

Utjecaj višenamjenskih pomoćnih tvari na profil oslobađanja djelatne tvari

Rivić, Leonora

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:964615>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-17**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Leonora Rivić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2024.

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

Kandidatkinja Leonora Rivić

Predala je izrađen diplomski rad dana: 09. srpnja 2024.

Povjerenstvo u sastavu:

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

Doc. dr. sc. Dragana Vuk, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije

Doc. dr. sc. Matija Cvetnić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije

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

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

Diplomski ispit održat će se dana: 12. srpnja 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Leonora Rivić

**UTJECAJ VIŠENAMJENSKIH POMOĆNIH TVARI
NA PROFIL OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada:

prof. dr.sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

doc. dr. sc. Dragana Vuk

doc. dr. sc. Matija Cvetnić

Zagreb, srpanj 2024.

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

ZAHVALA

Prije svega, želim se zahvaliti svom mentoru, prof. dr.sc. Krunoslavu Žižeku, na ukazanom strpljenju i stručnom vodstvu. Vaši savjeti i preneseno znanje bili su ključni za izradu ovog diplomskog rada.

Veliko hvala asistentici Katarini Sokač, mag. ing. cheming., koja mi je svojom posvećenošću uvelike pomogla tijekom provedbe eksperimentalnog dijela rada.

Posebno bih se zahvalila svojim roditeljima, prijateljima i dečku što su mi bili najveći oslonac tijekom mog studiranja, bez svih Vas ovo nebi bilo moguće.

SAŽETAK

UTJECAJ VIŠENAMJENSKIH POMOĆNIH TVARI NA PROFIL OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI

Glavni cilj ovog eksperimentalnog istraživanja je ispitati utjecaj višenamjenskih pomoćnih tvari na profil oslobađanja lurasidon-hidroklorida. Formulacijom lijeka s pažljivo odabranim funkcionaliziranim pomoćnim tvarima moguće je pripremiti dozorni oblik ciljanih primjenskih svojstava.

U ovom istraživanju pripremane su tablete lurasidon-hidroklorida koje se razlikuju po granulometrijskim te morfološkim svojstvima funkcionalizirane pomoćne tvari - manitola. Kompresibilna svojstva D(-) manitola znatno su poboljšana granuliranjem.

Provedena je detaljna granulometrijska i morfološka analiza različitih manitola. Granulometrijske karakteristike punila dovedene su u vezu s profilom oslobađanja djelatne tvari. Najbolji profil oslobađanja lurasidon-hidroklorida pokazuju tablete s višenamjenskim pomoćnim tvarima M200 + PLX188.

Ključne riječi:

lurasidon-hidroklorid, poboljšanje topljivosti lijeka, višenamjenske pomoćne tvari, oslobađanje djelatne tvari

ABSTRACT

THE EFFECT OF MULTI-FUNCTIONAL EXCIPIENTS ON THE DRUG RELEASE PROFILE

The main objective of this experimental study is to investigate the effect of multi-functional excipients on the release profile of lurasidone hydrochloride. By formulating drugs with carefully selected functionalized excipients, it is possible to prepare dosage form of aimed end-use properties.

In this research, lurasidone hydrochloride tablets were prepared with different granulometric and morphological properties of the functionalized excipient mannitol. Compressive properties of D(-)-mannitol are significantly improved by granulation.

Detailed granulometric and morphological analyses were carried out. The granulometric properties of the filler are linked to the release profile of the drug. The best release profile of lurasidone hydrochloride was found for tablets with multi-functional excipients M200 + PLX188.

Keywords:

lurasidone hydrochloride, drug solubility enhancement, multi-functional excipients, drug release

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	2
3. OPĆI DIO	3
3.1. Lijek.....	3
3.2. Gastrointestinalna apsorpcija lijeka: značaj i načini poboljšanja.....	6
3.4. Oslobođanje djelatne tvari.....	13
4. METODIKA	15
4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka.....	15
4.2. Pomoćne tvari – eskcipienti	16
4.3. Priprava manitola granuliranjem.....	18
4.3.1. <i>In-situ</i> granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju.....	18
4.4. Karakterizacija pripremljenih uzoraka	20
4.4.1. Granulometrijska analiza tvari metodom laserske difrakcije.....	20
4.4.2. Morfološka analiza tvari pretražnom elektronskom mikroskopijom	21
4.5. Priprava oralnog dozirnog oblika s modificiranim profilom oslobađanja djelatne tvari	22
4.5.1. Tabletiranje.....	23
4.6. Karakterizacija oralnog dozirnog oblika.....	24
4.6.1. Ujednačenost masa tableta.....	24
4.6.2. Testovi čvrstoće.....	24
4.6.3. Testovi raspadljivosti	25
4.6.4. Sadržaj djelatne tvari u tableti.....	26
4.6.5. Testovi topljivosti.....	28
5. REZULTATI I RASPRAVA	30
5.1. Karakterizacija pripremljenih uzoraka	30
5.1.1. Podatci granulometrijske analize tvari – analiza laserskom difrakcijom.....	30
5.1.2. Podatci morfološke analize tvari - SEM analiza	33
5.2. Karakterizacija oralnog dozirnog oblika.....	36
5.2.1. Ujednačenost masa tableta.....	36
5.2.2. Čvrstoća tableta.....	39
5.2.3. Raspadljivost tableta	41
5.2.4. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tableti.....	42
5.2.5. Profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta	46
6. ZAKLJUČAK.....	47
7. LITERATURA.....	48
8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA	52

1. UVOD

Shizofrenija je kronični mentalni poremećaj koji značajno utječe na način razmišljanja i ponašanje pojedinca. Karakterizirana je širokim spektrom simptoma, uključujući halucinacije, deluzije, neorganizirano razmišljanje i smanjeno izražavanje emocija. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), shizofrenija pogađa oko 20 milijuna ljudi diljem svijeta, čime predstavlja značajan javnozdravstveni izazov. Liječenje shizofrenije često uključuje kombinaciju antipsihotičkih lijekova, psihoterapije i socijalne podrške.

Jedan od novijih antipsihotika za liječenje shizofrenije je lurasidon hidroklorid. Unatoč kliničkoj učinkovitosti, lurasidon-hidroklorid ima ograničenu topljivost u vodi, što nepovoljno utječe na njegovu bioraspoloživost i terapijsku učinkovitost. Niska topljivost može rezultirati nedovoljnim oslobađanjem djelatne tvari u gastrointestinalnom traktu, što smanjuje apsorpciju djelatne tvari u organizmu i konačnu koncentraciju lijeka u krvi.

Poboljšanje topljivosti djelatne tvari ključno je za povećanje njene bioraspoloživosti i postizanje optimalnog terapijskog učinka lijeka. Jedna od strategija za poboljšanje topljivosti djelatnih tvari je primjena višenamjenskih pomoćnih tvari. Višenamjenske pomoćne tvari mogu značajno poboljšati topljivost i stabilnost djelatne tvari.

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

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

Donosi se zaključak kako višenamjenske pomoćne tvari utječu na primjenska svojstva tableta: čvrstoću i raspadljivost tableta te na profil i kinetiku oslobađanja djelatne tvari.

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Primjenom višenamjenskih pomoćnih tvari moguće je utjecati na profil i kinetiku oslobađanja djelatne tvari i potencijalno doprinijeti njenoj boljoj apsorpciji u organizmu.

Multifunkcionalni ekscipijenti mogu značajno doprinijeti dostavi lijeka i osigurati željeno/ciljano oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ispitati utjecaj višenamjenskih pomoćnih tvari na profil i kinetiku oslobađanja djelatne tvari.

Pripraviti tablete poboljšanih primjenskih svojstava i ciljanog profila oslobađanja djelatne tvari.

3. OPĆI DIO

3.1. Lijek

Zakonom o lijekovima (NN 76/2013, 90/14, 100/2018) lijek je definiran kao svaka tvar ili kombinacija tvari koja sadrži svojstva potrebna za liječenje ili prevenciju bolesti, odnosno svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može koristiti na ljudima s ciljem obnavljanja, popravljanja ili modificiranja fizioloških funkcija putem farmakoloških, imunoloških ili metaboličkih puteva djelovanja ili s ciljem postavljanja medicinskih dijagnoza. Mogućnosti dobivanja lijekova su brojne, mogu biti ljudskog porijekla (krv i krvni pripravci), životinjskog porijekla (mikroorganizmi, dijelovi biljaka ili životinja) ili kemijskog porijekla (prirodne ili sintetske kemijske tvari). Djelatna tvar (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient, API*) i pomoćne tvari u znatno većem omjeru (engl. *excipient*) čine osnovnu matricu lijeka. API je razlog funkcioniranja lijeka, zato je neophodno olakšati njegovo pravilno otapanje što je ključno za adekvatnu apsorpciju lijeka te njegovu bioraspoloživost i terapijsku učinkovitost. Pomoćne tvari odgovorne su za unaprijeđenje svojstava lijeka - omogućuju veću stabilnost i bolju dostavu lijeka u organizam. Prilikom izrade lijeka zaslužne su za boju, okus i čvrstoću.¹

Na temelju Anatomsko-terapijsko-kemijske (ATK) klasifikacije lijekova SZO, djelatne tvari razvrstavaju se u skupine prema anatomskim cjelinama, ukupno razlikujemo pet cjelina. Na 1. razini nalazi se glavna anatomska skupina, zatim slijedi 2. razina na kojoj se nalazi terapijska podskupina, na 3. i 4. razini nalaze se farmakološka ili kemijska podskupina, te na kraju međunarodno nezaštićeno ime (engl. *International Nonproprietary Name*) kao kemijska tvar na 5. razini ATK sustava. Sustav ATK klasifikacije pruža mogućnost statističke analize potrošnje lijekova kroz pet razina, pri čemu peta razina prikazuje potrošnju svake pojedinačne djelatne tvari ili lijeka.²

Dozirne oblike možemo kategorizirati na temelju njihovog načina dospjeća u ljudski organizam na navedene skupine:

1. Parenteralni dozirni oblici (engl. *parenteral dosage forms*) - u organizam se unose izravnim ubrizgavanjem u tkivo pomoću injekcija. Na taj način se zaobilazi gastrointestinalni trakt. Najčešći putevi primjene su: intravenozno, potkožno i intramuskularno.



Slika 1. Parenteralni dozirni oblik.

2. Dozirni oblici za inhalaciju (engl. *inhalation dosage forms*) – unose se u organizam udisanjem kroz usta ili nos djelujući izravno na respiratorni sustav prije ulaska u krvotok (npr. pumpice za astmu)



Slika 2. Dozirni oblik za inhalaciju.

3. Oftalmološki dozirni oblici (engl. *ophthalmic dosage forms*) – kod liječenja očnih bolesti, uključuju različite oftalmološke masti, kreme i kapi za oči. Ovaj oblik lijeka nije najpogodniji izbor zbog slabijeg prodiranja i apsorpcije djelatne tvari, što zahtijeva upotrebu veće količine lijeka, a naposljetku može doći do eventualnih neželjenih posljedica.



Slika 3. Oftalmološki dozirni oblik.

4. Nazalni dozirni oblici (engl. *nasal dosage forms*) - unose se u organizam inhalacijom kapi ili sprejeva kroz nos, pri čemu se nazalni put apsorpcije djelatnih tvari pokazao iznimno djelotvornim.



Slika 4. Nazalni dozirni oblik.

5. Transdermalni dozirni oblici (engl. *transdermal dosage forms*) - primjenjuju se preko kože za postizanje lokalnog učinka na mjestu na kojem su aplicirani. U ove dozirne oblike ubrajamo različite gelovi, kreme, ulja i masti.



Slika 5. Transdermalni dozirni oblik.

6. Čvrsti oralni dozirni oblici (engl. *solid oral dosage forms*) - primjenjuju se oralno, a djelatna tvar prolazi kroz gastrointestinalni trakt. Najtraženiji dozirni oblici su upravo ovi, zbog svoje lagane i praktične primjene.³



Slika 6. Oralni dozirni oblik.

3.2. Gastrointestinalna apsorpcija lijeka: značaj i načini poboljšanja

Farmaceutska industrija znatno je unaprijedila resurse za razvoj sustava koji učinkovitije usmjeravaju djelatne tvari do željenih terapijskih mjesta. Tehnologije razvoja i proizvodnje čvrstih oralnih dozirnih oblika dobro su uhodane, vrijeme razvoja relativno je kratko, a proces proizvodnje još kraći. Način primjene čvrstih oralnih dozirnih oblika je putem gastrointestinalnog trakta, odnosno enteralna primjena lijeka. Najvažnije karakteristike koje je potrebno naglasiti su: točnost doziranja, lakoća primjene, pouzdanost za pacijente i kratko vrijeme proizvodnje s visokim prinosima.⁴

Oralne dozirne oblike možemo podijeliti u dvije skupine:

- monojedinični dozirni oblici (*eng. Single unit dosage forms*) - tablete i kapsule,
- višejedinični dozirni oblici (*eng. Multiple unit dosage forms*) - mini i mikrotablete, granule, pelete, itd.

Na slici 7. prikazani su različiti monojedinični i višejedinični dozirni oblici.



a) tablete



b) kapsule



b) minitablete



d) granule

Slika 7. Razni oralni dozirni oblici lijeka

Postoje dozirni oblici kojima je način primjene kroz usta, ali ne prolaze gastrointestinalnim traktom. Na taj način razlikujemo posebnu kategoriju koju čine lijekovi za sublingvalnu i bukalnu primjenu. Sublingvalni lijekovi primjenjuju se na način da ih pacijent stavlja ispod jezika. Oni ne prolaze kroz jetru niti su podložni razgradnji gastrointestinalnim tekućinama. Lijekovi za bukalnu primjenu primjenjuju se na način da se stavljaju između sluznice usne šupljine i desni.⁴

Biološka raspoloživost lijeka definira se kao brzina i stupanj apsorpcije djelatne tvari u organizmu pacijenta. Slaba bioraspoloživost, koja ovisi o nekoliko čimbenika poput topljivosti u vodi, propusnosti lijeka, brzini otapanja i prolaznosti kroz metabolizam predstavlja jedan od glavnih izazova prilikom razvoja novih oralnih dozirnih oblika. Topljivost djelatne tvari ključan je čimbenik potreban za postizanje oslobađanja željene koncentracije djelatne tvari iz oralnog dozirnog oblika u ljudski organizam, što je potrebno za dobivanje željenog farmakološkog odgovora. Uglavnom se slaba topljivost i propusnost lijeka smatraju glavnim uzročnicima loše biološke raspoloživosti. Topljivost djelatne tvari utječe na bioraspoloživost, odnosno na udio doze lijeka koja je dana i koja dospijeva u cirkulaciju te postaje dostupna za djelovanje. Pravilnim odabirom metode postižu se ciljevi poput: bolje oralne biološke raspoloživosti, smanjenje učestalosti doziranja i niske cijene proizvodnje.⁵

Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova (engl. *Biopharmaceutics Classification System of drugs, BCS*) koristimo kao način kategorizacije svih djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima. Ovaj sustav omogućuje nam jednostavnije shvaćanje na koji način se djelatna tvar oslobađa iz lijeka i apsorbira u organizmu. Tri su glavna faktora koji utječu na učinkovitost samog lijeka: topljivost, oslobađanje djelatne tvari i intestinalna permeabilnost. Iz gore navedenog možemo zaključiti da su djelatne tvari kategorizirane u četiri skupine prikazane na slici 8. Kod djelatnih tvari koje pripadaju klasi I, dobre topljivosti i propusnosti, razumljivo je da nema problema s bioraspoloživošću lijeka. U klasu II ubrajaju se djelatne tvari slabe topljivosti, ali dobre propusnosti. Djelatne tvari klase III karakteristične su po dobroj topljivosti, ali slaboj propusnosti, dok klasa IV obuhvaća tvari sa slabom topljivošću i propusnošću. BCS klasifikacija postavlja jasne kriterije za razdvajanje različitih klasa lijekova: lijek je dobro topljiv ako je njegova maksimalna doza topiva u 250 ml vode pri pH vrijednosti od 1 do 7,5. Ukoliko nije zadovoljen ovaj uvjet, smatra se da djelatna tvar ima nisku topljivost. Nadalje, stupanj apsorpcije kroz crijevnu membranu kod čovjeka mora biti 90% ili više od primjenjenje doze da bi se lijek smatrao dobro propusnim. Dobro oslobađajući lijekovi su oni

kod kojih je 85% djelatne tvari oslobođeno u vremenskom intervalu od 30 minuta u 900 ml puferske otopine.^{6,7}



Slika 8. Podjela djelatnih tvari prema Biofarmaceutskom sustavu klasifikacije.

Unaprijeđenje biološke raspoloživosti lijeka ostvaruje se povećanjem topljivosti ili propusnosti lijeka, ovisno o tome kojoj skupini prema BCS klasifikacije lijek pripada. Znan broj novih lijekova, koje karakterizira niska topljivost i visoka propusnost, pripada klasi II prema BCS klasifikacije. Kako bi ostvarili željeno povećanje topljivosti lijeka, primjenjuju se razne tehnike. Mogu se svrstati u tri glavne kategorije: fizikalne i kemijske modifikacije i ostale tehnike. Izbor tehnike ovisi o specifičnim svojstvima lijeka, mjestu apsorpcije i zahtijevanim karakteristikama dozirnog oblika. Pravilan izbor tehnike presudan je za ostvarivanje ciljeva učinkovite formulacije lijeka.⁵

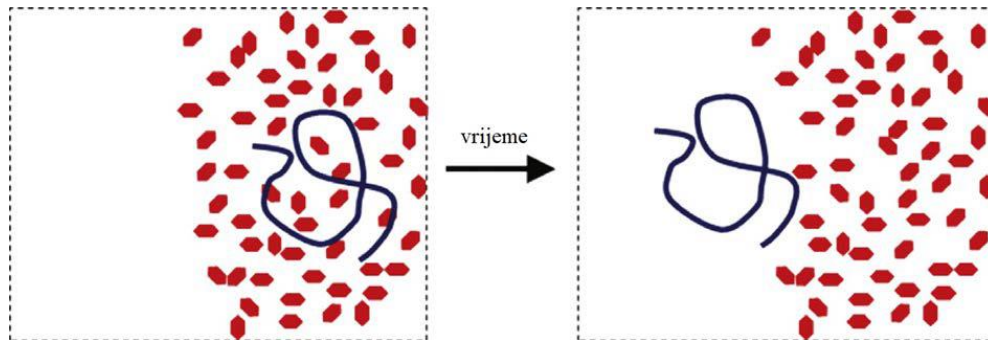
Fizikalne modifikacije uključuju: kriogene tehnike, pripremu kokristala, smanjenje veličine čestica (npr. mikronizacija, priprema nanosuspenzija), pripremu čvrstih disperzija i čvrstih otopina i modifikaciju kristalnog oblika djelatne tvari (npr. polimorfni oblici, amorfna forma).

Kemijske modifikacije podrazumijevaju: korištenje pufera, kompleksiranje, promjenu pH vrijednosti, derivatizaciju i stvaranje soli.

Ostale tehnike uključuju: korištenje superkritičnog fluida, korištenje površinski aktivnih tvari, korištenje otapala i kootapala, hidrotropiju i korištenje novih pomoćnih tvari.

Priprema čvrstih disperzija predstavlja farmaceutsku tehniku koja se koristi s ciljem unaprijeđenja biološke raspoloživosti oralnih dozirnih oblika lijekova. Sastoji od kombinacije najmanje dviju različitih komponenti, u kojem je jedna ili više hidrofobnih djelatnih tvari

dispergirana unutar inertnog nosača, koji je u hidrofilnom čvrstom stanju. Inertni nosač se otapa nakon što uslijedi kontakt između čvrste disperzije i vodenog medija što je prikazano na slici 9. Dolazi do oslobađanja djelatne tvari, što rezultira povećanom površinom i ubrzanim procesom otapanja, a u konačnici, povećanjem biološke raspoloživosti slabo topljivih farmaceutskih spojeva.⁵



Slika 9. Shematski prikaz separacije polimernog lanca od djelatne tvari.

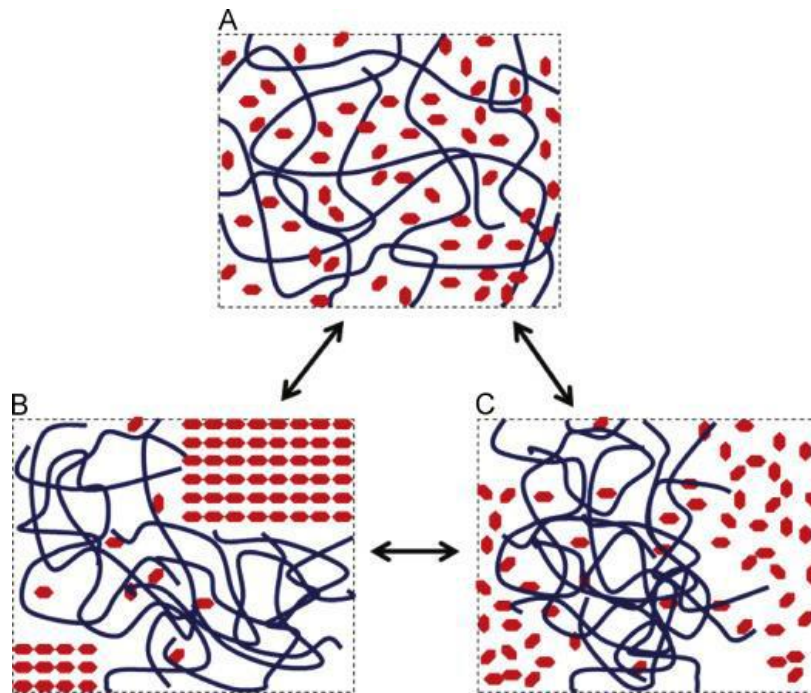
Sekiguchi i Obi 1961. godine prvi su predložili koncept primjene čvrstih disperzija s ciljem unaprijeđenja oralne apsorpcije i topljivosti lijekova s niskom topljivošću u vodi. Njihov prijedlog uključuje formiranje eutektičke smjese sulfatazola. Riegelman i Chiou 1971. godine definirali su čvrste disperzije kao disperzije jedne ili više djelatnih tvari unutar matrice inertnog nosača u čvrstom stanju.⁸

Čvrstim disperzijama prve generacije nazivale su se one formulacije gdje su korišteni šećer i urea kao kristalna matrica kod razvoja čvrste disperzije. Kristalne čvrste disperzije su termodinamički stabilne, ali ne doprinose značajnom poboljšanju topljivosti djelatnih tvari. Kao odgovor na ova ograničenja, započeta je uporaba amorfnih matrica umjesto kristalnih što je označilo razvoj čvrstih disperzija druge generacije. U ovim sustavima, djelatna tvar je raspršena unutar amorfne matrice koja je najčešće neki polimer - oni su se istaknuli kao najučinkovitiji prilikom razvoja amorfnih čvrstih disperzija. Za matrice se koriste:

- sintetički polimeri: poli(vinilpirolidon) (PVP), polimetakrilat, poli(etilenglikol) (PEG)
- prirodni polimeri: derivati celuloze (hidroksipropilmetilceluloza (HPMC) i etilceluloza (EC)), derivati škroba (ciklodekstrin).

Molekule djelatnih tvari, koje ostaju u visokoenergetskom metastabilnom amorfnom obliku, ne zahtijevaju energiju neophodnu za razaranje kristalne rešetke tijekom otapanja. Ovaj proces narušava kristalnu rešetku djelatne tvari, što značajno povećava brzinu oslobađanja i

posljedično biološku raspoloživost. Primjenom površinski aktivnih ili samoemulgirajućih nosača znatno se može unaprijediti profil oslobađanja djelatne tvari, što rezultira stvaranjem čvrstih disperzija treće generacije. Čvrste disperzije treće generacije pokazale su se najuspješnijima u poboljšanju bioraspoloživosti slabo topljivih djelatnih tvari, kao i u stabilizaciji čvrstih disperzija, čime se sprječava rekristalizacija djelatnih tvari.^{8,9}



Slika 10. Tri moguće strukture čvrstih disperzija djelatne tvari i polimera prikazane su simbolički, pri čemu heksagonalni simboli predstavljaju molekule djelatne tvari, dok krivudave linije označavaju polimerne lance.

Na slici 10.A. prikazana je termodinamički stabila otopina koja nastaje kada je koncentracija djelatne tvari znatno niža od ravnotežne topljivosti u polimeru. Ovakva struktura čvrste disperzije je najpoželjnija. Ovakva struktura iako je najpogodnija, javlja se kod većine parova djelatna tvar-polimer u dva slučaja a) pri niskim koncentracijama djelatne tvari b) pri visokim temperaturama. Smanjenjem temperature, zasićenost otopine raste te započinje taloženje djelatne tvari. Na slici 10.B. vidimo prikaz strukture u kojoj su kristalni dijelovi djelatne tvari raspršeni unutar polimerne matrice. U ovom slučaju je koncentracija djelatne tvari jednaka ravnotežnoj topljivosti u polimeru. Uzevši u obzir usporedbu s amorfnim tvarima, kristalizacija djelatne tvari zahtijeva više energije zbog veće energetske barijere. Iz tog razloga se smatra sporim procesom u kojem može doći do nastajanja intermedijarne metastabilne strukture kao što je prikazano na slici 10.C.¹⁰

Čvrste disperzije donose brojne prednosti, od kojih su najvažnije:

- A. smanjenje veličine čestica - priprava čvrstih disperzija rezultira manjim česticama, posljedično to povećava površinu djelovanja i brzinu oslobađanja djelatne tvari (poboljšana bioraspoloživost).
- B. poboljšanje vlažnosti - povećana sposobnost vlaženja čestica rezultira boljom topljivošću.
- C. povećana poroznost - čestice unutar čvrstih disperzija imaju veću poroznost, što ubrzava oslobađanje djelatne tvari.
- D. prezasićene otopine - djelatne tvari u čvrstim disperzijama često su u obliku prezasićenih otopina, koje su metastabilni polimorfni oblici (povećavaju topljivost čestica).

Glavni problem kod čvrstih disperzija je nestabilnost, odnosno može doći do kristalizacije tijekom određenog vremena. Međutim, ovaj problem je rješiv izborom odgovarajućeg polimera. Utjecaj vlage može povećati mobilnost djelatne tvari i potaknuti kristalizaciju, što je dodatan razlog za ograničenu upotrebu čvrstih disperzija u komercijalne svrhe.¹¹

Metoda taljenja i metoda uklanjanja otapala (tablica 1.), najznačajnije su metode za pripravu čvrstih disperzija. Metoda taljenja podrazumijeva zagrijavanje djelatne tvari zajedno s nosačem, iznad temperature tališta, zatim počinje hlađenje i pretvaranje u granulirani oblik. Nedostaci metode uključuju termičku razgradnju djelatne tvari ili polimera (zbog visokih temperatura potrebnih za taljenje), nedovoljnu homogenost mješanja djelatne tvari i polimera te sublimaciju ili polimorfne transformacije. Prednost ove metode je izbjegavanje korištenja organskih otapala. Kako bi se poboljšala metoda taljenja, razvijeni su dodatni procesi koji su spomenuti u tablici 1. Druga metoda uključuje korištenje otapala koji se onda iz otopine polimera i djelatne tvari uklanja isparavanjem. Praktične primjene ovih metoda uključuju sušenje raspršivanjem i liofilizaciju. Liofilizacija obuhvaća zamrzavanje otopine djelatne tvari i polimera, nakon čega slijedi sublimacija otapala pod smanjenim tlakom. Metoda kojom se otopina polimera i djelatne tvari nanosi na pelete, nazivamo sušenje u fluidizirajućem sloju. Kod termolabilnih tvari ove metode su bolji izbor jer omogućuju bolju homogenost miješanja djelatne tvari i polimera. Nedostatak ovih metoda su toksični ostatci otapala koji se često moraju ukloniti sekundarnim sušenjem.¹² Razvojem novih tehnologija došlo je do nastanka

suvremenijih metoda za pripremu čvrstih disperzija. Znanan broj tih metoda se i dalje može ubrojiti u tradicionalne metode taljenja i uklanjanja otapala.

Tablica 1. Metode priprave čvrstih disperzija.

Metode taljenja	Metode uklanjanja otapala
<ul style="list-style-type: none"> • granuliranje s taljenjem • kalupljenje kompresijom • ekstruzija s taljenjem • in situ granuliranje • ekstruzija 	<ul style="list-style-type: none"> • liofilizacija • sušenje raspršivanjem • ekstruzija s otopinom • parno granuliranje • metoda isparavanja otapala

U ovom istraživanju korišten je lurasidon-hidroklorid koji je slabo topljiv, ali ima dobru propusnost. Topljivost se nastojala povećati korištenjem ostalih tehnika. Odnosno, korištenjem novih višenamjenskih pomoćnih tvari s ciljem povećanja biorasploživosti.

Uloga višenamjenskih pomoćnih tvari u poboljšanju topljivosti djelatne tvari ključna je u formulaciji lijekova, posebno kada se suočavamo s izazovima niske topljivosti određenih aktivnih farmaceutskih sastojaka. Višenamjenske pomoćne tvari djeluju na više načina kako bi povećale topljivost djelatne tvari i tako poboljšale njezinu biorasploživost i terapijsku učinkovitost. Jedan od pristupa je kompleksiranje djelatne tvari s pomoćnim tvarima poput ciklodekstrina ili polimera. Ovi kompleksi mogu povećati topljivost djelatne tvari u vodi ili drugim otapalima, olakšavajući njezinu apsorpciju u organizmu. Ciklodekstrini, na primjer, formiraju inkluzijske komplekse s hidrofobnim dijelovima djelatne tvari, dok polimeri mogu stvarati micelarne strukture. Drugi pristup je upotreba surfaktanata koji mogu stabilizirati lijek i poboljšati njegovu topivost u vodi. Surfaktanti djeluju tako što smanjuju površinsku napetost između faze lijeka i otapala, što olakšava disperziju i otapanje lijeka.⁵

3.4. Oslobađanje djelatne tvari

Dostava lijeka (eng. *drug delivery*) odnosi se na metode ili procese kojima se farmaceutski spojevi transportiraju do specifičnih mjesta u tijelu kako bi se postigao željeni terapijski učinak. Ovaj proces uključuje formulaciju lijekova u različitim oblicima, kao što su tablete, kapsule, injekcije, transdermalni flasteri, te korištenje naprednih tehnologija kao što su nanonositelji, liposomi i biopolimeri. Konvencionalni sustavi isporuke lijekova (tablete, kapsule, sirupi, masti itd.) kao nedostatak imaju slabu bioraspoloživost, promjene u koncentraciji lijeka u plazmi te nisu u stanju osigurati kontinuirano oslobađanje. Osnovni cilj dostave lijeka je osigurati da djelatna tvar dospije na ciljano mjesto u tijelu, u odgovarajućoj koncentraciji, i tijekom određenog vremenskog perioda, čime se povećava terapijski učinak i smanjuju potencijalne nuspojave. Kontrolirani sustavi isporuke lijekova razvijeni su kako bi se riješili problemi povezani s konvencionalnim sustavima isporuke. Kontrolirano oslobađanje djelatne tvari omogućuje održavanje konstantne razine lijeka u krvi ili ciljanim tkivima, što smanjuje potrebu za čestim doziranjem i poboljšava pacijentovu kompatibilnost s terapijom. Također, moderni sustavi za dostavu lijekova omogućuju ciljanje specifičnih stanica ili tkiva, čime se povećava učinkovitost i smanjuje toksičnost.²¹

Tablica 3. Prednosti i nedostaci konvencionalnih sustava isporuke lijekova.²¹

Prednosti	Nedostaci
jednostavnost primjene	slaba suradljivost pacijenata
niska cijena	ponovljeno doziranje
fleksibilnost liječnika u prilagodbi doze	loša bioraspoloživost
prilagodba različitim potrebama pacijenata	nedostatak ciljane specifičnosti
duži rok trajanja	slaba apsorpcija na mjestu primjene
precizan i mjerljiv oblik doziranja	preuranjeno izlučivanje iz tijela
neinvazivnost i bolja povezanost između in vitro i in vivo rezultata (IVIVC).	preuranjeni metabolizam lijeka

Tablica 4. Prednosti i nedostaci kontroliranih sustava isporuke lijekova.²¹

Prednosti	Nedostaci
bolja suradljivost pacijenata	viši troškovi proizvodnje

rjeđe doziranje	ograničeni standardi
poboljšana bioraspoloživost	slabija povezanost in vitro i in vivo rezultata (IVIVC)
zaštita od metabolizma enzimima/kemikalijama	invazivan postupak za ugradnju ili uklanjanje sustava
dugotrajan boravak lijeka u tijelu	naglo oslobađanje doze
ciljana specifičnost	moguća toksičnost korištenih materijala
kontrolirano ili definirano oslobađanje lijeka	

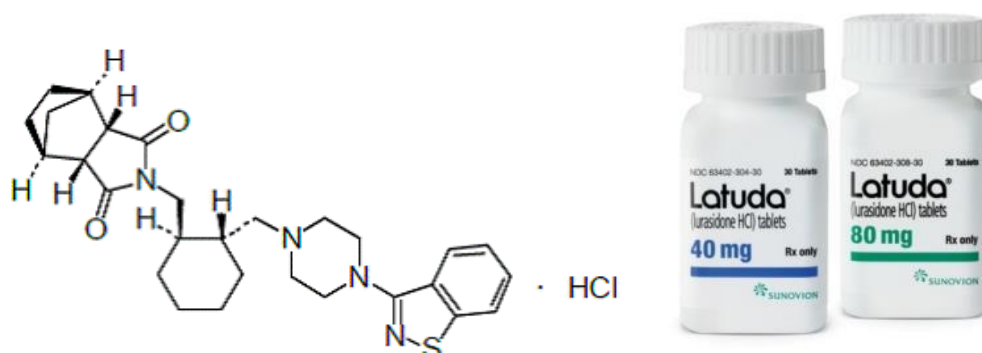
U kontroli i dizajnu lijeka s točno određenim profilom oslobađanja djelatne tvari koriste se različiti pristupi i tehnike kako bi se postigla željena terapijska učinkovitost. Neke od tih tehnika uključuju:

- polimerne nositelje - jedan od najčešćih pristupa gdje se koriste biokompatibilni i biorazgradivi polimeri za stvaranje matriksa koji inkapsulira lijek, omogućujući postupno oslobađanje djelatne tvari tijekom vremena. Polimeri poput poli(mliječna-koglikolna kiselina) (PLGA) popularni su zbog svojih prilagodljivih stopa razgradnje i kompatibilnosti s raznim lijekovima.²²
- nanotehnologiju - razvoj nanočestica i drugih nanostrukturnih nositelja koji mogu ciljano dostavljati lijek u specifična tkiva ili stanice. Ovi nositelji mogu biti funkcionalizirani kako bi prepoznali određene biološke mete ili bili osjetljivi na promjene u okolišu, kao što su promjene pH vrijednosti ili koncentracije određenih spojeva, što omogućuje precizno kontrolirano oslobađanje lijeka.²³
- drugi pristupi uključuju kemijsku modifikaciju samog lijeka kako bi se postiglo željeno oslobađanje, kao što su prolijekovi ili modifikacija kristalnog oblika lijeka radi poboljšanja njegove topivosti ili stabilnosti. Također, razvoj sustava osjetljivih na okoliš, poput sustava osjetljivih na pH ili temperaturu, omogućuje precizno oslobađanje lijeka na određenim mjestima ili u određenim uvjetima unutar tijela.

4. METODIKA

4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka

Najznačajniji sastojak svake tablete, odnosno nositelj njezine farmakološke aktivnosti je djelatna tvar. Lurasidon-hidroklorid (LRS HCl), derivat tiazola, klasificira se kao atipični antipsihotik II. generacije koji se primjenjuje u liječenju mentalnih poremećaja poput shizofrenije i bipolarnog poremećaja. Japanska tvrtka *Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.* zaslužna je za razvijanje lurasidon-hidroklorida u obliku čvrste oralne doze, a na tržištu je dostupan pod komercijalnim imenom Latuda® (*Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd*). Na slici 12. prikazani su strukturna formula lurasidon-hidroklorida i dozirni oblik koji je dostupan na tržištu.²⁴ Sintetizira se reakcijom lurasidona s jednakom količinom klorovodične kiseline. Kao pripadnik druge generacije antipsihotika, lurasidon-hidroklorid se odlikuje povećanom djelotvornošću i podnošljivošću kod pacijenata te smanjenom mogućnošću razvoja ovisnosti. Odlikuje ga niska bioraspoloživost (9-19 %) i visok stupanj vezanja na proteine (98 %). Značajke lurasidon-hidroklorida prikazane su u tablici 5. Pripada klasi II BCS sustava, odnosno odlikuje ga niska topljivost i visoka propusnost kroz crijevnu membranu. Dobra propusnost osigurava učinkovitu difuziju kroz membrane, što omogućuje ulazak lijeka u krvotok. Zbog gotovo potpune netopljivosti lurasidon-hidroklorida u vodenom mediju, onemogućena je njegovu primjena u hitnim bolničkim situacijama zbog sporog početka djelovanja. Ova ograničenja u farmakokinetičkom profilu lijeka zahtijevaju primjenu mnogo većih doza od optimalnih, što može dovesti do pojave brojnih neželjenih simptoma kod pacijenata.²⁵ Stoga, cilj ovog istraživanja je istražiti mogućnosti poboljšanja topljivosti i brzine oslobađanja lurasidona-hidroklorida korištenjem novih višenamjenskih pomoćnih tvari.



Slika 12. Strukturni prikaz lurasidon-hidroklorida i njegov komercijalni oblik.

Tablica 5. Svojstva lurasidon-hidroklorida.²⁴

Svojstvo	Opis
Stabilnost	Stabilan pri preporučenim uvjetima skladištenja (4 °C)
Bioraspoloživost	9-19 %
Topljivost u vodi	$5,32 \cdot 10^{-2} \text{ mg ml}^{-1}$
Permeabilnost ($\log P$)	4,89
BCS klasifikacija	Skupina II
Točka taljenja	198-205 °C
Izgled	Bijeli do prljavo bijeli prašak

4.2. Pomoćne tvari – eskcijenti

Odabir odgovarajućeg pomoćnog sredstva ključan je korak u proizvodnji lijekova, jer idealni eskcijenti, odnosno pomoćna sredstva trebaju posjedovati i odgovarajuća farmakokinetička svojstva. Za razliku od djelatnih tvari, pomoćne tvari čine znatno veći dio matrice lijeka. Pomoćne tvari, koje mogu biti prirodnog ili sintetskog porijekla, farmakološki su neaktivne supstance koje poboljšavaju kvalitetu tableta i olakšavaju proces tabletiranja.¹ Zbog toga postoji nekoliko kategorija pomoćnih tvari, od kojih svaka ima specifičnu ulogu u formulacijama tableta (tablica 6.).

Tablica 6. Pregled pomoćnih tvari i njihova uloga u formulacijama tableta.²⁶

Grupacija	Uloga	Pomoćna tvar
Punilo (eng. <i>filler/diluent/bulk-up agent</i>)	Osiguravanje dostatnog volumena matrice tablete, uglavnom čini do 90 % matrice	Laktoza monohidrat Mikrokristalna celuloza Saharoza Manitol
Vezivo (eng. <i>binder</i>)	Uglavnom polimeri, doprinose vezivanju jedinki u tableti	Gelatinirani škrob Hidroksipropilceluloza Poli(vinil-pirolidon) Poli(etilen-glikol)
Mazivo sredstvo (eng. <i>lubricant</i>)	Sprječava lijepljenje mješavine za tabletiranje na elemente uređaja prilikom tabletiranja	Talk Magnezijev stearat Natrijev stearil fumarat
Stabilizator (eng. <i>stabiliser</i>)	Doprinose stabilnosti djelatne tvari	Natrijev karbonat
Sredstvo za poboljšanje tecivosti (eng. <i>glidant</i>)	Poboljšanje tecivosti/reoloških svojstava mješavine za tabletiranje	Koloidalni silicijev dioksid

Sredstvo za raspadanje (eng. <i>disintegrant</i>)	Poboljšava raspadanje matrice tablete	Natrijev glikolat Gelatirani škrob Natrijeva kroskarmeloza Umreženi poli(vinil-pirolidon)
--	---------------------------------------	--

Manitol Parateck® M200 (*Merck KGaA*, Darmstadt, Njemačka) je pomoćna tvar visoke kvalitete koja ne zahtijeva predobradu i posjeduje izvrsnu kompresibilnost. Karakterizira ga održavanje stabilnosti djelatne tvari i nisu nužne velike sile komprimiranja prilikom proces tabletiranja. Izvrsna kompresibilnost omogućuje smanjenje veličine tableta korištenjem manje ili ništa veziva uz istovremeno održavanje visokog udjela djelatne tvari. Velika specifična površina pruža mogućnost brzog raspadanja i djelotvornog oslobađanja djelatne tvari, bez obzira na dozirni oblik. Odličnu homogenost sadržaja i kod niskih doza omogućuje adsorpcija djelatne tvari na površini čestica. Reducirajući šećeri, odnosno nečistoće nastale tijekom proizvodnog procesa, mogu biti sadržane u čistom manitolu. Dok je prihvatljiva granica reducirajućih šećera u običnom manitolu 0,1 %, za M200 ta je granica snižena na 0,05 %. Ova niska razina nečistoća ključna je za stabilnost formulacije, budući da reducirajući šećeri mogu izazvati Maillardovu reakciju koja dovodi do promjene boje djelatne tvari i nestabilnosti. Natrijev stearil fumarat, magnezijev stearat i stearinska kiselina su najčešće korišteni lubrikanti u farmaceutskoj industriji koji su visoko kompatibilni s M200. Ispitivanja su pokazala da izbor lubrikanta ima neznatan učinak na čvrstoću tableta pripremljenih s M200 i kompresibilnost.²⁷

Poloksamer Parateck® PLX188 (*Merck KGaA*, Darmstadt, Njemačka) je pomoćna tvar osobito prikladna za formulaciju čvrstih dozirnih oblika. Njegova amfifilna priroda čini ga idealnim surfaktantom, odnosno površinski aktivnom tvari, koja poboljšava difuziju i otapanje molekula. PLX188 je kompatibilan s postupcima direktnog komprimiranja zbog svojih pogodnih fizikalnih svojstava. Unaprijeđenje otapanja uz uporabu poloksamera temelji se na njegovoj amfifilnoj strukturi. Reakciju s vodom omogućava hidrofilna komponenta polimera, dok hidrofobna komponenta reagira s molekulama. Proces otapanja ubrzava se na ovaj način jer se omogućuje jednostavniji kontakt između medija i molekula. Jedna od prednosti koja karakterizira poloksamer je dvostruka funkcionalnost – djeluje kao hidrofilni lubrikant i pospješuje proces otapanja. Korištenjem magnezijevog stearata, hidrofobnog lubrikanata, može se usporiti proces otapanja. Međutim, zamjenom hidrofobnih lubrikanata hidrofilnim, kao što je poloksamer, može se spriječiti smanjenje brzine otapanja i postići njeno povećanje.²⁸

Djelatna tvar korištena u ovom istraživanju je API LRS HCl koja pripada klasi II BCS sustava. Cilj istraživanja je priprema četiri vrste tableta koje se razlikuju prema vrsti i

granulometrijskim svojstvima korištenog manitola. M200 i D(-) manitol (*WWR Chemicals*, Radnor, Pennsylvania, Sjedinjene Američke Države) korišteni su kao punila. Svojstva D(-) manitola znatnije su poboljšana granuliranjem. Ekscipijenti korišteni u tabletama su: $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$, odnosno magnezijev stearat i PLX188 kao lubrikanti te natrijeva kroskarmeloza kao sredstvo za raspadanje. Poli(etilen-glikol) (PEG) korišten je u procesu granuliranja kao čvrsto vezivo.

4.3. Priprava manitola granuliranjem

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

Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem (engl. *Fluidized bed melt granulation*) predstavlja tehniku koja se koristi za aglomeraciju čestica uz upotrebu veziva kojem je talište obično između 50 i 80 °C, odnosno relativno je nisko. Razlikujemo dvije mogućnosti provedbe ove tehnike:

- "*spray-on*" tehnika - rastaljeno vezivo raspršuje se na čvrste čestice u fluidiziranom sloju.
- "*in-situ*" tehnika - vezivo u čvrstom stanju (kontinuirana faza) i tvar koja se nastoji okrupniti (disperzna faza) dodaju se u procesni prostor. Zajedno se fluidiziraju u struji zraka i zagrijavaju iznad temperature tališta veziva.

Jedna od prednosti granuliranja s taljenjem je nekorištenje vodenih ili organskih otapala. Izostanak organskih otapala reducira mogućnost prisutnosti tih otapala u konačnom proizvodu, čime se smanjuje potreba za njihovim prikupljanjem, što ima značajan utjecaj na zaštitu okoliša. Izostanak vode dovodi do uklanjanja procesnih koraka vlaženja i sušenja, čime se proces čini bržim i efikasnijim u usporedbi s mokrim granuliranjem s raspršivanjem. Dostizanje visokih temperatura unutar procesnog prostora smatra se najvećim problemom kod granuliranja s taljenjem. Ovom tehnikom postiže se granuliranje lijekova koji su nestabilni u otopini, kao i priprema granula korištenih u pripremi lijeka s reguliranom ili povećanom brzinom oslobađanja djelatne tvari.²⁹

Za uspješnu provedbu granuliranja, ključnog koraka u proizvodnji kvalitetnih tableta, upotrijebljena je laboratorijska jedinica - granulator s fluidiziranim slojem prikazan na slici 13. Konusni oblik procesnog prostora izrađenog od čelika, s prozorom od pleksiglasa, omogućuje vizualni nadzor toka granuliranja. Primjenom tehnologije *in-situ* granuliranja taljenjem nije bilo potrebe za upotrebom dvofluidnog raspršivača jer se vezivna tvar i tvari koje

se pokušavaju okrupniti izravno dodaju u procesni prostor. Filtar koji onemogućava izlaz česticama iz procesnog prostora smješten je u gornjem dijelu, dok je u donjem dijelu smještena raspodjelna rešetka koja osigurava ulaz komprimiranog zraka i zadržava čvrste čestice unutar procesnog prostora. *In-situ* granuliranje podrazumijeva da se taljenje i granuliranje odvijaju u istom procesnom prostoru, što omogućuje lakšu kontrolu procesa.



Slika 13. Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka).

Osiguranje željene temperature unutar procesnog prostora ključno je za uspješno granuliranje stohastički gibajućeg materijala, stoga je korišteno temperaturno osjetilo unutar procesnog prostora. Granuliran je D(-) manitol i natrijeva kroskarmeloza s čvrstim vezivom PEG veličinskog razreda 90-125 μm . Tlak zraka i ulazna temperatura namještaju se nakon dodavanja pomoćnih tvari u granulator. Ulazna temperatura zraka u procesnom prostoru namješta se na 90 °C kako bi se osiguralo dovoljno topline neophodne za fazni prijelaz i nadoknadili potencijalni gubitci topline. Potrebno je da temperatura unutar konusnog procesnog prostora bude viša od 63 °C jer je to vrijednost temperature prilikom koje dolazi do taljenja PEG-a. Sav PEG prelazi nazad u čvrsto stanje pri 29 °C. Naknadnim hlađenjem sustava vezivo očvrstne formirajući granule, odnosno okrupnjene čestice. Komprimirani zrak dovodi se kako bi se postigla fluidizacija sloja, što rezultira dinamičkim i stohastičkim gibanjima čestica praška te njihovim okrupnjivanjem. Iz izlaznog procesnog toka izdvojene su, pomoću sita, granule ekscipijenata veličine od 200 do 500 μm .³⁰

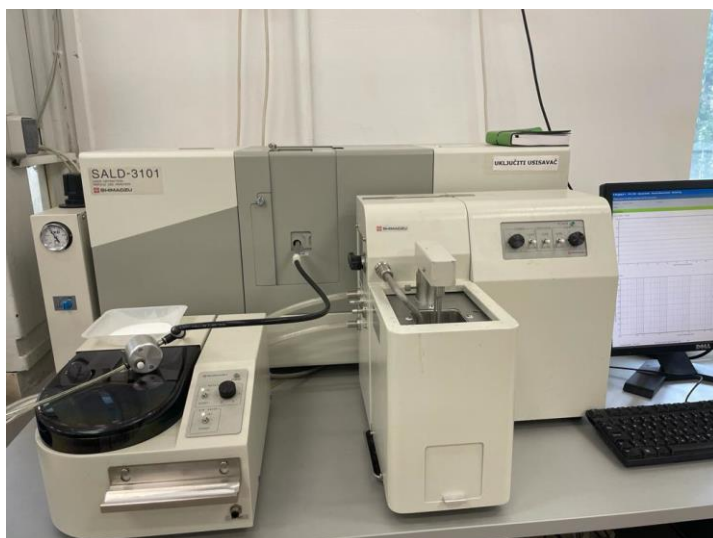
Izdvojene su granule veličinskog razreda 200 do 500 μm jer one omogućuju ravnomjernu distribuciju djelatne tvari u tabletama. Manje granule ($<200 \mu\text{m}$) mogu imati tendenciju da se zgrudaju ili agregiraju, što dovodi do nejednake distribucije djelatne tvari. Veće granule ($>500 \mu\text{m}$) mogu uzrokovati segregaciju pri čemu se teže granule talože na dno, što također rezultira nejednakom distribucijom djelatne tvari. Granule veličinskog razreda 200 do 500 μm pružaju optimalnu kompresibilnost, omogućujući formiranje čvrstih i homogenih tableta. Manje granule mogu zahtijevati veći kompresijski pritisak, što može dovesti do lomljenja ili nastajanja efekta *cappinga*.

4.4. Karakterizacija pripremljenih uzoraka

4.4.1. Granulometrijska analiza tvari metodom laserske difrakcije

Za određivanje raspodjele veličine čestica korištena je jedna od najzastupljenijih metoda, a to je upravo metoda laserske difrakcije. Zahvaljujući širokom rasponu mjerenja, brzini analize i jednostavnosti same izvedbe ova metoda pronalazi široku primjenu u farmaceutskoj industriji. Ipak, metoda ima određene nedostatke, poput ovisnosti rezultata o dizajnu instrumenta, što može uzrokovati značajne varijacije između različitih instrumenata. Nadalje, uređaj nije u mogućnosti razlikovati pojedinačne raspršene čestice od njihovih aglomerata, što dovodi do pojave pogreške u slučajevima kada čestice značajno odudaraju od sferičnog oblika. Prolaskom čestica kroz lasersku zraku ili neki izvor svjetlosti dolazi do pojave raspršenja svjetla pod odgovarajućim kutem. Kut raspršenog svjetla raste logaritamski proporcionalno smanjenju veličine čestica. Obzirom da intenzitet raspršenja opada smanjenjem volumena čestica, veličina čestice također ima utjecaj na intenzitet raspršenja. Veće čestice raspršuju svjetlost pod ostrim kutom s visokim intenzitetom, dok manje čestice raspršuju svjetlost pod manjim kutovima, ali s nižim intenzitetom.³¹

Za analizu raspodjele veličina čestica korišten je uređaj prikazan na slici 14. Metodom laserske difrakcije određivana je raspodjela veličina čestica (PSD – *Particle Size Distribution*) za granulat, M200 i D(-) manitol. Uzorci su injektirani pri tlaku od 0,4 MPa. Ovaj uređaj omogućava mjerenje raspodjele veličina čestica za suhe praškaste uzorke kao i za mokre uzorke. Mjerenjem ovim uređajem izravno se dobiva volumna raspodjela čestica. Kao rezultati mjerenja dobivaju se najučestalija veličina, srednja veličina čestica, raspodjela veličina čestica, standardna devijacija, medijan i ostali parametri. Mjerenja su provedena na suhim uzorcima, a svaki uzorak mjeren je nekoliko puta.



Slika 14. Uređaj za određivanje raspodjele veličina čestica metodom laserske difrakcije SALD-3101 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

4.4.2. Morfološka analiza tvari pretražnom elektronskom mikroskopijom

Pretražna elektronska mikroskopija (engl. *Scanning Electron Microscopy*, SEM) omogućuje detaljan opis karakteristika površine materijala, što je važno kada postoje bitne različitosti između čvrstih kristalnih stanja. Unatoč tome što nema informacija o kemijskom sastavu ili toplinskom ponašanju tvari u lijeku, SEM zahtijeva prethodnu pripremu i posebne uvjete. Kombinacija SEM analize s ostalim tehnikama, kao što su diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC), infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama (FT-IR) i termogravimetrijska analiza (TGA), nudi mogućnosti za karakterizaciju i predviđanje nekompatibilnosti materijala.³²

Uzorci su napareni zlatom i paladijem u vremenu od 75 sekundi neposredno prije karakterizacije u uvjetima visokog vakuuma (argon 0,1 mbar) pri 17 mA. Na slici 15. prikazan je uređaj korišten za provedbu SEM analize.



Slika 15. Pretražni elektronski mikroskop VEGA 3 SBH Easy Probe (TESCAN ORSAY HOLDING, Brno, Češka) – lijevo
 Uređaj za napanje uzoraka SC 7620 (Quorum Technologies, Laughton, United Kingdom) – desno

4.5. Priprava oralnog dozirnog oblika s modificiranim profilom oslobađanja djelatne tvari

Pripremljene su četiri vrste tableta od kojih svaka ima drugačiji sastav: GRAN, GRAN + PLX188, M200 i M200 + PLX188. Magnezijev stearat korišten je kao lubrikant, dok je natrijeva kroskarmeloza korištena kao sredstvo za raspadanje. Formulacije su miješane u tarioniku do ostvarivanja ujednačenosti. Zatim je pripremljena mješavina tabletirana na uređaju za tabletiranje TDP-5T, gdje je primjenom sile kompresije dobiveno nekoliko različitih vrsta tableta ciljane mase od približno 200 mg. Udio djelatne tvari (API) u svim tabletama je 20 %. U svakoj tableti sadržano je 1 % magnezijevog stearata i 5 % natrijeve kroskarmeloze. U tabletama koje sadrže poloksamer 5% mase čini PLX188, a ostatak čini manitol. Na taj način dobiva se smjesa koja je optimalna za proces tabletiranja. Proces tabletiranja uključuje izradu tableta pomoću mješavine za tabletiranje, koja može biti u obliku kristala, granula ili praška, upotrebom sile kompresije. Djelotvornost ovog postupka ovisi o karakteristikama čvrste tvari koja se tabletira.³³

4.5.1. Tabletiranje

Tablete se formiraju postupkom tabletiranja koji stvara okrupnjene matrice, odnosno željeni dozirni oblik. Tabletiranje se provodi na uređaju TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co., Ruian, NR Kina) prikazanom na slici 16, primjenom metode okrupnjavanja uz vanjske sile, odnosno opterećenje smjese unutar ograničenog prostora – kalupa. Ovaj uređaj pripada skupini ekscentričnih tabletirki i posjeduje jedan par alata za pripremu tableta. Predviđena masa pojedine tablete je 200 mg, a okrugla matrica promjera 8 mm korištena je prilikom postupka tabletiranja.



Slika 16. Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co., Ruian, NR Kina).

4.6. Karakterizacija oralnog dozirnog oblika

4.6.1. Ujednačenost masa tableta

Predviđena masa za pojedinu tabletu je 200 mg, stoga je važno ispitati ujednačenost masa tableta. Stupanj ujednačenosti masa definira se postupkom vaganja deset proizvoljno izabranih tableta na uređaju prikazanom na slici 17.



Slika 17. Analitička vaga KERN ALJ 220-4NM
(KERN, Balingen, SR Njemačka).

4.6.2. Testovi čvrstoće

Procjena sposobnosti tableta da zadrže integritet nakon komprimiranja i određivanje točke loma postiže se provedom laboratorijskih ispitivanja čvrstoće tableta. Točnost prilikom mjerenja čvrstoće tableta ključna je za kvalitetu i funkcionalnost lijeka, kako bi se osiguralo da pacijenti prime odgovarajuću količinu lijeka i da se djelatna tvar iz tablete pravilno oslobodi u tijelu. Testovi ispitivanja čvrstoće jamče da će tablete imati potrebnu čvrstoću kako bi mogle podnijeti odgovarajuća mehanička opterećenja tijekom skladištenja, pakiranja i isporuke. Na čvrstoću tablete utječu raspored i veličina čestica granulata, njihova poroznost i gustoća, veličina i oblik tablete te pritisak koji se primjenjuje tijekom kompresije. Poroznost je obrnuto proporcionalna čvrstoći. Tableta koja se raspada u ustima mora imati dovoljnu čvrstoću da podnese mehanička opterećenja, ali također mora biti i dovoljno porozna kako bi se omogućilo brzo otapanje. Tableta niske čvrstoće je lomljiva, mekana i nije dobar kandidat za pakiranje. Veća sila potrebna za lom označava veću čvrstoću tablete. Tablete s trenutnim profilom oslobađanja najčešće se brzo otapaju, odnosno raspadaju u tijelu zbog manje čvrstoće.³⁴

Na slici 18. prikazan je uređaj koji je korišten za procjenu čvrstoće pripremljenih tableta. Tableta se postavlja između dva dijela površine uređaja koji detektiraju lom unutar tablete elektroničkim putem. Uređaj prikazuje silu nužnu za lom tablete. Šest tableta korišteno je prilikom provedbe mjerenja, a prosječna vrijednost sila potrebnih za lomljenje (izražena u njutnima - N) računa se nakon mjerenja.



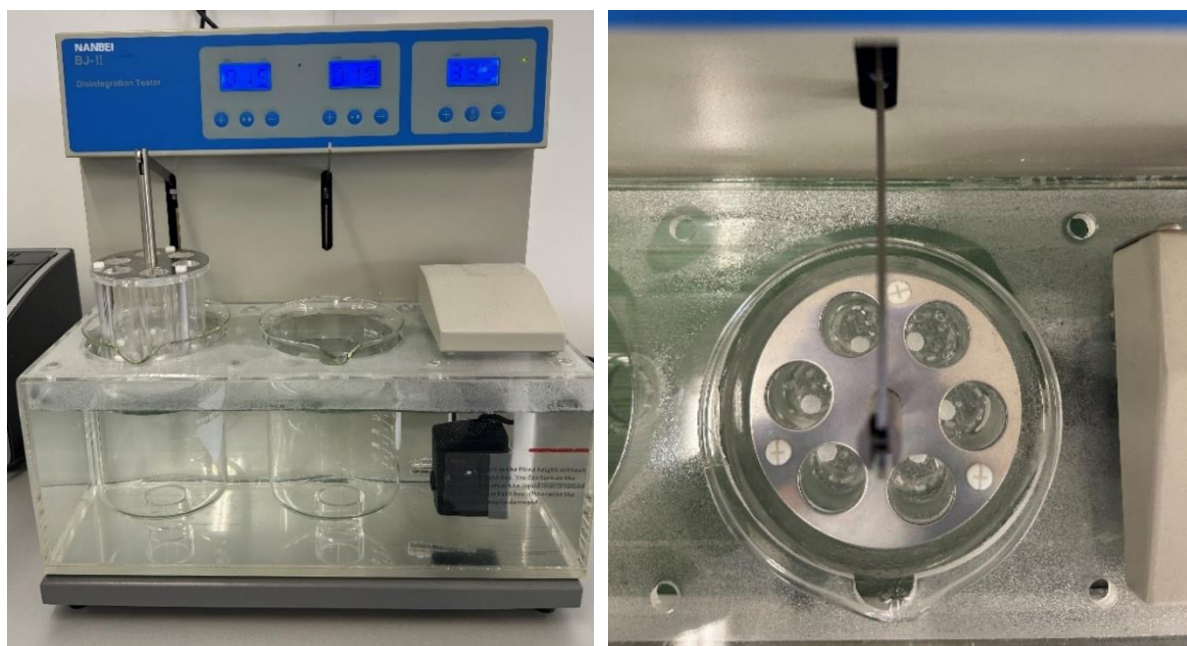
Slika 18. Uređaj YD – 1 Tablet Hardness Tester koji služi za određivanje čvrstoće (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina).

4.6.3. Testovi raspadljivosti

Europskom farmakopejom (2.9.1. metoda A)³⁵, definirana je metoda prema kojoj se mjeri raspadljivost tableta. Metoda nalaže da je cilj postići raspadanje tablete u ustima bez korištenja vode u odgovarajućem vremenskom intervalu, odnosno unutar 3 minute. Sposobnost tablete da se raspadne od velikog je značaja jer omogućava oslobađanje djelatne tvari i njezinu bioraspoloživost, odnosno apsorpciju u tijelu. Za postizanje pravilnog oslobađanja i apsorpcije djelatne tvari u tijelu, ključna je potpunost raspadanja tablete kao i procjena njezine brzine što je omogućeno provedbom testa raspadljivosti.

Ovaj test upućuje na ovisnost čvrstoće tableta o njihovoj raspadljivosti. Previše mekane tablete mogu se raspasti tijekom pakiranja, skladištenja, isporuke i rukovanja, dok pretvrde tablete mogu usporiti oslobađanje djelatne tvari. Najbrže raspadanje imaju tablete najmanje čvrstoće. Na slici 19. prikazan je uređaj sa 6 otvorenih kiveta, korišten za provođenje testa raspadljivosti tableta. Tablete se potapaju u mediju (demineraliziranoj vodi) dok se potpuno ne

raspadnu. Sveukupno 6 tableta potrebno je za provedbu testa raspadljivosti jer se u svaku kivetu dodaje po jedna tableta, te se njihova raspadljivost mjeri istovremeno. Mjerenja se provode u uvjetima temperature od 37 ± 2 °C i 29-32 ciklusa u minuti.



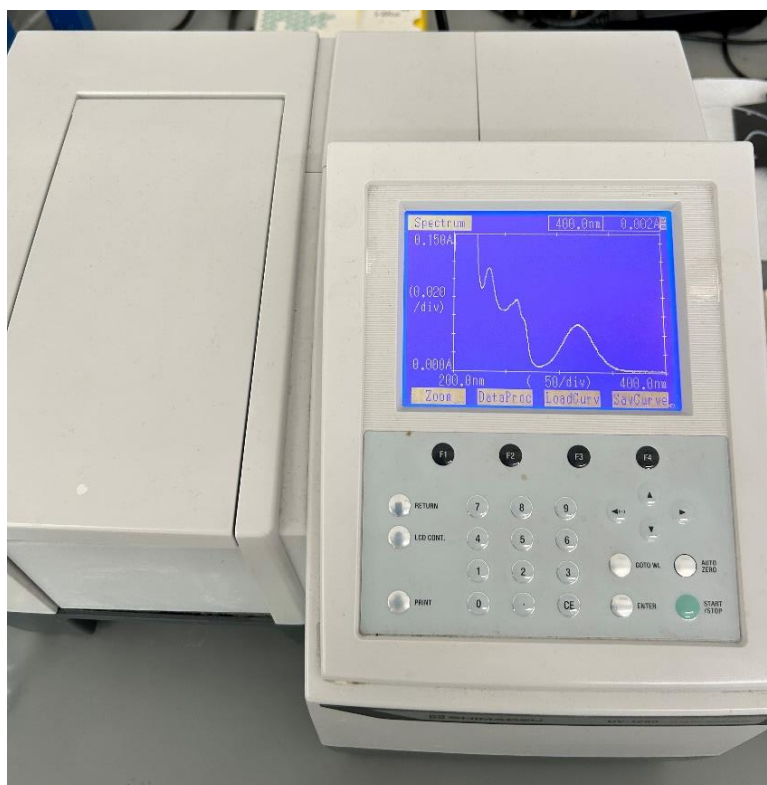
Slika 19. Uređaj za ispitivanje raspadljivosti tableta BJ 2
(Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina).

4.6.4. Sadržaj djelatne tvari u tableti

Spektrofotometrija je znanstvena metoda koja proučava međudjelovanje između elektromagnetskog zračenja i materije. Energija koja uzrokuje elektronski prijelaz, odnosno prijelaz molekule iz osnovnog u pobuđeno stanje, ima važnu funkciju u UV/Vis spektrofotometriji. Područja mjerenja obuhvaćaju valne duljine od 380 do 780 nm za vidljivi dio spektra i od 200 do 380 nm za ultraljubičasti dio spektra. Za UV/Vis spektar karakteristične su blage krivulje, što nije slučaj kod infracrvenog (IR) spektra. Apsorpcija zračenja u ovom dijelu spektra ovisi elektronskoj konfiguraciji molekule i energiji fotona. Molarni apsorpcijski koeficijent (ϵ) mjeri intenzitet apsorpcije fotona na odgovarajućoj valnoj duljini (λ). Grafički prikaz odnosa između ϵ i λ poznat je kao apsorpcijski spektar, koji posjeduje dvije važne karakteristike: λ_{\max} valna duljina pri kojoj je apsorpcija najviša, te vrijednost ϵ na toj valnoj duljini. Kada elektromagnetsko zračenje prolazi kroz otopinu ispitivane molekule, spektrofotometar mjeri neapsorbirano, odnosno propušteno zračenje dok se istovremeno jedan dio zračenja apsorbira. Omjer intenziteta upadnog svjetla i intenziteta transmitiranog svjetla odnosi se na pojam transmitancije. Apsorpcija se povećava s povećanjem broja molekula koje apsorbiraju zračenje. Prema Lambert-Beerovom zakonu, apsorpcija je proporcionalna

koncentraciji apsorbirajuće tvari, dok molarni apsorpcijski koeficijent (ϵ) označava vjerojatnost apsorpcije na odgovarajućoj valnoj duljini.³⁶

Analitičkom metodom utvrđuje se sadržaj djelatne tvari u deset nasumično odabranih tableta s ciljem potvrde odgovarajuće postojanosti djelatne tvari. Ovaj proces provodi se na UV/Vis spektrofotometru prikazanom na slici 20. Cilj je ispitati posjeduje li svaka tableta ciljanih 20 % djelatne tvari, odnosno ciljanu dozu od 40 mg lurasidon-hidroklorida.



Slika 20. UV/Vis spektrofotometar (UV-1280, Shimadzu, Kyoto, Japan).

Dva značajna apsorpcijska maksimuma u UV/Vis spektru, zabilježena su na valnim duljinama od 230 i 314 nm za lurasidon-hidroklorid. U ovom istraživanju izbor valne duljine za spektrofotometrijska mjerenja temelji se na osjetljivosti metode. Budući da se valna duljina od $\lambda = 230,0$ nm pokazala kao optimalna s obzirom na osjetljivost metode, u ovom istraživanju sva mjerenja provedena su pri navedenoj valnoj duljini.

U procesu pripreme, deset tableta se usitnjava u tarioniku i prenosi u volumetrijske tikvice od 50 mL, te se nakon homogenizacije u ultrazvučnoj kupelji nadopunjuju metanolom do oznake. Nakon pripreme, tikvice se smještaju u ultrazvučnoj kupelji kako bi se osiguralo cjelovito otapanje čestica djelatne tvari. Homogenizarni uzorci su zatim filtrirani kroz PTFE membranske filtere promjera pora 0,45 μm i razrijeđeni. Zatim, 500 μL filtrata pipetira se u

tikvice od 10 mL i nadopunjuje se metanolom. Za određivanje stvarne koncentracije djelatne tvari u pripremljenim uzorcima, potrebno je izraditi umjerni pravac. Standardna otopina LRS HCl pripremljena je, a zatim su iz nje razrijeđene radne standardne otopine s koncentracijama od 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 i 50 ppm djelatne tvari. Za izrađivanje umjernog pravca korištene su prethodno spomenute otopine.

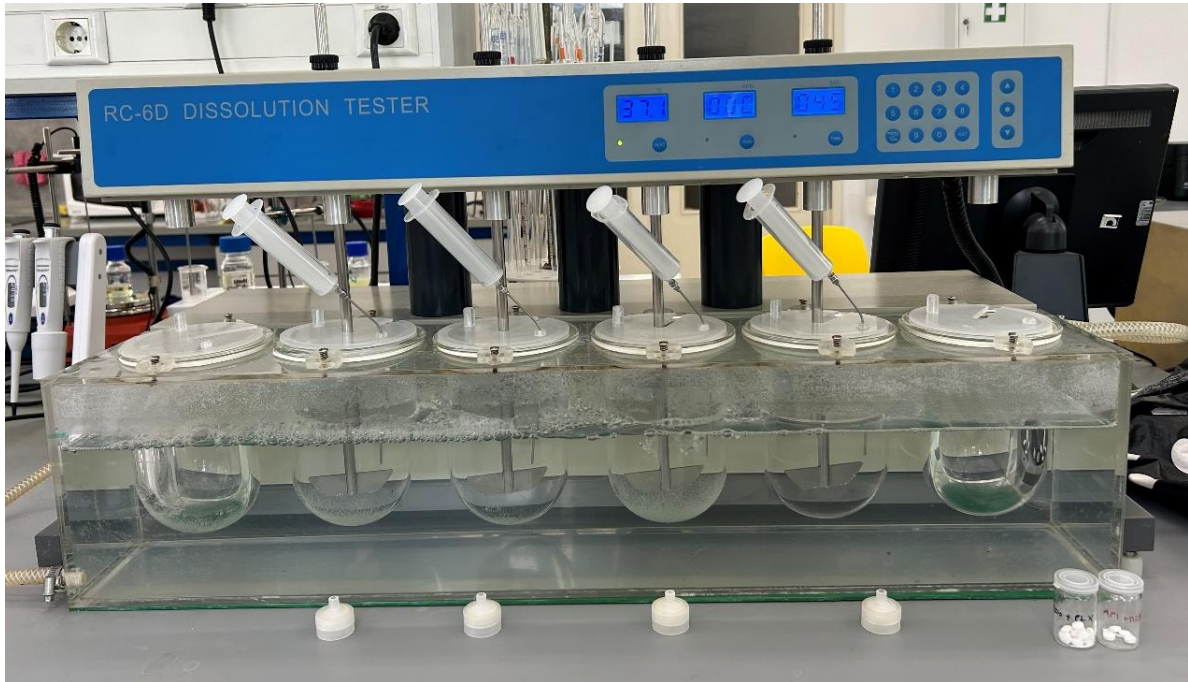
4.6.5. Testovi topljivosti

Značaj *in vitro testova* otapanja leži u njihovoj ulozi u olakšavanju oslobađanja djelatne tvari iz čvrstih oblika doziranja nakon oralne primjene. Ovo oslobađanje ključno je za apsorpciju lijeka u krvotok i postizanje željene bioraspodjelivosti. Kako bi se osigurala točnost ispitivanja, bitno je da medij koji se koristi za otapanje blisko oponaša fiziološko okruženje i omogućuje jednostavnu i preciznu analizu. Dodatno, volumen medija mora biti dovoljan da stvori optimalne uvjete za topljivost lijeka i spriječi da djelatna tvar dosegne svoju graničnu koncentraciju topljivosti.³⁷

U farmaceutskoj industriji ispitivanje brzine oslobađanja djelatne tvari (eng. *dissolution test*) je od ključne važnosti. Ovo ispitivanje omogućava dobivanje profila oslobađanja, koji ukazuju na karakteristike oslobađanja djelatne tvari – bilo da je riječ o trenutnom oslobađanja ili modificiranom oslobađanja s produženim ili odgođenim djelovanjem.

Profil oslobađanja, odnosno *release profile*, ilustrira promjenu koncentracije otopljenog lurasidon-hidroklorida tijekom vremena. Eksperimenti se provode u kontroliranim laboratorijskim uvjetima, točnije *in vitro*. Koristi se ukupno 900 mL McIlvaine pufera s pH vrijednošću 3,8, a temperatura se održava na $37 \pm 0,5$ °C. Kako bi se osiguralo temeljito miješanje, koristi se mješalica s lopaticom brzine 50 min^{-1} , prema USP Apparatus II metodi. U tu svrhu koristi se uređaj prikazan na slici 21. Nakon što se uzorci stave u određene posude (tzv. želuci) koje sadrže pufersku otopinu, periodički se uzorci prikupljaju u određenim vremenskim intervalima: 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 minuta. Nakon toga, uzorci se podvrgavaju filtraciji pomoću PTFE membranskih filtera s promjerom pora od 0,45 μm . Nakon procesa filtracije, koncentracija lurasidon-hidroklorida u svakom trenutku uzorkovanja određena je UV/Vis spektrofotometrijom. Profil oslobađanja LRS HCl iz pripremljenih tableta za usta analizira se pomoću programskog dodatka za Microsoft Excel - *DDSolver*. Pri obradi podataka topljivosti (*dissolution data*), uzima se u obzir korekcija volumena, s obzirom da se volumen medija mijenja sa svakim uzorkovanjem, ali nova količina

pufera se ne dodaje. GRAN, GRAN + PLX188, M200 i M200 + PLX188 su tablete korištene za provedbu testa oslobađanja djelatne tvari.



Slika 21. Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina).

5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Karakterizacija pripremljenih uzoraka

5.1.1. Podatci granulometrijske analize tvari – analiza laserskom difrakcijom

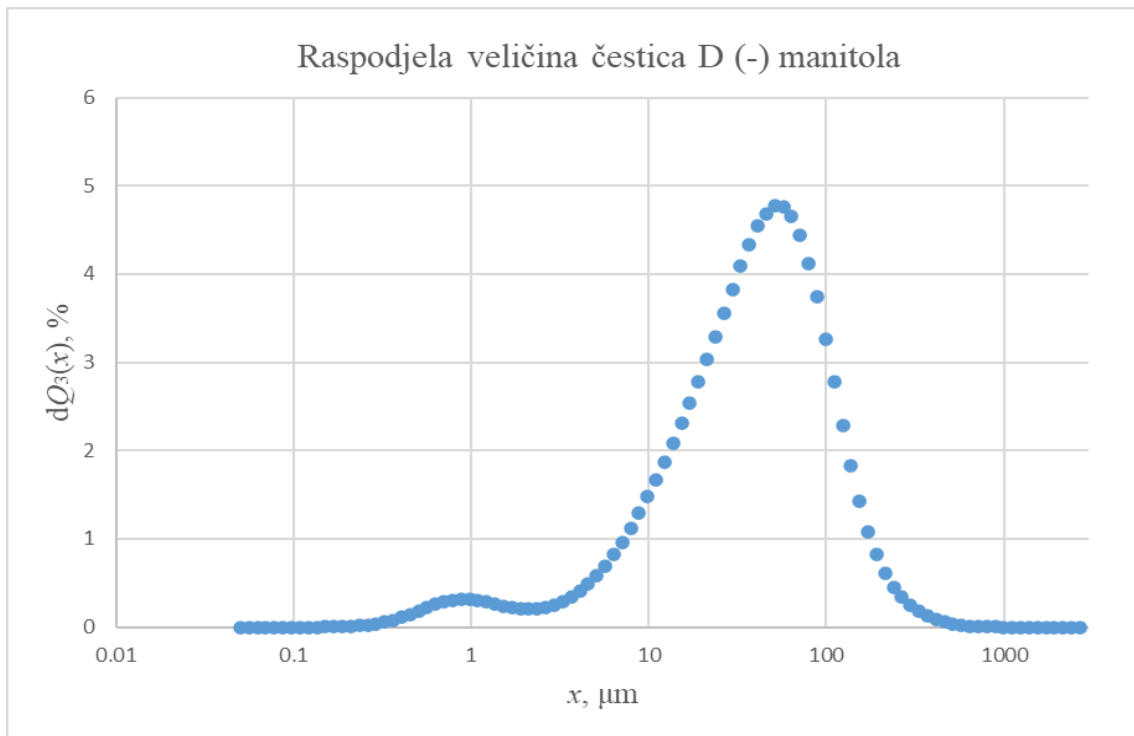
Pomoću laserske difrakcije dobivena je raspodjela veličina čestica, što je prikazano na priloženim grafovima. Pomoću karakterističnih veličina detaljno su opisane raspodjele: Sauterovog promjera ($x_{3,2}$), moda i medijana raspodjele. Raspodjele veličine čestica triju početnih komponenti prikazane su na slikama 22. – 24. i prikazuju vrijednosti koje opisuju veličine čestica.

U tablici 7. navedene su vrijednosti karakterističnih veličina za svaki sustav. Iz dobivenih rezultata moguće je zaključiti kako je najučestalija veličina čestica u sva tri uzorka različita. Kod D(-) manitola je 56 μm , kod M200 71 μm , dok je za GRAN 89 μm .

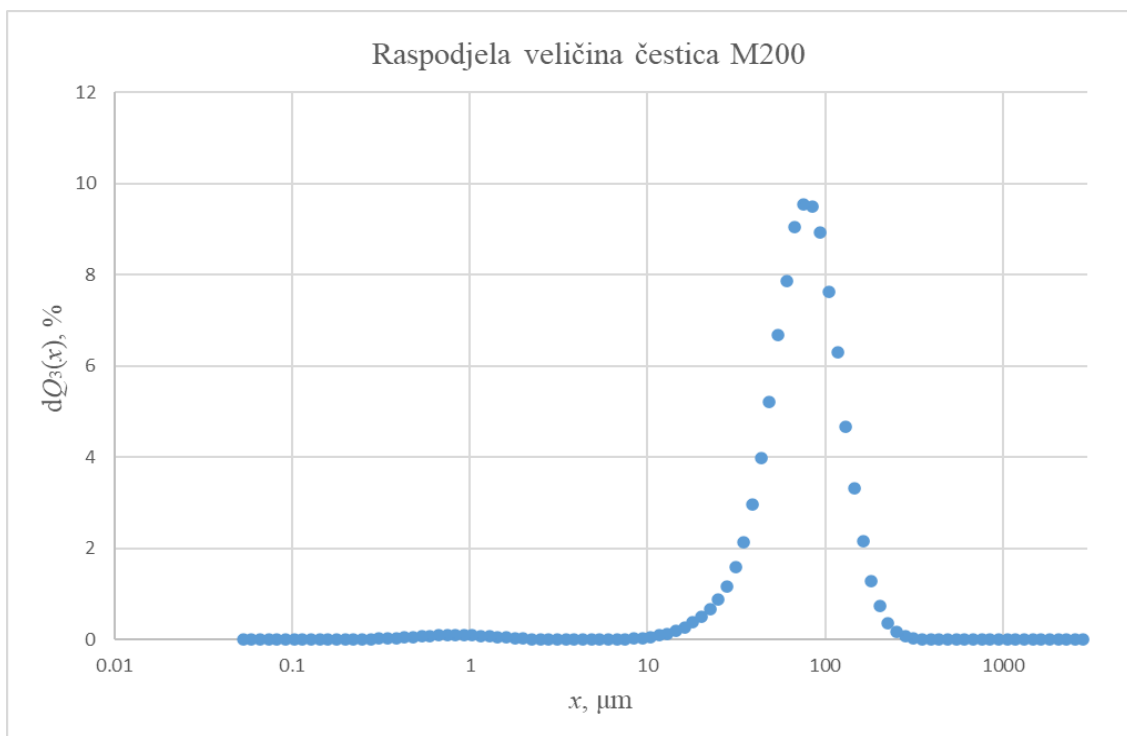
Tablica 7. Karakteristične veličine početnih komponenti određene iz raspodjela veličina čestica metodom laserske difrakcije.

	D(-) manitol	M200	GRAN 200 – 500 μm
$x_{3,2}$, μm	219	133	698
x_{mode} , μm	56	71	89
x_{50} , μm	42	75	99

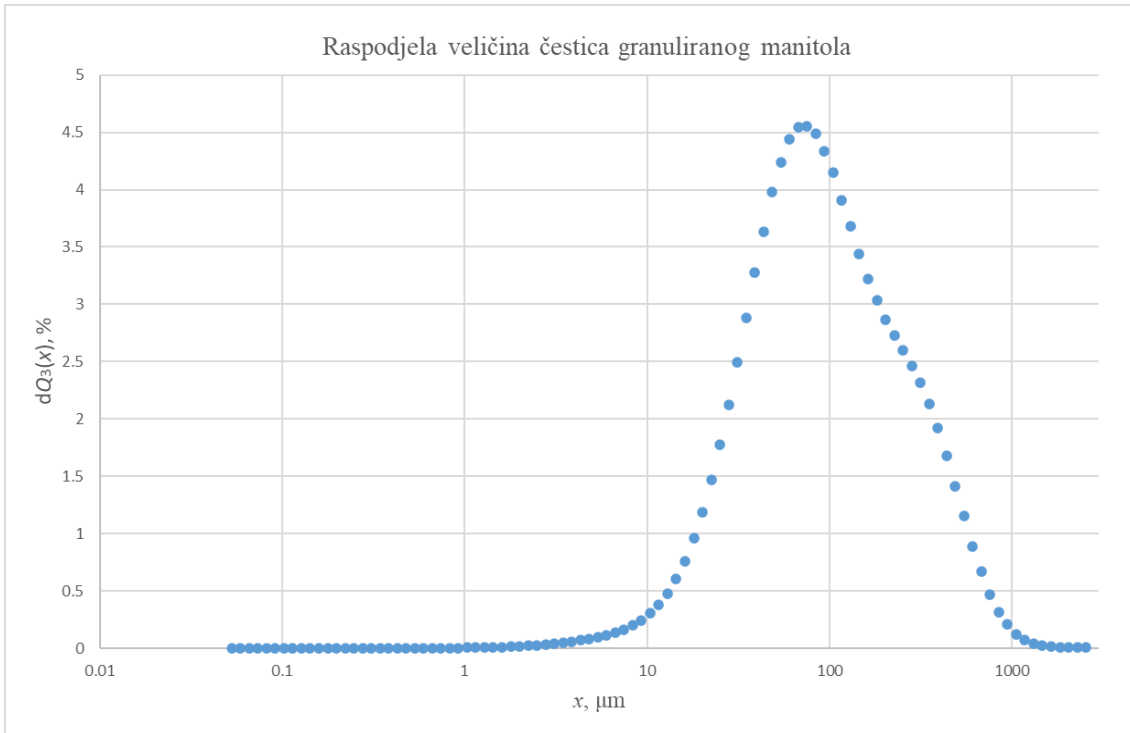
U slučajevima kada je važna specifična površina čestica računa se Sauterov srednji promjer. Za bioraspoloživost lijeka i njegovo otapanje značajna je specifična površina.³⁸ Na temelju podataka prikazanih u tablici 7., konkretno vrijednosti srednjeg promjera, vidljivo je da M200 sadrži najmanje čestice, dok GRAN ima najveće čestice. Usporedimo li srednje promjere između D(-) i M200, jasno je da D(-) ima veći srednji promjer od M200, što može biti rezultat osjetljivosti Sauterovog promjera. U slučaju kada uzorak sadrži velik udio sitnih čestica ovaj promjer ima visoke vrijednosti.



Slika 22. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica D(-) manitola.

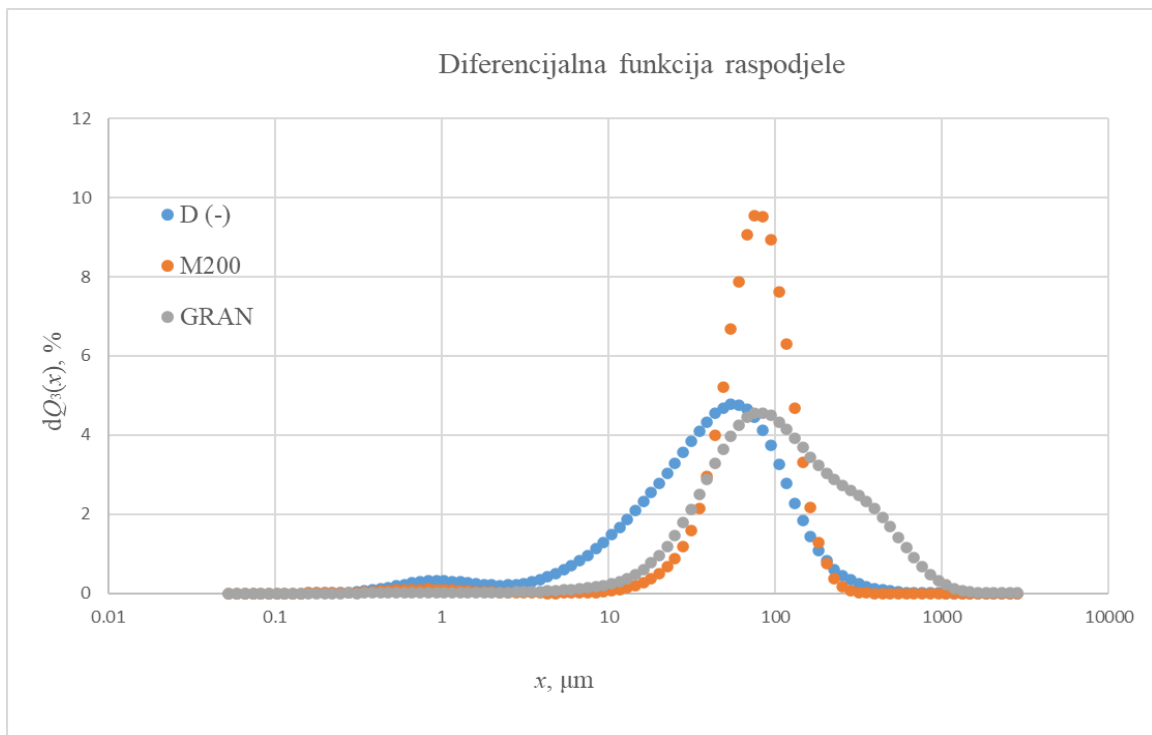


Slika 23. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica M200.



Slika 24. Grafički prikaz raspodjele veličina čestica granuliranog manitola 200-500 μm .

Za dodatno razumijevanje i usporedbu raspodjela veličina, grafički prikaz diferencijalne funkcije raspodjele prikazan je na slici 25. za sva tri uzorka.

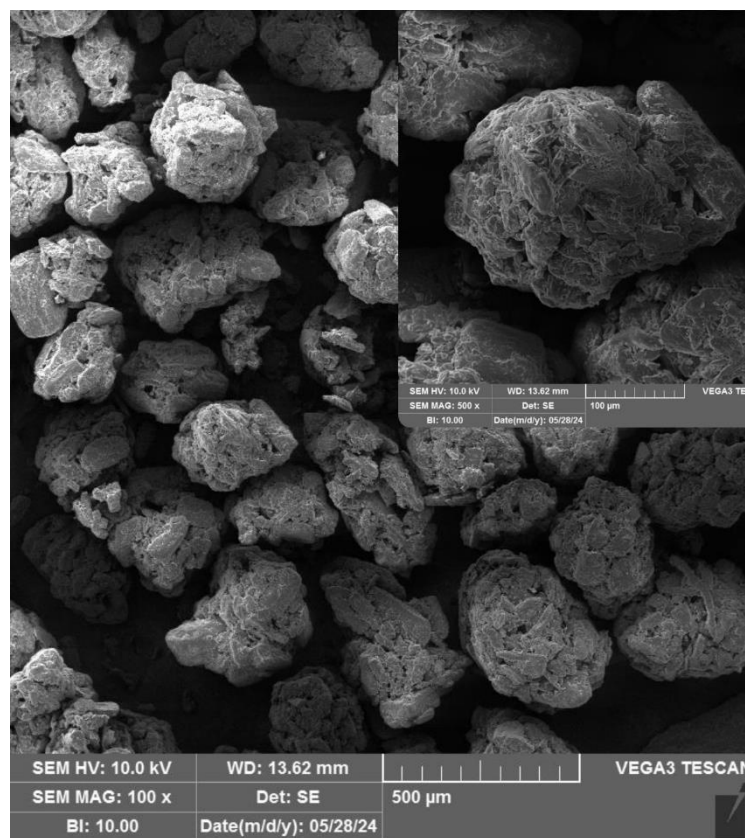


Slika 25. Usporedni prikaz raspodjele veličina čestica za sva tri uzorka - diferencijalna funkcija raspodjele.

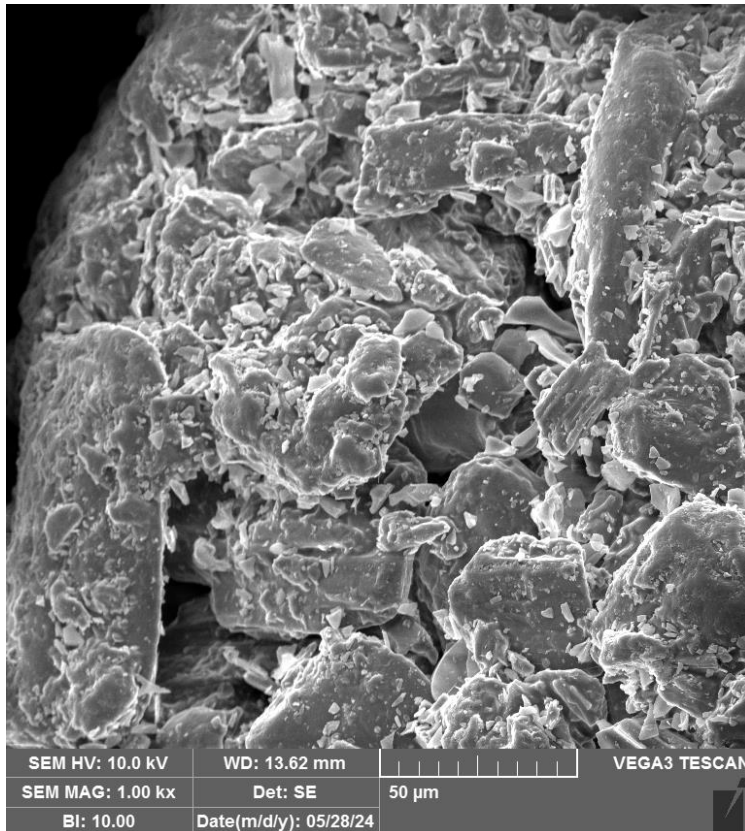
Sve raspodjele su monomodalne, odnosno sadrže jedan maksimum na krivulji osim raspodjele za D(-) manitol koja je bimodalna. M200 pokazuje najužu raspodjelu s najčešćom veličinom od 71 μm . D(-) manitol sadrži nešto veće čestice sa širom raspodjelom od M200, pri čemu je 50 % čestica veće od 42 μm , a 50 % manje. GRAN manitol ima široku raspodjelu i najveće čestice, s najčešćom veličinom od 89 μm . Na temelju rezultata prikazanih na slici 25. vidljivo je kako se granuliranjem postiže pomak prema većim česticama.

5.1.2. Podatci morfološke analize tvari - SEM analiza

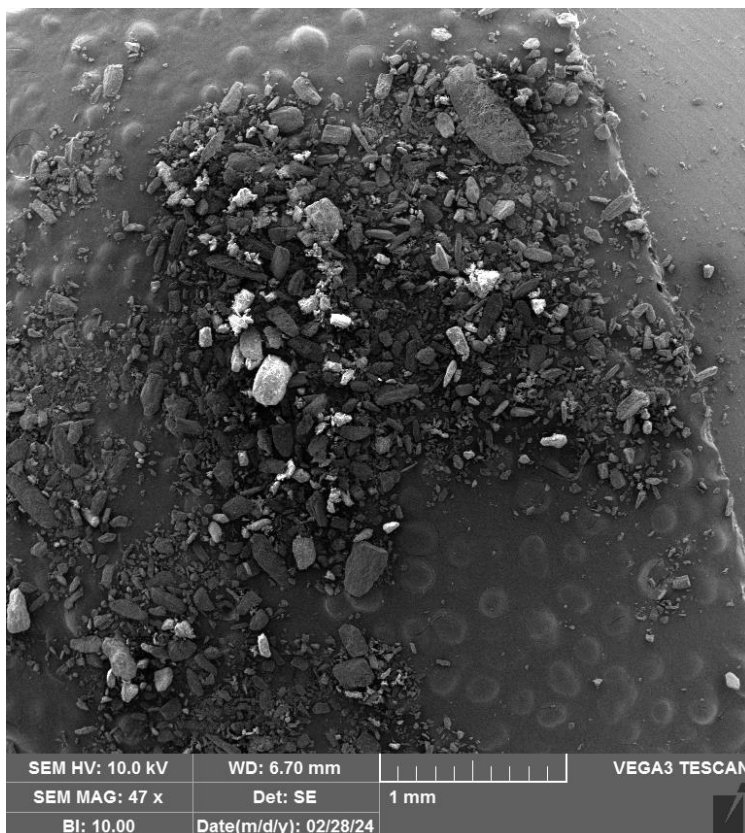
Pretražnom elektronskom mikroskopijom dobiven je uvid u veličinu i oblik čestica. Mikrografije M200 i D(-) manitola te granulata prikazane su na slikama 26.-31. Mikrografije prikazuju da D(-) manitol sadrži najmanje, a granulata najveće čestice. Granulata prikazan na SEM mikrografiji pokazuje značajnu homogenost u obliku i veličini čestica, što je u skladu s očekivanjima jer su izdvojene čestice od 200-500 μm sitenom analizom. Na prikazanim slikama možemo uvidjeti kako su čestice M200 manitola krupnije, zaobljene i kompaktno zbijene u odnosu na čestice D(-) manitola, što je posljedica dodatne obrade M200 manitola.



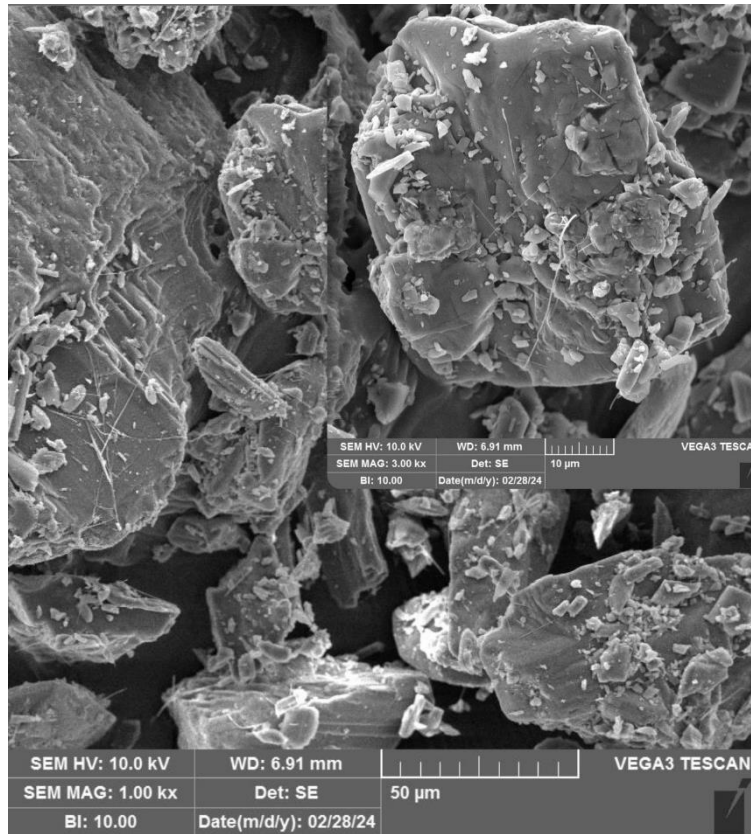
Slika 26. SEM mikrografija granulata pri uvećanjima 100x i 500x



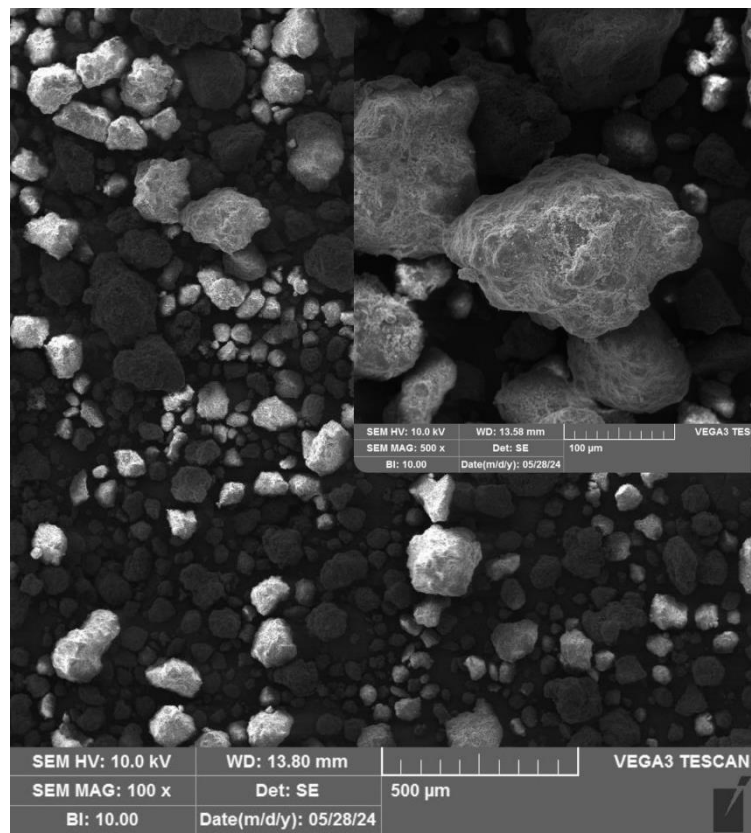
Slika 27. SEM mikrografija granulata pri uvećanju 1000x



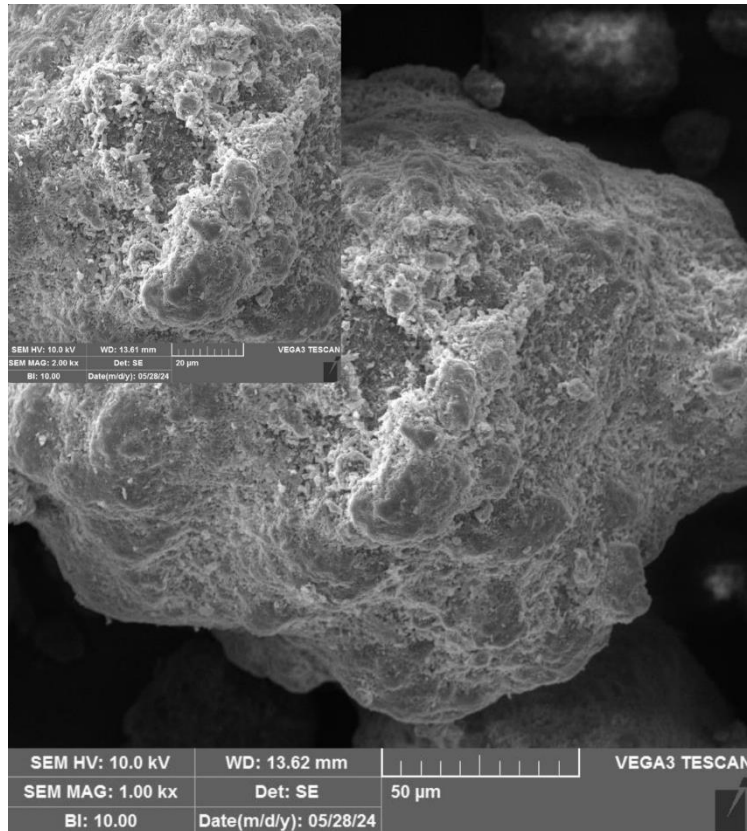
Slika 28. SEM mikrografija D(-) manitola - *widefield*



Slika 29. SEM mikrografija D(-) manitola pri uvećanjima 1000x i 3000x



Slika 30. SEM mikrografija M200 manitola pri uvećanjima 100x i 500x



Slika 31. SEM mikrografija M200 manitola pri uvećanjima 1000x i 2000x

5.2. Karakterizacija oralnog dozirnog oblika

5.2.1. Ujednačenost masa tableta

Tijekom procesa proizvodnje tableta na uređaju za tabletiranje, uočeno je da određeni pripravci koji sadrže čestice veličinskog razreda $< 200 \mu\text{m}$ imaju praškastu teksturu, što ukazuje da su čestice bile izrazito malih veličinaa bi se učinkovito komprimirale u tabletu. Međutim, ako dođe do formiranja oblika tablete iz ovih pripravaka, tableta je podložna *cappingu* (slika 32.) što rezultira njezinim raspadanjem tijekom rukovanja.

Capping se javlja tijekom procesa kompresije kada se gornji ili donji dio tablete horizontalno odvaja od glavnog tijela, nalik poklopcu. To može dovesti do tableta s narušenim integritetom i smanjenim sadržajem lijeka. Neki od uzroka fenomena *cappinga* kod tableta su loša formulacija (nepravilna formulacija kao što je nedostatak veziva, može dovesti do slabe strukture tablete i razdvajanja tijekom kompresije) ili zadržavanje zraka (ako zrak ostane zarobljen unutar tablete tijekom kompresije, može oslabiti strukturu tablete i doprinijeti razdvajanju).⁴⁰



Slika 32. Nepoželjni fenomen *cappinga*.

Za provedbu analize pripremljenih tableta za usta, početni korak je uključivao procjenu ujednačenosti mase između 10 slučajno odabranih tableta. Ujednačenost mase kvantitativno se izražava pomoću statističkog parametra - standardne devijacije. Rezultati analize prikazani su u tablici 8. Ciljana masa svake tablete bila je 200 mg.

Tablica 8. Ujednačenost masa placebo tableta

Tableta	m (G 200 - 500) / mg	m (G > 500) / mg
1.	211,0	170,2
2.	211,0	168,1
3.	211,9	171,3
4.	211,3	166,9
5.	210,6	173,7
6.	212,2	168,2
7.	212,8	171,3
8.	212,7	172,9
9.	213,4	170
10.	213,3	174,6
$m_{sr.}$ / mg	212,0	170,7
s / mg	1,0	2,4

Iz dobivenih rezultata možemo zaključiti kako je najmanja standardna devijacija prisutna kod tableta pripremljenih od granulata veličinskog razreda 200-500 μm , odnosno te placebo tablete imaju najujednačeniju masu koja je najbliža ciljanoj masi od 200 mg. Zbog navedenih razloga izabran je veličinski razred 200-500 μm za ugradnju lurasidon-hidroklorida. Tablete pripremljene od granulata veličinskog razreda $> 500 \mu\text{m}$ imaju veću standardnu devijaciju i samim time prisutnu veću neujednačenost masa tableta.

Tablica 9. Ujednačenost masa pripremljenih tablet s ugrađenom djelatnom tvari

Tableta	API+M200 / mg	API+M200+PLX188 / mg	G+API / mg	G+API+PLX188 / mg
1.	218,5	218,4	222,1	228,6
2.	221,7	220,6	225,6	228,8
3.	219,4	221,3	224,6	224,0
4.	220,1	220,4	221,4	228,4
5.	222,8	220,5	220,9	221,7
6.	213,4	222,1	226,2	229,2
7.	216,2	218,8	221,6	226,8
8.	214,4	221,7	222,2	227,9
9.	215,0	216,2	224,3	220,5
10.	218,8	221,5	230,4	221,4
<i>m_{sr.}</i> / mg	218,0	220,2	223,9	225,7
<i>s</i> / mg	3,2	1,8	2,9	3,5

Na temelju rezultata prikazanih u tablici 9. možemo zaključiti kako je za tablete API+M200 i API+M200+PLX188, koje su između ostalog najbliže ciljanoj masi od 200 mg, postignuta dobra ujednačenost masa. Najbolju ujednačenost masa pokazuju tablete API+M200+PLX188 kod kojih standardna devijacija iznosi 1,8, dok najveću neujednačenost masa (standardna devijacija 3,5) pokazuju tablete G+API+PLX188.

5.2.2. Čvrstoća tableta

Tableta moraju imati dovoljnu čvrstoću da podnesu mehanička opterećenja, ali također moraju biti i dovoljno porozna kako bi se omogućilo njihovo brzo otapanje. Na temelju rezultata prikazanih u tablici 10. vidljivo je da su dobivene tablete optimalne čvrstoće.

Tablica 10. Rezultati testa čvrstoće za placebo tablete

Tableta	$F (G\ 200 - 500) / N$	$F (G > 500) / N$
1.	71,5	57,4
2.	103,7	59,9
3.	87,4	75,4
4.	107,8	88,1
5.	106,7	78,4
6.	95,6	63,7
7.	74,4	70,4
8.	80,5	76,9
9.	129,9	56,7
10.	81,1	73,2
$F_{sr.} / N$	93,9	70,0
s / N	18,3	10,3

Iz rezultata vidljivih u tablici 10. zaključujemo da tablete pripravljene od granulata veličinskog razreda 200-500 μm pokazuju najveće odstupanje od srednje vrijednosti – standardna devijacija iznosi 18,3 i potrebno je primjeniti veću silu za njihov lom. Tablete pripravljene od granulata veličinskog razreda $> 500\ \mu\text{m}$ imaju manju standardnu devijaciju i samim time manja sila je potrebna za lom tablete.

Tablica 11. Rezultati testa čvrstoće pripremljenih tableta

Tableta	API+M200 / N	API+M200+PLX188 / N	G+API / N	G+API+PLX188 / N
1.	67,8	57,5	32,7	53,7
2.	24,1	64,6	43,3	57,3
3.	60,3	76,7	45,5	55,4
4.	65,7	65,7	52,4	52,8
5.	55,9	73,7	38,8	54,2
6.	39,8	69,4	45,2	59,6
7.	/	/	37,4	53,9
8.	/	/	40,5	44,4
9.	/	/	44,4	53,2
10.	/	/	44,6	63,7
<i>F_{sr.} / N</i>	52,3	67,9	42,5	54,8
<i>s / N</i>	17,0	6,9	5,4	5,0

Mjerenja su kod tableta s M200 provedena na uzorku od 6 tableta zbog nedostatka istih za veći broj mjerenja, a kod tableta s granulatom korišteno je deset nasumično odabranih tableta. Iz dobivenih rezultata prikazanih u tablici 11. možemo zaključiti da je kod G+API tableta potrebno primijeniti najmanju silu od 42,5 N kako bi došlo do loma tablete, dok je najveću silu od 67,9 N potrebno primijeniti kod API+M200+PLX188 tableta.

5.2.3. Raspadljivost tableta

Europskom farmakopejom (2.9.1. metoda A)³⁵, definirana je metoda prema kojoj se mjeri raspadljivost tableta.

Tablica 12. Rezultati testa raspadljivosti pripremljenih tableta

Tableta	API+M200 / s	API+M200+PLX188 / s	G+API / s	G+API+PLX188 / s
1	290	254	226	245
2	357	297	256	248
3	370	310	264	253
4	399	313	276	259
5	410	324	282	267
6	440	333	290	275
<i>t_{sr.} / s</i>	377,7	305,2	265,7	257,8
<i>s / s</i>	52,1	27,9	23,0	10,5

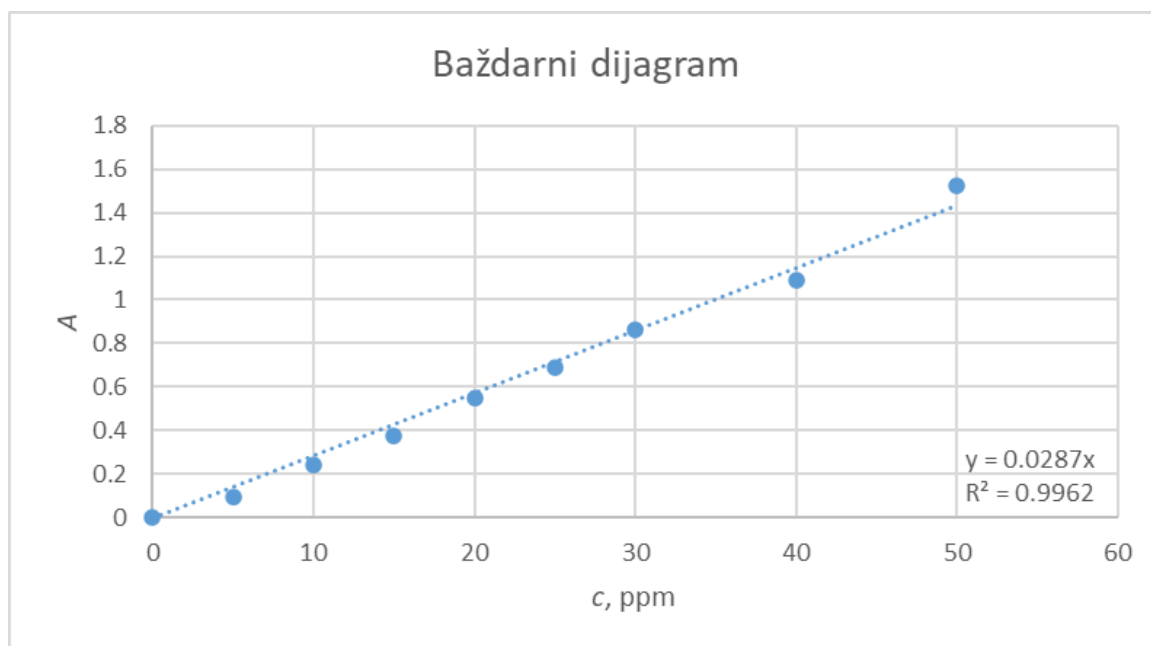
Na temelju rezultata prikazanih u tablici 12. možemo zaključiti kako su dobivene vrijednosti djelomično u skladu s rezultatima testa čvrstoće tableta jer se očekuje da manje tvrde tablete ujedno imaju i kraće vrijeme raspadanja. Najkraće vrijeme za raspad i najmanju standardnu devijaciju imaju G+API+PLX188 tablete, dok najveće vrijeme za raspad i najveću standardnu devijaciju imaju API+M200 tablete. Također je moguće zaključiti da je dodatak PLX188 znatno utjecao na smanjenje vremena raspada tablete jer posjeduje jedinstvenu strukturu koja mu omogućuje da djeluje kao surfaktant, snižavajući površinsku napetost između čestica u tabletama, čime se poboljšava njihov kontakt s tekućinom. To rezultira bržim upijanjem vode i raspadanjem tableta.

5.2.4. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tableti

UV/Vis spektrofotometrijom određen je sadržaj djelatne tvari u tabletama. Od velike važnosti za postizanje ciljane vrijednosti LRS HCl u tabletama je određivanje sadržaja djelatne tvari. Valna duljina pri kojoj su provedena sva spektrofotometrijska mjerenja iznosila je 230 nm. Spektrofotometrijskim snimanjem dobivene su apsorbancije prikazane u tablici 13., a pomoću njih je dobiven umjerni pravac prikazan na slici 33.

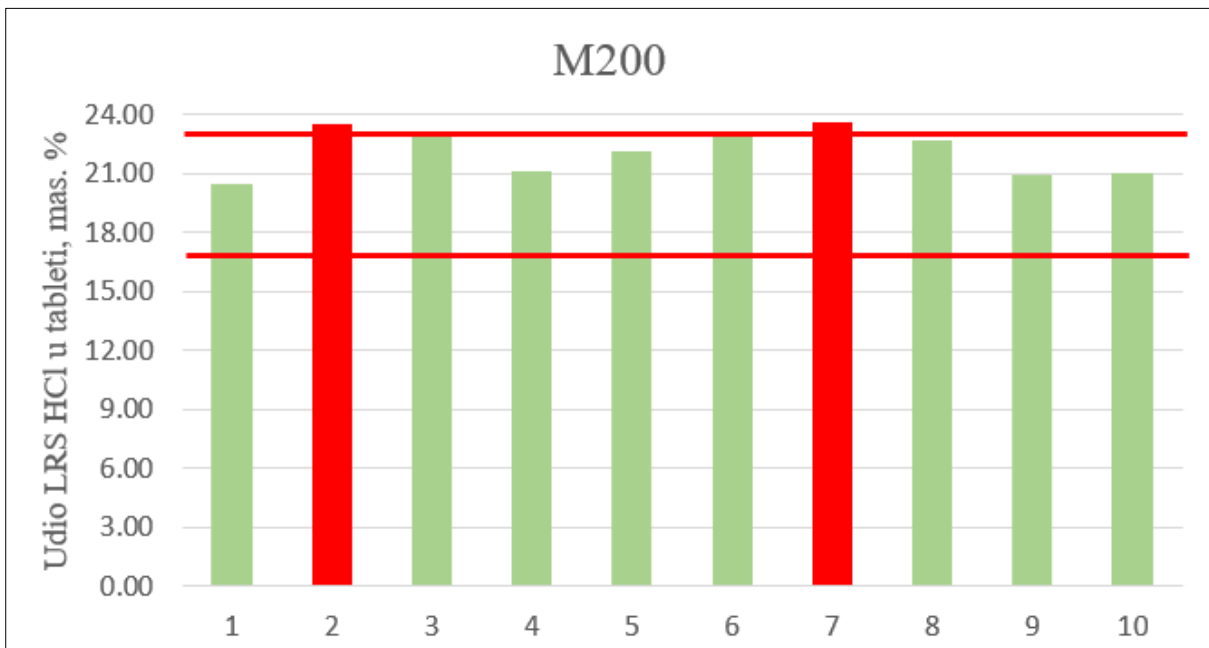
Tablica 13. Apsorbancije radnih otopina korištenih pri izradi umjernog pravca

<i>c</i> , ppm	<i>A</i>
0	0,000
5	0,094
10	0,243
15	0,378
20	0,546
25	0,692
30	0,866
40	1,093
50	1,527



Slika 33. Umjerni pravca za određivanje koncentracije djelatne tvari u uzorcima GRAN, GRAN + PLX188, M200 i M200 + PLX188

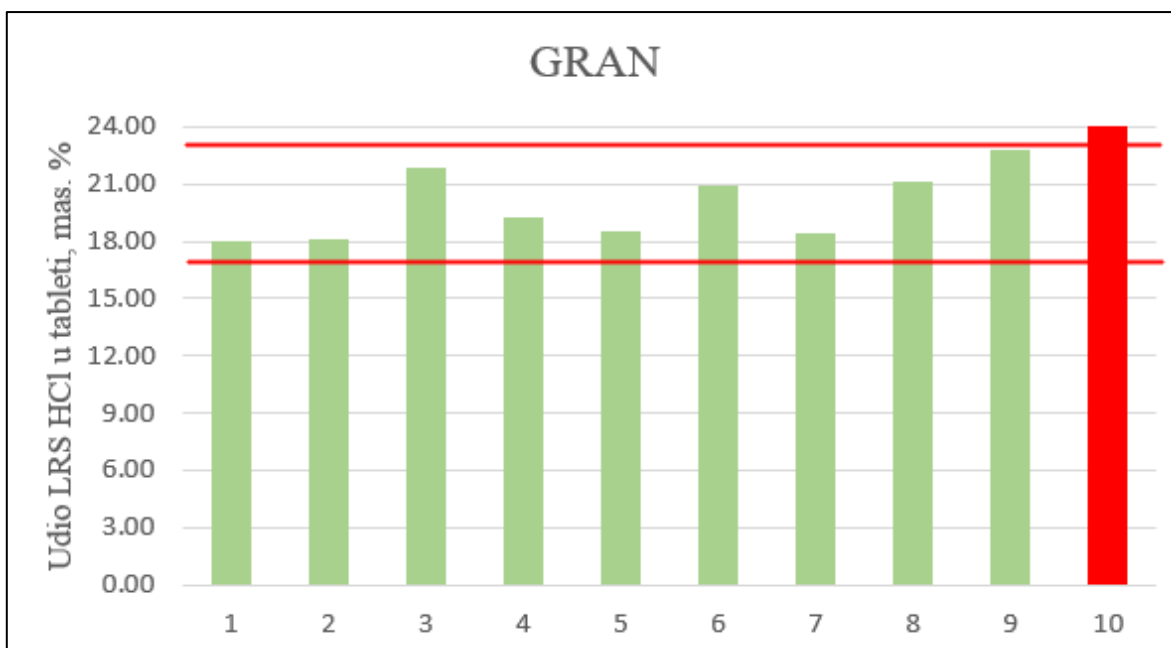
Pripremljene su četiri vrste tableta od kojih svaka ima drugačiji sastav: GRAN, GRAN + PLX188, M200 i M200 + PLX188. Uzorci su pripremljeni prema postupku navedenom u poglavlju 4.6.4. Američka farmakopeja definira dozvoljeno odstupanje sadržaja LRS HCl-a od ciljane vrijednosti te ono iznosi $\pm 15\%$.⁴¹ Ciljani sadržaj djelatne tvari u tabletama iznosio je 20 %, odnosno 40 mg. Na slikama 34.-37. prikazan je sadržaj LRS HCl na deset nasumično izabranih tableta s dopuštenim odstupanjima.



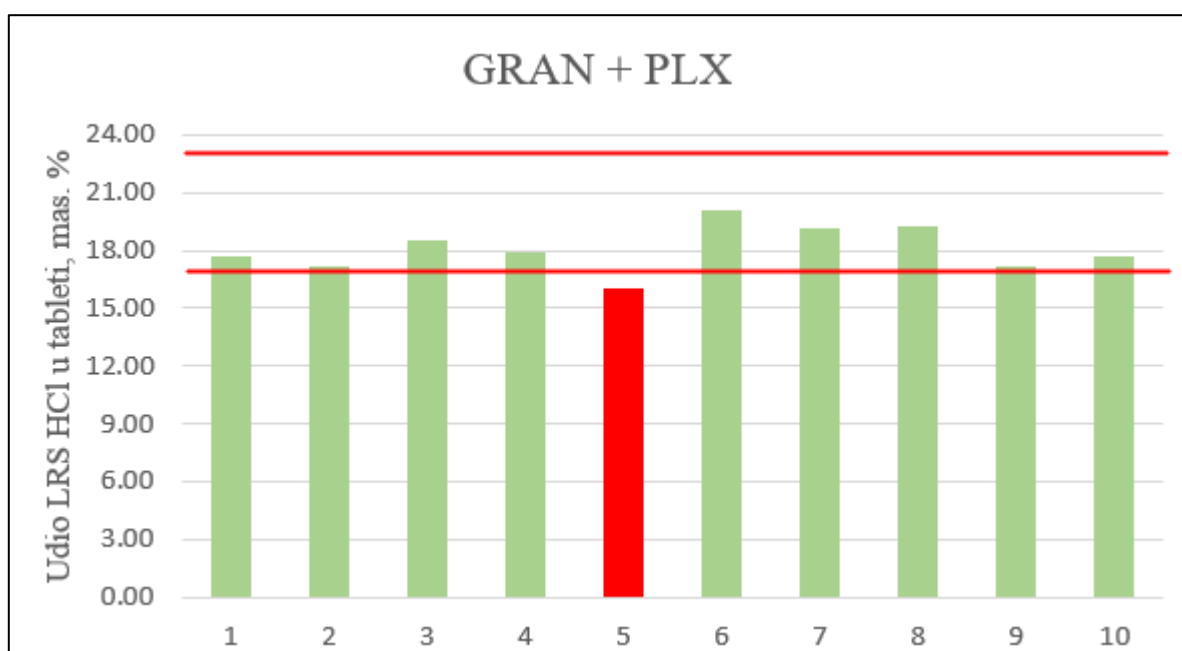
Slika 34. Sadržaj LRS HCl u tabletama s M200



Slika 35. Sadržaj LRS HCl u tabletama s M200 + PLX188



Slika 36. Sadržaj LRS HCl u tabletama s granulatom



Slika 37. Sadržaj LRS HCl u tabletama s granulatom + PLX188

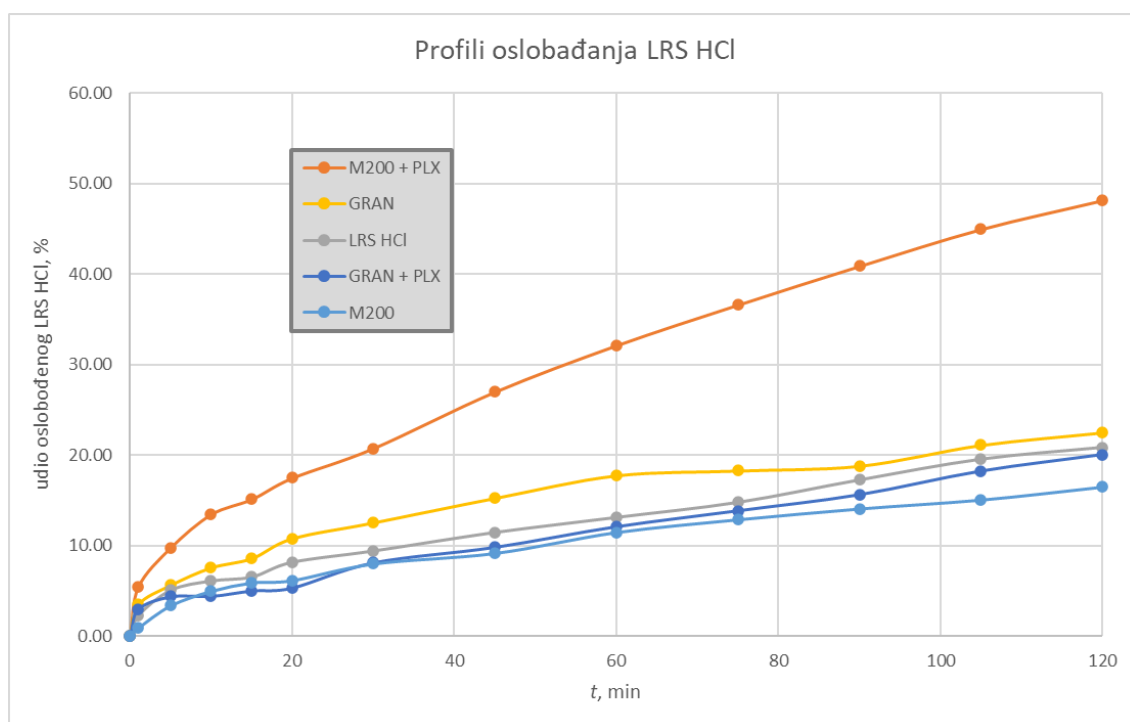
Sadržaj djelatne tvari u tabletama ispitan je kako bi se utvrdilo sadrže li 20 % djelatne tvari, s dopuštenim odstupanjem od $\pm 15\%$ od očekivane vrijednosti. Slučajnim odabirom izabrano je deset tableta, crveno označene su one koje ne zadovoljavaju kriterij. Grafovi pokazuju da je jedino formulacija tableta s M200 + PLX188 zadovoljila uvjete za svih deset

uzoraka. Odstupanje od očekivane vrijednosti može biti posljedica nedovoljne homogenizacije smjese za tabletiranje te isto tako ručnog miješanja i tabletiranja.²⁷ Manje čestice mogu zaostati unutar uređaja za tabletiranje, što rezultira smanjenim udjelom djelatne tvari u konačnom dozirnom obliku.

Na temelju dobivenih rezultata iz slike 34. možemo zaključiti kako tablete API + M200 pokazuju zadovoljavajuću razinu sadržaja za sve, osim druge i sedme tablete čiji udio prelazi dopuštenih 15 % odstupanja. Iz slike 35. vidljivo je da odličnu ujednačenost sadržaja djelatne tvari postižu tablete M200 + PLX188 gdje je u svim tabletama sadržaj djelatne tvari u dozvoljenim granicama. Kod tableta GRAN i GRAN + PLX188 (slika 36. i 37.) vidljivo je da je u samo jednoj od deset tableta sadržaj LRS HCl veći od ciljanog sadržaja, stoga ne zadovoljavaju kriterij Američke farmakopeje.

5.2.5. Profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta

Programski dodatak za Microsoft Excel - *DDSolver* korišten je za analizu profila oslobađanja djelatne tvari iz pripremljenih tableta. Na slici 38. vidljivo je da udio oslobođene djelatne tvari konstantno raste za sve formulacije, odnosno možemo zaključiti da posjeduju sličan profil oslobađanja djelatne tvari. Tablete u kojima su sadržane višenamjenske pomoćne tvari M200 + PLX188 u konačnom vremenu imaju daleko najbolji profil oslobađanja djelatne tvari od 48 %. Ostale tablete u istom vremenu imaju upola manji udio oslobođene djelatne tvari < 22,5 %. Formulacije u kojima je sadržan PLX188 imaju će bolji profil oslobađanja djelatne tvari, što je i dokazano u našem slučaju. Kada tablete koje sadrže pomoćnu tvar PLX 188 dođu u kontakt s vodenim medijem, primjerice u gastrointestinalnom traktu, polimer se otapa i stupa u interakciju i s medijem i s molekulom. Ovdje je važna amfifilna struktura polimera. Hidrofilna komponenta polimera može se povezati s vodom, dok se hidrofobna komponenta polimera povezuje s molekulom. Ovaj surfaktantski učinak olakšava kontakt između molekule i medija, čime se ubrzava otapanje.²⁷ Iz rezultata je vidljivo da tablete GRAN + PLX188 imaju manji udio oslobođene djelatne tvari od čistog GRAN što možemo smatrati posljedicom interakcija s drugim tvarima čime se smanjuje topljivost tableta s PLX188. Do reduciranog oslobađanja djelatne tvari dolazi kada je udio PLX188 u tabletama prevelik, tada nastaje viskozni sloj koji spriječava djelatnu tvar te se ona teže oslobađa.³⁹



Slika 38. Grafički prikaz ovisnosti udjela otopljenog LRS HCl (%) o vremenu (t) za tablete GRAN, GRAN + PLX188, M200 i M200 + PLX188.

6. ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju ispitan je utjecaj višenamjenskih pomoćnih tvari na profil i kinetiku oslobađanja lurasidon-hidroklorida. U pripremi tableta korištene su pomoćne tvari M200, PLX188 te granulat pomoćnih tvari (GRAN). Provedena je granulometrijska i morfološka analiza uzoraka manitola.

Tablete pripravljene s M200 i PLX188 pokazuju najbolju ujednačenost mase zbog bolje konzistentnosti čestica - imaju vrlo ujednačenu veličinu čestica, što omogućava homogenu raspodjelu tijekom miješanja i kompresije tableta. Navedena svojstva osiguravaju da tijekom proizvodnog procesa svaka tableta ima jednaku masu i sadrži točnu dozu djelatne tvari. Sve navedene osobine doprinose smanjenju standardne devijacije mase tableta, što je ključni pokazatelj kvalitete i pouzdanosti u farmaceutskoj industriji.

Tablete bez pomoćnih tvari obično su manje čvrstoće u usporedbi s tabletama koje sadrže ekscipijente zbog nekoliko razloga povezanih s fizikalno-kemijskim svojstvima samih ekscipijenata. Iz naših rezultata vidljivo je kako je potrebno primijeniti najmanju silu kod G+API tableta.

Dodavanje PLX188 značajno smanjuje vrijeme raspadanja oralnih dozirnih oblika jer posjeduje jedinstvenu strukturu koja mu omogućuje da djeluje kao surfaktant, snižavajući površinsku napetost između čestica u tabletama, čime se poboljšava njihov kontakt s tekućinom. To rezultira bržim upijanjem vode i raspadanjem tableta.

Rezultati istraživanja pokazuju kako tablete s višenamjenskim pomoćnim tvarima M200 + PLX188 u konačnom vremenu imaju daleko najbolji profil oslobađanja djelatne tvari od 48 %. Profilima oslobađanja potvrđena je hipoteza istraživanja.

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 19. svibnja 2024.)
2. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2011. – 2015., HALMED, Agencija za lijekove i medicinske proizvode
3. Mrežna stranica <https://www.pharmacy-tech-study.com/dosage-forms.html> (pristup 19. svibnja 2024.)
4. A.R. Rajabi-Siahboomi, Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing, Springer, SAD (2017) 1-4
5. K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques, ISN Pharm. 195727 (2012) 1-10
6. 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
7. P. Khadka, J. Ro, H. Kim, I. Kim, J.T. Kim, H. Kim, J.M. Cho, G. Yun, J. Lee, Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability, Asian Journal of Pharmaceutical sciences (2014) 304-305
8. N. Saffoon, R. Uddin, N. H. Huda, K. B. Sutradhar, Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review, J. Appl. Pharm. Sci. 01 (07); 2011: 13-20
9. H. Liu, L.S. Taylor, K.J. Edgar, The role of polymers in oral bioavailability enhancement; a review, Polymer 77 (2015) 399-415
10. Y. Huang, W.-G. Dai, Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs, Acta Pharm. Sin. B 4(1) (2014) 20
11. T. Vasconcelos, B. Sarmiento, P. Costa, Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, Drug Discov. Today 12(23/24) (2007) 1068-1075
12. M. Dürriegl, 2011. Priprava čvrstih disperzija za kontrolirano oslobađanje lijeka metodom sušenja raspršivanjem, Doktorska disertacija, Zagreb, Republika Hrvatska, 17, 19, 26-28

13. K.S. Shalaby, M.I. Ismail, A. Lamprecht. Cyclodextrin Complex Formation with Water-Soluble Drugs: Conclusions from Isothermal Titration Calorimetry and Molecular Modeling. *AAPS PharmSciTech*. 2021 Aug 31;22(7)
14. E.S. Español, M.M. Villamil, Calixarenes: Generalities and Their Role in Improving the Solubility, Biocompatibility, Stability, Bioavailability, Detection, and Transport of Biomolecules. *Biomolecules*. 2019 Mar 5;9(3)
15. Z. Qi, Y. Qin, J. Wang, M. Zhao, Z. Yu, Q. Xu, H. Nie, Yan Qand Ge Y (2023), The aqueous supramolecular chemistry of crown ethers. *Front. Chem.* 11:1119240.
16. J.C. Miranda., T.E. Martins, F.J. Veiga, H.G. Ferraz, (2011). Cyclodextrins and ternary complexes: technology to improve solubility of poorly soluble drugs. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47, 665-681.
17. J. Jablan, Oblikovanje i vrednovanje ciklodekstrinskih terapijskih sustava za oralnu primjenu zaleplona, Doktorski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2014.
18. Mrežna stranica <https://goldbook.iupac.org/terms/view/I02998> (pristup 24. svibnja 2024.)
19. E. Bilensoy, *Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications*, John Wiley & Sons, Inc, 2011, str. 1–18.
20. M. Cugovčan, Mehanokemijska priprava i karakterizacija polimernih disperzija i kokristala prazikvantela, Doktorski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2019, str. 12.
21. S. Adepu, S. Ramakrishna, Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules*. 2021 Sep 29;26(19)
22. A. Vlachopoulos, G. Karlioti, E. Balla, V. Daniilidis, T. Kalamas, M. Stefanidou, N.D. Bikiaris, E. Christodoulou, I. Koumentakou, E. Karavas, D.N. Bikiaris, Poly (Lactic Acid)-Based Microparticles for Drug Delivery Applications: An Overview of Recent Advances. *Pharmaceutics*. 2022 Feb 4;14(2)
23. AA. Yetisgin, S. Cetinel, M. Zuvin, A. Kosar, O. Kutlu, Therapeutic Nanoparticles and Their Targeted Delivery Applications. *Molecules*. 2020 May 8;25(9)
24. Mrežna stranica <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurasidone> (pristup 24. svibnja 2024.)
25. 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

39. A. Homayouni (2014.): Preparation and characterization of celecoxib solid dispersions; comparison of poloxamer-188 and PVP-K30 as carriers. Iranian Journal of Basic Medical Sciences.
40. Mrežna stranica [What is tablet capping, and how can it be prevented? – Pharma.Tips](#) (pristup 28. lipnja 2024.)
41. N. Malekinušić (2018) Utjecaj formulacije lijeka na otpuštanje djelatne tvari. Diplomski rad. Zagreb.

8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

A - apsorbanacija

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

c – koncentracija (ppm)

F – sila kompresije (N)

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

t – vrijeme (s)

x - veličina čestice (m)

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

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

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

Grčki simboli:

λ - valna duljina (nm)

ε - molarni apsorpcijski koeficijent ($\text{L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$)

Akronimi korišteni u radu:

API - *Active Pharmaceutical Ingredient*, djelatna tvar

ATK - anatomsko-terapijsko-kemijska

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

DSC - *Differential Scanning Calorimetry*, Diferencijalna pretražna kalorimetrija

EC - etilceluloza

FTIR - *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama

GRAN - granulat

HPMC - hidroksipropilmetilceluloza

M200 - Parateck[®] M200 manitol

PEG - poli(etilen-glikol)

<i>PSD</i>	- <i>Particle Size Distribution</i> , raspodjela veličina čestica
PLX188	- Parateck® PLX188 poloksamer
PVP	- poli(vinilpirolidon)
<i>SEM</i>	- <i>Scanning Eletronic Microscopy</i> , pretražna elektronska mikroskopija
SZO	- svjetska zdravstvena organizacija
TGA	- termogravimetrijska analiza