanja
- maskiranje neugodnog okusa lijeka i omogućavanje boljeg okusa u ustima¹⁴

Idealna raspadljiva tableta za usta ne bi trebala zahtijevati vodu za oralnu primjenu, ali bi se trebala raspadati i otapati u usnoj šupljini u roku tri minute. Također, trebala bi biti: dovoljno čvrsta da izdrži krutost proizvodnog procesa te rukovanje nakon proizvodnje, ugodnog okusa, otporna na okolišne uvjete (temperatura, vlažnost) te pogodna i prilagodljiva postojećim strojevima za preradu i pakiranje.²⁰

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

- brzi ulazak vode u matricu tableta te posljedično brzo raspadanje i trenutačno otapanje tablete
- sjedinjenje odgovarajućeg sredstva za raspadanje i visoko vodotopivih pomoćnih tvari pri formulaciji tablete
- kapilarnost, kemijska reakciju, znatno bubrenje - mehanizme kojima se tableta razgrađuje na manje čestice ²¹

Farmakološki aktivna tvar i pomoćne tvari su važni sastojci koji se koriste u formulaciji raspadljivih tableta za usta te omogućavaju brzo raspadanje lijeka, što rezultira bržim otapanjem. Najčešće prisutne pomoćne tvari u ovim dozirnim oblicima su sredstvo za raspadanje (*engl. disintegrant*), zaslađivač (*engl. sweeteners*), lubrikant (*engl. lubricant*) i sredstvo za okus (*engl. flavoring agents*).²²

Neki od načina pripreve raspadljivih tableta za usta su kalupljenje (*moulding*), sušenje raspršivanjem, liofilizacija, izravna kompresija, fazni prijelazi te granuliranje s taljenjem.²³

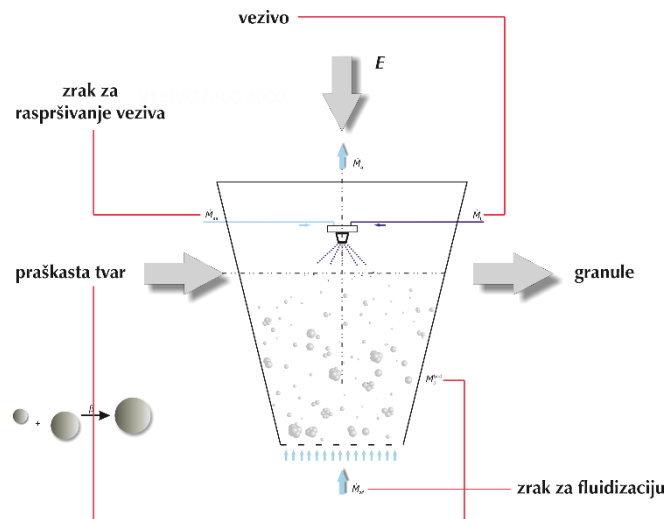
U tablici 3.1. navedeno je nekoliko danas komercijalno dostupnih raspadljivih tableta za usta.

Tablica 3.1. Primjeri komercijalno dostupnih raspadljivih tableta za usta¹⁹

Ime proizvoda	Djelatna tvar	Proizvođač	Indikacija
<i>FazaClo</i> [®]	Clozapine	AzurPharma	Antispihotik
<i>Zofran ODT</i> [®]	Ondansetron	GSK	Antiemetik
<i>Pepcid ODT</i> [®]	Famotidine	Famotidine Merck	antiulkusni lijek
<i>Febrectol</i> [®]	Paracetamol	Prographarm Chareauneuf	analgetik, antipiretik
<i>Olanex instab</i> [®]	Olanzapine	Ranbaxy	Antipsihotik
<i>Allegra ODT</i> [®]	Feksofenadin	Sanofi Aventis	Alergije
<i>Imodium Lingual</i> [®]	Imodium	Janssen	Antidijaroik
<i>Feldene Melt</i> [®]	Piroksikam	Pfizer	protuupalni lijek
<i>Claritine Reditabs</i> [®]	Loratadin	Schering plough Corp.	Alergije
<i>Nurofen Flash Tab</i> [®]	Ibuprofen	Ethylpharm	protuupalni lijek
<i>Zotacet MD</i> [®]	Cetirizine HCl	Zota Pharma	antihistaminik
<i>Abilify Discmelt</i> [®]	Aripiprazole	Otsuka America/ Bristol- Myers Squibb	Antipsihotik

3.5. Proces granuliranja

Granuliranje je kompleksan proces povećanja čestica odnosno fizičkog pretvaranja praškastih tvari u aglomerate (granule), koji se odvija, sukladno metodologiji kemijskog inženjerstva, u procesnom prostoru (slika 3.7.). Ulazni procesni tok čine praškasta tvar koja se nastoji okrupnjati i vezivo koje će osigurati nužna kapljevita premoštenja između sudarajućim česticama. Izlazni procesni tok čini kolektiv jedinki željenih svojstava (granulat) i neokrupnjeni materijal.²⁴



Slika 3.7. Shematski prikaz procesne tehnologije granuliranja: procesni prostor s pripadajućim procesnim tokovima

Istraživanja fenomena granuliranja započinja sredinom 20. stoljeća, a začetnicima granuliranja smatraju se Newitt i Conway-Jones te Capes i Danckwerts. Procesna tehnologija granuliranja, započela je razvoj okrupnjavanjem pijeska u bubnjastom granulatoru.

Granuliranjem se mogu kontrolirati i poboljšati mnoga svojstva partikulskog sustava kao što su propusnost, poroznost, tecivost, tvrdoća, nasipna gustoća, topljivost, trošivost, mogućnost kompaktiranja, pogodnost pri rukovanju, ujednačenost sadržaja itd. Shodno tome, granuliranje se primjenjuje u mnogim proizvodnim procesima metalurgije, keramike, prehrambene i farmaceutske industrije, industrije detergenata, katalizatora i agrikulturnih suplemenata.

Granule nastaju, unutar adekvatne procesne geometrije, uslijed intenzivnog miješanja praškaste tvari u izrazito dinamičnom i stohastičkom okruženju. Takvo okruženje rezultira velikom učestalošću brojnih nasumičnih sudara čestica, adhezijom kapljica veziva i čestica, penetracijom veziva u pore čvrstoga, stvaranjem kapljevutih premoštenja veziva među česticama i drugim događajima koji mehanistički osiguravaju rast čestica.

S obzirom na vrstu i način dodavanja veziva razlikujemo sljedeće procesne tehnologije: suho granuliranje, mokro granuliranje i granuliranje taljenjem.²⁵ Suho granuliranje karakteriziraju vrlo sitne jedinice (fini prašak) kod kojih nije potreban dodatak vezivnog sredstva, zbog izrazite kohezivnosti finih prašaka.²⁶ Prianjanje praha je potaknuto elektrostatičkim djelovanjem odnosno van der Waalsovima silama.²⁴ Međusobni sudari jedinica rezultiraju nastankom čvrstih premoštenja te zatim nastankom granula. Nadalje, ukoliko je potrebno međučestična djelovanja dodatno potaknuti dodatkom kapljevite vezivne tvari, što je često slučaj, dolazi do stvaranja, najčešće pokretnih, kapljeviti premoštenja.²⁶ U tome slučaju je riječ o procesnoj tehnologiji mokrog granuliranja kod koje se tekuće vezivo distribuira u obliku pjene ili kapljice raspršivača na sloju praha koji se stohastički kreće u mikseru. Obično se granule nakon toga suše kako bi otapalo isparilo.²⁴ U farmaceutskoj industriji većina se proizvoda proizvodi koristeći postupak mokre granulacije.²⁶ Granuliranje taljenjem uključuje primjenu rastaljene vezivne tvari (taljene na relativno niskoj temperaturi), koja rezultira nastankom kapljeviti premoštenja među česticama. Takva lako topljiva veziva mogu se dodati u praškasti sloj kao krutina koja će se tijekom procesa otopiti u istom kontrolnom volumenu (*In-situ* granuliranje taljenjem) ili kao kapljice raspršenog rastaljenog veziva, rastopljene izvan kontrolnog volumena (granuliranje taljenjem s raspršivanjem). Posljednjih nekoliko godina, povećao se interes za granulaciju taljenjem zbog brojnih prednosti ove tehnike u odnosu na tradicionalnu mokru granulaciju.²⁴ U ovom radu prilikom pripreme dozirnog oblika koristila se procesna tehnologija *In-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju.

Ovisno o principu miješanja postoje: granuliranje prevrtanjem, smično granuliranje i granuliranje u fluidiziranom sloju. Granuliranje prevrtanjem odvija se u disku, bubnju ili konusu, na način da se čvrstim tvarima koje se prevrću dodaju veziva, što rezultira pogodnim uvjetima za rast granula. Kod smičnog granuliranja, vrtnjom rotirajućeg radnog elementa (miješala) unutar fiksne posude, ostvaruje se željeno nasumično kretanje praškaste tvari. U granulatorima s fluidiziranim slojem upotrebljava se fluidizacija sloja čvrstoga kako bi se ostvarilo željeno stohastičko kretanje tvari.²⁵

Granuliranje je neizostavan i jedinstven procesni korak u proizvodnji dobrih tableta. Matricu tablete čine djelatna tvar i pomoćne tvari. Djelatna tvar je nositelj farmakološke aktivnosti tablete dok su pomoćne tvari neaktivne, ali čine glavninu mase tablete te doprinose kvaliteti tablete i lakšem tabletiranju. Tableta s dobrim karakteristikama nije napravljena na preši za tablete, nego je izrađena u procesu granuliranja. Kako bi se osiguralo da svaka tableta sadrži ispravnu količinu djelatne tvari, potrebno je dobro promiješati aktivnu tvar s nekim ili većinom drugih sastojaka te zatim granulirati smjesu. Spajanje čestica unutar danog procesa

granuliranja poboljšava karakteristike protoka i kompresije, smanjuje segregaciju, poboljšava ujednačenost sadržaja i uklanja prekomjerne količine finih čestica.²⁷

4. METODIKA

4.1. Ispitivani sustav

Ulazni procesni tok materijala u procesu granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem čine zrak, sredstvo za fluidizaciju, sušni medij te razmatrani disperzni sustav. Disperzni sustav čine dvije disperzne faze (praškasti sustav koji se nastoji okrupniti i djelatna tvar koja se nastoji ugraditi u granule) te kontinuirana faza, odnosno vezivno sredstvo.

Kod primijenjene tehnologije granuliranja, izlazni procesni tok sačinjava kolektiv jedinki (granulat) u čijoj populaciji su prisutne neokrupnjene jedinke (inicijalni praškasti sustav) te u najvećoj mjeri granule. Nastala granula je kompleksna matrica čvrste tvari (djelatne i pomoćne tvari), kapljevite faze (veziva) te plinske faze (zadržani zrak).²⁸

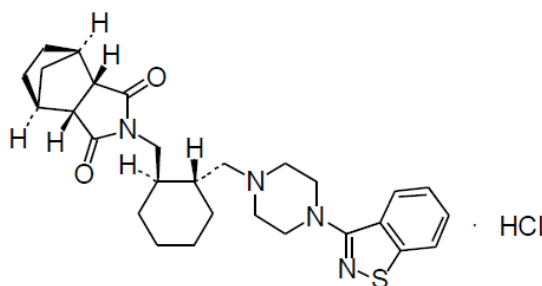
U ovom istraživanju korištene su sljedeće komponente za pripremu granulata: lurasidon hidroklorid (djelatna tvar), manitol (punilo), mikrokristalna celuloza (punilo), polietilen glikol (vezivo), poli(vinil-pirolidon) (vezivo) te natrijeva kroskarmeloza (sredstvo za raspadanje).

4.1.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka

Lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) je atipični antipsihotik novije generacije koji se koristi u liječenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja s maničnim ili depresivnim epizodama. Danas je na tržištu dostupan u dozirnom obliku konvencionalnih tableta Latuda® (*Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd*).²⁹

U listopadu 2010. godine LRS HCl je odobren za liječenje shizofrenije kod odraslih, a skoro tri godine kasnije, u srpnju 2012. godine, FDA je odobrila ovaj antipsihotik za liječenje bipolarnog poremećaja.³⁰

Molekulska formula lurasidon-hidroklorida je $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$, a njegov strukturni prikaz dan je na slici 4.1.³¹



Slika 4.1. Strukturna formula lurasidon-hidroklorida

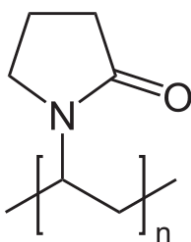
Glavne karakteristike LRS HCl-a navedene su u tablici 4.1. Budući da ovaj antipsihotik pripada drugoj skupini BCS klasifikacije, karakterizira ga visoka propusnost kroz crijevnu membranu, loša topljivost te niska i promjenjiva bioraspoloživost. S obzirom na sve navedeno, primjena ove djelatne tvari u liječenju poremećaja, u slučaju kada je potrebno osigurati brzo farmakoterapijsko djelovanje (poput napadaja shizofrenije i manije), znatno je otežana.²⁹

Tablica 4.1. Svojstva lurasidon-hidroklorida³¹

Svojstvo	Opis
Izgled	bijeli do prljavobijeli prašak
Točka taljenja	198-205 °C
BCS klasifikacija	Skupina II
Permeabilnost (log <i>P</i>)	4,89
Topljivost u vodi	$5,32 \times 10^{-2}$ mg ml ⁻¹
Biološka raspoloživost	9-19 %
Stabilnost	stabilan pri preporučenim uvjetima skladištenja (4 °C)

4.1.2. Makromolekulna tvar – polimer

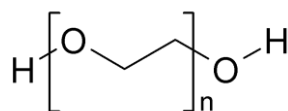
Poli(vinil-pirolidon) je amorfni polimer bijele do blijedožute boje, bez mirisa koji je topljiv u vodi. Sastavljen je od monomera N-vinilpirolidona te postojan u obliku praha. Karakterizira ga velika higroskopsnost zbog čega ga je potrebno skladištiti u zrakonepropusnim uvjetima. Pogodan je za korištenje kao premaz jer u otopini posjeduje izvrsna svojstva kvašenja te lako formira filmove. U farmaceutskoj industriji koristi se kao sredstvo za vezanje i oblaganje tableta, stabilizator emulzije, sredstvo za suspendiranje i fiksiranje. Temperatura staklastog prijelaza (T_g) PVP-a je u rasponu od 165 °C do 175 °C. U ovom radu korišten je poli(vinil-pirolidon) PVP K30 srednje molekulske mase 50 kDa. Strukturna formula PVP-a prikazana na slici 4.2.³²



Slika 4.2. Strukturna formula poli(vinil-pirolidona)

Poli(etilen-glikol) (PEG) je kruti, hidrofilni polieterski spoj koji je dostupan u različitim strukturama kao što su razgranate, zvjezdaste te makromolekule. Topljiv je u vodi, etanolu, acetonitrilu, benzenu i diklormetanu, dok je netopiv u dietil eteru i heksanu.³¹ Primjenjuje se u medicini, farmaceutskoj, drvnoj, tekstilnoj i keramičkoj industriji. U farmaceutskoj industriji se najčešće primjenjuje kao vezivo te osigurava povezivanje finih čestica lijeka i sredstava za dopunjavanje u veće aglomerate (granule). Isto tako, PEG povećava mogućnost kohezije čestica i poboljšava osobine protjecanja i kompresibilnosti.²⁸

Neimunogena, biokompatibilna i fleksibilna priroda PEG-a čini ga prikladnim sintetičkim zavojnim materijalom za zacjeljivanje rana, koji se vrlo često koristi za liječenje dijabetičkih rana, poticanjem rasta stanica kože i taloženjem kolagena.³¹ U ovom radu kao vezivno sredstvo tijekom granuliranja korišten je poli(etilen-glikol) 4 kDa (veličina čestica 90-125 μm). Strukturna formula PEG-a prikazana je na slici 4.3.



Slika 4.3. Strukturna formula poli(etilen-glikola)

4.1.3. Pomoćne tvari – ekscipijenti

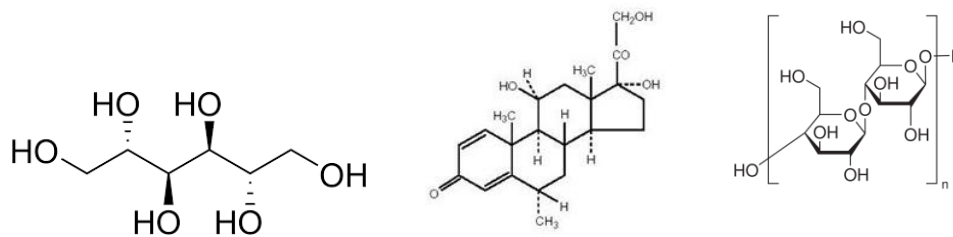
Kao pomoćne tvari za pripravu granula korišteni su manitol, natrijeva kroskarmeloza i mikrokristalna celuloza.

Manitol je nehigroskopni, bijeli ili bezbojni kristalni prah. Šećerni je alkohol te se koristi kao prirodno sredstvo za zaslađivanje, punilo u pripravcima te sredstvo protiv zgrudnjavanja. Ne povisuje razinu glukoze u krvi te je gotovo duplo manje slatkoće od saharoze. Primjenjuje se u prehrambenoj i farmaceutskoj industriji.

Natrijeva kroskarmeloza je prašak bijele do prljavo bijele boje. Olakšava dezintegraciju tableta u dodiru s vodom, pa je stoga korištena je kao sredstvo za raspadanje. Higroskopna je i netopljiva u vodi. Također, u dodiru s vodom brzo nabubri i to 4-8 puta u odnosu na početni

volumen, što pospješuje raspadanje tablete i ubrzano oslobađanje lijeka.

Mikrokristalna celuloza je polisaharid načinjen od molekula glukoze koje povezuje glikozidna veza. Dobiva se iz pulpe drveta, a primjenjuje se kao emulgator, punilo te tvar koja sprječava zgrudnjavanje. Ova pomoćna tvar je nekohezivan prašak te prema Geldartovoj klasifikaciji prašaka pripada skupini B. Time je mikrokristalnu celulozu moguće dovesti u stanje stohastičke uzmiješanosti njezinom fluidizacijom što je temeljni uvjet održivosti mehanizama rasta u ukupnom procesu granuliranja.²²



Slika 4.4. Strukture formule manitola (lijevo), natrijeve kroskarmeloze (sredina) i mikrokristalne celuloze (desno)

4.2. Kratak opis motivacijskog istraživanja

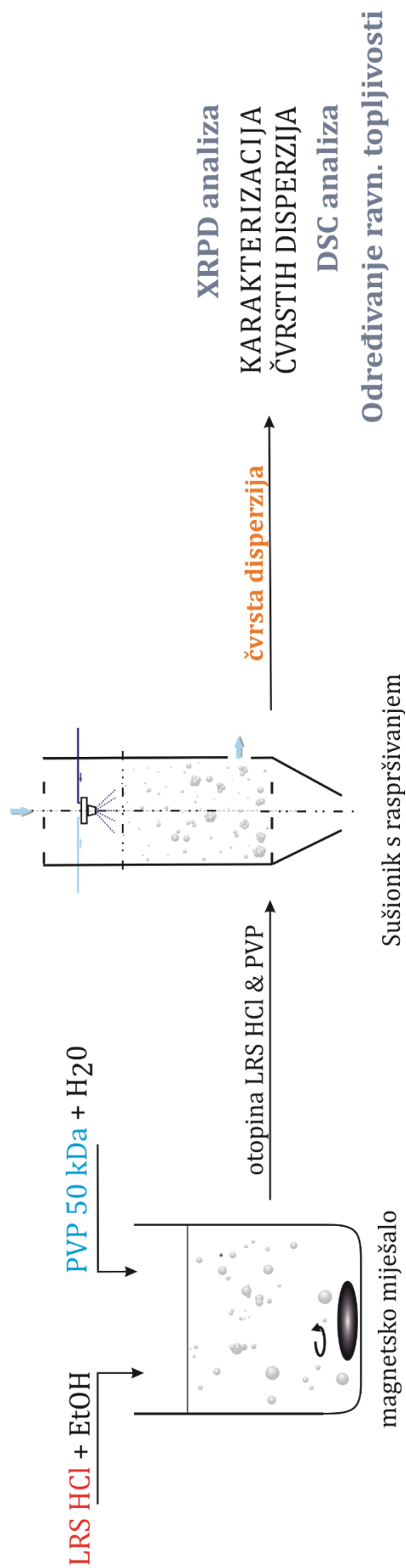
U istraživanju koje je provedeno prošle akademske godine na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo u okviru diplomskog rada studentice Josipe Skočibušić, na temu pripreme raspadljivih dozirnih oblika s povećanom topljivosti djelatne tvari, dokazan je neujednačen sadržaj djelatne tvari u tabletama.

Prva faza navedenog istraživanja podrazumijevala je pripravu i karakterizaciju čvrstih disperzija. U drugoj fazi istraživanja pripravljene su i karakterizirane raspadljive tablete za usta kao konačan dozirni oblik LRS HCl-a. Metodologija istraživanja za obje faze prikazuje se slikama 4.5. i 4.6.³³

Prilikom pripreme otopine, LRS HCl je otopljen u određenom volumenu etanola, dok je PVP u određenom volumenu vode te su otopine potom pomiješane. Sušenje pripravljene pojne smjese, provedeno je na laboratorijskom sušioniku s raspršivanjem te su dobivene čvrste disperzije.

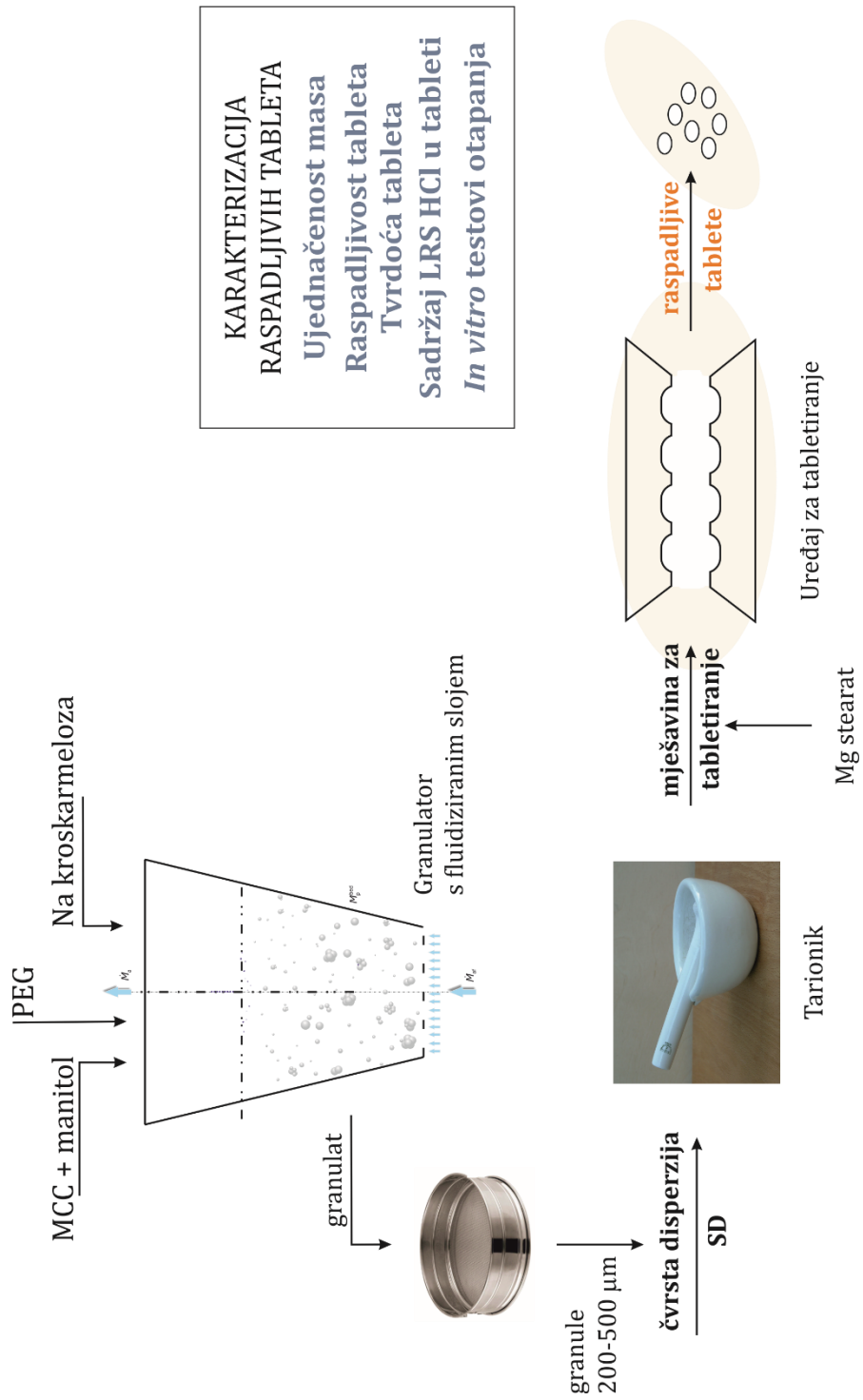
Granulat pomoćnih tvari pripravljen je korištenjem granulatora s fluidiziranim slojem te su pomoću sita izdvojene čestice veličinskog razreda 200-500 mm. Zatim su pripravljene mješavine za tabletiranje u kojima su čvrste disperzije homogenizirane s granulatom pomoćnih tvari u tarioniku te mješavine u kojima su čvrste disperzije homogenizirane s pomoćnim tvarima tijekom samog procesa granuliranja. Procesnom tehnologijom tabletiranja dobiveni su potrebni raspadljivi dozirni oblici. Prilikom karakterizacije navedenih dozirnih oblika pomoću UV/Vis spektrofotometra utvrđena je neujednačenost sadržaja djelatne tvari.

TEHNOLOGIJA ZA PRIPRAVU
ČVRSTIH DISPERZIJA



Određivanje rav. topljivosti

Slika 4.5. Shematski prikaz prve faze istraživanja



KARAKTERIZACIJA
 RASPADLJIVIH TABLETA
 Ujednačenost masa
 Raspadljivost tableta
 Tvrdoća tableta
 Sadržaj LRS HCl u tableti
 In vitro testovi otapanja

Slika 4.6. Shematski prikaz druge faze istraživanja

4.3. Provedba ispitivanja

4.3.1. Priprava granula različitih veličina

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

Procesna tehnologija *in-situ* granuliranja taljenjem u fluidiziranom sloju provedena je u procesnoj jedinici laboratorijskog mjerila, granulatoru s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, Savezna Republika Njemačka) prikazanom na slici 4.7. Procesni prostor je čelične konstrukcije konusnog oblika s prozorom izrađenim od polimernog materijala koji omogućava vizualno praćenje fluidizacije odnosno procesa granuliranja. U gornjem dijelu konusa nalazi se filtar, koji onemogućava odlazak disperzne faze van procesnog prostora. Raspodjelna rešetka koja zadržava sloj čvrstog i omogućuje ulaz komprimiranog zraka iz kompresora, nalazi se u donjem dijelu konusa.



Slika 4.7. Granulator s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, Njemačka)

U granulatoru s fluidiziranim slojem pripravljene su granule različitih veličina. Mase pojedinih komponenti granulata navedene su u tablici 4.2.

Tablica 4.2. Mase komponenti za pripremu granulata

Komponenta	Masa [g]	Uloga tvari
Lurasidon-hidroklorid	20	djelatna tvar
Poli(vinil-pirolidon)	20	vezivo
Poli(etilen-glikol), 4 kDa	8	vezivo
Manitol	115,2	punilo
Mikrokristalna celuloza	28,8	punilo
Natrijeva kroskarmeloza	8	sredstvo za raspadanje

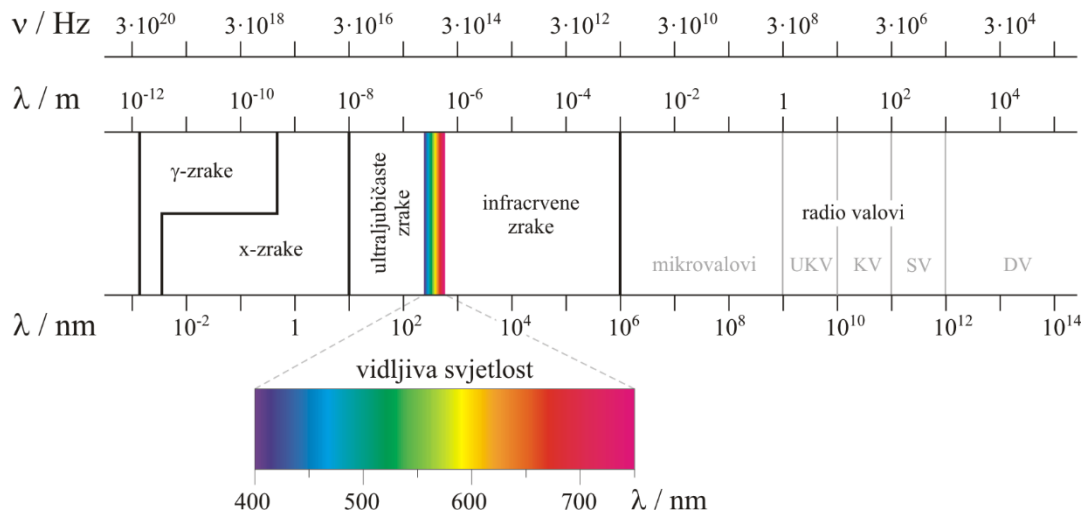
4.3.1.2. Podjela granula u veličinske razrede

Prilikom određivanja granulometrijskog sastava korištena je analiza sitima. Korištena su okrugla metalna sita promjera očica: 710, 500, 355, 200 i 90 μm . Dobiveni granulat je sitima podijeljen na frakcije u 5 veličinskih razreda raspona veličina čestica: 0-90 μm , 90-200 μm , 200-355 μm , 355-500 μm , 500-710 μm . Granulat je prvo prosijan kroz sito promjera očice 710 μm konstantnim protresanjem. Granule promjera većeg od 710 μm su se zadržale na situ, dok su granule manjeg promjera prošle kroz očice sita. Kolektiv jedinki koji je prošao kroz očice sita promjera 710 μm , je isipan na sito promjera 500 μm te potom prosijan. Ovaj postupak je zatim ponovljen i sa sitima promjera očica 355, 200 i 90 μm .

4.3.2. Određivanje sadržaja djelatne tvari u granulama

Sadržaj djelatne tvari određen je primjenom UV-Vis spektrofotometrijske metode korištenjem metanola analitičke čistoće kao otapala. Provedeno je osam mjerenja svake veličinske frakcije pri maksimumu apsorpcije LRS HCl, $\lambda \approx 230,00 \text{ nm}$.

Spektrofotometrija predstavlja studij interakcije materije i svjetla odnosno elektromagnetskog zračenja. Kod ultraljubičaste/vidljive spektrofotometrije, radi se o energijama koje pobuđuju molekulu iz osnovnog u pobuđeno stanje, odnosno koje izazivaju elektronske prijelaze. Područja mjerenja UV/Vis spektrofotometara su obično od 200 do 380 nm za ultraljubičasti (UV) i od 380 do 780 nm za vidljivi (Vis) dio spektra.



Slika 4.8. Spektar elektromagnetskog zračenja

Pri prolazu elektromagnetskog zračenja kroz otopinu ispitivane molekule dio se apsorbira od strane molekule, dok spektrofotometar mjeri neapsorbirano ili propušteno zračenje.³⁴

Količina apsorbiranog zračenja izražava se na više načina. Mjera količine neapsorbiranog zračenja je transmitancija koja se većinom izražava u postocima. Transmitancija je omjer intenziteta transmitiranog svjetla (P) i intenziteta upadnog svjetla (P_0).

$$T = \frac{P}{P_0}$$

Povećanjem broja molekula koje apsorbiraju zračenje povećava se apsorpcija. Beer-Lambertov zakon povezuje apsorbanciju (A) i koncentraciju (c) preko molarnog apsorpcijskog koeficijenta (ε) i duljine optičkog puta (d).

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot d$$

Molarni apsorpcijski koeficijent je konstanta koja je svojstvena svakoj molekularnoj vrsti te ovisna o valnoj duljini svjetlosti.³⁵

Prilikom određivanja sadržaja djelatne tvari pripravljeno po 8 uzoraka za svaku veličinsku frakciju; 0 – 90 μm, 90 – 200 μm, 200 – 355 μm, 355 – 500 μm, 500 – 710 μm. U 8 odmjernih tikvica volumena 50 ml, odvagano je 20 miligrama granulata određene veličinske frakcije, te su do oznake nadopunjene metanolom. Pripremljeni uzorci stavljeni su u ultrazvučnu kupelj kako bi se osiguralo potpuno otapanje čestica djelatne tvari.

Nakon sat vremena, uzorci su filtrirani pomoću PTFE membranskih filtera promjera pora 0,45

μm . Zatim je pomoću spektrofotometra UV-1280 (slika 4.9.) određen sadržaj djelatne tvari primjenom UV/Vis spektrofotometrijske metode za svaki pojedini uzorak. Mjerenja svih uzoraka obavljena su u triplikatima.



Slika 4.9. Spektrofotometar UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

Iz pripremljene standardne otopina LRS HCl, razrjeđivanjem su pripravljene radne standardne otopine koncentracija 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 i 50 ppm djelatne tvari, koje su korištene za izradu baždarnog dijagrama na osnovu kojeg je određena koncentracija djelatne tvari u pripremljenim uzorcima (tablica 4.3.).

Tablica 4.3. Prikaz priprave radnih standardnih otopina za dobivanje baždarnog dijagrama

Slijepa proba	MeOH	c (LRS HCl), ppm
1.	0,5 ml STD + 9,5 ml MeOH	5
2.	1,0 ml STD + 9,0 ml MeOH	10
3.	1,5 ml STD + 8,5 ml MeOH	15
4.	2,0 ml STD + 8,0 ml MeOH	20
5	2,5 ml STD + 7,5 ml MeOH	25
6.	3,0 ml STD + 7,0 ml MeOH	30
7.	4,0 ml STD + 6,0 ml MeOH	40
8.	5,0 ml STD + 5 ml MeOH	50

5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Osvrt na motivacijski rad

U istraživanju³³ provedenom prošle akademske godine na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo opisanom u poglavlju 4.2. uočen je neujednačen sadržaj djelatne tvari u tabletama. Naime tablete SD 50 A i SD 75 A su imale najbolju ujednačenost sadržaja djelatne tvari, ali i puno veći sadržaj LRS HCl od ciljanog. Stoga nisu odgovarale zahtjevima Američke farmakopeje koja propisuje maksimalno odstupanje sadržaja $\pm 15\%$ od očekivane vrijednosti. Pretpostavka jest da je navedeno odstupanje posljedica veće zastupljenosti djelatne tvari u granulama veličinskog razreda 200-500 μm , odnosno da se djelatna tvar neravnomjerno raspodijeli u granulama različitih veličina.

5.2. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u granulama različitih veličina

Sadržaj djelatne tvari u granulama određen je pomoću UV/Vis spektrofotometrije kao što je opisano u poglavlju 4.3.3.

Iz snimljenog apsorpcijskog spektra LRS HCl iščitavaju se dva apsorpcijska maksimuma, λ_{max} (Tablica 5.1.).

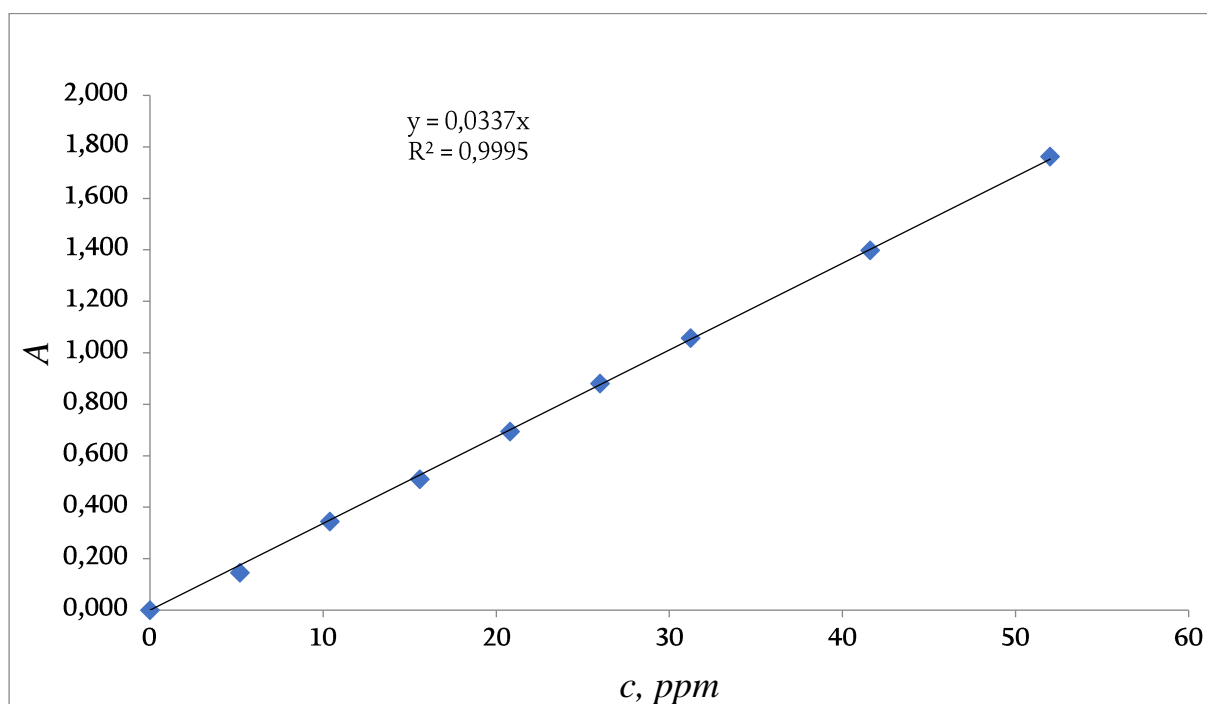
Tablica 5.1. Maksimumi apsorpcije LRS HCl

$\lambda_{\text{max, nm}}$	<i>A</i>
229,8	1,782
314,4	0,599

Daljnja spektrofotometrijska mjerenja provedena su pri valnoj duljini od 314,4 nm. U tablici 5.2. prikazane su apsorbancije dobivene spektrofotometrijskim snimanjem pripremljenih radnih otopina prema tablici 4.3. te je pomoću njih dobiven baždarni dijagram prikazan na slici 5.1.

Tablica 5.2. Apsorbancije radnih otopina korištenih pri izradi baždarnog dijagrama

<i>c</i>, ppm	<i>A</i>
0	0,000
5,2	0,146
10,4	0,345
15,59	0,509
20,8	0,694
26	0,880
31,23	1,057
41,6	1,398
52	1,762

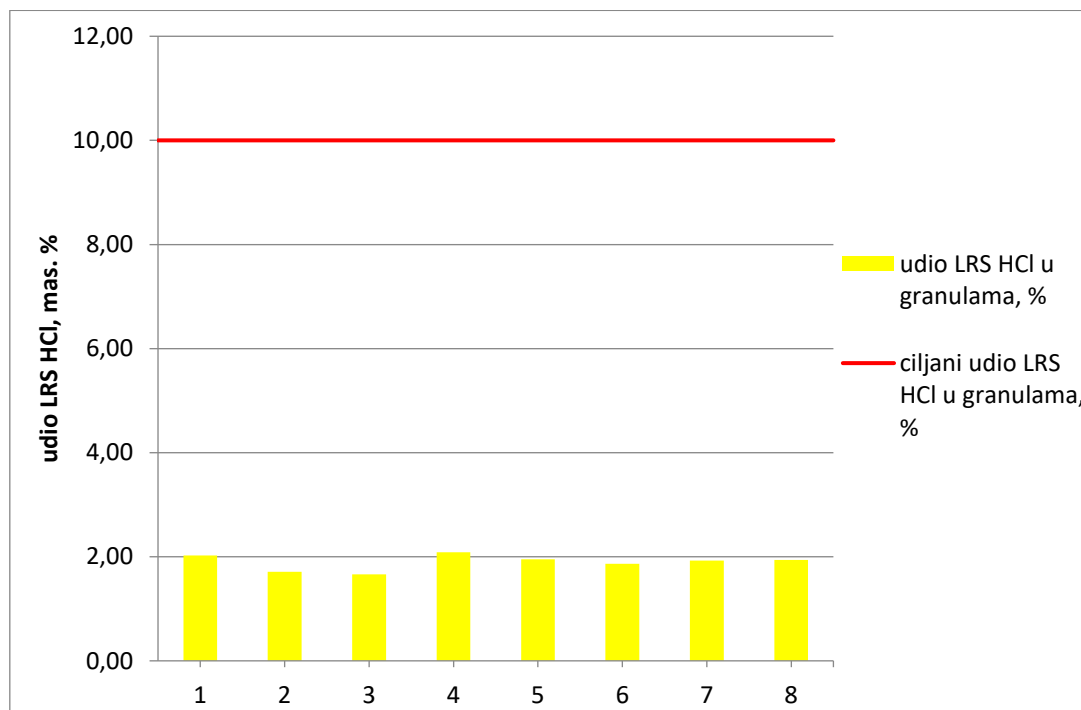


Slika 5.1. Baždarni dijagram za određivanje koncentracije djelatne tvari u granulama

Tablice 5.3., 5.4., 5.5., 5.6. i 5.7. prikazuju rezultate dobivene spektrofotometrijskim mjerenjem realnih uzoraka pojedinih frakcija.

Tablica 5.3. Sadržaj djelatne tvari u granulama veličine 0-90 μm

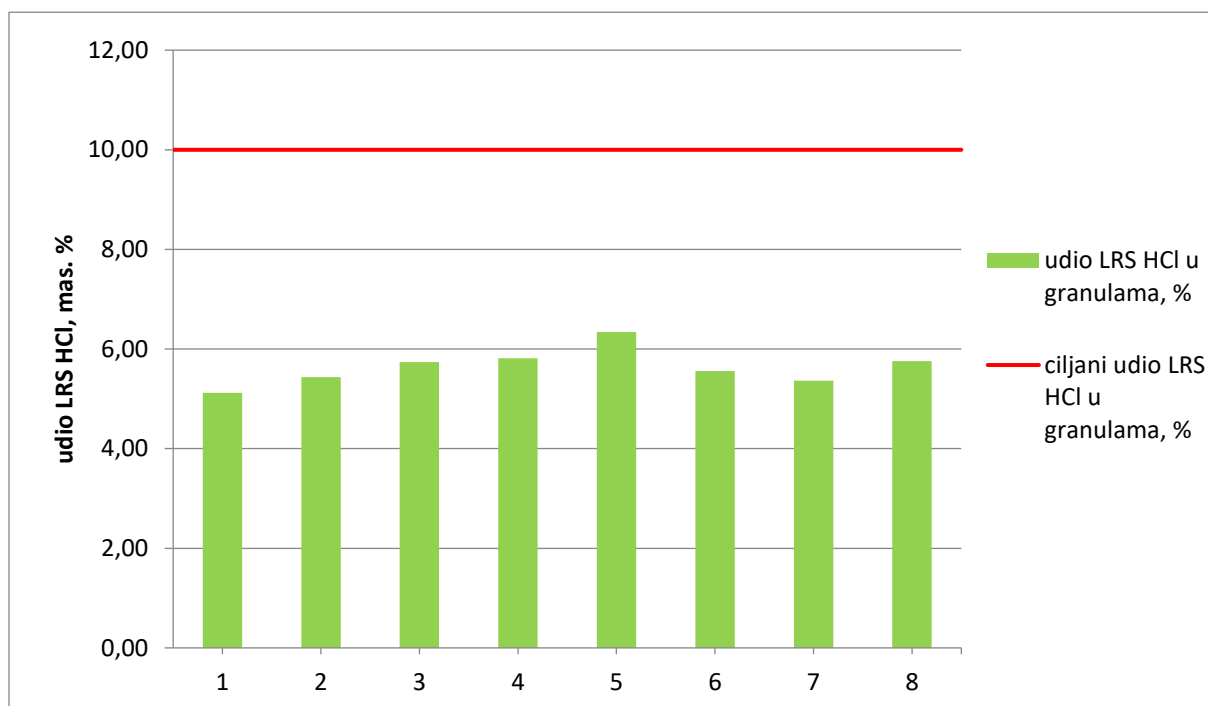
	masa LRS HCl u uzorku, mg	udio LRS HCl u granulama, %	ciljani udio LRS HCl u granulama, %
Slijepa proba	-	-	-
1	0,41	2,03	10
2	0,34	1,71	10
3	0,33	1,66	10
4	0,42	2,08	10
5	0,39	1,95	10
6	0,37	1,86	10
7	0,39	1,93	10
8	0,39	1,94	10
srednja vrijednost sadržaja	0,38	1,90	10
standardna devijacija	0,03	0,14	-



Slika 5.2. Grafički prikaz sadržaja djelatne tvari za veličinski interval 0-90 μm

Tablica 5.4. Sadržaj djelatne tvari u granulama veličine 90-200 μm

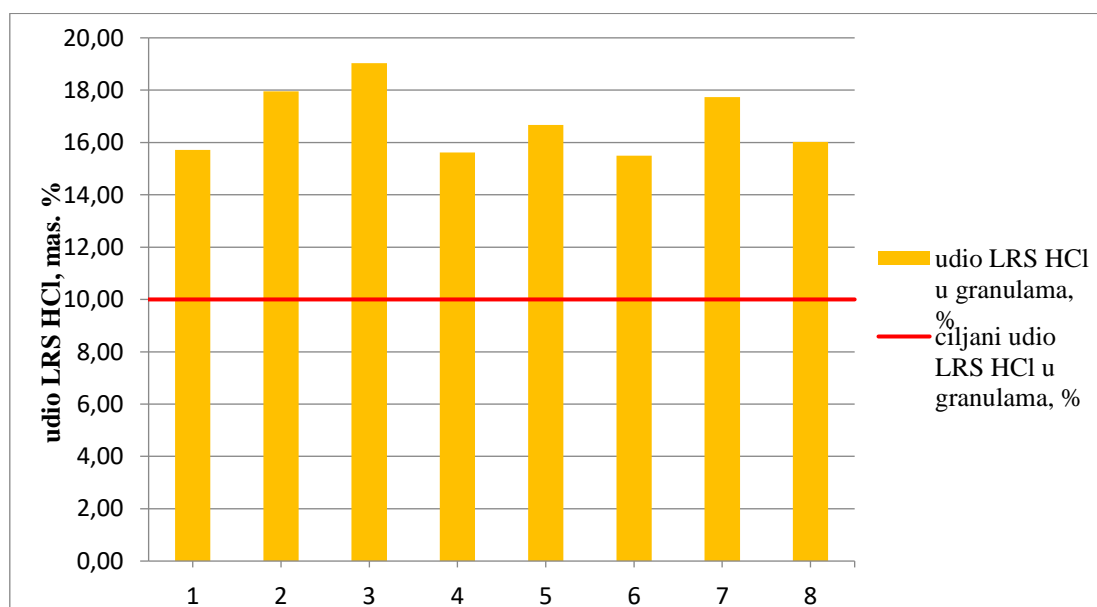
	masa LRS HCl u uzorku, mg	udio LRS HCl u granulama , %	ciljani udio LRS HCl u granulama, %
Slijepa proba	-	-	-
1	1,02	5,12	10
2	1,09	5,44	10
3	1,15	5,73	10
4	1,16	5,82	10
5	1,27	6,34	10
6	1,11	5,56	10
7	1,07	5,36	10
8	1,15	5,76	10
srednja vrijednost sadržaja	1,13	5,64	10
Standardna devijacija	0,07	0,34	-



Slika 5.3. Grafički prikaz sadržaja djelatne tvari za veličinski interval 90-200 μm

Tablica 5.5. Sadržaj djelatne tvari u granulama veličine 200-355 μm

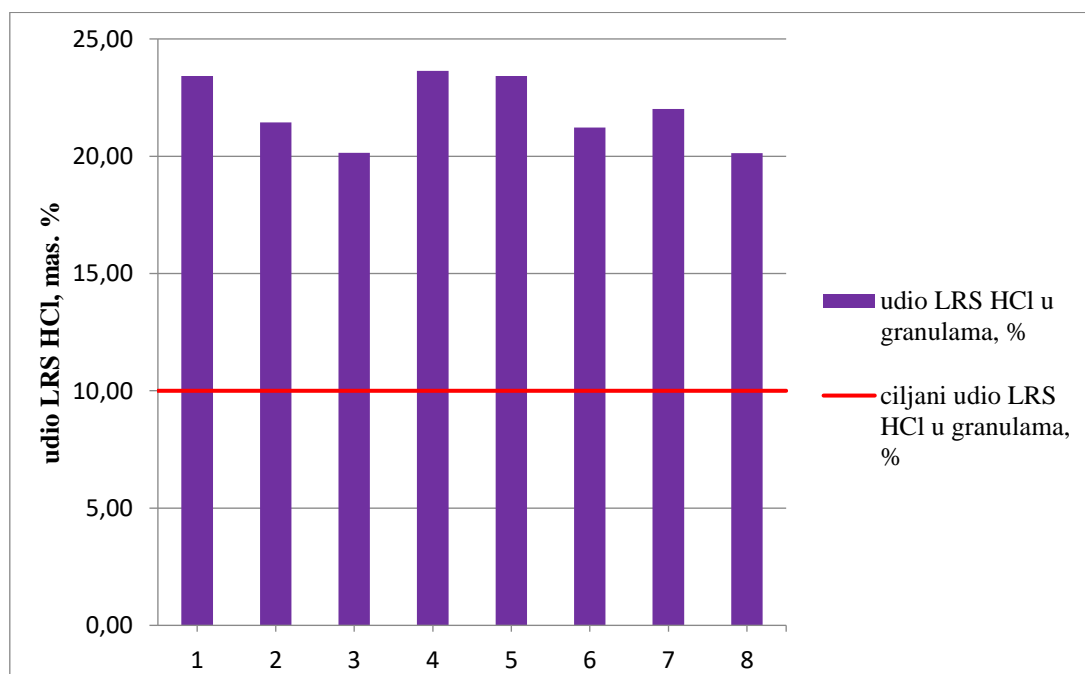
	masa LRS HCl u uzorku, mg	udio LRS HCl u granulama, %	ciljani udio LRS HCl u granulama, %
Slijepa proba	-	-	-
1	3,14	15,71	10
2	3,59	17,96	10
3	3,81	19,03	10
4	3,12	15,62	10
5	3,34	16,68	10
6	3,10	15,49	10
7	3,55	17,73	10
8	3,20	16,02	10
srednja vrijednost sadržaja	3,36	16,78	10
Standardna devijacija	0,25	1,23	-



Slika 5.4 Grafički prikaz sadržaja djelatne tvari za veličinski interval 200-355 μm

Tablica 5.6. Sadržaj djelatne tvari u granulama veličine 355-500 µm

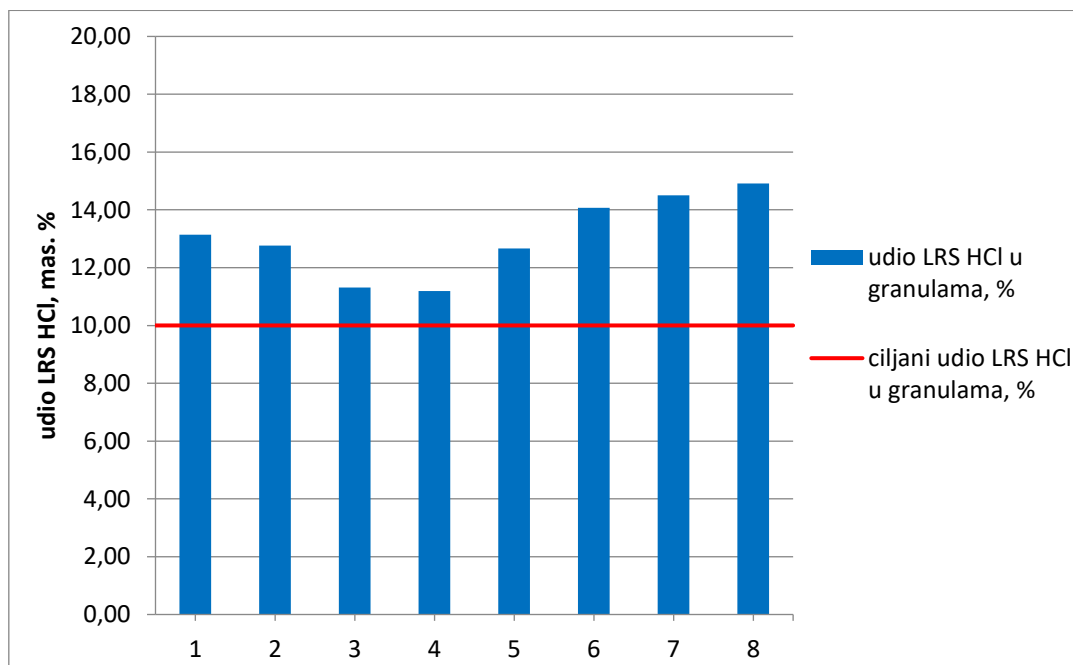
	masa LRS HCl u uzorku, mg	udio LRS HCl u granulama, %	ciljani udio LRS HCl u granulama, %
Slijepa proba	-	-	-
1	4,68	23,42	10
2	4,29	21,44	10
3	4,03	20,14	10
4	4,73	23,64	10
5	4,68	23,42	10
6	4,24	21,22	10
7	4,40	22,01	10
8	4,03	20,13	10
srednja vrijednost sadržaja	4,39	21,93	10
Standardna devijacija	0,27	1,35	-



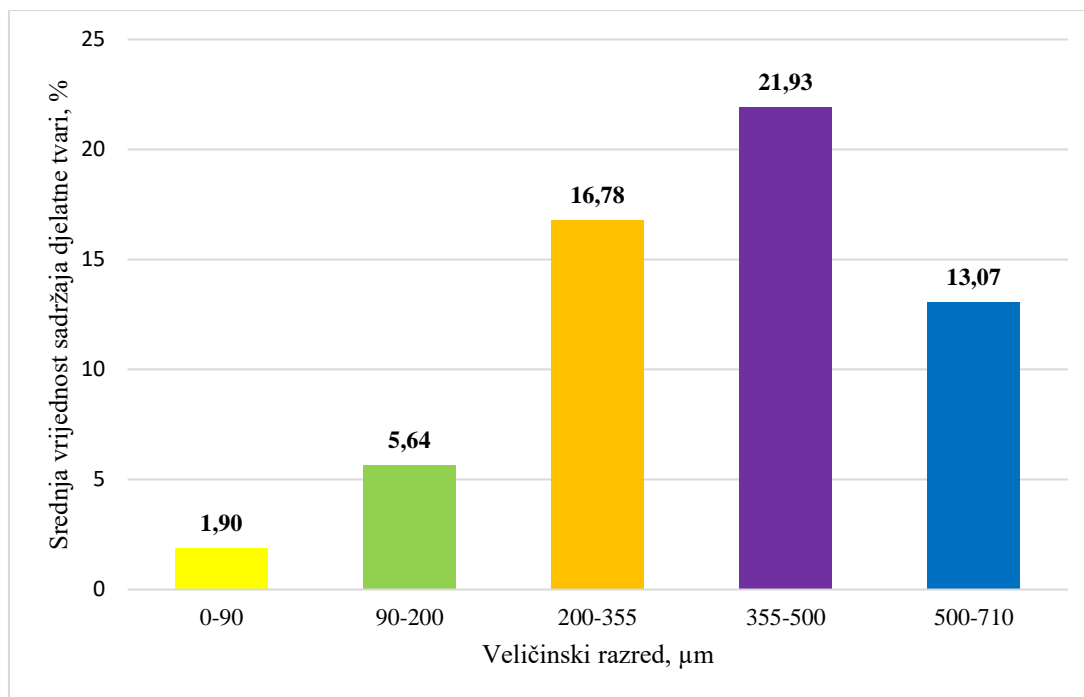
Slika 5.5. Grafički prikaz sadržaja djelatne tvari za veličinski interval 355-500 µm

Tablica 5.7. Sadržaj djelatne tvari u granulama veličine 500-710 μm

SP	masa LRS HCl u uzorku, mg	udio LRS HCl u granulama, %	ciljani udio LRS HCl u granulama, %
1	2,63	13,15	10
2	2,55	12,77	10
3	2,26	11,31	10
4	2,24	11,19	10
5	2,53	12,66	10
6	2,81	14,07	10
7	2,90	14,50	10
8	2,98	14,91	10
srednja vrijednost sadržaja	2,61	13,07	10
Standardna devijacija	0,26	1,29	-



Slika 5.6. Grafički prikaz sadržaja djelatne tvari za veličinski interval 500-710 μm



Slika 5.7. Srednja vrijednost sadržaja djelatne tvari za granule različitih veličina/veličinskih razreda

U granulama najmanjih veličina ($< 90 \mu\text{m}$) detektiran je najmanji sadržaj djelatne tvari (prosječna vrijednost 1,90 %). Nešto više djelatne tvari uočeno je u granulama veličina 90-200 μm (prosječna vrijednost 5,64 %). No, u oba slučaja sadržaj djelatne tvari je ispod ciljanog sadržaja. U granulama veličina 200-355 μm i 355-500 μm nađe se prekomjeran sadržaj djelatne tvari (prosječne vrijednosti 16,78 i 21,93 %), značajno iznad ciljane vrijednosti 10 %. Najveća srednja vrijednost sadržaja djelatne tvari, odnosno najveća zastupljenost djelatne tvari je u granulama veličinskog razreda 355-500 μm te 200-355 μm . Međutim, granule veličinskog razreda 355-500 μm imaju sadržaj djelatne tvari puno veći od ciljanog. Kod veličinske frakcije 500-710 μm primjećuju se sadržaji djelatne tvari ipak znatno bliži ciljanom sadržaju.

Priloženi grafički prikazi (slike 5.2.-5.7.) jasno ukazuju na ujednačenost odnosno neujednačenost sadržaja djelatne tvari među granulama bliskih veličina (istog veličinskog razreda) i među granulama različitih veličinskih razreda. Ujednačenost sadržaja djelatne tvari po pojedinim veličinskim intervalima (među granulama bliskih veličina) kvantitativno je iskazana standardnom devijacijom u kojoj je mjera centralne tendencije aritmetički srednji sadržaj (tablice 5.3.-5.7.). Iz vrijednosti standardnih devijacija, vidljivo je da najbolju ujednačenost sadržaja djelatne tvari ima veličinska frakcija 0-90 μm (najmanja vrijednost standardne devijacije) dok se najmanja ujednačenost sadržaja djelatne tvari primjećuje kod

veličinske frakcije 355-500 μm (najveća vrijednost standardne devijacije). Time, dokazuje se neravnomjerna raspodjela djelatne tvari u populaciji granula odnosno značajna neujednačenost sadržaja aktivne komponente u granulama različitih veličina, ali i u granulama bliskih veličina. Upravo na ovu intra- i intervarijabilnost sadržaja komponente u granulama (bliskih i različitih veličina) upućuju mnoge znanstvene publikacije na temu granuliranja.²⁴ Dobiveni rezultati potvrđuju hipotezu ovog istraživanja jer pokazuju i dokazuju značajnu neujednačenost sadržaja ove specifične djelatne tvari u granulama različitih veličina te veću zastupljenost djelatne tvari u granulama veličinskog intervala 200-500 μm .

6. ZAKLJUČAK

Procesom granuliranja taljenjem u fluidiziranom sloju pripravljene su granule različitih veličina. Dobivene granule široke raspodjele veličina čestica podijeljene su sitima u pet manjih populacija bliskih veličina: 0-90 μm , 90-200 μm , 200-355 μm , 355-500 μm , 500-710 μm . U granulama različitih veličina određen je sadržaj djelatne tvari primjenom UV-Vis spektrofotometrijske metode.

Najveća zastupljenost djelatne tvari je u granulama veličinskog razreda 200-355 μm i 355-500 μm , dok su kod veličinske frakcije 500-710 μm sadržaji djelatne tvari bliski ciljanom sadržaju. Dobiveni rezultati pokazuju da najveću ujednačenost sadržaja djelatne tvari u granulama bliskih veličina ima veličinski interval 0-90 μm , a najmanju veličinska interval 355-500 μm . Dobivene granule su izraženih intra- i intervarijabilnosti sadržaja djelatne tvari.

Dokazana je neravnomjerna raspodjela djelatne tvari u granulama različitih veličina odnosno značajna neujednačenost sadržaja ove specifične djelatne tvari u granulama bliskih i različitih veličina te veća zastupljenost djelatne tvari u granulama veličinskog intervala 200-500 μm .

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 20. srpnja 2021.)
2. L. Bhattacharyya, S. Schuber, C. Sheehan, R. William, Excipients: Background/Introduction, u: Katdare, A. , ChaubalM.V., Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems, Informa Healthcare, New York, 2006., str. 1
3. Lj. Hotujac, M. Rušinović, S. Subotičanec, Novi antipsihotici, *Medicus* 11 (2) (2002) 207-208
4. R. Varda, A. Srkalović Imširagić, Atipični antipsihotici u kliničkoj praksi, *Medicus* 17 (2) (2008) 107-108
5. J.J. Hirani, D.A. Rathod, K.R. Vadalia, R.D. Gardi, Orally Disintegrating Tablets: A Review, *Trop. J. Pharm. Res.* 8 (2) (2009) 161-172
6. P. Davies, Oral Solid Dosage Forms, ur: M. Gibson, *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Informa Healthcare, New York, 2009, str. 367
7. G. Zhang, Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms, *Adv. Drug. Deliver Rev.* 56(3) (2004) 371–372
8. E. Ilhan, T. Ugurlu, O. Kerimoglu, Mini Tablets: A Short Review – Revision, *Peertechz, J. Med. Chem. Res.* 3(1) (2017) 012-022
9. G.A. Birrer, S.S. Murthy, J. Liu, J. Estrada, Parenteral dosage forms, *Separ. Sci. Tehnol.* (2001.) 270
10. V.A. Gray, A.J. Hickey, P. Balmer, N.M. Davies, C. Dunbar, T.S. Foster, B.L. Olsson, M. Sakagami, V.P. Shah, M.J. Smurthwaite, J.M. Veranth, K. Zaidi, The Inhalation Ad Hoc Advisory Panel for the USP Performance Tests of Inhalation Dosage Forms, *Pharmacopeial Forum*, Vol. 34(4) (2008) 1068-1074
11. P. Baranowski, B. Karolewicz, M. Gajda, J. Pluta, Ophthalmic Drug Dosage Forms: Characterisation and Research Methods, *The Scientific World Journal*, Vol. 2014 (2014) 1-2
12. S. Savić, J. Milić, Nasal preparations: Conventional and advanced pharmaceutical dosage forms, *Arhiv za farmaciju* 61(2) (2011) 177-193
13. J.E. Shaw, Transdermal dosage forms, u: Abelson, J., *Methods in Enzymology*, Vol. 112, Academic Press, SAD, 1985, str. 448
14. B.P. Badgujar, A.S. Mundada, The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review, *Acta Pharm.*, 61 (2011) 117-139
15. Mrežna stranica: https://en.wikipedia.org/wiki/Orally_disintegrating_tablet (pristup 28. srpnja 2021.)
16. Mrežna stranica: https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured_Articles/331620-Orally-Disintegrating-Tablets-A-Dosage-Form-Designed-for-Difficult-Patient-Populations/
(pristup 28. srpnja 2021.)
17. M. Jakovljević, Ž. Crnčević, Đ. Ljubičić, D. Babić, R. Topić, M. Šarić, , Mental Disorders and Metabolic Syndrome: A fatamorgana or warning reality?, *Psychiatr Danub*, 19 (1-2) (2007) 76-86
18. L. San, M. Casillas, A. Ciudad, I. Gilaberte, Olanzapine Orally Disintegrating Tablet: A Review of Efficacy and Compliance, *CNS Neurosci Ther*, 14(3) (2008) 203-214
19. 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

20. J.J. Hirani, D.A. Rathod, K.R. Vadalia, Orally disintegrating tablets: a review, *Tropic. J. Pharm. Res.* 8 (2) (2009) 161-172
21. S. Kundu, P.K. Sahoo, Recent trends in the developments of orally disintegrating tablet technology, *Pharma Times* 40 (2008) 11-15
22. G. Brnadić, M. Filakovac, J. Skočibušić, I. Tomljanović, Raspadljive tablete u liječenju psihičkih poremećaja – priprava i karakterizacija (2019.) 7, 11, 15, 27
23. T. Comoglu, E.D. Ozyilmaz, Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets – novel dosage forms for pediatric use, *Pharmaceutical Development and Technology*, 24:7 (2019) 902-914
24. K. Žižek, M. Gojun, I. Grčić, Simulating the wet granulation of TiO₂ photocatalyst in fluidized bed: Population balance modelling and prediction of coalescence rate, *Powder Technol.* 379 (2021) 1–11
25. K. Žižek, Granuliranje, Osvježimo znanje, *Kem. Ind.* 70 (5-6) (2021) 329–330
26. N. Passerini, G. Calogera, B. Albertini, L. Rodriguez, Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes, *Int. J. Pharm.* 391 (2010) 177-186
27. M.D. Tousey, , The granulation process 101, *Basic technologies for tablet making, Pharm. Techn.* (2002) 8-13
28. K. Imbrišić, (2016), Granuliranje pomoćne tvari farmaceutske industrije u fluidiziranom sloju taljenjem, Diplomski rad, Zagreb, Republika Hrvatska
29. J. Skočibušić, J. Barbarić, K. Žižek, Povećanje brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta za usta primjenom liofilizacije, *Kem. Ind.*, 69 (13) (2020) 11-20
30. Mrežna stranica: https://www.medicinenet.com/lurasidone_hydrochloride_latuda/article.htm#what_is_lurasidone_hydrochloride_latuda_what_is_latuda_used_for (pristup 4. kolovoza 2021.)
31. M. Puri Sikka, V. Kumar Midha, The role of biopolymers and biodegradable polymeric dressings in managing chronic wounds, Woodhead Publishing, Jalandhar, 2019, str. 463-488
32. Mrežna stranica: <http://polymerdatabase.com/polymers/polyvinylpyrrolidone.html> (pristup 5. kolovoza 2021.)
33. J. Skočibušić, Raspadljive tablete s povećanjem topljivosti i brzinom oslobađanja djelatne tvari, Diplomski rad, Zagreb, Republika Hrvatska
34. I. Škorić, Molekulska spektroskopija, Nastavni tekst, Zavod za organsku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
35. R. Radičić, UV/Vis spektroskopija i njena primjena u analizi fotokatalitičkih svojstava tankih filmova cinkovog oksida, Završni rad, Rijeka, Republika Hrvatska

8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

- A - apsorbancija djelatne tvari (-)
- c - koncentracija djelatne tvari (ppm)
- $\log P$ - koeficijent raspodjele permeabilnosti (-)
- m - masa granula (mg)
- V - volumen (ml)
- T - temperatura ($^{\circ}\text{C}$)
- T_g - temperatura staklastog prijelaza/staklište ($^{\circ}\text{C}$)

Grčki simboli:

- ε - molarni apsorpcijski koeficijent ($\text{m}^2 \text{mol}^{-1}$)
- λ - valna duljina zračenja (nm)

Akronimi korišteni u radu:

- API - Active Pharmaceutical Ingredient, djelatna tvar
- BCS - Biopharmaceutics Classification System, biofarmaceutski sustav
- FDA - *Food and Drug Administration*, Američka agencija za hranu i lijekove
- LRS HCl - lurasidon-hidroklorid
- ODT - *Orally disintegrating tablet*, raspadljiva tableta za usta
- PEG - poli(etilen glikol)
- PVP - poli(vinil-pirolidon)