

Priprema raspadljivih tableta za usta primjenom liofilizacije

Gavran, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:149:347383>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-31**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Iva Gavran

**PRIPREMA
RASPADLJIVIH TABLETA ZA USTA
PRIMJENOM LIOFILIZACIJE**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada:

Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Irena Škorić

Dr. sc. Anamarija Rogina, poslijedoktoranda

Zagreb, rujan 2018.

Diplomski rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo i u Zavodu za fizikalnu kemiju na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

SAŽETAK

U okviru ovog istraživanja pripremljene su raspadljive minitablete za usta s djelatnom tvari, Lurasidon hidrokloridom. Karakterizira ju loša topljivost, a time i loša bioraspoloživost lijeka. Topljivost se nastojala povećati pripremom čvrste disperzije primjenom liofilizacije, odnosno sušenja smrzavanjem pri čemu se djelatna tvar nastojala ugraditi u hidrofilnu polimernu matricu, polietilen glikola 4000.

Tri uzorka s različitim udjelima djelatne i pomoćne tvari tretirana su liofilizacijom. Dobiveni liofilizati karakterizirani su sadržajem vlage, diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom praha i infracrvenom spektroskopijom.

Pripremljene su četiri formulacije lijeka primjenom procesnih tehnologija liofilizacije, granuliranja i tabletiranja. Tri formulacije lijeka pripravljene su s liofilizatima Lurasidon hidroklorida i polietilen glikola te granulatom pomoćnih tvari, dok je četvrta pripremljena granuliranjem djelatne tvari i pomoćnih tvari u fluidiziranom sloju *in situ* taljenjem. Korištene pomoćne tvari su manitol, natrij kroskarmeloza i magnezijev stearat. Navedene formulacije korištene su za izradu minitableta promjera 3 mm.

Provedena je karakterizacija minitableta ispitivanjem ujednačenosti masa tableta, raspadljivosti tableta, i ispitivanjem sadržaja djelatne tvari u tabletama te profila otpuštanja djelatne tvari.

Ključne riječi:

raspadljiva minitableta za usta, poboljšanje topljivosti lijeka, liofilizacija, raspadljivost tableta, otpuštanje djelatne tvari

PREPARATION OF ORALLY DISINTEGRATED TABLETS USING LYOPHILIZATION

Within this study, orally disintegrated mini-tablets with Lurasidone hydrochloride drug were prepared. It is characterized by poor solubility and thus low drug bioavailability. Solubility is attempted to increase by preparation of solid dispersion using lyophilization or freeze-drying, whereby the drug is attempted to be embedd in a hydrophilic polymer matrix of polyethylene glycol 4000.

Three samples with different ratios of drug and excipient were treated by lyophilization. Derived lyophilisates were characterized by moisture content, differential scanning calorimetry, X-ray powder diffraction and infrared spectroscopy.

Four drug formulations were prepared using process technologies of lyophilization, granulation and tableting. Three drug formulations were prepared with lyophilisates of Lurasidone hydrochloride and polyethylene glycol, and using granulate of excipients, while the fourth formulation was prepared by granulation of drug and excipients in fluidized bed by *in situ* melting. Excipients used were mannitol, sodium croscarmellose and magnesium stearate. Mentioned formulations were used to produce mini-tablets of 3 mm in diameter.

Characterization of mini-tablets is carried out by testing the tablet mass uniformity, tablet disintegration, and by studying the drug content in tablets and drug release profiles.

Keywords:

orally disintegrated mini-tablet, drug solubility enhancement, lyophilization, tablet disintegration, drug release

Veliku zahvalu prvenstveno dugujem mentoru, doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku, koji mi je svojim znanjem, savjetima i posvećenim vremenom omogućio izradu ovog rada u iznimno ugodnom i poticajnom okruženju. Hvala Vam za susretljivost i način rada koji me naučio inženjerskom razmišljanju te za veliko znanje koje ste mi prenijeli.

Također, veliko hvala asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. na prijateljskom načinu rada, pomoći, savjetima i utrošenom vremenu pri provedbi eksperimentalnog dijela rada.

Posebno zahvaljujem roditeljima, sestri Matei i ostatku obitelji na potpori, razumijevanju i ljubavi tijekom studiranja. Bez vas ne bih bila ono što jesam.

Također, veliko hvala mojim prijateljima koji su zaslužni za nezaboravne studentske dane.

SADRŽAJ

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | UVOD | 1 |
| 2. | OPĆI DIO..... | 2 |
| 2.1. | Lijek..... | 2 |
| 2.2. | Podjela lijeka prema dozirnim oblicima | 2 |
| 2.3. | Podjela pomoćnih tvari | 3 |
| 2.4. | Čvrsti oralni dozirni oblici lijeka..... | 4 |
| 2.4.1. | Višejedinični dozirni oblici | 5 |
| 2.4.2. | Minitablete | 5 |
| 2.4.3. | Raspadljive tablete za usta | 9 |
| 2.4.4. | BCS klasifikacija djelatnih tvari za oralnu primjenu lijeka | 11 |
| 2.5. | Poboljšanje bioraspoloživosti lijeka | 12 |
| 2.5.1. | Amorfne čvrste disperzije | 13 |
| 2.5.2. | Liofilizacija – sušenje smrzavanjem | 14 |
| 2.6. | Procesne tehnologije za pripravu minitabeta raspadljivih u ustima | 16 |
| 2.6.1. | Liofilizacija | 16 |
| 2.6.2. | Granuliranje – neizostavan korak u proizvodnji tableta..... | 17 |
| 2.6.3. | Tabletiranje..... | 18 |
| 3. | METODIKA..... | 19 |
| 3.1. | Ispitivani sustav | 19 |
| 3.1.1. | Djelatna tvar – Lurasidon hidroklorid | 19 |
| 3.1.2. | Polimerna matrica – Polietilen glikol..... | 20 |
| 3.1.3. | Pomoćne tvari..... | 21 |
| 3.2. | Provedba ispitivanja | 22 |
| 3.2.1. | Priprema otopina za liofilizaciju | 22 |
| 3.2.2. | Smrzavanje otopina | 23 |
| 3.2.3. | Liofilizacija | 23 |
| 3.2.4. | Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem..... | 24 |
| 3.2.5. | Priprema mješavine za tabletiranje | 26 |
| 3.2.6. | Tabletiranje..... | 27 |
| 3.2.7. | Karakterizacija liofilizata | 28 |
| 3.2.8. | Karakterizacija raspadljivim minitabeta za usta..... | 32 |
| 4. | REZULTATI I RASPRAVA | 36 |
| 4.1. | Priprema otopina za liofilizaciju..... | 36 |
| 4.2. | Smrzavanje otopina | 36 |
| 4.3. | Liofilizacija..... | 37 |
| 4.4. | Karakterizacija liofilizata | 39 |

| | | |
|--------|--|----|
| 4.4.1. | Rezultati ispitivanja sadržaja vlage | 39 |
| 4.4.2. | Rezultati rendgenske difrakcijske analize na praškastim uzorcima | 40 |
| 4.4.3. | Rezultati diferencijalne pretražne kalorimetrije..... | 42 |
| 4.4.4. | Rezultati FTIR spektroskopije | 44 |
| 4.5. | Granuliranje i odvajanje granula određenog veličinskog razreda | 45 |
| 4.6. | Priprema mješavina za tabletiranje..... | 46 |
| 4.7. | Tabletiranje..... | 46 |
| 4.8. | Karakterizacija raspadljivih minitableta za usta | 48 |
| 4.8.1. | Rezultati ispitivanja ujednačenosti masa minitableta..... | 48 |
| 4.8.2. | Rezultati testa raspadljivost minitableta..... | 49 |
| 4.8.3. | Rezultati ispitivanja sadržaja djelatne tvari u minitabletama..... | 50 |
| 4.8.4. | Profili otpuštanja djelatne tvari | 54 |
| 5. | ZAKLJUČAK | 58 |
| 6. | LITERATURA..... | 59 |
| 8. | POPIS SIMBOLA | 61 |

1. UVOD

Shizofrenija je najčešća psihička bolest današnjice. Od nje obolijeva 1 % svjetske populacije, a liječi se psihoterapijom i lijekovima koji se nazivaju antipsihoticima. Važno je napomenuti da osobe koje redovito uzimaju propisanu terapiju mogu dobro funkcionirati u društvu te da im bolest neće narušiti kvalitetu života.

Današnje tržište nudi širok izbor antipsihotika ovisno o djelotvornosti i profilu nuspojava, od onih starijih, antipsihotika prve generacije do novijih koji se nazivaju antipsihotici druge generacije. Jedan od antipsihotika druge generacije je Lurasidon hidroklorid (LRD HCl), dostupan kao čvrsti oralni dozirni oblik komercijalnog imena Latuda® (*Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd*). Lurasidon HCl je djelatna tvar II skupine *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) klasifikacije te je karakterizira loša topljivost i posljedično slaba apsorpcija djelatne tvari u organizmu te loša biorasploživost (9-19 %) lijeka. Time, djelovanje lijeka nije pogodno u liječenju epizodnih poremećaja shizofrenije.

U ovom istraživanju, nastoji se povećati topljivost djelatne tvari, Lurasidon hidroklorida, pripremom čvrste disperzije s hidrofilnom polimernom matricom, polietilen glikolom 4000, uz primjenu procesne tehnologije liofilizacije, odnosno sušenja smrzavanjem (*lyophilization, freeze-drying*). Produkt liofilizacije dalje je korišten u pripravi mješavine za tabletiranje. Budući da kapsule i konvencionalne tablete stvaraju probleme kod raznih profila pacijenata, uključujući psihijatrijske, nastojat će se pripremiti raspadljive minitablete za usta (*orally disintegrated mini-tablets, ODMT's*) koje omogućavaju lakše gutanje, ne zahtijevaju upotrebu vode te se raspadaju u usnoj šupljini i time su pogodniji dozirni oblik za ovakvu vrstu lijeka.

Priprema raspadljivih minitableta za usta moguća je odabirom pogodnih pomoćnih tvari i modifikacijom sadržaja tableta. U ovom radu kao pomoćne tvari korišteni su manitol koji služi kao punilo, magnezijev stearat kao mazivo sredstvo te natrij kroskarmeloza u ulozi sredstva za raspadanje, koje će, očekuje se, ubrzati raspadanje minitablete i ubrzati otpuštanje djelatne tvari.

Stoga, cilj ovog istraživanja je pripremiti raspadljive minitablete za usta primjenom liofilizacije i time poboljšati topljivost djelatne tvari i biorasploživost lijeka te time olakšati primjenu lijeka ciljanoj populaciji. Nadalje, nastoji se ispitati utjecaj formulacije lijeka na primjenska svojstva minitableta te analizirati profili otpuštanja djelatne tvari iz pripremljenih matrica raspadljivih minitableta za usta.

2. OPĆI DIO

2.1. Lijek

Lijek (*drug product*) je svaka tvar ili kombinacija tvari prikazana sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi ili svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze. Lijek čine djelatna tvar i pomoćne tvari u većem omjeru.

Djelatna tvar (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) je tvar 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. Djelatna tvar je nositelj djelovanja gotovog lijeka.

Pomoćna tvar (*excipient*) jest tvar koja nije nositelj djelovanja gotovog lijeka, već pridonosi boljim svojstvima lijeka – poboljšavaju biološku raspoloživost, stabilnost. Pomoćne tvari pri izradi lijeka daju boju, tvrdoću, okus, no moraju biti terapijski inaktivne, netoksične i kompatibilne s djelatnom tvari.¹

2.2. Podjela lijeka prema dozirnim oblicima

Ovisno o putu dostave lijeka u organizam razlikuju se ovi dozirni oblici lijeka:

- parenteralni dozirni oblici (*parenteral dosage forms*),
- dozirni oblici za inhalaciju (*inhalation dosage forms*),
- oftalmološki dozirni oblici (*ophthalmic dosage forms*),
- nazalni dozirni oblici (*nasal dosage forms*),
- transdermalni dozirni oblici (*transdermal dosage forms*),
- oralni dozirni oblici (*oral dosage forms*).

Parenteralni dozirni oblici primjenjuju se mimo gastrointestinalnog trakta npr. injekcije. Dozirni oblici za inhalaciju primjenjuju se kroz nos ili usta i prodiru u respiratorni sustav. Oftalmološki dozirni oblici primjenjuju se kroz oko, npr. kapi za oči. Nazalni dozirni oblici primjenjuju se kroz nos, npr. kapi za nos. Kod transdermalnih dozirnih oblika karakteristična je aplikacija lijeka kroz kožu.

Oralni dozirni oblici su čvrsti dozirni oblici za koje je karakteristična enteralna primjena lijeka, odnosno putem gastrointestinalnog trakta.

2.3. Podjela pomoćnih tvari

Za razliku od djelatnih tvari, pomoćne tvari zastupljene su u znatno većem omjeru u matrici lijeka. Pomoćne tvari su prirodne ili sintetske farmakološki neaktivne tvari (*pharmacologically inactive substances*) koje doprinose kvaliteti tablete i lakšem tabletiranju. Pomoćne tvari mogu poboljšati tecivost, mazivost, okus, raspadljivost te mogu dati neki oblik antimikrobne funkcije. Odabir odgovarajućeg pomoćnog sredstva važan je korak u proizvodnji lijeka jer će zadovoljavajuće sredstvo imati idealna farmakokinetička svojstva za odabranu farmaceutsku primjenu.² Takve tvari mogu doprinijeti kvaliteti tablete i rada na mnoge načine. Svrha pomoćnih tvari jest pojednostavniti proizvodnju lijeka i u konačnici olakšati fiziološku apsorpciju lijeka. Stoga, postoji više tipova (grupacija) pomoćnih tvari, odnosno njihovih uloga u formulacijama tableta (tablica 2.1).

Tablica 2.1. Pregled pomoćnih tvari i njihovih uloga u formulacijama tableta.³

| GRUPACIJA | ULOGA | POMOĆNA TVAR |
|--|--|--|
| Mazivo sredstvo (<i>lubricant</i>) | Sprječavanje neželjenog lijepljenja mješavine partikulativne tvari za elemente procesne jedinice | Magnezijev stearat Natrij stearil fumarat Talk |
| Punilo (<i>filler/diluent/bulk-up agent</i>) | Osiguravanje dostatne voluminoznosti matrice tablete | Saharoza Mikrokristalna celuloza <i>Manitol</i> Laktoza monohidrat |
| Sredstvo za poboljšanje tecivosti (<i>glidant</i>) | Poboljšanje tecivosti/reoloških svojstava mješavine za tabletiranje | Koloidalni silicij dioksid |
| Sredstvo za raspadanje (<i>disintegrant</i>) | Doprinose učinkovitim raspadanju matrice tablete | <i>Natrij kroskarmeloza</i> Umreženi polivinilpirolidon Gelatinirani škrob |
| Stabilizator (<i>stabiliser</i>) | Doprinose stabilnosti aktivne tvari djelujući na sadržane ravnoteže | Natrij karbonat |
| Veživo (<i>binder</i>) | Doprinose vezivanju jedinki u matricama tablete | Polivinilpirolidon Gelatinirani škrob Hidroksipropilceluloza <i>Polietilen glikol</i> |

2.4. Čvrsti oralni dozirni oblici lijeka

Oralni dozirni oblici su čvrsti dozirni oblici, a koriste se za enteralnu primjenu lijeka, odnosno putem gastrointestinalnog trakta. Primjena lijeka oralnim putem i danas je „zlatni standard“ za otpuštanje lijeka unatoč novim pravcima u razvoju kompleksnih terapijskih sredstava.⁴ Neke od prednosti čvrstih oralnih dozirnih oblika su: točnost doziranja lijeka, konvencionalni načini pripreme i razvoja tableta i kapsula uz već postojeća postrojenja za proizvodnju, kratko vrijeme proizvodnje s visokim prinosima.

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



Slika 2.1. Razni oralni dozirni oblici lijeka (tablete – gore lijevo, kapsule – gore desno, minitablete – dolje lijevo i granule – dolje desno).

2.4.1. Višejedinični dozirni oblici

Višejedinični dozirni oblici (*multiparticulate dosage forms*), za razliku od monojediničnih, sastoje se od mnogo malih diskretnih jedinica za isporuku lijeka. Njihove veličine variraju i mogu biti u rasponu promjera od 150 μm do 2-3 mm. Ovako pripravljene formulacije mogu sadržavati jednu djelatnu tvar ili kombinaciju djelatnih tvari koje se mogu otapati, odnosno raspadati u ustima ili u raznim formulacijama s kontroliranim otpuštanjem djelatne tvari.

Višejedinični dozirni oblici imaju jedinstvene prednosti: prilagodljivost izboru završnom obliku dozirnog oblika (kapsule, vrećice, komprimiranje u tablete), prilagodljivost u modifikaciji otpuštanja lijeka s različitim premazima za različite profile otpuštanja djelatne tvari, lakša proporcionalnost doze i težine u usporedbi s monojediničnim dozirnim oblicima, prilagodljivost lakšem gutanju (pogodno za dječju i gerijatrijsku populaciju), itd. Značajna praktična primjena ovakvih dozirnih oblika je i kombiniranje fiksnih doza (*fixed-dose combination, FDC*) koja se koristi za isporuku dviju ili više djelatnih tvari u jednom dozirnom obliku.

Ovakvi sustavi pružaju i klasične prednosti čvrstih oralnih dozirnih oblika kao što su poboljšana stabilnost, smanjena težina i volumen što rezultira lakšim transportom, boljim prikrivanjem okusa i preciznošću otpuštanja lijeka. Višejedinični dozirni oblici pogodni su za najmlađu i najstariju populaciju te za osobe s disfagijom – poremećajem otežanog gutanja. Većina danas dostupnih oralnih višejediničnih dozirnih oblika pripadaju skupini formulacija s kontroliranim otpuštanjem djelatne tvari. Međutim, nedavni interes za poboljšanje dostupnosti i kvalitete pedijatrijskih i gerijatrijskih dozirnih oblika dovodi do važnosti razvoja raspadljivih granula ili tableta za usta i dozirnih oblika s neposrednim djelovanjem.⁴

2.4.2. Minitablete

Minitablete prvi put se spominju u 1980-im godinama i od tada raste zanimanje za njih. Prve komercijalne minitablete proizvedene su 1985. godine, *Panzytrat*[®] (pankreatin) u Njemačkoj kompaniji Nordmark Arzneimittel GmbH.

Minitablete su čvrsti višejedinični oralni dozirni oblik lijeka s promjerom između 1 i 5 mm, no uobičajeno oko 3 mm. Iako se formuliraju i proizvode po principu konvencionalnog tabletiranja, smatraju se višejediničnim dozirnim oblicima te pružaju značajne prednosti nad konvencionalnim tabletama. Najveća prednost nad konvencionalnim tabletama im je to što omogućuju lakše gutanje i time je odlična dozirna forma pedijatrijskih i gerijatrijskih lijekova.

Ovisno o formulaciji, odnosno izborom pomoćnih tvari za formulaciju lijeka, kod minitableta mogu se postići razni profili otpuštanja djelatne tvari: odgođeno (*delayed*), produženo (*extended*), trenutno (*immediate*) te raspadanje u ustima (*orally disintegrating*). Primjeri komercijalno dostupnih minitableta dani su u tablici 2.2.

Tablica 2.2. Primjeri komercijalno dostupnih minitableta.⁵

| Ime proizvoda | Djelatna tvar | Proizvođač | Indikacija | Tehnologija |
|--|-----------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| <i>Cholspasminase N mikro</i> [®] | Pankreatin | Merck | probavne smetnje | obložene minitablete |
| <i>Dulcolax</i> [®] | Bisakodil | Boehringer Ingelheim | laksativ | minitablete s odgođenim djelovanjem |
| <i>Enzym Lefax</i> [®] | Pankreatin | Bayer | probavne smetnje | obložene minitablete |
| <i>Orfiril long</i> [®] | Natrijev valproat | Desitin | epilepsija | minitablete s produženim djelovanjem |
| <i>Pankreatan</i> [®] | Pankreatin | Novartis | loš rad gušterače | obložene minitablete |
| <i>Trilipix</i> [®] | Fenofibrična kiselina | AbbVie | upravljanje kolesterolom | obložene minitablete |
| <i>Ultrase MT</i> [®] | Pankrelipaza | Eurand | loš rad gušterače | obložene minitablete |



Slika 2.2. Usporedba veličine minitableta, mikrotableta i konvencionalnih tableta.

Prednosti minitableta su raznolike, a neke od njih su:

- jednostavna proizvodnja – izvrsna alternativa za pelete i granule obzirom na ponovljivost proizvodnje i jednolikost veličina i oblika,
- mogućnost ugradnje više minitableta u jedan završni dozirni oblik (npr. kapsula) i time kombinacija više djelatnih tvari u jednom dozirnom obliku ili kombinacija više mehanizama otpuštanja djelatnih tvari,
- prilagodljivost tijekom razvoja formulacije,⁵
- pogodnost korištenja za djecu i starije osobe te osobe s otežanim gutanjem,
- izvrsna su zamjena za pelete i granule – laka i ponovljiva proizvodnja uz ujednačenost dimenzija i masa dozirnih oblika,
- mogućnost postizanja raznih profila otpuštanja djelatne tvari.

Priprava minitableta korištenjem uobičajene tehnike tabletiranja je atraktivna alternativa pripravi peleta ekstruzijom i sferonizacijom obzirom na izbjegavanje upotrebe kapljevine i sušenja, uz velike prinose. Uz to, prednost je proizvodnja dozirnih oblika dobro definiranih veličina uz mala odstupanja u šaržama i između šarži.⁶ Minitablete proizvode se korištenjem ekscentričnih ili rotacijskih tabletnih strojeva, tzv. tabletirkama.

Međutim, potrebne su određene modifikacije uređaja. Proizvodnja minitableta zahtjeva specijalizirane alate koji su generalno skuplji u usporedbi sa alatima koji se koriste za komercijalne tablete. Alati koji se koriste moraju ispunjavati posebne zahtjeve u pogledu preciznosti i mehaničke stabilnosti kako bi se zaštitili od mogućih oštećenja zbog većeg trenja između zida matrice i minitablete nego što je to slučaj kod konvencionalnih tableta. Ako alati nisu dobro podešeni u odnosu na matricu, lako može doći i do pojave abrazije. Većina proizvođača alata u ponudi ima *stepped tooling* gdje alat ima kraću osnovu kako bi se ojačala čvrstoća vrha alata i smanjila mogućnost štete. U početku minitablete su se proizvodile koristeći alat s jednim vrhom. Međutim, za proizvodnju većih količina razvijeni su alati s više vrhova kako bi proizvodnja tekla brže. Alati s jednim i s više vrhova prikazani su na slici 2.3. Pri rukovanju uređajem za tabletiranje minitableta u obzir treba uzeti to da se alat može lako deformirati, npr. upotrebom prevelike sile.



Slika 2.3. Jednostruki (a) i višestruki (b) pečati za uređaj za tabletiranje.

Za pripremu minitabeta, uz važnost karakteristika mješavine za tabletiranje (raspodjela veličina čestica, površinska svojstva) i karakteristika kompresibilnosti mješavine (nasipna i potresna gustoća), bitne su i dimenzije cilindričnog otvora (dubina i širina). Uz navedeno, bitno je spomenuti i svojstva okoline uređaja tijekom proizvodnje (temperatura, vlaga, statičko opterećenje). Za pripremu ujednačenih tableta dobrih svojstava potrebna je mješavina za tabletiranje dobre tečnosti kako bi tablete imale dobra mehanička svojstva što se može osigurati odabirom odgovarajućih pomoćnih tvari. Dozirni oblik poboljšan odgovarajućim farmaceutskim i fizikalno-kemijskim svojstvima omogućava ujednačenost mase i veličine tableta, ali i kontrolirano otpuštanje djelatne tvari.

Uz sadržaj tablete, veličina također utječe na mehaničku stabilnost. Nekoliko istraživanja pokazalo je da smanjenje veličine tableta vodi ka većem mehaničkom otporu i smanjuje sklonost „capping-u“ što se može pripisati omjeru površine i volumena minitabeta.⁷ Minitablete mogu se također proizvesti ekstruzijom taljenjem.^{8,9}

2.4.3. Raspadljive tablete za usta

Raspadljive tablete za usta (*Orally Disintegrated Tablets, ODT's*) definirane su kao čvrsti dozirni oblik lijeka koji se brzo otapa ili raspada u usnoj šupljini bez gutanja i primjene vode. Prema europskoj Pharmacopei raspadljive tablete za usta su neobložene tablete koje se raspadnu u usnoj šupljini prije nego li se progutaju, odnosno tablete koje bi se trebale otopiti unutar 3 minute.¹⁰ Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) raspadljive tablete definira kao čvrsti dozirni oblik koji sadrži djelatnu tvar i raspada se nekoliko trenutaka nakon što se stavi na jezik.¹¹ Bolje su rješenje od uobičajenih krutih dozirnih oblika za usta kao što su kapsule i tablete obzirom da kapsule i tablete stvaraju probleme kod ljudi starije životne dobi, pacijenata koji su vezani za krevet, žrtava moždanih i srčanih udara, pacijenata koji boluju od poremećaja disfagije, fagofobije, pnigofobije te kod psihijatrijskih pacijenata. Poremećaj disfagije, odnosno, otežanog gutanja javlja se kod 35 % ukupne populacije, što čini ovaj dozirni oblik vrlo dobrom alternativom u usporedbi s konvencionalnim dozirnim oblicima.¹² Razlozi prihvatanja ovog dozirnog oblika kod pacijenata uključuju dobar osjećaj u ustima, lako gutanje, lako rukovanje bez potrebe za vodom, učinkovito prikrivanje okusa. Najbolji osjećaj pacijentima daju tablete kod kojih raspad počinje jako brzo i idealno traje oko 30 sekundi do maksimalno 45, a nakon toga imaju ugodnu teksturu ugodnog okusa.

Tablica 2.3. Prednosti i nedostaci raspadljivih tableta za usta.¹⁸

| PREDNOSTI | NEDOSTATCI |
|--|--|
| mogu ih koristiti pacijenti koji imaju problem s gutanjem, stariji pacijenti i djeca | moraju se čuvati na suhome jer su po prirodi higroskopne |
| povećana bioraspoloživost i brža apsorpcija lijeka | nedostatak mehaničke čvrstoće |
| nije potrebna uporaba vode | zahtijevaju posebna pakiranja za zadržavanje stabilnosti |
| dobra kemijska stabilnost | |
| učinkovito prikrivanje okusa | |

Idealna raspadljiva tableta za usta trebala bi zadovoljiti sljedeće kriterije:¹³

- ne zahtijeva vodu za oralnu primjenu, ali se raspada i otapa u usnoj šupljini u roku od 3 minute,
- dovoljno je čvrsta da izdrži krutost proizvodnog procesa i rukovanje nakon proizvodnje,
- ugodnog okusa u ustima,
- otporna na okolišne uvjete kao što su vlažnost i temperatura,
- prilagodljiva i pogodna postojećim strojevima za preradu i pakiranje.

Za postizanje željenih karakteristika i brzog raspadanja, raspadljive tablete za usta uključuju sljedeće mehanizme:¹⁴

- 1) Voda mora brzo ući u matricu tableta kako bi prouzročila brzo raspadanje i trenutačno otapanje tablete,
- 2) Sjedinjavanje odgovarajućeg sredstva za raspadanje i visoko vodotopivih pomoćnih tvari u formulaciji tablete,
- 3) Postoje mehanizmi kojima se tableta razgrađuje u manje čestice, a potom rezultira otopinom ili suspenzijom lijeka, a to su: kapilarnost, kemijska reakcija, znatno bubrenje.

Formulacija raspadljivih tableta za usta jedan je od načina poboljšanja bioraspoloživosti slabo topljivih lijekova.¹⁵ Uz djelatnu tvar, važan je odabir pomoćnih tvari koje će omogućiti brzo raspadanje, odnosno, otapanje tablete. Najčešće prisutne pomoćne tvari u raspadljivim tabletama za usta su sredstvo za raspadanje (*disintegrant*), lubrikant (*lubricant*), zaslađivač (*sweetenes*), sredstvo za okus (*flavoring agent*).

Idealne pomoćne tvari za raspadljive tablete za usta trebaju imati sljedeća svojstva:

- raspasti se i otopiti u ustima unutar vremena od 3 minute bez ostavljanja ostataka,
- prikriti neugodan okus lijeka i omogućiti bolji okus u ustima,
- nakon primjene ostavljaju zanemariv talog ili ga ne ostavljaju,
- omogućiti dovoljnu čvrstoću lijekovima i ostati relativno nepromijenjen promjenama vlage ili temperature.

Neki od načina pripreme raspadljivih tableta za usta su sušenje raspršivanjem, izravna kompresija, fazni prijelazi, granuliranje s taljenjem, kalupljenje (*moulding*) te liofilizacija koja je korištena u sklopu ovog istraživanja.¹⁶⁻¹⁹

Danas postoji nekolicina komercijalnih raspadljivih tableta za usta te su dane u tablici 2.4.

Tablica 2.4. Primjeri komercijalno dostupnih tableta raspadljivih u ustima.¹⁸

| Ime proizvoda | Djelatna tvar | Proizvođač | Indikacija |
|--|---------------|-------------------------|---|
| <i>Claritine Reditabs</i> [®] | Loratadin | Schering plough Corp. | alergije |
| <i>Feldene Melt</i> [®] | Piroksikam | Pfizer | protuupalni lijek |
| <i>Pepcid ODT</i> [®] | Famotidine | Famotidine Merck | antiulkusni lijek |
| <i>Febrectol</i> [®] | Paracetamol | Prographarm Chareauneuf | analgetik, antipiretik |
| <i>Nurofen Flash Tab</i> [®] | Ibuprofen | Ethylpharm | protuupalni lijek |
| <i>Allegra ODT</i> [®] | Feksofenadin | Sanofi Aventis | alergije |
| <i>Aricept ODT</i> [®] | Donepezil | Eisai Co. | inhibitor acetilkolinesteraze - demencija |

2.4.4. BCS klasifikacija djelatnih tvari za oralnu primjenu lijeka

BCS klasifikacija (*Biopharmaceutical Classification System*) je znanstveni okvir za klasifikaciju djelatnih tvari na osnovi njihove topljivosti u vodi i propusnosti. U kombinaciji s brzinom otpuštanja lijeka, BCS uzima u obzir tri glavna čimbenika koji reguliraju apsorpciju djelatne tvari: topljivost, otapanje i propusnost. Prema BCS-u, djelatne tvari se klasificiraju u četiri kategorije (slika 2.4).



Slika 2.4. Klasifikacija djelatnih tvari prema BCS klasifikaciji.

Djelatna tvar korištena u sklopu ovog istraživanja, Lurasidon hidroklorid (LRD HCl), lijek je klase II prema BCS klasifikaciji. Karakteriziraju ga niska topljivost (topljivost u vodi = 0,0532 mg ml⁻¹) i visoka propusnost ($\log P = 4,89$)²⁰. Posljedica toga je niska bioraspoloživost lijeka (9-19 %)²¹. Zbog toga se nastoji povećati topljivost lijeka u vodenom mediju.

Jedna od mogućnosti povećanja bioraspoloživosti lijekova klase II u vodenim medijima jest priprava čvrste disperzije koja predstavlja način dispergiranja lijekova na molekularnoj razini pomoću hidrofilnog nosača.²¹ Pripravom čvrste disperzije nastoji se postići bolja interakcija hidrofilnog polimera, u ovom istraživanju polietilen glikola, s djelatnom tvari te time povećati topljivost lijeka.

2.5. Poboljšanje bioraspoloživosti lijeka

Bioraspoloživost (*bioavailability*) ili biološka raspoloživost je pojam koji se odnosi na stupanj i brzinu kojom djelatna tvar (lijek) ulazi u sistemsku cirkulaciju, odakle pristupa mjestu djelovanja. Oko 45 % novih djelatnih tvari su loše bioraspoloživosti što pomiče granice učinka lijeka tako što zahtjeva davanje mnogo veće doze od strogo zahtijevane s farmakokinetičkog pogleda. Zbog toga su formulatori lijekova prisiljeni odabrati injekcije umjesto oralnih dozirnih oblika. Na oralnu apsorpciju lijeka može utjecati niz faktora kao što su stabilnost, difuzivnost, prisutnost vodikovih veza, gastrointestinalni pH, protok krvi, dozirni oblik (tableta, kapsula, suspenzija, itd.), itd. No unatoč kompleksnosti ovog problema, faktori koji imaju najveći utjecaj na apsorpciju lijeka su topljivost u vodenom mediju i propusnost. Za bolju oralnu bioraspoloživost, lijekovi moraju biti dobro topljivi u vodenom mediju i imati dobru propusnost za dobru difuziju membrane s ciljem ulaska u krvotok.²²

Za poboljšanje bioraspoloživosti, može se pokušati poboljšati topljivost ili propusnost lijeka, ovisno o tome kojoj kategoriji BCS klasifikacije pripada.

Neki od načina poboljšanja propusnosti su nanoemulzije, žučne soli, derivati kitozana, sušenje smrzanjem s raspršivanjem, itd.²³

Budući da je većina novih molekula lijeka klase II BSC klasifikacije, odnosno imaju dobru propusnost i lošu topljivost, nastoji se povećati topljivost takvih djelatnih tvari.²⁴ Kroz desetljeća su razvijeni mnogi načini povećanja topljivosti, uključujući kompleksiranje s ciklodekstrinima, smanjivanje veličine čestica, formiranje lipidnih disperzija i pripravu mješavina djelatne tvari s polimerom u čvrstom stanju, odnosno pripravu amorfnih čvrstih disperzija.

Obzirom da je djelatna tvar korištena u ovom istraživanju, Lurasidon HCl, loše topljivosti i dobre propusnosti, topljivost se nastojala povećati pripravom amorfnе čvrste disperzije s ciljem povećanja bioraspoloživosti.

2.5.1. Amorfne čvrste disperzije

Priprava čvrstih disperzija kao načina poboljšanja bioraspoloživosti postala je popularna strategija posljednjih nekoliko godina zbog mogućnosti primjene na širok spektar djelatnih tvari i dozirnih oblika. Čvrsta disperzija definira se kao disperzija jedne ili više djelatnih tvari (hidrofobnih) na inertnom nosaču (hidrofilnom) u čvrstom stanju. Kada čvrsta disperzija stupi u kontakt s vodenim medijem, inertni nosač se otapa i djelatna tvar se otpušta čime se povećava površina i postiže veća brzina otapanja, a time raste i bioraspoloživost slabo topljivog lijeka. Disperzno stanje uključuje mnoge oblike kao što su eutektičke mješavine, staklaste ili kristalinične otopine, amorfne ili kristalne suspenzije. Miješanje djelatne tvari s kompatibilnim polimerom vodi ka formiranju molekularne disperzije, čime se remeti kristalna rešetka djelatne tvari, što povećava brzinu otpuštanja djelatne tvari, a time i oralna bioraspoloživost. Naime, molekule djelatne tvari, zarobljene u metastabilnom, amorfnom obliku s visokom energijom ne moraju prevladati energiju kristalne rešetke da bi se otopile. Dugi polimerni lanci sterički sprječavaju interakcije između molekula djelatne tvari i time inhibiraju rekristalizaciju. Uz to, interakcije djelatne tvari i polimera pružaju povećanu energetska barijeru i time poboljšavaju fizikalnu stabilnost.²⁵

Prednosti čvrstih disperzija su brojne, no četiri se nameću kao glavne:²⁶

- 1) Priprava čvrstih disperzija rezultira česticama manjih veličina čime se povećava površina djelovanja, a time i brzina otpuštanja djelatne tvari. Konačni rezultat je bolja bioraspoloživost.
- 2) Poboljšanje sposobnosti vlaženja (*wettability*), a time i topljivosti.
- 3) Veća poroznost čestica u čvrstoj disperziji, što ubrzava otpuštanje djelatne tvari.
- 4) Djelatne tvari u čvrstim disperzijama su prezasićene otopine koje se smatraju metastabilnim polimornim oblikom, a tako pripremljene djelatne tvari u amorfnom stanju povećavaju topljivost čestica.

Glavni nedostatak čvrstih disperzija je njihova nestabilnost – mogu pokazati promjene u kristalnosti s vremenom, no na ovaj nedostatak može se utjecati pravilnim odabirom polimera, odnosno, inertnog nosača.

U tablici 2.5. dan je pregled procesa koji se mogu koristiti za pripremu čvrstih disperzija.

Tablica 2.5. Procesi pripreve čvrstih disperzija.²⁷

| Metoda pripreme | Proces |
|--------------------------|---|
| Metode taljenja | kalupljenje kompresijom ekstruzija/sferonizacija ekstruzija s taljenjem granuliranje s taljenjem in situ granuliranje |
| Metode s otopinom | liofilizacija ekstruzija/sferonizacija s otopinom sušenje raspršivanjem parno granuliranje |

U ovom istraživanju, za poboljšanje biorasploživosti korištena je priprava amorfne čvrste disperzije. Miješanjem djelatne tvari, Lurasidon HCl-a, s hidrofilnim polimerom, polietilen glikolom, očekuje se bolja interakcija dviju tvari, a time i povećanje topljivosti djelatne tvari, što će, očekuje se, rezultirati poboljšanjem biorasploživosti.

2.5.2. Liofilizacija – sušenje smrzavanjem

Liofilizacija ili sušenje smrzavanjem (*lyophilization, freeze-drying*) je postupak uklanjanja vode ili drugih zamrznutih otapala sublimacijom uzorka. U prošlosti je liofilizacija bila ograničena samo na sušenje labilnih farmaceutskih i biofarmaceutskih proizvoda kao što su antibiotici i proteini, no danas se spektar farmaceutskih proizvoda koji se temelji na liofilizaciji znatno proširio. Jedan je od najskupljih i najdugotrajnijih tehnoloških postupaka, no široko upotrebljavan u farmaceutskoj industriji s ciljem poboljšanja stabilnosti uzorka.

Tablica 2.6. Prednosti i nedostaci procesa liofilizacije.

| PREDNOSTI | NEDOSTACI |
|--|-------------------------------------|
| duže vrijeme skladištenja, stabilnost uzorka | dugotrajnost i ekonomičnost procesa |
| točnost i ujednačenost sadržaja | potreba za optimiranjem parametara |
| transport i skladištenje pri normalnoj temperaturi | |
| moćnost postizanja sterilnosti produkta | |

Postupak se sastoji od tri faze: priprema i smrzavanje uzorka, primarno sušenje (sublimacija) te sekundarno sušenje (desorpcija).



Slika 2.5. Shematski prikaz procesa liofilizacije.

Tijekom koraka hlađenja, odnosno smrzavanja uzorka, snižava se temperatura kapljevito uzorka i dolazi do prelaska kapljevito u kruto stanje – kristalno ili amorfno. Temperatura smrzavanja treba biti jednaka ili niža od temperature eutektičke točke uzorka. Iako je koncept smrzavanja jednostavan, jednako je važan u procesu liofilizacije kao i sušenje.²⁸ Pri hlađenju vode pri atmosferskom tlaku ne dolazi do spontanog smrzavanja pri ravnotežnoj temperaturi ledišta (0°C). Zadržavanje kapljevito stanja ispod temperature ledišta otopine naziva se superhlađenje. Nakon superhlađenja otopine slijedi nukleacija – nastajanje nestabilnih i kratkoživućih klastera molekula vode, zatim kristalizacija – egzoterman proces uslijed kojega temperatura uzorka malo poraste te uz daljnje hlađenje dolazi do smrzavanja uzorka. Smrzavanje utječe na broj, oblik i veličinu kristala leda, a time i na trajanje primarnog i sekundarnog sušenja i morfologiju i sadržaj vlage završnog uzorka.²⁹ Optimizacijom ovog koraka može se smanjiti trajanje procesa liofilizacije.

Idući korak je primarno sušenje ili sublimacija zaleđenog uzorka. Pod visokim vakuumom i niskoj temperaturi dolazi do uklanjanja zaleđene otopine iz uzorka sublimacijom, odnosno direktnim prijelazom krutog u plinovito stanje, čime preostaje amorfna struktura otopljene tvari visoke poroznosti. Kad se tlak komore smanji ispod tlaka para leda u proizvodu, može početi sublimacija, odnosno, led se uklanja s vrha uzorka i pretvara u paru te se odvodi u ledeni kondenzator i odlaže na zavojnice ili ploče koje se kontinuirano hlade.³⁰ Led sublimira najprije sa površine uzorka, a zatim i iz dubljih dijelova pri čemu vodena para prolazi kroz uzorak do njegove površine, otkud dalje odlazi do kondenzatora gdje se vodena para kondenzira natrag u vodu.³¹ Vodenu paru je potrebno odvoditi jer bi inače rastao tlak u komori. Smrznuti produkt se suši bez znatnije promjene volumena i oblika, a na mjestima gdje su se nalazili kristali leda ostaju pore. Primarno sušenje je najdulji korak liofilizacije i najviše doprinosi troškovima postupka, no moguće ga je optimizirati.

Nakon završetka primarnog sušenja, kad je sav led sublimirao, u produktu i dalje može postojati vezana vlaga. Naime, produkt može naizgled biti suh, ali preostali udio vlage može biti 7-8 % te je potrebno nastaviti sušenje pri većoj temperaturi kako bi se ostatak vlage smanjio na optimalne vrijednosti. Taj proces naziva se izotermalna desorpcija.³²

Liofilizacija je kompleksan tehnološki proces u kojem je potrebno poznavati svaki korak procesa. Potrebno je znati temperaturu staklastog prijelaza smrznutog uzorka za amorfne uzorke ili temperaturu kristalizacije eutektika za uzorke koji kristaliziraju. Smrzavanje uzorka provodi se na temperaturi nižoj od spomenutih kako bi se omogućilo uspješno uklanjanje leda sublimacijom. Uz to, potrebno je znati temperaturu kolapsa za provođenje primarnog sušenja. Uzorak se mora držati na temperaturi nižoj od temperature kolapsa da se uzorak ne otopi, ali s druge strane temperatura mora biti dovoljna da osigura energiju za sublimaciju leda. Optimiziranje liofilizacije najčešće se provodi metodom pokušaja i pogreške, no obzirom da se svaki od koraka temelji na fizičkim, kemijskim i inženjerskim principima, moguće je predvidjeti ishod procesa liofilizacije.³²

2.6. Procesne tehnologije za pripravu minitableta raspadljivih u ustima

2.6.1. Liofilizacija

Procesna tehnologija liofilizacije pobliže je objašnjena u poglavlju 2.5.2. Jedan od ciljeva istraživanja bio je poboljšati bioraspodloživost djelatne tvari, Lurasidon HCl-a pri čemu je liofilizacija odabrana kao pogodan način povećanja topljivosti, a samim time i poboljšanjem apsorpcije djelatne tvari. Uz to, liofilizacija je način povećanja poroznosti čestica u čvrstoj disperziji jer izravnim prijelazom čvrste, zamrznute otopine u plinovito stanje nastaju porozne strukture otopljene tvari. Obzirom da se u ovom istraživanju pripremaju raspadljive tablete za usta, koje za cilj imaju što brže otapanje u usnoj šupljini, poroznost čvrstih disperzija doprinosi brzini otapanja tablete jer se omogućava brži ulazak slina u tabletu. Upravo zato je liofilizacija odabrana kao metoda pripreme čvrstih disperzija za ovo istraživanje.

2.6.2. Granuliranje – neizostavan korak u proizvodnji tableta

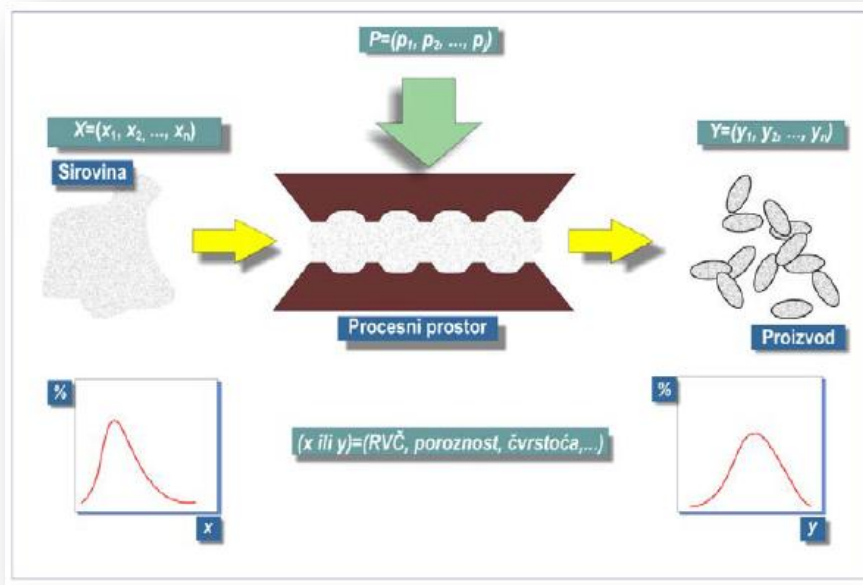
Granuliranje je kompleksan proces fizičke pretvorbe te rasta primarnih jedinki induciranih nepravilnim stohastičkim kretanjem partikulativne tvari. Ulaznu struju ove procesne tehnologije u većini slučajeva čine praškasta tvar te vezivo dok izlaznu struju čini kolektiv okrupljenih čestica definiranih svojstava te neokrupnjena tvar, ona koja nije doživjela fizičku pretvorbu. Nerijetko je međučestične sile potrebno dodatno potaknuti dodatkom kapljevite vezivne tvari prilikom čega se stvaraju kapljevita premoštenja. U slučaju vrlo finih čvrstih čestica nije potrebno vezivo već i samo nasumično kretanje je dostatno za rast jedinki poradi njihove izrazite kohezivnosti.

Mnogi formulatori farmaceutskih proizvoda drže da je granuliranje jedinstven i neizostavan procesni korak u proizvodnji dobrih tableta. Granuliranjem se postiže sva tražena funkcionalnost mješavine za tabletiranje: dobra reološka svojstva, izvrsna kompresivnost, jednolika raspodjela aktivne tvari u matricama tableta, kontrolirano otpuštanje djelatne tvari.¹ Time, rad na procesnoj jedinici tabletiranja je znatno olakšan, a tablete su ciljanih primjenskih svojstava sa znatno umanjenom mogućnošću pojave neželjenih defekata tableta, laminacije i „capping“-a.

Najbolji način, odnosno procesni slijed kojim se postiže minimalna varijabilnost sadržaja djelatne tvari među jedinkama različitih veličina i morfologije u populaciji (ujednačenost sadržaja djelatne tvari u matricama tablete), te dobra reologija i izvrsna kompresivnost je dobro umiješati djelatnu tvar u masi pomoćnih tvari te naknadno granulirati dobivenu mješavinu prihvatljivim vezivom.³

2.6.3. Tabletiranje

Procesnom tehnologijom tabletiranja (slika 2.6.) nastaju okrupnjene matrice tablete. Matricu tablete čine djelatna tvar i pomoćne tvari. Tabletiranje je metoda okrupnjavanja čije je karakteristično svojstvo primjena vanjskih sila odnosno opterećenja mješavine u ograničenom prostoru, kalupu. Za ovu metodu karakteristično je mehaničko spajanje, odnosno mehanizam vezivanja aglomerata.



Slika 2.6. Shematski prikaz procesne tehnologije tabletiranja.



Slika 2.7. Fotografija matrica tableta različitih oblika.

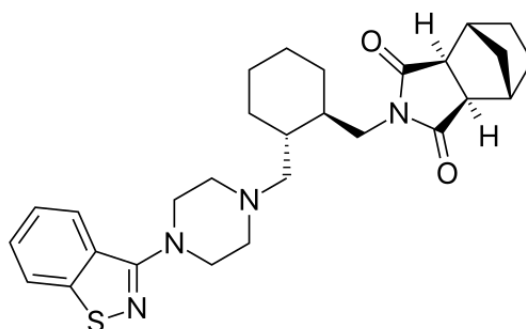
3. METODIKA

3.1. Ispitivani sustav

Kao djelatna tvar ovog istraživanja odabran je Lurasidon hidroklorid (LRD HCl) zbog loše topljivosti, a time i loše bioraspoloživosti. Topljivost djelatne tvari nastojala se povećati pripravom čvrste disperzije s hidrofilnom polimernom matricom, polietilen glikolom 4000 (PEG 4000). Čvrsta disperzija pripravljena je primjenom procesne tehnologije liofilizacije, nakon čega je uslijedila priprema mješavine za tabletiranje uz pomoćne tvari: manitol (punilo), natrij kroskarmeloza (sredstvo za raspadanje) i magnezijev stearat (sredstvo za podmazivanje, lubrikant). Uslijedilo je tabletiranje dobivene mješavine, a zatim karakterizacija dobivenih raspadljivih minitableta za usta.

3.1.1. Djelatna tvar – Lurasidon hidroklorid

Lurasidon hidroklorid (LRD HCl) pripada skupini antipsihotičkih lijekova i primjenjuje se u liječenje shizofrenije i bipolarnih poremećaja. Molekulska formula Lurasidon HCl-a je $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$ (slika 3.1.).



Slika 3.1. Strukturni prikaz Lurasidon hidroklorida.

Najvažnije karakteristike LRD HCl-a dane su u tablici 3.1. LRD HCl djelatna je tvar II skupine BCS klasifikacije, odnosno karakterizira ga loša topljivost i posljedično spora apsorpcija lijeka i loša bioraspoloživost. Bioraspoloživost Lurasidon HCl-a se može povećati ukoliko se lijek konzumira s hranom.

Tablica 3.1. Svojstva Lurasidon hidroklorida.²⁰

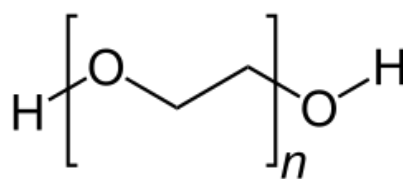
| Svojstvo | Opis |
|----------------------------|--|
| Izgled | bijeli do prljavobijeli prašak |
| Točka taljenja | 198-205 °C |
| BCS klasifikacija | skupina II |
| Permeabilnost ($\log P$) | 4,89 |
| Topljivost u vodi | $5,32 \times 10^{-2} \text{ mg ml}^{-1}$ |
| Biološka raspoloživost | 9-19 % |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

3.1.2. Polimerna matrica – Polietilen glikol

Polietilen glikol 4000 (PEG 4000) je kruti, hidrofilni polieterski spoj koji se koristi u medicini, tekstilnoj, drvnoj, keramičkoj i drugim industrijama. Često se primjenjuje u farmaceutskoj industriji kao pomoćna tvar, najčešće kao vezivo. Osigurava povezivanje finih čestica ljekovitih tvari i sredstava za dopunjavanje u veće aglomerate (granule). Također, povećava mogućnost kohezije čestica i poboljšava osobine protjecanja i kompresibilnosti.

Kao skraćenica za polietilen glikole koristi se „PEG“ uz odgovarajući broj koji označava srednju molekulsku vrijednost u daltonima.

PEG je inicijalno zaprimljen u obliku pločica i prije primjene bilo ga je potrebno usitniti na željeni veličinski razred.

**Slika 3.2.** Strukturni prikaz polietilen glikola.

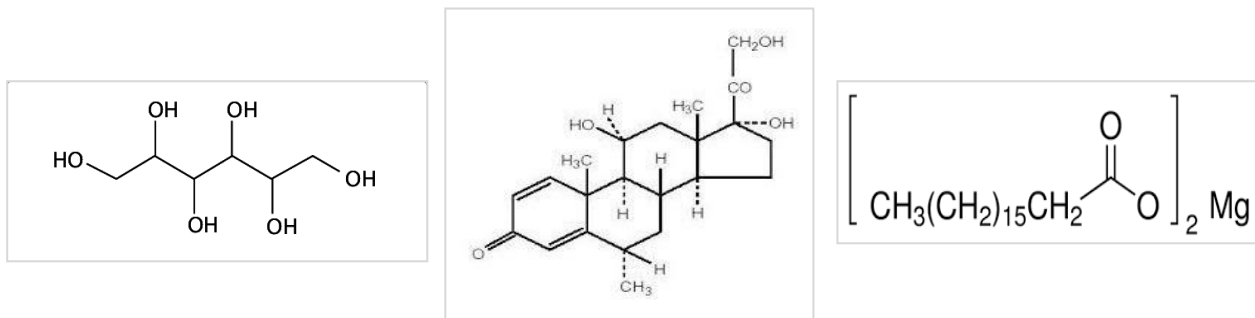
3.1.3. Pomoćne tvari

Kao pomoćne tvari za pripremu raspadljivih minitableta za usta korišteni su manitol, natrij kroskarmeloza i magnezijev stearat.

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

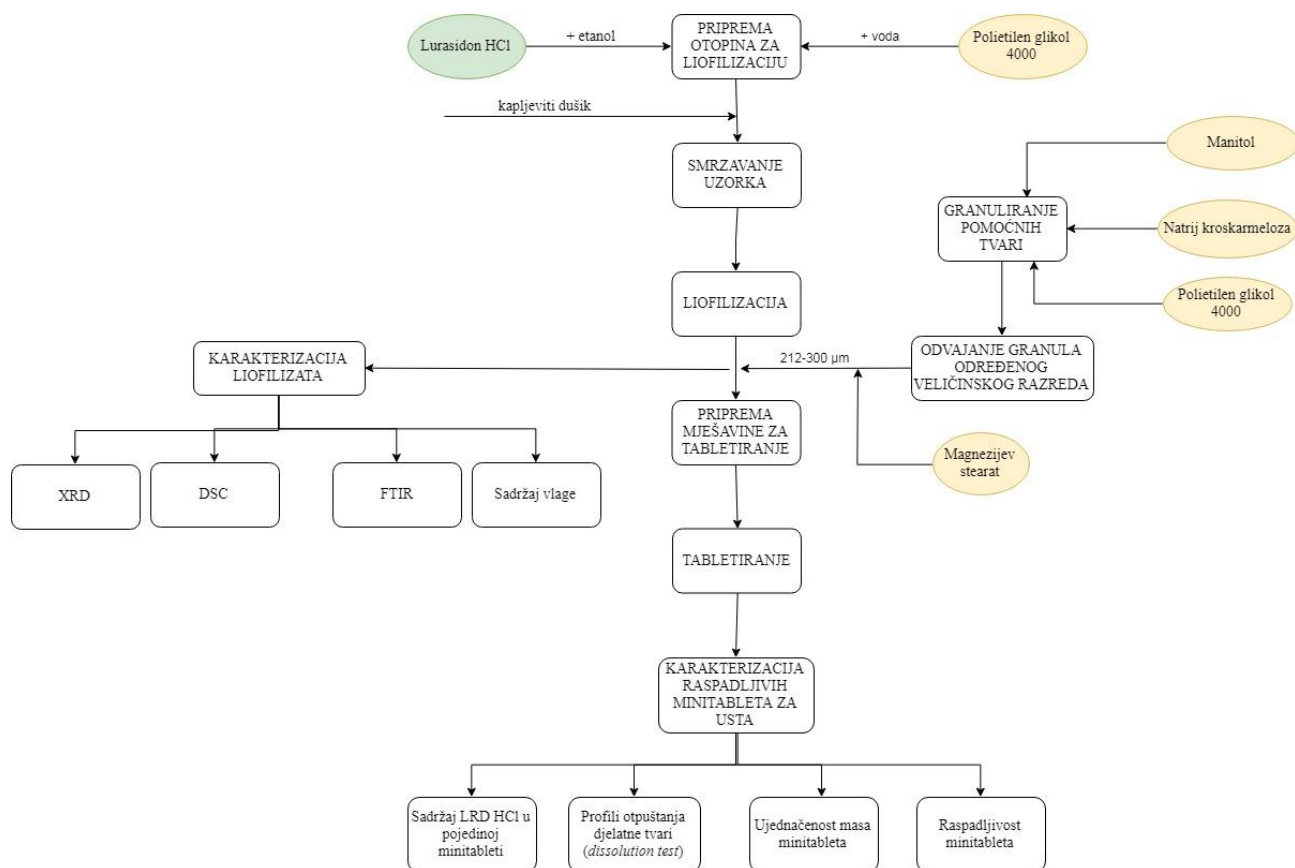
Natrij kroskarmeloza je prašak bijele do prljavobijele boje. Korištena je kao sredstvo za raspadanje jer olakšava dezintegraciju tableta u dodiru s vodom. Higroskopna je tvar, netopljiva u vodi, ali brzo nabubri u dodiru s vodom 4-8 puta u odnosu na početni volumen, što pospješuje raspadanje tablete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

Magnezijev stearat je bijeli prašak koji se koristi kao mazivo sredstvo u tabletama i kapsulama. Njegova uloga je sprječavanje neželjenog lijepljenja mješavine za tabletiranje za elemente procesne jedinice.



Slika 3.3. Strukturne formule manitola (lijevo), natrij kroskarmeloze (u sredini) i magnezijevog stearata (desno).

3.2. Provedba ispitivanja



Slika 3.4. Dijagram toka eksperimentalnog dijela.

3.2.1. Priprema otopina za liofilizaciju

Prvi korak u provođenju eksperimenata bila je priprema otopina za liofilizaciju u različitim omjerima djelatne tvari, LRD HCl i polimerne matrice, PEG 4000. Djelatna tvar i polimerna matrica otopljeni su u pogodnim otapalima. Polietilen glikol jako je topljiv u vodi, a Lurasidon HCl je topljiviji u etanolu. Iz tog razloga su tvari otapane u navedenim otapalima.

Odabrana su tri omjera LRD HCl-a i PEG-a: 50:50, 15:85 i 75:25. Otopine su pripravljane na sljedeći način; prvo su odvagane određene mase LRD HCl-a i PEG-a, zatim je LRD HCl pomiješan s određenim volumenom etanola, a PEG s određenim volumenom destilirane vode. Obje otopine miješane su na magnetskim miješalicama, a da bi se LRD HCl brže otopio, otopina je zagrijavana na oko 37 °C. Nakon toga, obje otopine su pomiješane te stavljene u ultrazvučnu kupelj na 15-ak minuta.

Omjeri, mase i volumeni za pripremu otopina navedeni su u tablici 3.2.

Tablica 3.2. Omjeri, mase i volumeni korišteni pri pripremi otopina za liofilizaciju.

| Uzorak | Omjer LRD HCl : PEG | m (LRD HCl), g | V (etanol), ml | m (PEG), g | V (voda), ml |
|--------|------------------------|---------------------|------------------|--------------|----------------|
| LIO-15 | 15 : 85 | 0,243 | 100 | 1,377 | 100 |
| LIO-50 | 50 : 50 | 0,81 | 100 | 0,81 | 100 |
| LIO-75 | 75 : 25 | 1,215 | 150 | 0,405 | 50 |

3.2.2. Smrzavanje otopina

Pripremljene otopine zatim su stavljene u posudice od nehrđajućeg čelika ($V \approx 150$ ml, $d = 13,5$ cm, $h = 7$ cm) i hlađene u kapljevitom dušiku dok se potpuno ne zamrznu. Zatim su prekrivene aluminijskom folijom s rupicama koje omogućavaju odtok parne faze tijekom sublimacije u procesu liofilizacije.



Slika 3.5. Fotografija smrznutog uzorka za liofilizaciju.

3.2.3. Liofilizacija

Proces liofilizacije provoden je u liofilizatoru laboratorijskog mjerila, Kambič LIO-5 PLT. Navedeni liofilizator ima raspon tlaka od 0,001 do 100 mbara i raspon temperatura od -120 do +100°C. Iznad samog uređaja nalazi se metalno postolje s metalnim podloškama u nekoliko razina na koje se stavlja akrilni cilindar.

Nakon što su uzorci zamrznuti u struji kapljeviteg dušika, stavljeni su na podlošku liofilizatora, stavljen je akrilni cilindar te su namješteni parametri sušenja smrzanjem ($T = -100\text{ }^{\circ}\text{C}$, $p = 0,2\text{ mbar}$). Uzorci su sušeni u liofilizatoru 50 sati, nakon čega je uslijedila karakterizacija dobivenih liofilizata te priprema mješavina za tabletiranje.



Slika 3.6. Fotografija liofilizatora LIO-5 PLT (Kambič, Semič, Republika Slovenija).

3.2.4. Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem

U provedbi šaržnog granuliranja korištena je procesna jedinica laboratorijskog mjerila – granulator s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (slika 3.7). Procesni prostor je konusnog oblika s malim staklenim dijelom za praćenje fluidizacije. Ovaj tip granulatora podržava izvođenje granuliranja s gornjim raspršivanjem veziva i donjim raspršivanjem veziva, kao i korištenje Wursterove cijevi.

Obzirom da je u ovom istraživanju primijenjena procesna tehnologija granuliranja s taljenjem *in situ*, odnosno vezivna tvar (PEG 4000) i tvari koje se nastoje okrupniti direktno su dodane u procesni prostor, nije bilo potrebno korištenje dvofluidnog raspršivača. U sklopu granuliranja s taljenjem vrlo je bitno osigurati željenu temperaturu unutar procesnog prostora. Iz tog razloga je korišteno temperaturno osjetilo unutar procesnog prostora.

U donjem dijelu konusa nalazi se raspodjelna rešetka koja omogućuje ulaz zraka koji upuhuje kompresor i ujedno zadržava sloj čvrstog, dok se u gornjem dijelu konusa nalazi filter koji onemogućava odlazak jedinki disperzne faze van procesnog prostora.

U ovom istraživanju pripremljene su dvije vrste granulata – granulata pomoćnih tvari bez djelatne tvari te granulata s udjelom djelatne tvari (LRD HCl) od 10 %. U prvom dijelu procesa granuliranja, praškaste tvari umetnute su u konus granulatora te potaknute u stohastičko kretanje fluidizacijom. Zagrijavanjem mase čvrstoga na temperaturu faznog prijelaza čvrsto-kapljevito za vezivnu tvar omogućuje se nastanak kapljeviti premoštenja nužnih za rast čestica. Zatim se partikulski sustav hladi na temperaturu suprotnog faznog prijelaza veziva iz kapljevito u čvrsto čime dolazi do očvršćivanja kapljeviti premoštenja, odnosno nastanka postojećih granulata.



Slika 3.7. Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka).

Tablica 3.3. Količine pomoćnih tvari i djelatne tvari korištenih za pripremu granulata.

| Tvar | | <i>m, g</i> | Tvar | | <i>m, g</i> |
|---------------|------------------------|-------------|---------------|------------------------|-------------|
| GRAN-1 | Manitol | 148 | GRAN-2 | Manitol | 157,28 |
| | Natrij kroskarmeloza | 10 | | Natrij kroskarmeloza | 11,7 |
| | Polietilen glikol 4000 | 4 | | Polietilen glikol 4000 | 11 |
| | Lurasidon HCl | x | | Lurasidon HCl | 20 |

Granulati GRAN-1 i GRAN-2 zatim su odvojeni na veličinske razrede uporabom tresilice Retsch AS 200. Granulati su umetnuti u sito najgornjeg položaja, amplituda namještena na 60 i potresivani su 10 minuta.



Slika 3.8. Uređaj za potresivanje Retsch AS 200 (Retsch GmbH, Haan, SR Njemačka).

3.2.5. Priprema mješavine za tabletiranje

Za svaki dobiveni liofilizat pripremljena je mješavina za tabletiranje sa ciljanim sadržajem djelatne tvari od 10 %. Uz to, pripremljena je mješavina za tabletiranje bez liofilizata, odnosno s 10 % izvorne djelatne tvari, LRD HCl (GRAN-2). Sastavi mješavina za tabletiranje dani su u tablici 3.4. Za pripremu mješavina za tabletiranje s korišten je granulat pomoćnih tvari GRAN-1 veličinskog razreda 212-300 μm kako bi se poboljšala tecivost mješavine. Mješavina za tabletiranje, odnosno granulat, GRAN-2, također je bio u veličinskom razredu 212-300 μm .

Tablica 3.4. Sastavi mješavina za tabletiranje s liofilizatima.

| Mješavina za tabletiranje | Tvar | <i>m, g</i> |
|---------------------------|--------------------|-------------|
| LIO-15T | Liofilizat LIO-15 | 0,670 |
| | Granulat GRAN-1 | 0,320 |
| | Magnezijev stearat | 0,010 |
| LIO-50T | Liofilizat LIO-50 | 0,500 |
| | Granulat GRAN-1 | 1,975 |
| | Magnezijev stearat | 0,025 |
| LIO-75T | Liofilizat LIO-75 | 1,000 |
| | Granulat GRAN-1 | 6,425 |
| | Magnezijev stearat | 0,075 |

3.2.6. Tabletiranje

Proces tabletiranja proveden je pomoću tabletirke TDP-5T, prikazane na slici 3.9. Tabletirka pripada u skupinu ekscentričnih tabletirki te sadrži jedan par klipova za izradu tablete. Za tabletiranje korištena je okrugla matrica za minitablete, promjera 3 mm (slika 3.9.).



Slika 3.9. Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T (lijevo)
(Zhejiang Wisely Machinery Co., Ruian, NR Kina)
i alata za izradu minitablete (desno).

3.2.7. Karakterizacija liofilizata

3.2.7.1. Ispitivanje sadržaja vlage

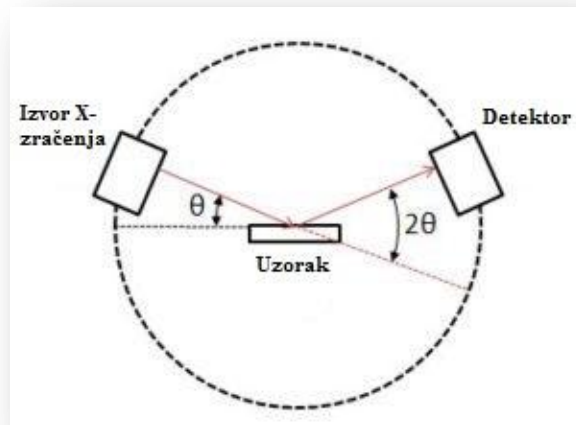
Svim uzorcima liofilizata ispitan je sadržaj vlage nakon procesa liofilizacije kako bi se ustanovilo je li proces završen nakon 50 sati. Mala masa uzorka liofilizata (LIO-50, LIO-15, LIO-75) stavljena je u uređaj za analizu vlage KERN MLS, temperatura namještena na maksimalnu (40 °C) te je praćena promjena mase uzorka nakon određenog vremena.



Slika 3.10. Fotografija uređaja za analizu vlage MLS (KERN, Balingen, SR Njemačka).

3.2.7.2. Rendgenska difrakcijska analiza na praškastom uzorku

Rendgenska difrakcijska analiza na praškastom uzorku (*X-Ray Powder Diffraction*, XRPD) je nedestruktivna analitička metoda koja se primarno koristi za identifikaciju strukture kristalnog materijala te kvalitativnu i kvantitativnu analizu. Metoda se temelji na činjenici da su X-zrake oblik svjetlosti s valnim duljinama u nanometrima te podrazumijeva mjerenje raspršenosti X-zraka po polikristaliničnom uzorku kao funkciju kuta raspršenja. Kao rezultat analize dobivaju se grafovi koji se nazivaju difraktogrami koji prikazuju intenzitet X-zraka pri različitim kutovima uzorka.



Slika 3.11. Princip rada rendgenske difrakcijske analize.

Detektor se kreće u krug oko uzorka, a njegov položaj je zabilježen kao 2θ i prati broj uočenih X-zraka pri svakom koraku, odnosno kutu 2θ . Intenzitet X-zrake najčešće je zabilježen kao *counts per second* (broj po sekundi). Iz difraktograma se može iščitati: koje kristalne faze su u mješavini, koliko je pojedine kristalne faze u mješavini i je li u mješavini prisutna amorfna faza.

U ovome radu, identifikacija kristalnih faza u uzorcima čistih komponenata te čvrstih disperzija u različitim masenim omjerima provedena je rendgenskom difrakcijom praha na uređaju Shimadzu XRD 6000 (slika 3.12.) s $\text{Cu K}\alpha$ zračenjem valne duljine, $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$ uz napon od 40 kV i jakost struje 30 mA. Podatci su prikupljeni između 5 i $50^\circ 2\theta$ s korakom od $0,02^\circ$ i zadržavanjem od 0,6 sekundi po koraku.



Slika 3.12. Fotografija uređaja za rendgensku difrakciju praha XRD-6300 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

3.2.7.3. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (*Differential Scanning Calorimetry*, DSC) je toplinska metoda kojom se određuje temperatura i toplinski tokovi vezani uz fazne prijelaze u materijalima. Mjerenja daju kvalitativne i kvantitativne podatke o fizikalnim i kemijskim procesima koji uključuju endotermne ili egzotermne efekte ili promjenu toplinskog kapaciteta.

Provođenjem kalorimetrijskih mjerenja određuje se količina topline oslobođena reakcijom. Izvagani i referentni uzorak podvrgavaju se kontroliranom programu temperature te se mjeri diferencijalna toplina potrebna za održavanje uzorka i referentnog uzorka pri istoj temperaturi. Signal koji je proporcionalan razlici između dovoda topline ispitivanom i referentnom uzorku se registrira i stavlja u odnos prema temperaturi i vremenu (DSC termogram). Ova metoda primjenjuje se za određivanje karakterističnih temperatura (taljenja, kristalizacije, staklastog prijelaza), entalpije, oksidacijske stabilnosti, specifični toplinski kapacitet, itd. Koristi se za tekućine, praškaste tvari, plastike, gume, staklo, keramiku, kompozite i dr.

Kao rezultat dobiveni su DSC temperaturni profili iz kojih se dobiva uvid u temperature karakterističkih faznih prijelaza čvrsto-kapljevito i kapljevito-čvrsto potrebne za odabir pogodnih procesnih uvjeta, odnosno temperature unutar procesnog prostora.



Slika 3.13. Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822^e (Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Švicarska).

3.2.7.4. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama (FTIR)

Infracrvena (IR) spektroskopija instrumentalna je metoda za detekciju, odnosno identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekuli. Kada govorimo o IR spektroskopiji, podrazumijevamo područje spektra elektromagnetskog zračenja u rasponu od 2,5-15,0 mm.

IR spektar je snimka apsorbiranog svjetla kao funkcija valne duljine. Apsorbira se samo svjetlo čija se frekvencija podudara s frekvencijom vibracija veze u molekuli, odnosno frekvencije radijacije i vibracije moraju biti iste da bi došlo do apsorpcije. Postoje dvije vrste vibracija – rastezanje (*stretching*) i svijanje (*bending*).

Kao rezultat mjerenja dobiva se infracrveni spektar koji prikazuje karakteristične vrpce funkcionalnih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva, prilikom čega je na apscisi uvijek valni broj (cm^{-1}), a na ordinati apsorbanacija (%).

Fourier-transformirana IR (FTIR) najčešće se upotrebljava za identifikaciju funkcionalnih skupina unutar molekula koje se karakteristično pojavljuju na odgovarajućim vrpca (područje funkcionalnih skupina, 1 200 – 1 400 cm^{-1}).

FTIR spektroskopija korištena je s ciljem detektiranja potencijalnih interakcija između djelatne tvari, LRD HCl, i polietilen glikola (PEG) 4000. Ukoliko interakcije postoje, pomak apsorpcijskih vrpce specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji bi trebao biti vidljiv.³³

FTIR spektri čistih komponenti i realnih uzoraka snimljeni su korištenjem FTIR spektrofotometra Bruker Vertex 70 s platinastim detektorom prikazanog na slici 3.14.



Slika 3.14. Fotografija FTIR spektrofotometra Vertex 70 s platinastim detektorom (Bruker, Billerica, SAD).

3.2.8. Karakterizacija raspadljivim minitableta za usta

3.2.8.1. Ispitivanje ujednačenosti masa minitableta

Masa tablete određena je dimenzijama matrice i volumenom punjenja matrice te može neznatno varirati uz pretpostavku ispravnosti procesa tabletiranja.

Ujednačenost masa minitableta ispitivana je na uzorku od 10 minitableta na analitičkoj vagi KERN ALJ 220-4NM (slika 3.15.).



Slika 3.15. Analitička vaga KERN ALJ 220-4NM
(KERN, Balingen, SR Njemačka).

3.2.8.2. Metoda ispitivanja raspadljivosti minitableta

Ispitivanje raspadljivosti pokazuje raspadaju li se tablete potpuno unutar propisanog vremena u definiranom tekućem mediju i pri definiranim uvjetima raspadanja. Vrijeme raspadljivosti je vrijeme u kojem se tablete moraju raspasti u mnoštvo sitnih dijelova koje prolaze kroz žičano sito uređaja. Mjerenja su provedena u skladu s Ph. Eur. 2.9.1. Uređaj za raspadljivost se sastoji od posudice sa 6 košarica visine 149 ± 11 mm i unutarnjeg promjera 106 ± 9 mm u kojima je tekućina za otapanje. Košarica se sastoji od 6 otvorenih kiveta, svaka je duga $77,5 \pm 2,5$ mm, unutarnjeg promjera $21,85 \pm 1,15$ mm i stijenke debljine $1,9 \pm 0,9$ mm. Kapljevina se grije na temperaturu između 37 i 39 °C koja odgovara temperaturi tijela. Tableta se u posudi s tekućinom podiže i spušta pomoću mreže kroz udaljenost 55 ± 2 mm pri konstantnoj brzini, 29 – 32 ciklusa u minuti (1 ciklus = 1 dizanje i spuštanje). Kapljevina zauzima takav volumen da najviši udar žičane mreže ostane najmanje 15 mm ispod površine tekućine i spušta do ne manje od 25 mm od dna posude pri donjem udaru.

Ni u jednom trenutku vrh košare ne smije ostati potopljen. Košara se kreće vertikalno duž svoje osi. Ispitivanje je provedeno sa 6 minitabela istovremeno. Tablete se stavljaju u kivete košarice napunjene odgovarajućom kapljevnom (destilirana voda ili 0,1 M HCl) temperature 37 ± 2 °C. Košarica se kreće vertikalno duž osi, uranjajući i izranjajući iz tekućine za otapanje. Proces se zaustavlja kada je svih 6 tableta otopljeno što predstavlja konačno vrijeme raspada tableta. Smatra se da je uzorak potpuno raspadnut kad nema vidljivih ostataka ili su oni u obliku mekane mase bez opipljivo tvrde jezgre. Ukoliko se jedna ili dvije tablete ne raspadnu potpuno, analizu treba ponoviti na dodatnih 12 krutih oblika doziranja. Tada je uzorak odgovarajući, ako je najmanje 16 od ukupno 18 dozirnih oblika podvrgnutih testu potpuno raspadnuto. Ispitivanje je provedeno na uređaju Erweka ZT 322 prikazanog na slici 3.16.³⁴



Slika 3.16. Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta ZT 322 (Erweka GmbH, Langen, SR Njemačka).

3.2.8.3. UV/VIS spektrofotometrija

Određivanje sadržaja djelatne tvari u minitabledama provedeno je na UV/VIS spektrofotometru Shimadzu UV-1280 i prikazan je na slici 3.17.

Spektrofotometar je instrument koji mjeri količinu svjetla koju uzorak apsorbira. Zraka svjetlosti propušta se kroz uzorak te se mjeri intenzitet svjetlosti koja je došla do detektora. Područje mjerenih valnih duljina je u rasponu od 190 do 1100 nm, a brzina pretrage 10 do 3600 nm/min. Iz dobivenih rezultata može se dobiti uvid u strukturu materijala od kojih se uzorak sastoji. Spektrofotometar ima dva izvora zračenja: deuterijsku lampu i lampu s volframovim jodidom, a detektor je izveden sa silicijevim fotodiodama.



Slika 3.17. Fotografija spektrofotometra UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

LRD HCl, djelatna tvar korištena u ovom istraživanju, može se odrediti UV/VIS spektrofotometrijom jer daje dva specifična pika na dvjema valnim duljinama - oko 315 nm i 230 nm. Maksimum apsorbancije pokazuje na valnoj duljini od oko 230 nm i upravo zato je sadržaj LRD HCl-a u minitabledama određivan pri toj valnoj duljini. Ispitivanje počinje pripremom standardne otopine LRD HCl. Određena masa izvornog LRD HCl (10 mg) važe se na analitičkoj vagi te otapa u 100 ml metanola, u ultrazvučnoj kupelji. Zatim slijedi razrjeđivanje radnih standardnih otopina koncentracija 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 i 50 mg/l. Radne standardne otopine korištene su za određivanje umjernog pravca.

Sadržaj djelatne tvari ispitan je na 10 nasumično odabranih minitableda s očekivanim udjelom djelatne tvari od 10 %. Uzorci minitableda dobivenih liofilizacijom i granuliranjem otopljeni su u 50 ml metanola te stavljeni u ultrazvučnu kupelj na oko 1 sat.

Otopine realnih uzoraka su prije ispitivanja filtrirane uz korištenje PTFE membranskih filtera s promjerom pora 0,45 μm . Koncentracije LRD HCl-a u minitabledama dobivene su pomoću prethodno pripremljenih umjernih pravaca, a odstupanje od ciljanog sadržaja djelatne tvari (10 %) izraženo je kao standardna devijacija.

3.2.8.4. Otpuštanje djelatne tvari

U farmaceutskoj industriji nužno je ispitivanje brzine otpuštanja djelatne tvari (*dissolution test*). Ispitivanjem brzine otpuštanja djelatne tvari dobivaju se profili otpuštanja koji ukazuju na način otpuštanja djelatne tvari – trenutni ili modificirani (s produženim ili odgođenim djelovanjem).

Ispitivanje je provedeno *in vitro*, na uređaju Dissolution tester RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument Equipment Co., Henan, NR Kina) prikazanom na slici 3.18., prema metodi USP Apparatus II Paddle. Kao medij, korišteno je 900 mL fosfatnog pufera pH 3,8. Fosfatni pufer pripremljen je od 645 ml 0,1 M limunske kiseline ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$) i 355 ml 0,2 M otopine dinatrijevog hidrogenfosfata (Na_2HPO_4). Metoda propisuje miješanje pri 50 min^{-1} pomoću miješalica s lopaticama (tip II). Temperatura je održavana konstantnom, a iznosila je $37,5 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$. Za svaku vrstu uzorka provedena su dva paralelna eksperimenta, a uzorci od 2 ml su uzimani u odgovarajućim vremenskim intervalima (1, 5, 10, 15, 20, 30, 45 min). Pri uzorkovanju uzorci su filtrirani pomoću PTFE membranskih filtera veličine pora od 0,45 μm nakon čega su analizirani na Shimadzu UV-1280 UV/VIS spektrofotometru. Iz dobivenih vrijednosti apsorbancije izračunate su koncentracije djelatne tvari u određenom vremenu.



Slika 3.18. Uređaj za ispitivanje brzine otpuštanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Priprema otopina za liofilizaciju

Postupak pripreme otopina za liofilizaciju detaljnije je objašnjen u poglavlju 3.2.1.

Odabrana su tri omjera djelatne tvari, LRD HCl-a i polimerne matrice, PEG-a 4000 te su obzirom na to pripravljane otopine za liofilizaciju. Odabrani su omjeri LRD HCl-a i PEG-a: 50:50, 15:85 i 75:25. Kao ukupni volumen otopine za liofilizaciju odabran je volumen od 200 ml kako vrijeme liofilizacije, odnosno, sušenja smrzavanjem ne bi bilo predugo.

U prvom dijelu pripreme otopina, PEG 4000 otopljen je u određenom volumenu demineralizirane vode. PEG je dobro topljiv u vodi te se brzo otopio uz miješanje na magnetskoj miješalici. No, djelatna tvar, LRD HCl, nije dobro topljiva u vodi pa je kao otapalo korišten etanol u kojem je bolje topljiva. Vrijeme otapanja bilo je duže od vremena otapanja PEG-a u vodi pa je zato otopina uz miješanje i zagrijavana na temperaturu oko 37 °C. Mase djelatne tvari i polimera te volumeni otapala dani su u tablici 3.2. Za otopinu za liofilizaciju LIO-75, s najvećim udjelom djelatne tvari, korišten je veći udio etanola obzirom na topljivost te tvari. Otopine LRD HCl-a i PEG-a zatim su pomiješane u tikvicu od 200 ml. Miješanjem etanola i vode kao otapala dolazi do stvaranja sitnih mjehurića i smanjenja volumena do oko 5 %. Iz tog razloga, sve tri otopine za liofilizaciju su nakon miješanja stavljene u ultrazvučnu kupelj na 15-ak minuta kako bi se otopljeni plin uklonio iz otopine.

4.2. Smrzavanje otopina

Sve pripremljene otopine za liofilizaciju (LIO-15, LIO-50 i LIO-75) bilo je nužno potpuno zamrznuti kako bi se uspješno proveo proces liofilizacije, odnosno bila omogućena sublimacija. U idealnom slučaju, kada bi djelatna tvar ovog istraživanja, LRD HCl, bila topljiva u vodi, uzorci bi se mogli zamrznuti u konvencionalnom zamrzivaču koji lako postiže temperature do oko -5 °C. No, kako je LRD HCl jako slabo topljiv u vodi, ali topljiviji u etanolu i na taj način su pripremane otopine za liofilizaciju, uzorke je bilo potrebno izložiti znatno nižim temperaturama. Naime, otopine etanola i vode omjera 50:50, korištene za pripremu uzoraka LIO-50 i LIO-15, imaju temperaturu ledišta na oko -35 °C, dok je za omjer otopine etanola i vode (za uzorak LIO-75) korišten omjer 75:25, što daje temperaturu ledišta oko -50 °C. Iz tog razloga, kao medij za smrzavanje uzoraka korišten je kapljeviti dušik jer pruža iznimno niske temperature, baš kakve su potrebne u sklopu ovog koraka istraživanja. Kapljeviti dušik stavljen je u posudu stiropora do razine dovoljne da uzorak otopine za liofilizaciju u metalnoj posudici pluta.

Vizualnim pregledom utvrđivalo se je li uzorak u potpunosti zamrznut, što se također očitovalo u potpunom odvajanju smrznute otopine od stijenki posudice. Nakon toga na posudice s uzorcima stavljena je aluminijska folija s rupicama koje omogućuju odtok plinovite faze prilikom procesa liofilizacije. Tada su uzorci bili spremni za daljnji korak eksperimenta.

4.3. Liofilizacija

Procesna tehnologija liofilizacije provedena je s ciljem pripreve čvrste disperzije djelatne tvari i hidrofilne polimerne matrice. Time se očekuje poboljšanje topljivosti djelatne tvari i posljedično, povećanje bioraspoloživosti lijeka. Prvi korak provedbe procesa bio je smrzavanje uzoraka, nakon čega je uslijedilo primarno sušenje, odnosno sublimacija smrznutog uzorka pod visokim tlakom i niskom temperaturom. Time dolazi do direktnog prijelaza smrznute čvrste otopine u plinovito stanje nakon čega ostaje visokoporozna struktura otopljene tvari. Još jedan razlog korištenja ove procesne tehnologije, uz dobivanje čvrste disperzije, je dobivanje visokoporozne strukture koja pogoduje za pripremu raspadljivih tableta za usta. Poroznost materijala omogućuje brži prodor kapljevine u tabletu i time brži raspad. Nakon primarnog sušenja, moguć je udio vlage koji nije uklonjen sublimacijom. Iz tog razloga slijedi sekundarno sušenje pri čemu se uklanja vezana vlaga iz uzoraka. Kada je sadržaj vlage jednak nuli, može se reći da je provedena uspješna liofilizacija. U ovom istraživanju, nakon dobivanja liofilizata, provedeno je ispitivanje sadržaja vlage kako bi se potvrdio završetak procesa liofilizacije. Kao produkt procesa liofilizacije, dobiveni su liofilizati LIO-15, LIO-50 i LIO-75 s različitim udjelima djelatne tvari, LRD HCl i polimerne matrice, PEG 4000.

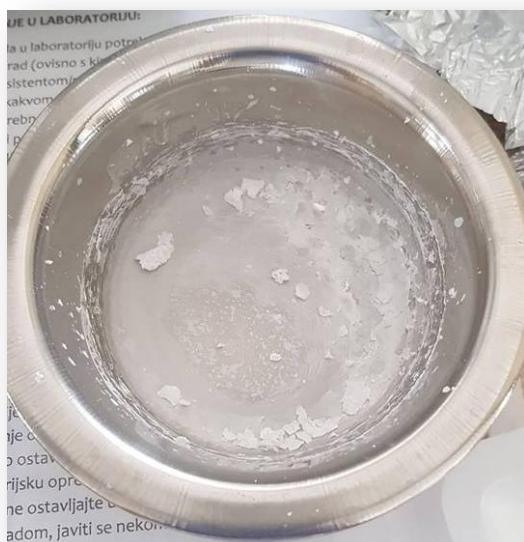
Prvi pokušaj liofilizacije, proveden je s istim omjerima kao za LIO-50, no vrijeme trajanja liofilizacije bilo je oko 40 sati, dok je za LIO-50 i ostale liofilizate to vrijeme povećano na 50 sati. Naime, ispitivanjem sadržaja vlage nakon 40 sati, pokazan je ostatak vlage od 8 %. Iz tog razloga, sve ostale liofilizacije provedene su 50 sati. Uz to, pri prvom pokušaju, došlo je do ulaska kapljevito dušika u posudicu sa smrznutim uzorkom, čime je uzorak uništen, a iskorištenje bilo jako malo (oko 38 %).

Zatim je uslijedila liofilizacija uzorka LIO-50, s omjerom LRD HCl:PEG= 50:50. Omjer otapala, vode i etanola, također je bio 50:50. Uzorak je pripremljen na prethodno spomenuti način, stavljen u liofilizator te sušen 50 sati. Uzorak se od drugih razlikovao u vizualnom izgledu i voluminoznosti (slika 4.1.). Naime, uzorak je bio bijele boje, pahuljastog izgleda.



Slika 4.1. Fotografija liofilizata LIO-50.

Liofilizacija uzorka LIO-15 provedena je na identičan način kao i za LIO-50. No, uzorak LIO-15 pripremljen je s većim udjelom PEG-a i manjim udjelom LRD HCl-a, dok je omjer otapala ostao isti (50:50). Liofilizat je naizgled bio različit od LIO-50; čvrsta disperzija bila je nevoluminozna i potpuno zalijepljena za stijenke posudice (slika 4.2.). Na dodir, uzorak je bio jako ljepljiv, što je očekivano obzirom na velik udio PEG-a.



Slika 4.2. Fotografije liofilizata LIO-15.

Liofilizat LIO-75 karakterizira znatno veći udio djelatne tvari, omjer LRD HCl:PEG = 75:25. Obzirom da je udio LRD HCl-a povećan, bilo je potrebno korigirati i volumen etanola kao otapala da bi se sav LRD otopio. Iz tog razloga, ovaj uzorak bilo je potrebno duže hladiti da dođe do potpunog smrzavanja. Liofilizat je također bio zalijepljen za stijenke posudice, nevoluminozan.

Svi uzorci su nakon liofilizacije vagani kako bi se odredilo iskorištenje procesa liofilizacije. Manjak mase nakon liofilizacije može se objasniti odtokom dijela praškaste tvari kroz rupice aluminijske folije tijekom sublimacije, ali i ostatkom na stjenkama posudice.

Tablica 4.1. Mase i iskorištenja procesa liofilizacije za uzorke LIO-15, LIO-50 i LIO-75.

| Uzorak | <i>m</i> , g | Iskorištenje, % |
|--------|--------------|-----------------|
| LIO-15 | 1,4392 | 88,8 |
| LIO-50 | 1,4186 | 87,6 |
| LIO-75 | 1,5931 | 98,3 |

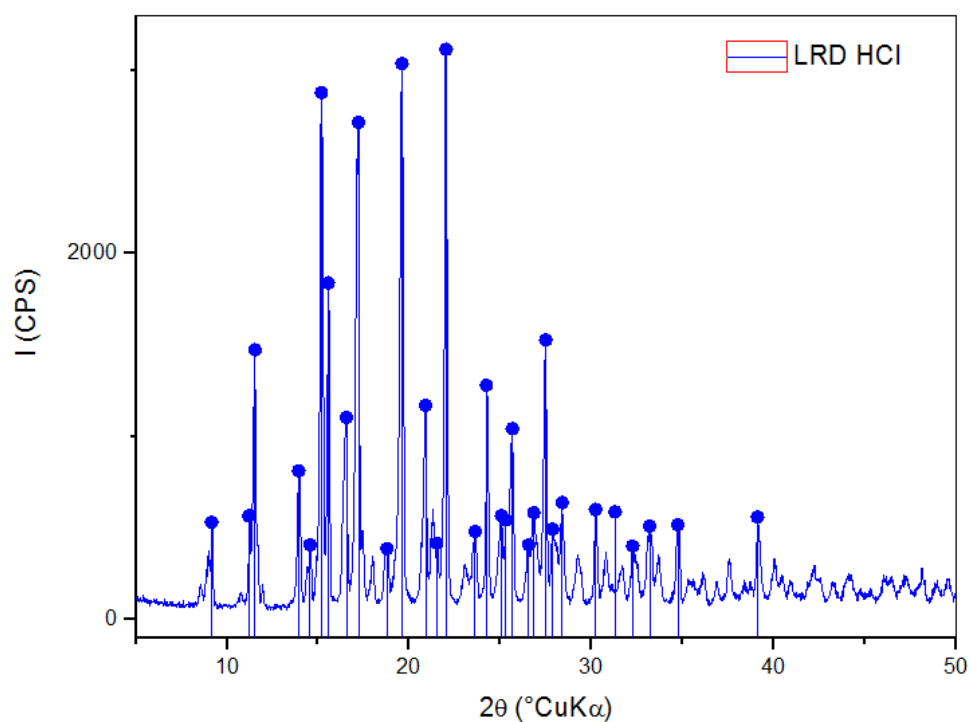
Navedeni liofilizati korišteni su u pripremi raspadljivih minitableta za usta.

4.4. Karakterizacija liofilizata

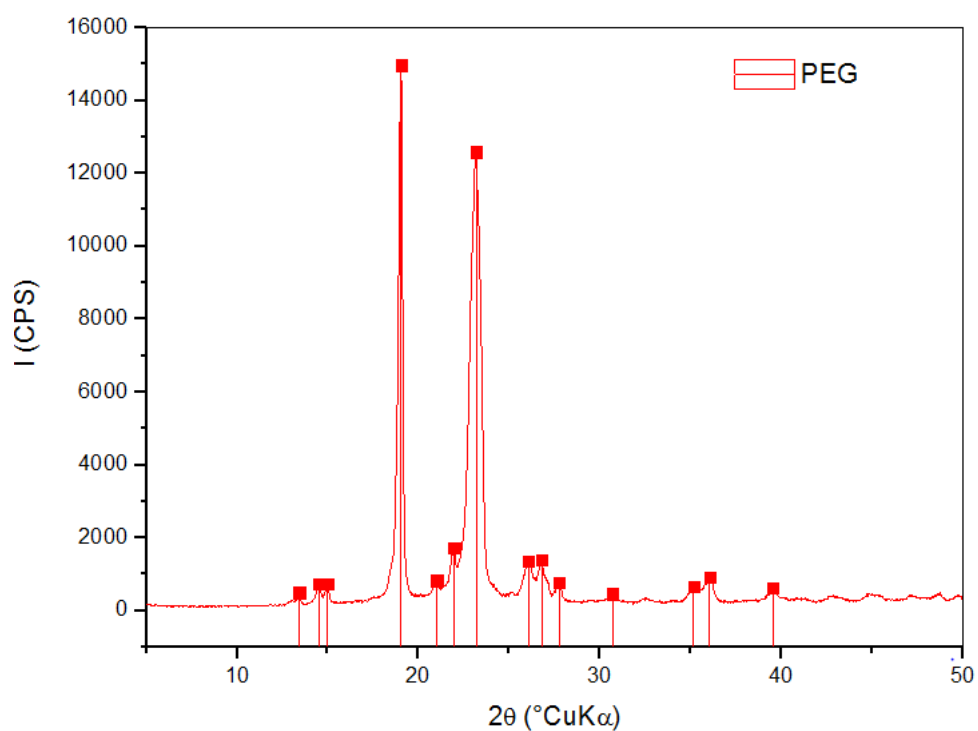
4.4.1. Rezultati ispitivanja sadržaja vlage

Svim liofilizatima (LIO-15, LIO-50 i LIO-75) određen je sadržaj vlage nakon procesa liofilizacije. Na uređaju za ispitivanje vlage, određena masa uzorka stavljena je i zagrijavan na 40 °C oko sat vremena. Praćena je promjena mase tijekom zagrijavanja. Niti jedan uzorak nije pokazao promjenu mase tijekom zagrijavanja što ukazuje na to da u njima nema preostale vlage. Time, može se reći da je proces liofilizacije završen i uspješno proveden.

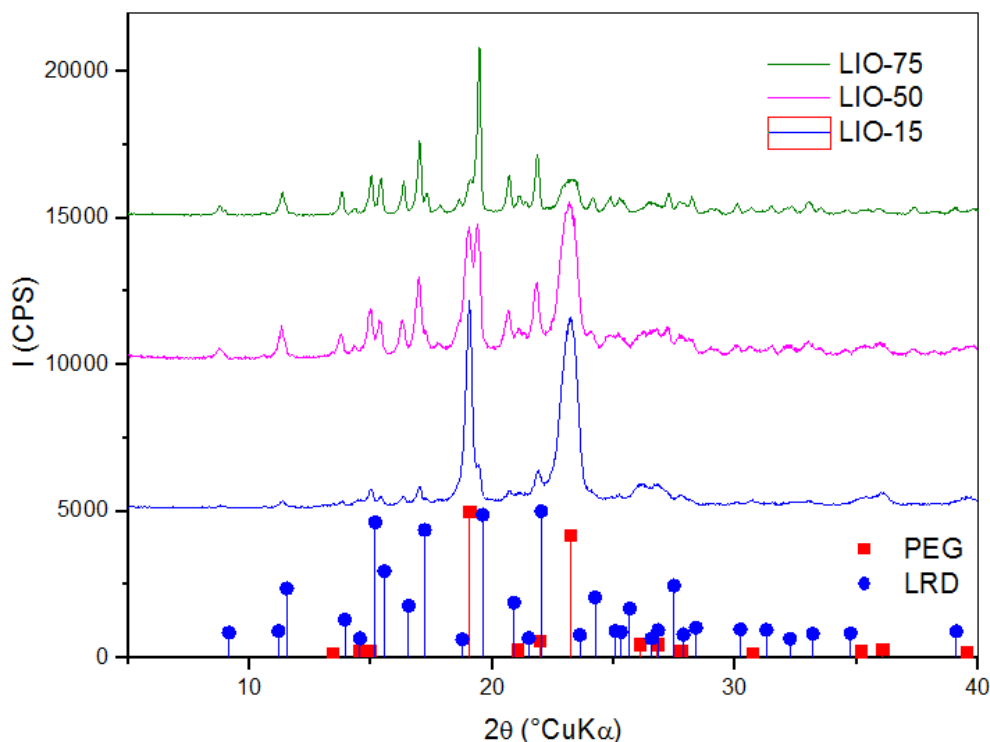
4.4.2. Rezultati rendgenske difrakcijske analize na praškastim uzorcima



Slika 4.3. Difraktogram za čistu komponentu – djelatnu tvar, Lurasidon hidroklorid.



Slika 4.4. Difraktogram za čistu komponentu – polimernu matricu, polietilen glikol 4000.



Slika 4.5. Difraktogram čvrstih disperzija dobivenih liofilizacijom s masenim udjelima Lurasidon HCl-a od 15, 50 i 75 % (LIO-15, LIO-50 i LIO-75).

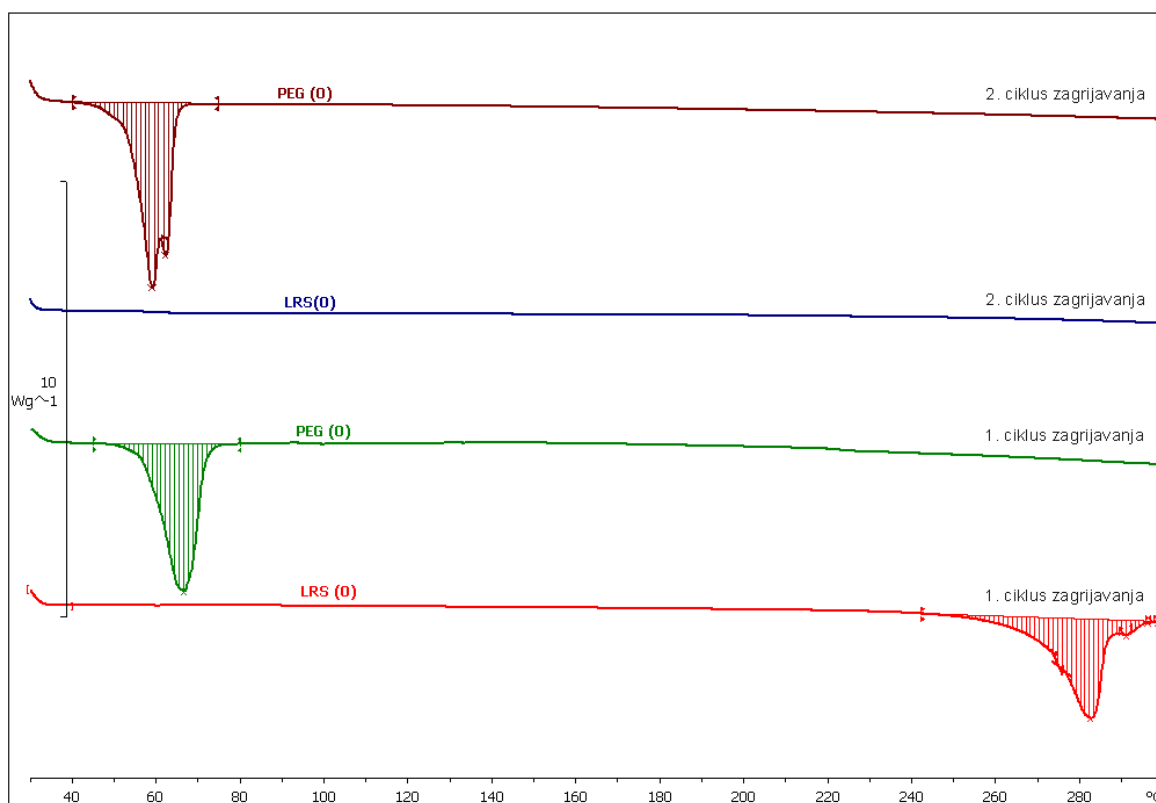
Rezultati rendgenske difrakcijske analize na praškastom uzorku (XRPD analysis) prikazuju se difraktogramima. Analizirani su čisti uzorci djelatne tvari, LRD HCl i polimerne matrice, PEG 4000 prikazani na slikama 4.3. i 4.4. Najizraženiji difrakcijski maksimum za LRD HCl dobiven je pri kutu difrakcije 22° , dok su za PEG to kutovi od 19° i 23° . Maksimumi difrakcije pri upravo tim kutovima praćeni su na usporednom prikazu difraktograma čistih komponenti i čvrstih disperzija (LIO-15, LIO-50 i LIO-75).

Difraktogramom (slika 4.5.) usporedno se prikazuju difrakcijski maksimumi čistih komponenata LRD HCl-a i PEG-a te njihovih čvrstih disperzija u različitim masenim omjerima. Zaključuje se da su svi ispitivani uzorci (i čistih komponenata i triju čvrstih disperzija) kristalnog faznog sastava. Nema dijelova difraktograma koji bi ukazivali na postojanje amorfne faze. Međutim, visina difrakcijskih maksimuma za komponentu LRD HCl u mješavini povećava se povećanjem udjela Lurasidona u čvrstih disperzijama. Isto tako, visina difrakcijskih maksimuma smanjuje se za komponentu PEG 4000 smanjenjem udjela PEG-a što upućuje na dobru pripravu samih čvrstih disperzija.

4.4.3. Rezultati diferencijalne pretražne kalorimetrije

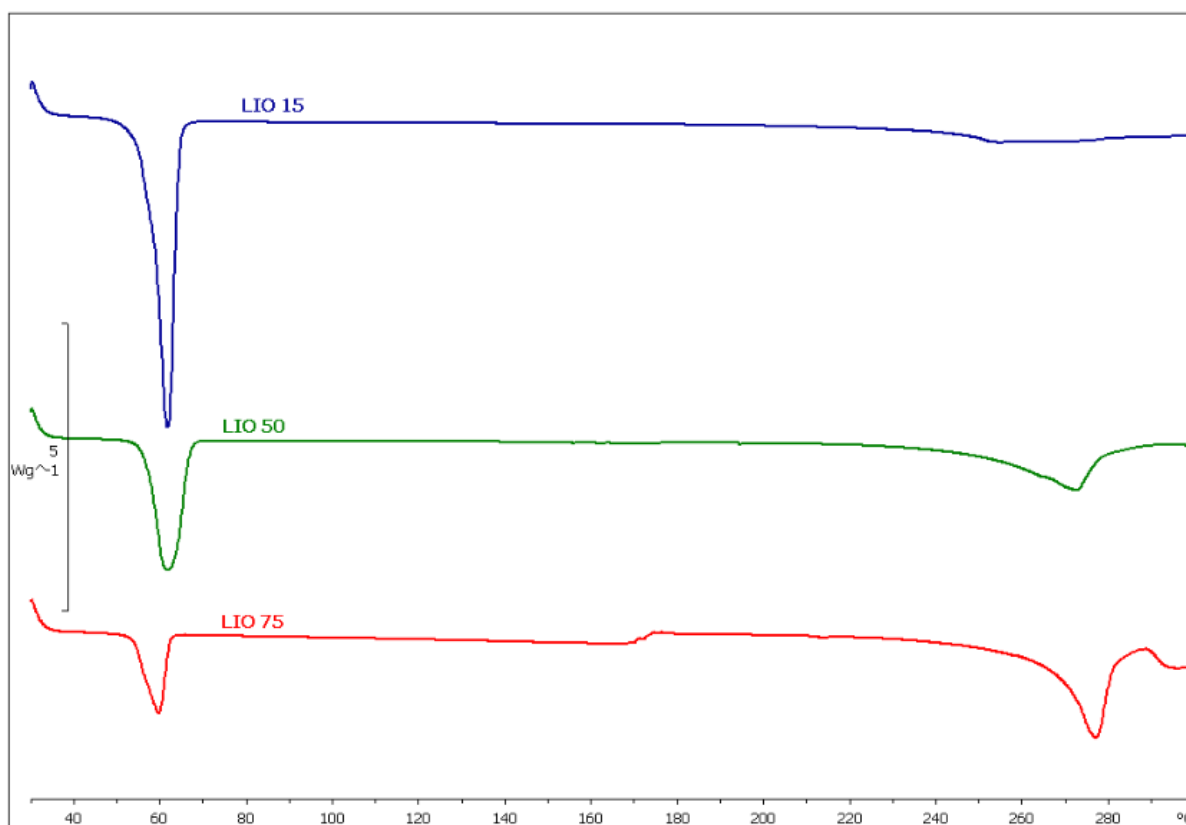
Ispitivanja toplinskih svojstava materijala provedena su metodom diferencijalne pretražne kalorimetrije. U radu su istraživana svojstva čistog PEG-a 4000 i LRD HCl i njihovih mješavina pripremljenih liofilizacijom, LIO-15, LIO-50 i LIO-75. DSC tehnikom praćena je promjena tališta i entalpije taljenja.

Termogrami istraživanih uzoraka prikazani su na slikama 4.6 i 4.7., a vrijednosti tališta i entalpije taljenja prikazane su u tablici 4.2.



Slika 4.6. DSC termogrami 1. i 2. ciklusa zagrijavanja čistih komponenti LRD i PEG.

Na DSC termogramu prvog ciklusa zagrijavanja (Slika 4.6.) vidljiv je oštar jednostruki endotermni prijelaz u području temperatura od ~50 do ~70°C s minimumom kod 66,50 °C koji odgovara temperaturi taljenja, T_m čiste komponente, PEG-a. Na DSC krivulji LRD HCl uzorka vidljiv je nešto širi višestruki endotermni prijelaz u području viših temperatura od ~250 do ~300 °C s minimumom kod 282,30 °C i odgovara temperaturi taljenja, T_m LRD HCl. Bitno je naglasiti da je kao referent za obje komponente uzet prvi ciklus zagrijavanja jer u drugom ciklusu zagrijavanja čisti LRD HCl je amorfizirao i nema pojave endoternog pika pa tako ni temperature taljenja.



Slika 4.7. DSC termogrami 1. ciklusa zagrijavanja čvrstih disperzija dobivenih liofilizacijom – LIO-15, LIO-50 i LIO-75.

Tablica 4.2. Vrijednosti temperature taljenja i entalpije taljenja za vrijeme zagrijavanja; čiste komponente, polietilen glikol 4000 i Lurasidon hidroklorid, za čvrste disperzije (LIO) s različitim udjelima djelatne tvari (15 %, 50 % i 75 %).

| Uzorak | $T_m(\text{PEG})$ [°C] | $\Delta H_m(\text{PEG})$ [J g ⁻¹] | $T_m(\text{LRS})$ [°C] | $\Delta H_m(\text{LRS})$ [J g ⁻¹] |
|-------------------|---------------------------|--|---------------------------|--|
| PEG (čista komp.) | 66,50 | 190,40 | - | - |
| LRS (čista komp.) | - | - | 282,30 | 177,40 |
| LIO-15 | 61,58 | 163,13 | 254,97 | 29,26 |
| LIO-50 | 61,77 | 92,59 | 272,45 | 103,08 |
| LIO-75 | 59,72 | 42,25 | 277,13 | 113,21 |

Termogrami realnih uzoraka (Slika 4.7.), odnosno čvrstih disperzija dobivenih liofilizacijom, prikazuju dva izražena endotermna minimuma specifična za komponente mješavine i time ukazuju na dobru pripremu mješavine PEG-a i LRD HCl-a. Kod svih mješavina vidljivo je da se temperature tališta snižavaju u odnosu na čiste komponente, uz značajno smanjenje entalpije taljenja ishodnih komponenti. Navedeno ukazuje na moguće fizikalne interakcije dviju komponenti, LRD HCl-a i PEG-a, koje dovode do sniženja kristalnosti.

Entalpije taljenja PEG-a smanjuju se smanjenjem udjela te komponente u mješavinama, odnosno za manji udio PEG-a u mješavini, potrebno je uložiti manje energije za taljenje. Isto se može zaključiti i za drugu komponentu, LRD HCl. Navedeno također ukazuje na dobru pripremu mješavina željenih omjera.

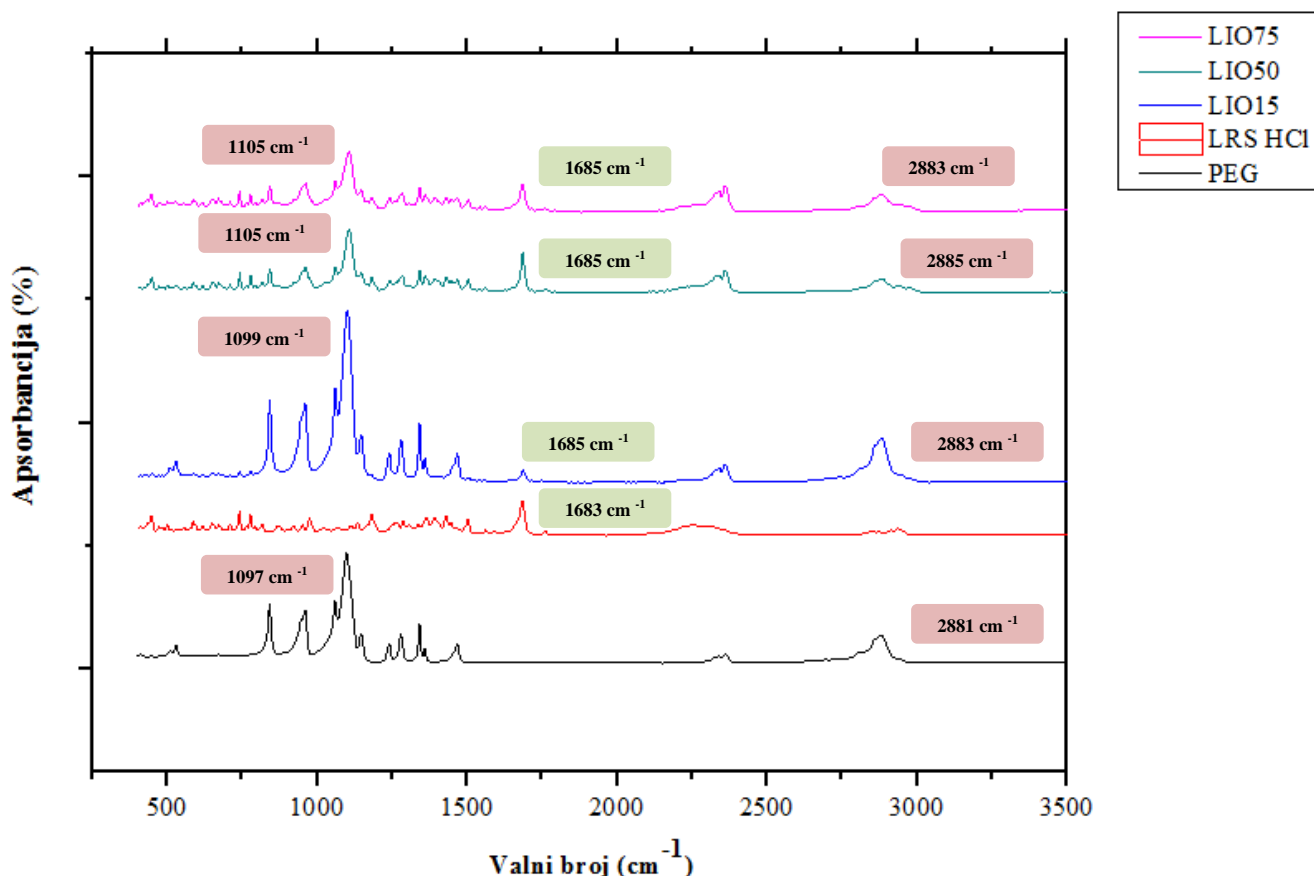
4.4.4. Rezultati FTIR spektroskopije

FTIR spektroskopija korištena je s ciljem detektiranja potencijalnih interakcija između djelatne tvari, LRD HCl i polimerne matrice, PEG 4000. Ukoliko interakcije postoje, pomak apsorpcijskih vrpca specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji bi trebao biti vidljiv. Snimljeni su FTIR spektri čistih komponenti i realnih uzoraka (liofilizata).

FTIR spektar Lurasidon hidroklorida pokazuje karakteristične apsorpcijske vrpce na 1683 cm^{-1} (C=O rastezanje) te 1493 i 1561 cm^{-1} (C=C rastezanje u aromatskom prstenu), dok se iz spektra polietilen glikola 4000 uočavaju karakteristične apsorpcijske vrpce na 2881 cm^{-1} (rastezanje C-H veze unutar O-CH₂ skupine) i 1097 cm^{-1} (C-O-C rastezanje) (Slika 4.8.).

Za sve čvrste disperzije dobivene liofilizacijom, uočava se malen pomak u svim karakterističnim apsorpcijskim vrpcama, što može potencijalno ukazati na uspostavu vodikovih interakcija između Lurasidon hidroklorida i polimerne matrice polietilen glikola. Pomaci se prikazuju na slici 4.8. Spektar čistog LRD HCl-a pokazuje karakterističnu apsorpcijsku vrpcu na 1683 cm^{-1} koja odgovara vibracija rastezanja karbonilne skupine unutar amidne veze. Spektri čvrstih disperzija pokazuju da se za svaki pripremljeni liofilizat uočava karakteristična apsorpcijska vrpca (specifičnom za rastezanje istovjetne funkcionalne skupine karbonila) na 1685 cm^{-1} . Takvi primjetni pomaci u valnim brojevima ($+2\text{ cm}^{-1}$) apsorpcijske vrpce rastezanja karbonilne skupine mogu ukazati potencijalne vodikove veze između molekula Lurasidon hidroklorida i matrice polimernog nosača. Pomaci se uočavaju i za karakteristične apsorpcijske vrpce polietilen glikola (C-O-C rastezanje te rastezanje C-H veze unutar O-CH₂ skupine) i to u iznosu od $+2$ do $+8\text{ cm}^{-1}$ za C-O-C rastezanje i od $+2$ do $+4\text{ cm}^{-1}$ za rastezanje C-H veze unutar O-CH₂ skupine.

Takvi maleni, ali očiti pomaci u valnim duljinama karakterističnih apsorpcijskih vrpce dokazuju određene promjene u okruženju funkcionalnih skupina u čvrstim disperzijama u odnosu na one prisutne u čistim komponentama. Također, relativni odnosi visina karakterističnih apsorpcijskih vrpce snimljenih spektara ukazuju na dobru pripremu svih liofilizata.



Slika 4.8. FTIR spektri čistih komponenta (LRD HCl i PEG) i čvrstih disperzija pripremljenih liofilizacijom.

4.5. Granuliranje i odvajanje granula određenog veličinskog razreda

Pri prvoj provedbi tabletiranja uz liofilizat LIO-50, pomoćne tvari i liofilizat bile su pomiješane u mješavine za tabletiranje i na taj način korištene. No, provedba procesa tabletiranja bila je neuspješna. Naime, tecivost mješavine bila je loša i dobivene su minitablete loših svojstava – lomljive, oštećene, podložne „capping“-u, itd. Iz tog razloga, pomoćne tvari su granulirane primjenom *in situ* metode granuliranja s taljenjem.

Za provedbu granuliranja s taljenjem *in situ*, bilo je nužno znati temperature faznih prijelaza vezivne tvari (PEG 4000). Zato je provedena metoda diferencijalne pretražne kalorimetrije čime su dobivene temperature specifičnih faznih prijelaza – prijelaz čvrsto-

kapljevito i kapljevito-čvrsto. Zagrijavanjem sustava na temperaturu taljenja PEG-a (minimalno 63 °C) dolazi do prijelaza PEG-a u kapljevito stanje čime se stvaraju nužna kapljevita premoštenja između čestica, nakon čega slijedi hlađenje sustava na temperaturu faznog prijelaza kapljevito-čvrsto (29 °C) čime kapljevita premoštenja očvrstnu i kao produkt se dobiva granulata.

Pripremljene su dvije vrste granulata: granulata pomoćnih tvari (bez djelatne tvari), GRAN-1, te granulata pomoćnih tvari i djelatne tvari, GRAN-2. U provedbi granuliranja pomoćnih tvari bilo je nužno dodati određenu masu veziva, polietilen glikola 4000, što je komentirano u poglavlju 4.7.

Obzirom da su granulati bili širokog raspona veličina čestica, granule željenog veličinskog razreda (212-300 μm) odvojene su sitenom analizom. Taj veličinski razred odabran je kao najpogodniji zbog dobre tecivosti te dobivenih tableta sa zadovoljavajućim svojstvima.

4.6. Priprema mješavina za tabletiranje

U ovom radu, pripremljene su četiri mješavine za tabletiranje s ciljanim sadržajem djelatne tvari od 10 %. Od toga, tri su s liofilizatima i granulatom pomoćnih tvari (GRAN-1), dok je jedna pripremljena samo granuliranjem (GRAN-2). Kako je spomenuto u poglavlju 4.5., prva priprema mješavine za tabletiranje (bez granulata) rezultirala je tabletama loših svojstava i zato je bilo nužno koristiti granulata pomoćnih tvari. Mješavine su pripremljene miješanjem u posudici.

4.7. Tabletiranje

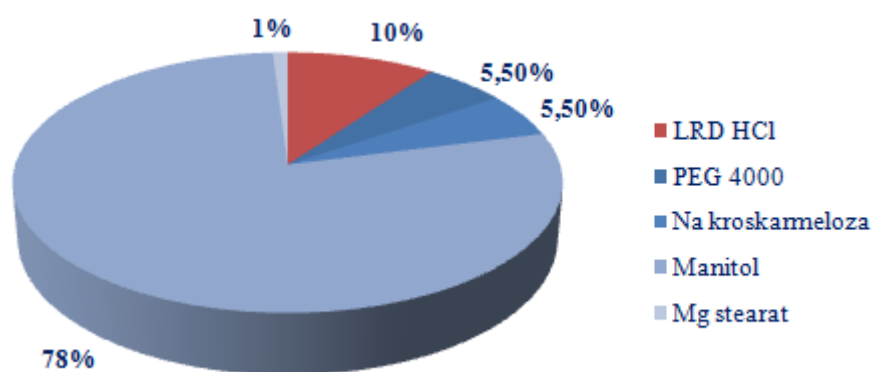
Kao rezultat tabletiranja dobivene su minitablete promjera 3 mm. Naime, alat specifičnih proporcija omogućio je pripremanje tableta zadanog promjera. Slika 4.9. prikazuje minitablete dobivene ovim istraživanjem.

Važno je napomenuti da je za pripremu mješavina za tabletiranje s liofilizatima korišten granulata GRAN-1, čime je u sustav je dodana veća količina veziva, polietilen glikola. Polietilen glikol je vezivo koje uzrokuje lijepljenje što je uvelike utjecalo na pripremu minitableta LIO-15T. Naime, pripravom mješavine za tabletiranje LIO-15T ukupan udjel PEG-a u mješavini je 58 % što uzrokuje lijepljenje mješavine za alate uređaja za tabletiranje i dolazi do nastanka minitableta s defektima. U mješavini za tabletiranje LIO-50T udio PEG-a bio je 12 %, dok je u LIO-75T bio 5,5 %.

Minitablete GRAN-2 pripremljene su kao usporedne matrice za LIO-75T te također imaju udio PEG-a od 5,5 %. Sastav minitableta LIO-75T i GRAN-2 prikazan je na slici 4.10.



Slika 4.9. Fotografija minitableta.



Slika 4.10. Shematski prikaz sastava minitableta LIO-75T i GRAN-2.

4.8. Karakterizacija raspadljivih minitableta za usta

4.8.1. Rezultati ispitivanja ujednačenosti masa minitableta

Ujednačenost masa ispitana je na uzorku od 10 nasumično odabranih minitableta. Ciljana masa minitabete bila je 20 mg, pri čemu je očekivani udio djelatne tvari (LRD HCl) 2 mg (10 %). Mase minitableta, njihov prosjek i prosječno odstupanje od prosjeka, odnosno standardna devijacija (*s*) prikazane su u tablici 4.2.

Tablica 4.3. Ujednačenost masa na uzorku od 10 minitableta za LIO-50T, LIO-15T, LIO-75T i GRAN-2.

| Uzorak | Redni broj | <i>m</i> , mg | Uzorak | <i>m</i> , mg | Uzorak | <i>m</i> , mg | Uzorak | <i>m</i> , mg |
|---------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|
| LIO-50T | 1 | 20,4 | LIO-15T | 20,1 | LIO-75T | 20,1 | GRAN-2 | 23,7 |
| | 2 | 20,0 | | 18,0 | | 20,6 | | 23,8 |
| | 3 | 19,1 | | 18,4 | | 18,8 | | 23,5 |
| | 4 | 21,0 | | 18,8 | | 20,1 | | 24,2 |
| | 5 | 21,3 | | 18,3 | | 20,2 | | 23,8 |
| | 6 | 19,7 | | 18,6 | | 21,4 | | 23,6 |
| | 7 | 19,9 | | 17,0 | | 19,2 | | 23,4 |
| | 8 | 21,3 | | 19,1 | | 19,3 | | 24,1 |
| | 9 | 20,0 | | 18,2 | | 20,4 | | 23,8 |
| | 10 | 19,5 | | 17,8 | | 20,5 | | 23,9 |
| | Prosjek | 20,2 | Prosjek | 18,4 | Prosjek | 20,1 | Prosjek | 23,8 |
| | <i>s</i> | 0,722 | <i>s</i> | 0,781 | <i>s</i> | 0,730 | <i>s</i> | 0,236 |

Minitablete dobivene tabletiranjem mješavine LIO-50T i LIO-75T karakterizira prosječna masa od 20,2 i 20,1 mg, što je u skladu sa zahtjevom.

Minitablete LIO-15T pokazuju manju masu od očekivane, no ujednačenu. Razlog tome je sastav liofilizata LIO-15. Obzirom da je za pripremu minitableta LIO-15T bilo potrebno koristiti liofilizat LIO-15 visokog udjela PEG-a i granulat GRAN-1 u kojemu je također određen udio PEG-a (2,5 %) ukupni udio PEG-a u mješavini je jako velik, čak 57 %. Polietilen glikol je vezivo koje uzrokuje lijepljenje mješavine za alate tabletirke zbog čega je dolazilo do nastanka minitableta s defektima i „capping“-a. Zbog toga su minitablete LIO-15T manjih masa od ostalih.

Primjećuje se da su minitablete pripravljene izravnim granuliranjem GRAN-2, bez prethodne liofilizacije, većih masa od drugih uzoraka tableta, no dovoljno ujednačene (tablica 4.3).

Takav porast u masi minitabela u odnosu na one pripravljene liofilizacijom je očekivan budući da se granuliranjem dobiva mješavina za tabletiranje koja ima znatno bolja svojstva kompaktiranja. Izrazita razlika u kompresibilnosti uzoraka (odnosno mogućnosti kompaktiranja) rezultira da je tabletiranjem GRAN-2 mješavine moguće otisnuti veću količinu tvari pri istim procesnim postavkama (uvjetima) tabletiranja i u identičan volumen matrice.³

4.8.2. Rezultati testa raspadljivost minitabela

Tablica 4.4. Rezultati testa raspadljivosti minitabela.

| | Redni broj | | Vrijeme raspadljivosti tablete <i>t</i> , s | | | | | |
|---------|--------------------------|---------------|--|---------------|--------------------------|---------------|--------------------------|--------------|
| | | | | | | | | |
| LIO-50T | 1 | 150 | LIO-15T | 113 | LIO-75T | 95 | GRAN-2 | 33 |
| | 2 | 160 | | 114 | | 121 | | 69 |
| | 3 | 164 | | 125 | | 123 | | 71 |
| | 4 | 168 | | 130 | | 126 | | 86 |
| | 5 | 171 | | 138 | | 134 | | 92 |
| | 6 | 172 | | 139 | | 135 | | 106 |
| | t_{sr}, s | 164,17 | t_{sr}, s | 126,50 | t_{sr}, s | 122,33 | t_{sr}, s | 76,17 |

Raspadljivost je testirana na uzorku od 6 nasumično odabranih minitabela prema metodi A europske Pharmacopeie 2.9.1. Tablete se smatraju raspadljivima ukoliko se potpuno raspadnu u vremenu unutar 3 minute, odnosno 180 sekundi. Sve pripravljene minitabele mogu se nazvati raspadljivima obzirom da su se sve raspale unutar 180 sekundi.

Najmanje vrijeme raspadljivosti pokazuju tablete dobivene granuliranjem čemu uzrok može biti bolja raspodjela sredstva za raspadanje (natrij kroskarmeloza) unutar granulata. Uz to, obzirom da je od ukupne mase granulata za tabletiranje korišten samo veličinski razred 212-300 µm, moguće je da je većinski dio sredstva za raspadanje upravo unutar tog veličinskog razreda.

4.8.3. Rezultati ispitivanja sadržaja djelatne tvari u minitabledama

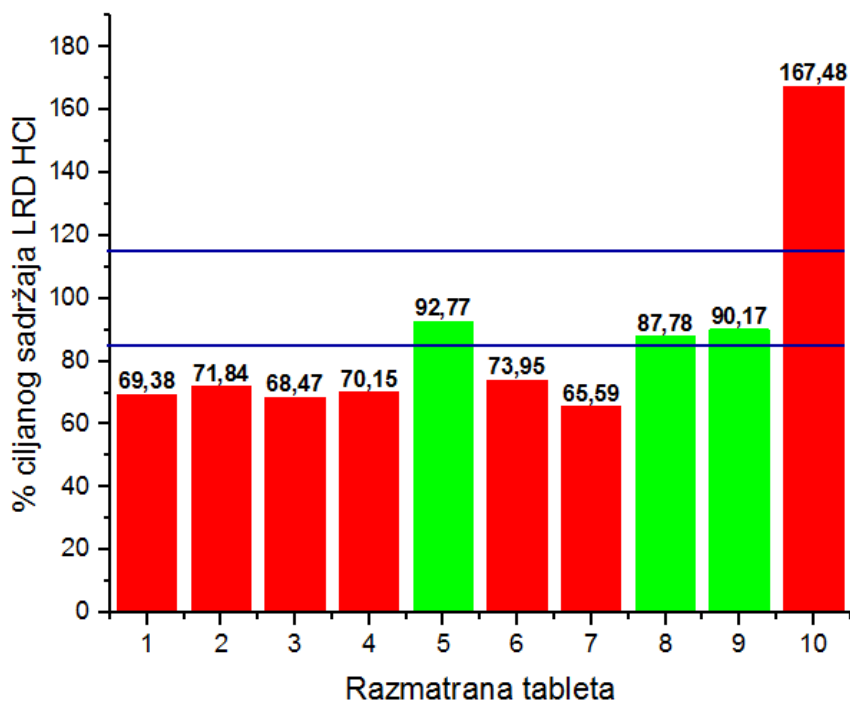
Sadržaj djelatne tvari u minitabledama određen je UV/VIS spektroskopijom. Nasumično je odabrano 10 minitableda za svaki sustav (LIO-15T, LIO-50T, LIO-75T i GRAN-2T) te su pripremljeni realni uzorci kako je opisano u poglavlju 3.2.8.3. Prema američkoj Pharmacopei dozvoljeno odstupanje sadržaja Lurasidon HCl-a od ciljane vrijednosti je $\pm 15\%$. Ciljani sadržaj djelatne tvari u minitabledi (oko 20 mg) bio je 10 %, odnosno 2 mg.

U priloženim tablicama dani su rezultati određivanja sadržaja LRD HCl u minitabledama.

Tablica 4.5. Pregled vrijednosti sadržaja LRD HCl u minitabledama LIO-15T.

| Uzorak | Koncentracija, ppm | Apsorbancija | Sadržaj LRD HCl, mg |
|--------|--------------------|--------------|------------------------------|
| SP | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 27,753 | 0,988 | 1,388 |
| 2 | 28,736 | 1,023 | 1,437 |
| 3 | 27,388 | 0,975 | 1,369 |
| 4 | 28,062 | 0,999 | 1,403 |
| 5 | 37,107 | 1,321 | 1,855 |
| 6 | 29,579 | 1,053 | 1,479 |
| 7 | 26,236 | 0,934 | 1,312 |
| 8 | 35,112 | 1,250 | 1,756 |
| 9 | 36,067 | 1,284 | 1,803 |
| 10 | 66,994 | 2,385 | 3,350 |
| | | | Prosječna masa = 1,715 mg |

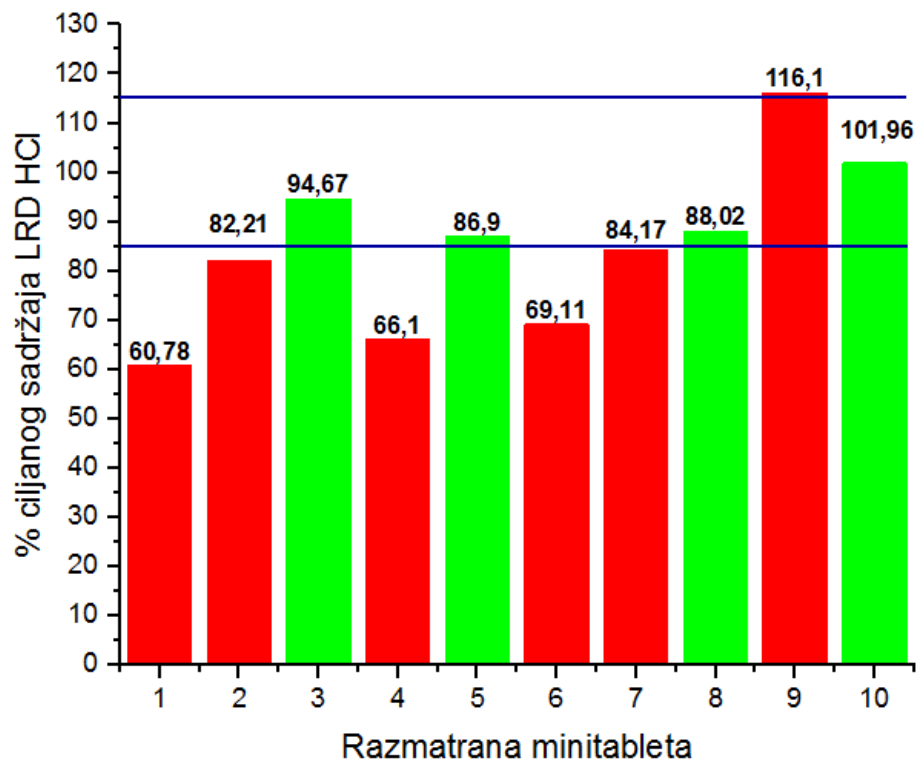
Iz slike 4.11. vidljivo je kako tri uzorka minitableda LIO-15T udovoljavaju zahtjevima američke Pharmacopeie. Odnosno, tri uzorka pokazala su dozvoljeno odstupanje od $\pm 15\%$, no prosječni ciljani sadržaj LRD HCl je 85,76 % što ulazi u dozvoljeno odstupanje. Uz to, prosječna masa minitableda LIO-15T je 18,4 mg (tablica 4.2.), što znači da je udio djelatne tvari prosječne mase 1,715 mg u minitabledi prosječne mase 18,4 mg 9,3 %. Također, važno je napomenuti kako su sadržaji gotovo svih razmatranih tableta vrlo blizu granica dozvoljenog odstupanja.



Slika 4.11. Sadržaj LRD HCl u minitabledama LIO-15T (15 % LRD HCl) uz dozvoljena odstupanja ± 15 %.

Tablica 4.6. Pregled vrijednosti sadržaja LRD HCl u minitabledama LIO-50T.

| Uzorak | Koncentracija, ppm | Apsorbancija | Sadržaj LRD HCl, mg |
|--------|--------------------|--------------|---------------------------|
| SP | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 24,314 | 0,868 | 1,216 |
| 2 | 32,885 | 1,174 | 1,644 |
| 3 | 37,871 | 1,352 | 1,894 |
| 4 | 26,443 | 0,944 | 1,322 |
| 5 | 34,762 | 1,241 | 1,738 |
| 6 | 27,647 | 0,987 | 1,382 |
| 7 | 33,669 | 1,202 | 1,683 |
| 8 | 35,210 | 1,257 | 1,761 |
| 9 | 46,443 | 1,658 | 2,322 |
| 10 | 40,784 | 1,456 | 2,039 |
| | | | Prosječna masa = 1,700 mg |



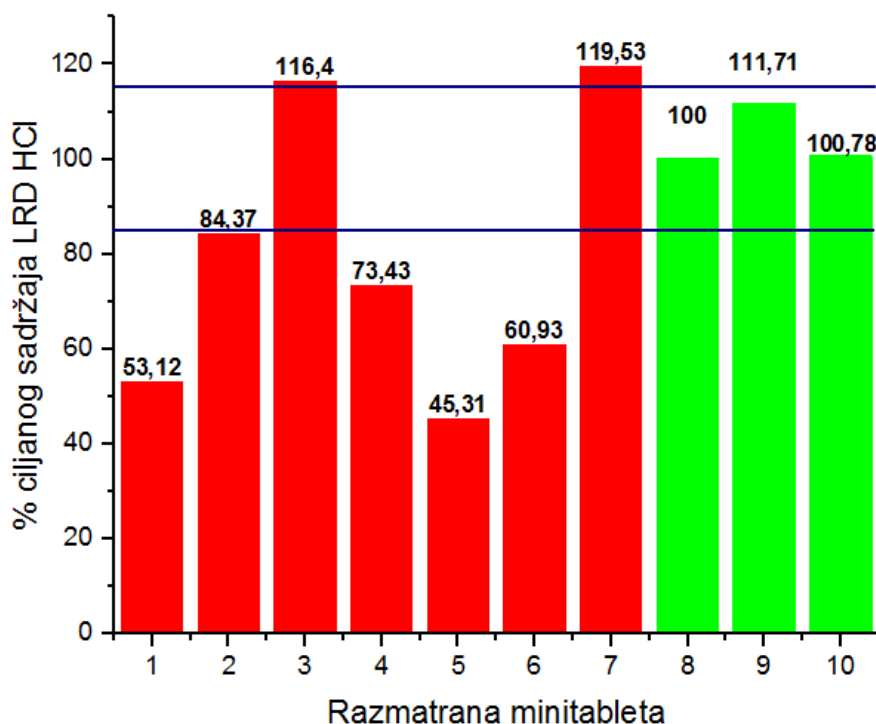
Slika 4.12. Sadržaj LRD HCl u minitabletama LIO-50T (50 % LRD HCl) uz dozvoljena odstupanja ± 15 %.

Tablica 4.7. Pregled vrijednosti sadržaja LRD HCl u minitabletama LIO-75T.

| Uzorak | Koncentracija, ppm | Apsorbancija | Sadržaj LRD HCl, mg |
|--------|--------------------|--------------|---------------------------|
| SP | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 21,250 | 0,068 | 1,063 |
| 2 | 33,750 | 0,108 | 1,688 |
| 3 | 46,563 | 0,149 | 2,328 |
| 4 | 29,375 | 0,094 | 1,469 |
| 5 | 18,125 | 0,058 | 0,906 |
| 6 | 24,375 | 0,078 | 1,219 |
| 7 | 47,813 | 0,153 | 2,391 |
| 8 | 40,000 | 0,128 | 2,000 |
| 9 | 44,688 | 0,143 | 2,234 |
| 10 | 40,313 | 0,129 | 2,016 |
| | | | Prosječna masa = 1,731 mg |

Prosječna masa LRD HCl u minitabledama LIO-50T je 1,700 mg u prosječnoj masi minitabledete 20,2 mg. Time se dobije prosječan postotak djelatne tvari u jednoj matrici minitabledete od 8,4 %. Slika 4.12. prikazuje da četiri od deset uzoraka minitabledeta udovoljavaju zahtjevima. Prosječni sadržaj LRD HCl u 10 minitabledeta je 85,007 %.

Prosječni postotak mase LRD HCl u jednoj minitabledeti je 8,6 % (1,731 mg / 20,1 mg). Tri od deset uzoraka minitabledeta udovoljava zahtjevima. Prosječni sadržaj LRD HCl u uzorku od 10 minitabledeta je 86,563 %.



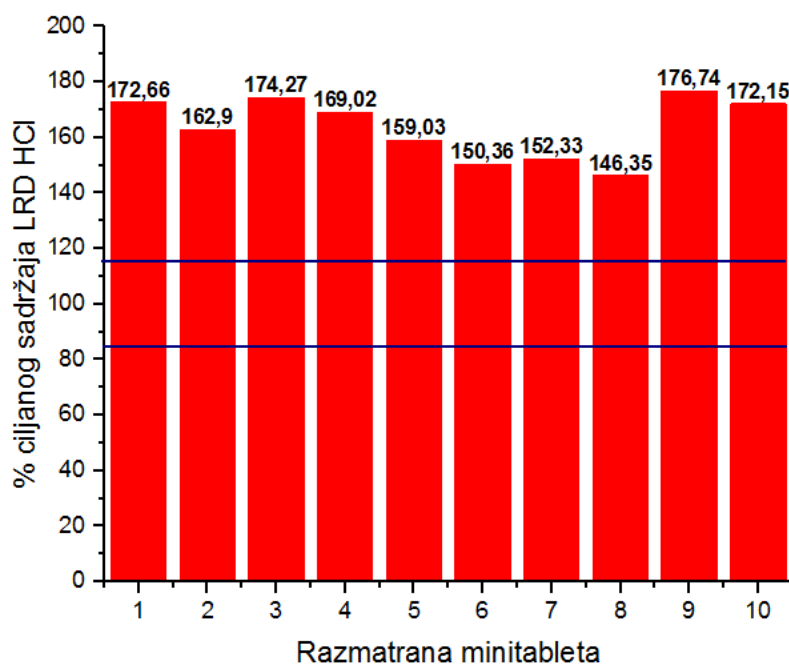
Slika 4.13. Sadržaj LRD HCl u minitabledama LIO-75T uz dozvoljena odstupanja ± 15 %.

Tablica 4.8. Pregled vrijednosti sadržaja LRD HCl u minitabledama GRAN-2T.

| Uzorak | Koncentracija, ppm | Apsorbancija | Sadržaj LRD HCl, mg |
|--------|--------------------|--------------|---------------------|
| SP | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 69,067 | 2,369 | 3,453 |
| 2 | 65,160 | 2,235 | 3,258 |
| 3 | 69,708 | 2,391 | 3,485 |
| 4 | 67,609 | 2,319 | 3,380 |
| 5 | 63,615 | 2,182 | 3,181 |
| 6 | 60,146 | 2,063 | 3,007 |
| 7 | 60,933 | 2,090 | 3,047 |
| 8 | 58,542 | 2,008 | 2,927 |
| 9 | 70,700 | 2,425 | 3,535 |
| 10 | 68,863 | 2,362 | 3,443 |
| | | | Prosječna = 3,272 |

Minitablete GRAN-2T pripravljene su korištenjem granulata te rezultati ispitivanja sadržaja djelatne tvari u minitabledama daju gotovo duple vrijednosti djelatne tvari. Niti jedan od deset uzoraka minitableda ne udovoljava zahtjevima američke Pharmacopeie.

Naime, obzirom da je granulat GRAN-2 odvojen na veličinske razrede te za pripremu minitableda GRAN-2T korišten samo veličinski razred 212-300 μm , moguće je da se djelatna tvar nije u potpunosti okrupnila ili da su njene čestice veličine upravo tog veličinskog razreda. Time se dobiva prosječni sadržaj LRD HCl u pojedinoj minitabledi od 13,7 %.

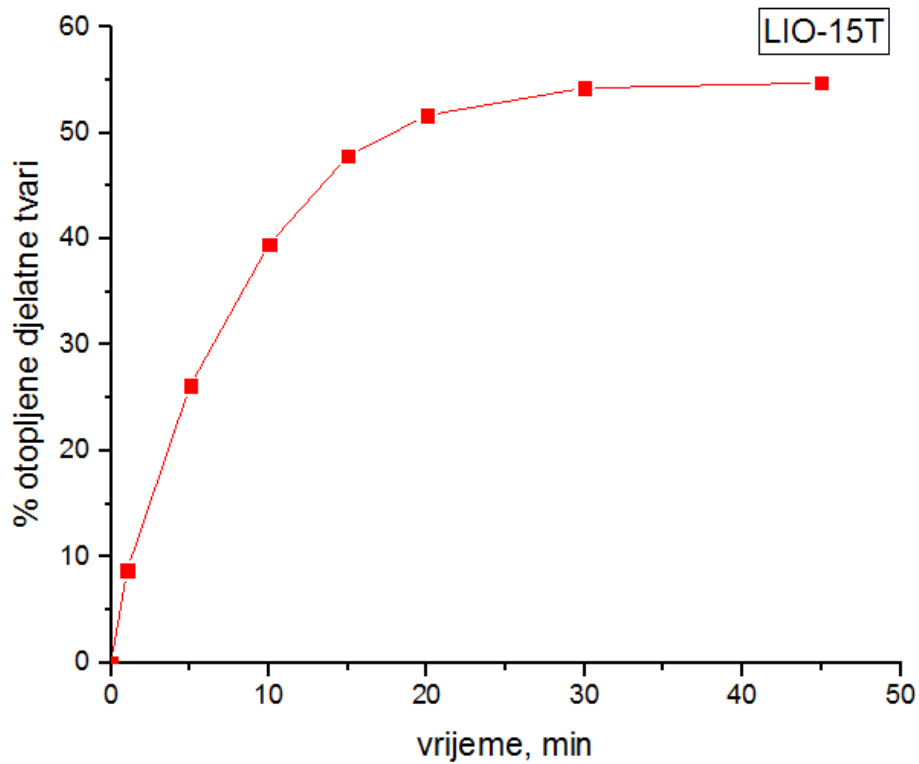


Slika 4.14. Sadržaj LRD HCl u minitabledama GRAN-2T uz dozvoljena odstupanja $\pm 15\%$.

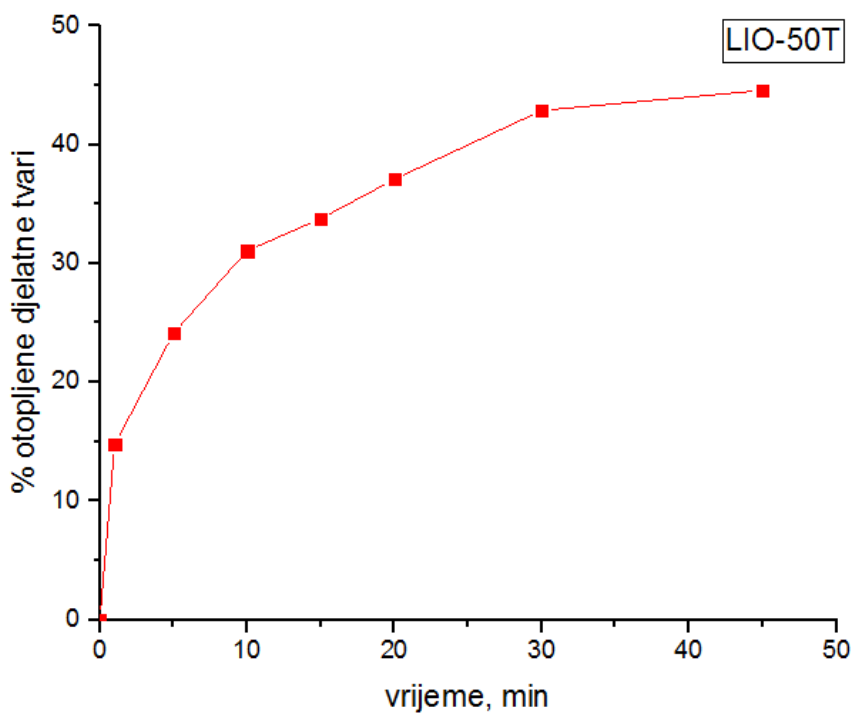
4.8.4. Profili otpuštanja djelatne tvari

Primjenom programskog dodatka *DDSolver* analizirani su profili otpuštanja djelatne tvari, Lurasidon hidroklorida iz pripremljenih matrica minitableda (LIO-15T, LIO-50T, LIO-75T i GRAN-2T).

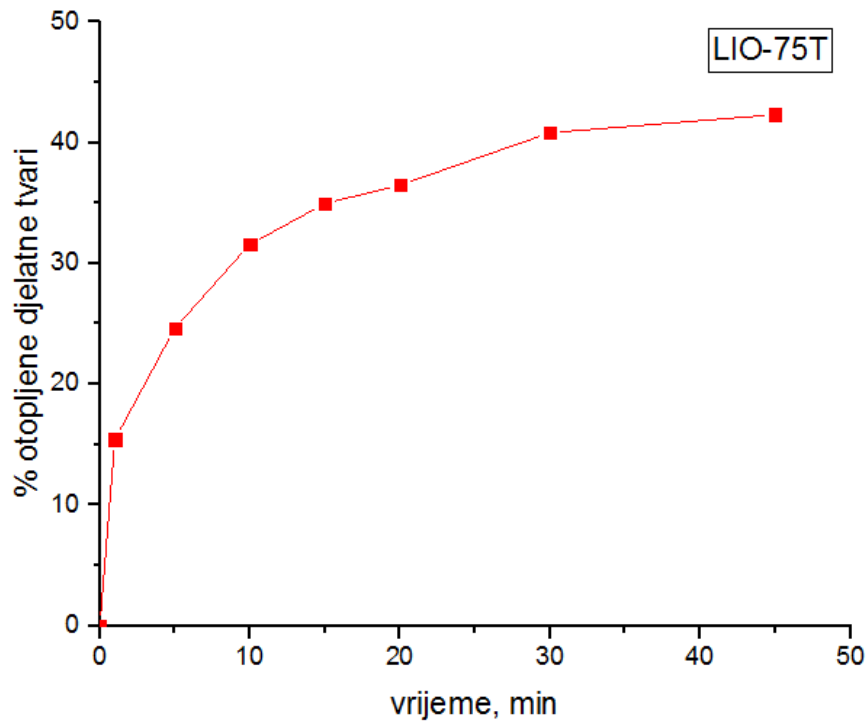
Slike 4.15. - 4.18. prikazuju profile otpuštanja djelatne tvari u minitabledama pripremljenim uz čvrste disperzije dobivene liofilizacijom i minitabledama pripremljene s granulatom. Uočeno je da se za uzorke s liofilizatima (LIO-15T, LIO-50T i LIO-75T) već unutar prve minute, otpusti 10-15 % djelatne tvari, dok se u prvoj minuti uzorka GRAN-2T otpusti samo 5 %. Ukupan udjel otpuštene djelatne tvari za uzorak LIO-15T je 55 %, za LIO-50T 45 %, LIO-75T 42%, dok je za uzorak GRAN-2T ukupan udjel 57 %.



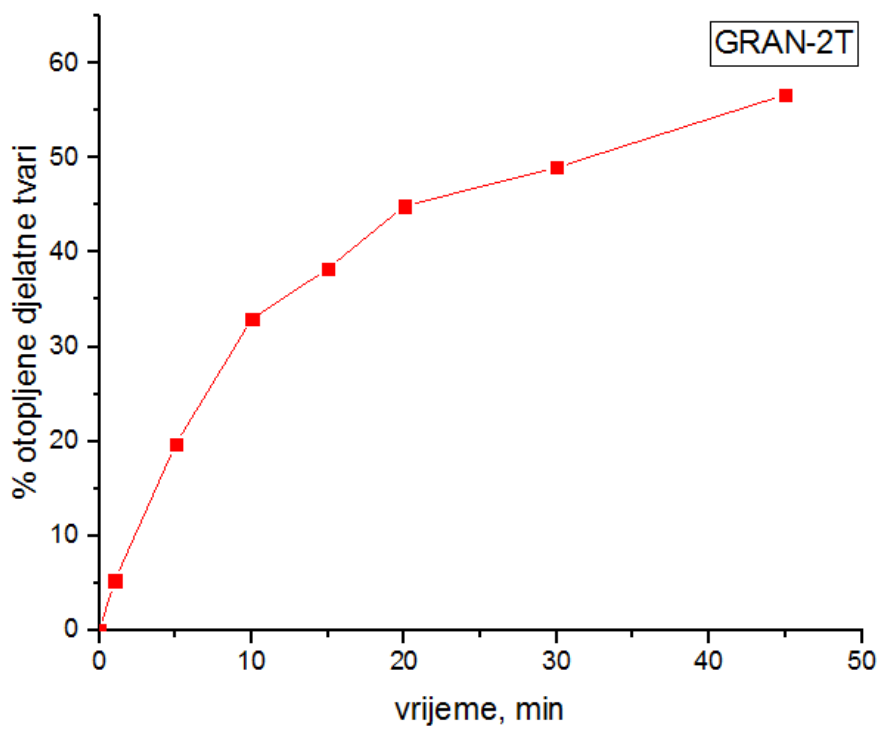
Slika 4.15. Profil otpuštanja LRD HCl za sustav LIO-15T.



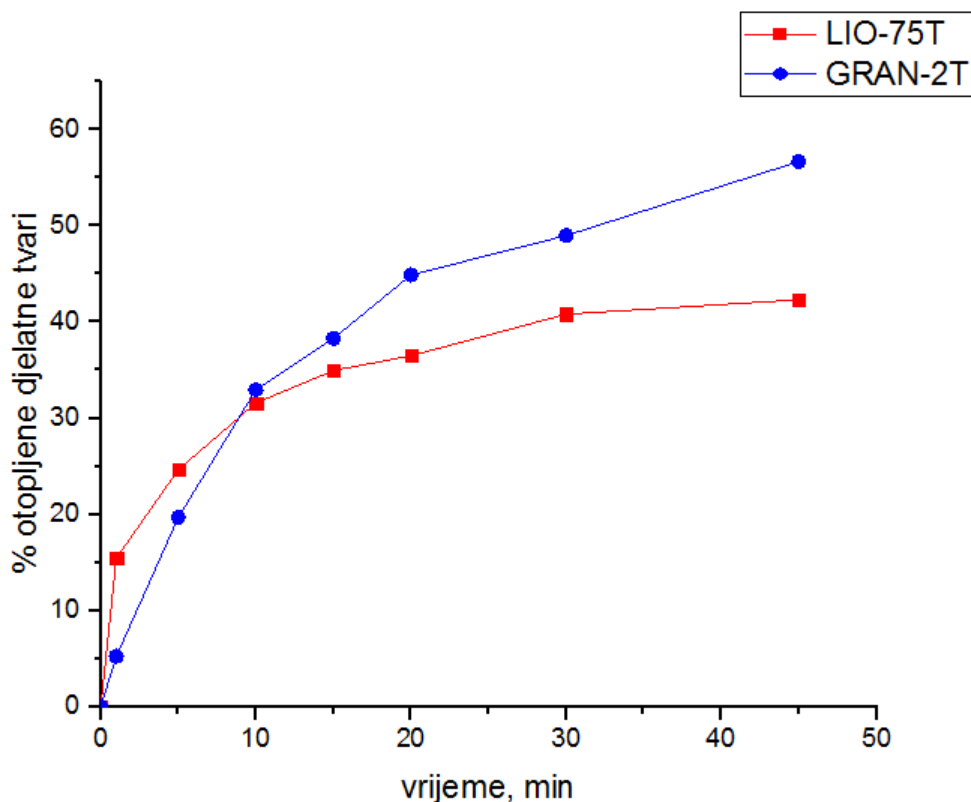
Slika 4.16. Profil otpuštanja LRD HCl za sustav LIO-50T.



Slika 4.17. Profil otpuštanja LRD HCl za sustav LIO-75T.



Slika 4.18. Profil otpuštanja LRD HCl za sustav GRAN-2T.



Slika 4.19. Usporedni prikaz profila otpuštanja LRD HCl za sustave LIO-75T i GRAN-2T.

Slika 4.19. prikazuje usporedni prikaz profila otpuštanja djelatne tvari za sustave LIO-75T i GRAN-2T. Brzina otpuštanja LRD HCl je do desete minute veća za minitablete LIO-75T unatoč većem vremenu raspadljivosti, što je u skladu s očekivanim. Naime, u čvrstoj disperziji LIO-75T ostvarena je liofilizacijom bolja interakcija djelatne tvari i hidrofilnog nosača što posljedično dovodi i do bolje topljivosti odnosno bržeg otpuštanja Lurasidon hidroklorida iz matrice lijeka. Nakon 10 minuta testiranja uočeno je da se djelatna tvar otpušta brže iz minitablete pripravljene izravnim granuliranjem, GRAN-2T. Nakon 45 minuta testiranja ukupan udjel otpuštenog LRD HCl-a iz minitableta GRAN-2T iznosi 57 % i veći je za 15 % od onog detektiranog za minitablete LIO-75T.

5. ZAKLJUČAK

Primjenom procesne tehnologije liofilizacije pripravljene su čvrste disperzije različitih udjela djelatne tvari i polimerne matrice, Lurasidon hidroklorida i polietilen glikola 4000. Minimalan sadržaj vlage u liofilizatima ukazuje na uspješno provedenu liofilizaciju svih uzoraka.

Dobiveni liofilizati karakterizirani su rendgenskom difrakcijom praha, diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom i Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom. Dobiveni difraktogrami ukazuju na kristalni fazni sastav svih mješavina. Sve mjerne tehnike upućuju na dobru pripremu čvrstih disperzija.

Rezultati infracrvene spektroskopije i DSC termogrami ukazuju na moguće postojanje fizikalnih interakcija između Lurasidon hidroklorida i polimerne matrice. Postizanjem bolje interakcije komponenata povećava se topljivost djelatne tvari, a time se povećava i bioraspoloživost lijeka.

Uspješno su pripravljene raspadljive minitablete za usta primjenom liofilizata (LIO-T) te granulata (GRAN-T). Minitablete su ujednačenih masa s očekivanim sadržajem djelatne tvari od 10 %. Vrijeme raspadljivosti svih matrica minitableta je manje od 3 minute. Prosječni sadržaj Lurasidon hidroklorida na uzorku od 10 minitableta je ~ 85 % što je unutar granica dozvoljenog odstupanja.

Ispitano je otpuštanje Lurasidon hidroklorida iz pripremljenih minitableta. Programskim dodatkom *DDSolver* analizirani su profili otpuštanja djelatne tvari iz matrice lijeka. Usporedni prikazi profila otpuštanja ukazuju da minitablete LIO-75T brže otpuštaju Lurasidon hidroklorid u manjim vremenima testiranja, dok za vremena veća od 10 minuta trend bržeg otpuštanja uočava se kod minitableta GRAN-2T.

6. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html (pristup 11.8.2018.)
2. Mrežna stranica Pharmaceutical Review: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/25335-Pharmaceutical-Raw-Materials-and-APIs/25283-Pharmaceutical-Excipients/>(pristup 14.8.2018.)
3. M.D. Tousey, The granulation process 101, basic technologies for tablet making, *Pharm. Technol.* (2002) 8–13
4. A.R. Rajabi-Siahboomi, *Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing*, Springer (2017) 1-4
5. I. Ghebre-Sellasie, Multi particulate oral drug delivery, *Drugs Pharm. Sci.* (1994) 307-312
6. N. Rouge, J-C. Leroux, E.T. Cole, E. Doelker, P. Buri, Prevention of sticking tendency of floating minitables filled into hard gelatin capsules, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 43 (1997)
7. P. Lennarz, J.B. Mielck, Minitabletting: improving the compatibility of paracetamol powder mixtures, *Int. J. Pharm.* 173 (1998) 75-85
8. C. De Brabander, C. Vervaet, G. Van den Mooter, J.P. Remon, Hot melt extrusion for the making of sustained release mini-matrices based on ethyl cellulose, *Proceedings of the 4th world meeting ADRITELF/APGI/APV, Italija* (2002)
9. C. De Brabander, C. Vervaet, J.P. Remon, Development and evaluation of sustained release mini-matrices prepared via hot melt extrusion, *J. Control. Release* 89 (2003)
10. *European Pharmacopoeia, 5. izdanje.*, Europsko vijeće, Strasbourg, Francuska, 628 (2006)
11. S. Bandari, R.K. Mittapalli, Y.M. Gannu Rao, Orodispersible tablet: An overview, *Asian J. Pharm.* 2 (2008) 2–11
12. S.W. Avery, D.M. Dellarosa, Approaches to treating dysphagia in patients with brain injury, *Am. J. Occup. Ther.* 48 (1994) 235–239
13. B. Kuchekar, S. Atul, C. Badhan, H.S. Mahajan, Mouth Dissolving Tablets: A novel drug Delivery system, *Int. J. of Appl. Bio. Pharm. Techn.* 35 (2003) 7-9
14. S. Kundu, P.K. Sahoo, Recent trends in the developments of orally disintegrating tablet technology, *Pharma Times* 40 (2008) 11-15
15. I.S. Ahmed, M.M. Nafadi, F.A. Fatahalla, Formulation of fast-dissolving ketoprofen tablet using freeze-drying in blisters technique, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 32 (2006) 437–442
16. P. Bhatu, S. Badgujar Atish, S.S.D.J. Mundada, The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review, *Acta Pharmaceut.* 61 (2011) 117–139
17. J.J. Hirani¹, D.A. Rathod¹, K.R. Vadalía, R.D. Gardi B., Orally Disintegrating Tablets: A Review, *Trop. J. Pharm. Res.* 8(2) (2009) 161-172
18. 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
19. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research (CDER), *Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets, Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets*
20. Mrežna stranica PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurasidone#section=Top> (pristup: 14.8.2018.)

21. M. Ankit, Y. Manish, C. Dinesh, S. Birendra, Enhancement of solubility of Lurasidone HCl using solid dispersion technique, *Int. J. Res.* (2014) 632
22. A. Dahan, J.M. Miller, G.L. Amidon, Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs, *AAPS J.* 11(4) (2009) 740-746
23. J.R. Madan, K.T. Pawar, K. Dua, Solubility enhancement studies on lurasidone hydrochloride using mixed hydrotrophy, *Int. J. Pharm. Invest.* 5(2) (2015) 114-120
24. M.S.I. Shkaikh, D. Nikita, D. i R. Bhamber, Permeability Enhancement Techniques for Poorly Permeable Drugs: A Review, *J. Appl. Pharm. Sci.* 2(6) (2012) 34-39
25. C. Jacobs, O. Kayser, R.H. Müller, Nanosuspensions as a new approach for the formulation for the poorly soluble drug tarazepide, *Int. J. Pharm.* 196 (2000) 161-164
26. B.C. Hancock, G. Zografi, Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems, *J. Pharm. Sci.* 86(1) (1997) 1-12
27. T. Vasconcelos, B. Sarmento, P. Costa, Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, *Drug Discov. Today* 12(23/24) (2007) 1068-1075
28. P.W.S. Heng, A. Yolande, L.C. Chiat, Rapid Release granulation, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Taylor and Francis Group LLC, Abington, UK (2005)
29. T. Jennings, *The Freezing Process in Lyophilization: Introduction and Basic Principles*, Interpharm. Press. SAD (1999)
30. J.C. Kasper, W. Friess, The freezing step in lyophilization: Physico-chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performance and quality attributes of biopharmaceuticals, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 78 (2011) 248-263
31. W. Abdelwahed, G. Degobert, S. Stainmesse, H. Fessi, Freeze-drying of nanoparticles: Formulation, process and storage considerations, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 58 (2006) 1688-1713
32. K.A. Gaidhani, M. Harwalkar, D. Bhambere, P.S. Nirgude, Lyophilization/Freeze-drying – A review, *World J. Pharm. Res.* 4(8) (2015) 516-548
33. I. Škorić, Molekulska spektroskopija – nastavni tekst, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, 3-7
34. Ph. Eur. 2.9.1., metoda A

8. POPIS SIMBOLA

| | |
|--------------|--|
| D | - promjer (m) |
| H | - visina (m) |
| ΔH_m | - entalpija taljenja ($J\ kg^{-1}$) |
| M | - masa (kg) |
| P | - tlak (bar) |
| $\log P$ | - koeficijent raspodjele permeabilnosti (-) |
| s | - standardna devijacija s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti sadržaja (-) |
| T | - temperatura ($^{\circ}C$) |
| T_m | - temperatura taljenja ($^{\circ}C$) |
| T | - vrijeme (s) |
| V | - volumen (m^3) |
| 2θ | - kut difrakcije ($^{\circ}$) |
| λ | - valna duljina zračenja (\AA) |

