

# Utjecaj hidrodinamičkih uvjeta na brzinu otpuštanja djelatne tvari

---

Petanjek, Juraj

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

*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:149:756344>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-30**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

**Juraj Petanjek**

**Utjecaj hidrodinamičkih uvjeta na brzinu otpuštanja  
djelatne tvari**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj završnog rada: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitne komisije: Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Juraj Šipušić

Zagreb, rujan 2017.

*Završni rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo Fakulteta  
kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

*Zahvaljujem se mentorici Prof. dr. sc. Gordani Matijašić na ukazanom povjerenju, pomoći, prenesenom znanju te brojnim savjetima prilikom izrade ovog Završnog rada. Također veliko hvala mag. ing. cheming Matiji Gretiću na strpljenju, trudu i uloženom vremenu, uz njega je bio užitak provoditi dane u Zavodu.*

*Iskreno vam se zahvaljujem.*

## SAŽETAK

*In vitro* ispitivanje otpuštanja djelatne tvari nalazi sve veću primjenu u farmaceutskoj industriji jer je iznimno bitno za osiguranje kvalitete proizvoda, naročito krutih oralnih oblika, tableta ili kapsula. Navedeno ispitivanje pomaže u određivanju optimalnih količina sastojaka potrebnih za postizanje željenih profila otpuštanja lijeka. Djelatna tvar može se oslobađati difuzijskim mehanizmom ili erozijom, te može imati trenutni, produženi ili kontrolirani učinak.

U ovom radu ispitano je kako promjena hidrodinamičkih uvjeta utječe na brzinu otpuštanja djelatne tvari dronedaron-hidroklorida iz tablete Multaq. Različiti hidrodinamički uvjeti postignuti su promjenom broja okretaja miješala, pri čemu su temperatura i viskoznost medija te promjer miješala bili konstantni. Promjena koncentracije dronedarona određena je pomoću UV/Vis spektrofotometra mjerenjem apsorbancije. Dobiveni su profili otpuštanja dronedaron-hidroklorida te su opisani kinetičkim modelom.

Rezultati su pokazali da se kinetika otpuštanja dronedaron-hidroklorida može opisati Hopfenbergovim modelom koji je prikladan za opis kinetike otpuštanja kod tableta, a podrazumijeva brzinu erozije matrice kao kinetički kontrolirajući mehanizam. Povećanjem Reynoldsove značajke uočen je trend povećanja konstante brzine otpuštanja djelatne tvari.

### **Ključne riječi:**

*Dronedaron-hidroklorid, Multaq, Hopfenbergov model, profil otpuštanja, hidrodinamički uvjeti*

## **The influence of the hydrodynamic regime on the release rate of the active pharmaceutical ingredient**

### **ABSTRACT**

The *in vitro* release test of the active pharmaceutical ingredient is increasingly applied to the pharmaceutical industry because it is extremely important for the quality assurance of products, particularly solid oral forms, tablets or capsules. This assay helps to determine the optimal amount of ingredients needed to achieve the desired drug release profiles. The active ingredient can be released by diffusion mechanism or erosion and may have a instant, prolonged or controlled effect.

This assignment investigates how changes in hydrodynamic conditions affect the release rate of dronedarone hydrochloride from the Multaq tablets. Different hydrodynamic conditions were achieved by varying the impeller rotational speed, whereby the temperature and viscosity of the medium as well as the impeller diameter were kept constant. The change of dronedarone concentration was determined by UV/Vis spectrophotometer by measuring absorbance. Dronedarone hydrochloride dissolution profiles were obtained and described by kinetic model.

The results have shown that dissolution kinetics of dronedarone hydrochloride can be described by a Hopfenberg model suitable for the description of release kinetics from tablets, and implies the rate of erosion of the matrix as a kinetic control mechanism. By increasing Reynolds' number, the trend of increasing the release rate of the active substance has been observed.

### **Key words:**

*Dronedarone hydrochloride, Multaq, Hopfenberg model, release profile, hydrodynamic regime*

# Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 2. TEORIJSKI DIO .....   | 2  |
| 2.1. Vrste otpuštanja djelatnih tvari [1,2].....                           | 2  |
| 2.2. Metode ispitivanja otpuštanja [3-7].....                              | 2  |
| 2.2.1. Naprava s košaricom (USP 1).....                                    | 3  |
| 2.2.2. Naprava s lopaticom (USP 2).....                                    | 5  |
| 2.2.3. Naprava s cilindrima (USP 3) .....                                  | 6  |
| 2.2.4. Naprava s protočnom ćelijom (USP 4).....                            | 6  |
| 2.3. Kinetika otpuštanja djelatne tvari [8, 9] .....                       | 7  |
| 2.3.1. Statističke metode .....  | 8  |
| 2.3.2. Metode ovisne o modelu .....  | 8  |
| 2.3.3. Metode neovisne o modelu .....                                      | 11 |
| 2.4. Hidrodinamički uvjeti pri miješanju [10].....                         | 12 |
| 2.4.1. Oblici miješanja .....  | 12 |
| 2.4.2. Hidrodinamika miješanja .....                                       | 13 |
| 2.5. Dronedaron-hidroklorid [11-13].....                                   | 14 |
| 2.5.1. Kemijska struktura dronedaron hidroklorida .....                    | 15 |
| 2.5.2. Apsorpcija dronedarona .....  | 15 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO.....  | 17 |
| 3.1. Materijali .....  | 17 |
| 3.2. Ispitivanje brzine otpuštanja dronedarona iz Multaq tablete [14]..... | 17 |
| 3.3. Određivanje koncentracije dronedarona.....                            | 19 |
| 4. REZULTATI.....  | 21 |
| 5. RASPRAVA.....   | 31 |
| 6. ZAKLJUČAK .....   | 34 |
| 7. LITERATURA.....   | 35 |

## 1. UVOD

Otpuštanje djelatne tvari je proces u kojem se djelatna tvar otpušta iz lijeka, podvrgava apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju te postaje dostupna farmakološkom djelovanju. Ispitivanje otpuštanja djelatne tvari esencijalno je za sve krute oralne forme doziranja i koristi se u svim fazama razvoja za testiranje otpuštanja i stabilnosti proizvoda. To je ključni analitički test koji se koristi za otkrivanje fizičkih promjena u aktivnom farmaceutskom sastojku (API) i u formuliranom proizvodu. Uzorci otpuštanja djelatne tvari mogu se podijeliti na one koji sporo oslobađaju lijek, nultom brzinom ili brzinom prvog reda, i na one koji brzo osiguravaju početnu dozu, nakon čega slijedi, nultog ili prvog reda, sporo oslobađanje održive komponente. Svrha sustava kontroliranog otpuštanja tvari je održavanje koncentracije djelatne tvari u krvi ili u ciljanim tkivima što je duže moguće. U tu svrhu, u pravilu, sustav kontroliranog otpuštanja djelatne tvari u početku otpusti dio doze u svrhu brzog podizanja koncentracije djelatne tvari. Nadalje, kinetika otpuštanja djelatne tvari prati dobro definirano ponašanje u svrhu opskrbe održive doze omogućujući postizanje željene koncentracije lijeka.

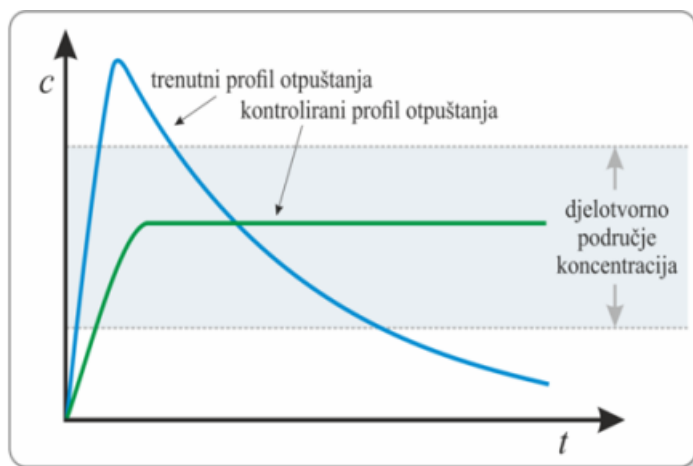
Cilj ovog rada bio je ispitati kako hidrodinamički uvjeti utječu na brzinu otpuštanja dronedaron- hidroklorida.



## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. Vrste otpuštanja djelatnih tvari [1,2]

Otpuštanje djelatne tvari može se opisati na nekoliko načina: trenutno, modificirano, odgođeno, produženo, kontrolirano i impulsno otpuštanje (Slika 1). Trenutno je otpuštanje ono u kojem se djelatna tvar otapa u što kraćem razdoblju bez namjere za odlaganjem ili produljenjem otpuštanja djelatne tvari. Modificirano otpuštanje djelatne tvari uključuje odgođeno i produženo otpuštanje. Kod odgođenog otpuštanja dolazi do kontroliranog otpuštanja kojem je cilj postizanje dostupnosti lijeka tijekom duljeg vremenskog razdoblja, održavanje konstantne razine koncentracije djelatne tvari kroz vrijeme ili oslobađanje u točno određenom dijelu probavnog trakta. Produženo otpuštanje podrazumijeva oslobađanje djelatne tvari tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Naposljetku, kontrolirano otpuštanje uključuje produženo i impulsno otpuštanje. Impulsno otpuštanje uključuje otpuštanje djelatne tvari u točno određenim vremenskim intervalima, nakon konzumiranja lijeka, koji su programirani samim ljekovitim pripravkom.



**Slika 1.** Usporedba nekih od profila otpuštanja djelatne tvari

### 2.2. Metode ispitivanja otpuštanja [3-7]

Ispitivanja oslobađanja lijeka iz peroralnih pripravaka (tableta, dražeja, granulata pa i želatinskih kapsula) omogućuju da proizvođač odabere najprikladnije tehnologije obrade. Za

procjenu brzine oslobađanja lijeka *in vitro* primijenjuje se niz metoda, a njihova su glavna obilježja:

- (i) primjena tekućina za ispitivanje (medija) prikladnog sastava i volumena,
- (ii) provođenje pokusa u određenom vremenskom intervalu pri konstantnoj temperaturi,
- (iii) različito pokretanje pripravaka, te geometrijski oblik posude za ispitivanje,
- (iv) kontinuirano ili diskontinuirano određivanje sadržaja lijeka.

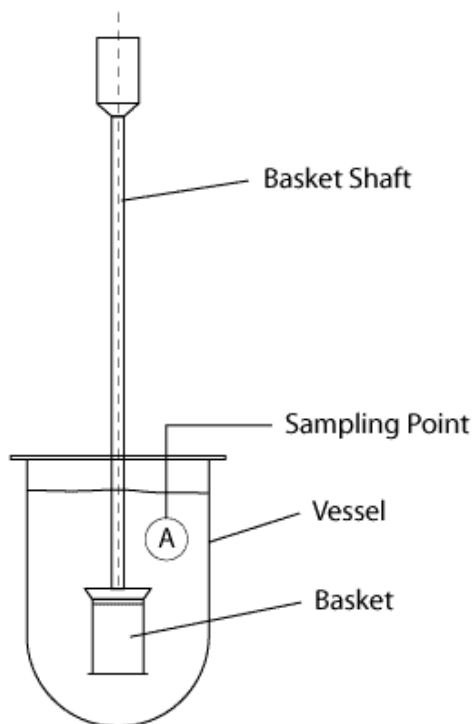
Izbor naprave u kojoj će se provoditi ispitivanje ovisi o fizikalno-kemijskim osobitostima farmaceutskog oblika. Svi dijelovi naprave koji mogu doći u dodir s pripravkom ili medijem za oslobađanje tvari moraju biti napravljeni od odgovarajućeg nehrđajućeg čelika ili obloženi odgovarajućim materijalom kako bi se osiguralo da ti dijelovi neće apsorbirati ili reagirati s ispitivanim uzorkom ili medijem za oslobađanje tvari. Mora se osigurati da naprava, kao i svi njeni dijelovi, nisu izloženi dodatnom potresanju i vibracijama, osim onog što uzrokuje sam rad naprave.

Sustav ispitivanja može biti zatvoren ili otvoren. Kad je zatvoren upotrebljava se određeni volumen tekućine za ispitivanje i njime se neprekidno oplakuju ispitivani pripravci. U otvorenom sustavu pripravak stalno dolazi u doticaj sa svježom tekućinom za ispitivanje ili se pak dio otopine zamjenjuje sa svježom tekućinom u prikladnim vremenskim razmacima.

Vrijeme pokusa programira se prema namjeni pripravka, odnosno prema tome jesu li pripravci obične ili obložene tablete ili tablete produžena učinka. Tako je u nekim slučajevima dovoljno desetak minuta ili jedan sat, katkad 5 do 8 sati, u rijetkim situacijama i dulje.

### **2.2.1. Naprava s košaricom (USP 1)**

Usvojena 1970. godine, metoda ispitivanja otapanja pomoću rotirajuće košarice bila je prva službena metoda korištena u ispitivanjima otpuštanja djelatne tvari.



**Slika 2.** Naprava s košaricom



**Slika 3.** Košarica za tabletu

Naprava s košaricom (Slika 2) sastoji se od:

- (i) Cilindrične posude od borosilikatnog stakla ili drugog odgovarajućeg prozirnog materijala s polukružnim dnom volumena 1000 mL; na posudu se stavlja poklopac kako bi se umanjio gubitak otapala isparavanjem; u sredini poklopca je otvor za osovinu miješala kao i otvori za termometar te kanile za vađenje uzorka.
- (ii) Miješala koje se sastoji od osovine na čijem je donjem dijelu pričvršćena cilindrična košarica; košarica ima dva dijela: gornji i donji dio. Gornji dio je zavaren za osovinu i ima otvor veličine 2 mm, a pomoću tri elastične kvačice, ili na neki drugi pogodan način, spojen je s donjim dijelom košarice (Slika 3) pa se može odvojiti kako bi se u košaricu stavio ispitivani pripravak. Donji dio košarice je u pravilnom položaju u odnosu na os posude tijekom rotacije. Ovaj dio ima cilindrični oblik, a načinjen je od istkane metalne mrežice. Gornji i donji rub obrubljeni su tankim listom metala, promjer žice u mreži je 0,254 mm, a veličina kvadratnog otvora je 0,381 mm. Košarica sa zlatnom ovojnicom 2,5 mm debljine može se rabiti za ispitivanje u blago kiselom mediju. Tijekom ispitivanja je dno košarice udaljeno  $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$  od unutarnje stijenke dna posude. Gornji je dio osovine spojen na motor čija se brzina može podešavati. Miješalo se ujednačeno i pravilno okreće.

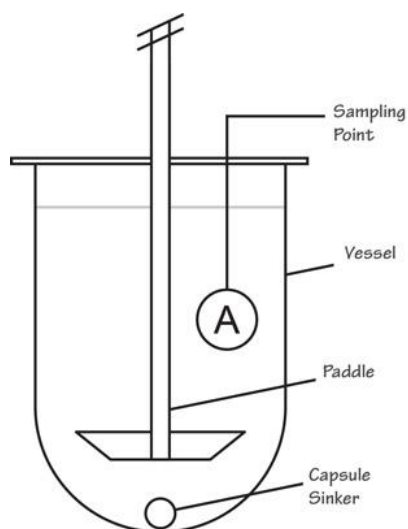
- (iii) Vodene kupelji za održavanje temperature medija za ispitivanje oslobađanja tvari na  $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ .

### 2.2.2. Naprava s lopaticom (USP 2)

Naprava s rotirajućom lopaticom (Slika 4), iako je metoda broj dva, zapravo je najčešće korištena metoda u ispitivanju otapanja. Izvorno je razvijena od strane Poolea (1969) i krenuli su je koristiti znanstvenici u FDA (Food and Drug Administration) za analizu lijekova u St. Louisu.

Naprava se sastoji od sljedećih komponenata:

- (i) Posude koja je identična onoj opisanoj u napravi s košaricom (2.2.1. (i))
- (ii) Miješala koje se sastoji od uspravne osovine na čijem se donjem kraju nalazi lopatica koja ima oblik dijela kruga spojenog dvjema usporednim linijama. U središtu lopatice je osovina tako da dno lopatice i osovina završavaju u istoj ravni. Os miješala nalazi se unutar 2 mm od osi posude, a dno lopatice udaljeno je  $25\text{ mm} \pm 2\text{ mm}$  od unutrašnje stijenke dna posude. Gornji dio osovine je spojen na motor s regulatorom brzine. Miješalo se okreće lagano i bez otpora.
- (iii) Vodene kupelji za održavanje temperature medija za ispitivanje oslobađanja tvari na  $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ .



**Slika 4.** Naprava s lopaticom

### 2.2.3. Naprava s cilindrima (USP 3)

Napravu s cilindrima predložio je Beckett sa svojim suradnicima te njegovo ugrađivanje u USP (Američka farmakopeja) nakon 1991. godine. Ideja za stvaranjem nove metode ispitivanja došla je iz prezentacije na Konferenciji međunarodne farmaceutske federacije (FIP) 1980. godine, a gdje su navedeni problemi s otapanjem kod Naprava 1 (košarica) i Naprave 2 (lopatica) uzrokovani raznim fizikalnim čimbenicima poput ljuljanja osovine, centriranja, deformacija košara i lopatica te prisutnosti mjehurića u mediju za otapanje.

Glavne komponente sustava s cilindrima su:

- (i) unutarnji cilindri
- (ii) vanjski cilindri
- (iii) metalni štapići za miješanje
- (iv) vodena kupelj za zagrijavanje.

Svaka jedinica dozirnog oblika je umetnuta u unutarnji cilindar. Cilindar se sastoji od staklene cijevi zatvorene na oba kraja s plastičnim kapicama koje sadrže ekran od najlona ili nehrđajućeg čelika.

### 2.2.4. Naprava s protočnom ćelijom (USP 4)

Da bi se postigla potpuna fleksibilnost na količinama medija i reproduktivni položaj dozirnih oblika kao što su prašci, lipofilni oblici, npr. supozitorije, suspenzije, liposomi, mikrosfere, polukrutine, implantati i medicinski uređaji, npr. stentovi koji eluiraju lijek, prava metoda je korištenje naprave s protočnom ćelijom.

Naprava se sastoji od:

- (i) Spremnika sa sredstvom/medijem za ispitivanje otpuštanja djelatne tvari.
- (ii) Crpke za pumpanje sredstva/medija za ispitivanje oslobađanja tvari kroz protočnu ćeliju.
- (iii) Uspravno postavljene protočne komore načinjene od prozirnog materijala sa sustavom filtara.
- (iv) Vodene kupelji u kojoj se nalazi ćelija.

Pumpa potiskuje medij za otapanje prema gore kroz protočnu ćeliju. Crpka ima kapacitet između 240 i 960 mL po satu, sa standardnim protokom od 4, 8 i 16 mL po minuti. Protočna stanica, prozirnog i inertnog materijala, montirana je okomito pomoću sustava za filtriranje koji sprječava bijeg neotopljenih čestica s vrha stanice. Standardni promjeri stanica su 12 i 22,6 mm. Donji konus obično se puni malim staklenim zrcima promjera oko 1 mm, s jednom kuglicom od oko 5 mm, postavljenom na vrh kako bi se zaštitila cijev za ulazak tekućine. Držač tablete dostupan je za pozicioniranje posebnih oblika doziranja.

### 2.3. Kinetika otpuštanja djelatne tvari [8, 9]

Postoji nekoliko kinetičkih modela koji opisuju brzinu otpuštanja lijeka iz dozirnog oblika. Zbog kvalitativne i kvantitativne promjene u formulaciji može doći do promjene u oslobađanju lijeka i *in vivo* ponašanja. Zbog toga je razvijanje alata koji olakšava razvoj proizvoda smanjujući potrebu za biološkim studijama uvijek poželjan. U tom pogledu, korištenje podataka *in vitro* otpuštanja lijeka za predviđanje *in vivo* biološkog ponašanja može se smatrati kao racionalni razvoj formulacija s kontroliranim oslobađanjem.

Osnovni princip za procjenu kinetike otpuštanja dali su Noyes i Whitney 1897. godine jednadžbom:

$$\frac{dM}{dt} = KS(c_s - c_t) \quad (1)$$

gdje  $M$  predstavlja količinu tvari prenesenu s u vremenu  $t$ , otapanjem iz krute čestice s površine,  $S$ , pod utjecajem prevladavajućih koncentracija pokretačke sile ( $c_s - c_t$ ), pri čemu je  $c_t$  koncentracija u vremenu  $t$ , a  $c_s$  je ravnotežna koncentracija otopljene tvari pri određenoj temperaturi. Brzina otapanja  $dM/dt$  predstavlja količinu otopljene tvari po jedinici površine i vremena, a za većinu krutina može se izraziti kao  $\text{g cm}^{-2} \text{s}^{-1}$ .

Brunner i Nerst su koristeći Fickov zakon difuzije uspostavili relaciju između konstanti jednadžbe i koeficijenta difuzije:

$$K = \frac{DS}{h\gamma} \quad (2)$$

gdje je  $D$  koeficijent difuzije,  $S$  područje otapanja površine ili površina difuzijskog sloja,  $\gamma$  predstavlja volumen otopine i  $h$  debljinu difuzijskog sloja. U formuliranju svoje teorije, Nerst

i Brunner pretpostavili su da se proces na površini odvija puno brže nego prijenos tvari te da je linearni koncentracijski gradijent ograničen na sloj otopine vezane za čvrstu površinu. Idealno stanje se ne može nikada postići zbog stalne promjene površine napretkom procesa otpuštanja tvari tijekom određivanja otpuštanja lijeka. U Noyes-Whitneyjevoj jednadžbi proces otpuštanja tvari je proces prvog reda.

Metode pristupa za istraživanje kinetike oslobađanja iz pripravaka s kontroliranim učinkom mogu se klasificirati u tri kategorije:

- Statističke metode
- Metode ovisne o modelu
- Metode neovisne o modelu

Metode ovisne o modelu dobivene su iz empirijskih korelacija s provedenim eksperimentima u kojima se nalaze parametri koji ukazuju na sama svojstva otpuštanja djelatne tvari te omogućuju procjenu konstante brzine otpuštanja.

Statističke metode i metode neovisne o modelu dobivene su potpuno statističkim i numeričkim postupcima izrade modela.

### 2.3.1. Statističke metode

(i) metoda analize podataka – ovaj postupak se može koristiti u prvom stupnju za usporedbu podataka o profilu otapanja, na oba načina, grafički i numerički,

(ii) ponovljena mjerenja,

(iii) raznoliki pristup – metode se temelje na dizajnu ponavljanja mjerenja, gdje je vrijeme ponavljajući faktor, a postotak otopljenog predstavlja zavisnu varijablu.

### 2.3.2. Metode ovisne o modelu

#### (i) Kinetika nultog reda

Teorijski izveden model, opisuje oslobađanje djelatne tvari iz pripravaka kod kojih je oslobađanje sporo.

Opći oblik modela prikazuje jednažba:

$$Q_0 - Q_t = K_0 t \quad (3)$$

Gdje je  $Q_t$  količina lijeka otopljena u vremenu  $t$ ,  $Q_0$  početna količina lijeka u otopini, a  $K_0$  konstanta brzine otpuštanja nultog reda izražena u jedinicama koncentracija/vrijeme.

Model se može primjeniti na oslobađanje djelatne tvari iz nekoliko vrsta pripravaka s produženim učinkom, kao i kod nekih transdermalnih sustava, matričnih tableta sa slabo topljivom djelatnom tvari, dražeja itd. Pripravci čiji profil oslobađanja djelatne tvari odgovara kinetici nultog reda oslobađaju konstantnu količinu djelatne tvari po jedinici vremena, što je idealna metoda oslobađanja za postizanje produženog učinka.

### (ii) Kinetika prvog reda

Ovaj model koristi se za opis apsorpcije i/ili eliminacije nekih lijekova. Opisan je jednažbama:

$$\frac{dc}{dt} = Kc \quad (4)$$

ili u linearnom obliku:

$$\log c = \log c_0 - \frac{Kt}{2,303} \quad (5)$$

gdje je  $K$  konstanta brzine otpuštanja prvog reda,  $c_0$  početna koncentracija djelatne tvari, a  $t$  vrijeme.

Ovaj odnos može se koristiti za opis otpuštanja lijeka iz pripravaka poput onih koji sadrže vodotopljive lijekove u poroznim matricama.

### (iii) Weibullov model

Weibullov model je izveden empirijski, može se koristiti za opis različitih procesa otapanja, a koristan je i za uspoređivanje profila otpuštanja lijeka iz matrica. Izražen je jednažbom:

$$M = M_0 \left[ 1 - e^{-\frac{(1-T)^b}{a}} \right] \quad (6)$$

Ovdje je  $M$  količina lijeka otpuštenog u vremenu  $t$ ,  $M_0$  ukupna količina otpuštenog lijeka,  $a$  označava parametar skale koji opisuje vremensku ovisnost, a  $b$  opisuje oblik krivulje pomaka topljivosti.



Za  $b > 1$ , krivulja dobiva sigmoidalan oblik sa zakrivljenim vrhom; za  $b < 1$  krivulja pokazuje strmi porast; za  $b = 1$  krivulja poprima eksponencijalni oblik s konstantom  $1/a$ :

$$M = M_0 \left[ 1 - e^{-k(t-T)} \right] \quad (7)$$

#### (iv) Higuchijev model

Higuchijev model opisan je jednadžbom:

$$f_t = Q = A \sqrt{D(2c - c_s) c_s t} \quad (8)$$

gdje je  $Q$  količina lijeka oslobođena u vremenu  $t$  po jedinici površine  $A$ ,  $c$  je početna koncentracija lijeka,  $c_s$  je topljivost lijeka u matičnom mediju, a  $D$  koeficijent difuzije molekule lijeka u matičnom sadržaju. Izraz se temelji na nekoliko pretpostavki:  $c \gg c_s$ ; difuzija se odvija u samo jednoj dimenziji; čestice lijeka su puno manje od debljine pripravka; zanemarivo oticanje i topljenje matrice; konstantna vrijednost  $D$ .

Model je moguće pojednostaviti kao:

$$f_t = Q = K_H \cdot t^{1/2} \quad (9)$$

gdje je  $K_H$  Higuchijeva konstanta otapanja. Higuchi ovdje opisuje oslobađanje djelatne tvari kao proces difuzije baziran na Fickovu zakonu, ovisan o korijenu vremena. Općeniti izraz može se koristiti za opis oslobađanja djelatne tvari iz različitih pripravaka s produženim učinkom, nekih transdermalnih sustava i tableta s vodotopljivim djelatnim tvarima.

#### (v) Hixson – Crowellov model

Hixson i Crowell su iz činjenice da je redovna površina čestice proporcionalna trećem korijenu volumena te čestice izveli jednadžbu:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = \kappa \cdot t \quad (10)$$

gdje je  $W_0$  početna količina lijeka u pripravku,  $W_t$  preostala količina lijeka u pripravku u vremenu  $t$ , a  $\kappa$  konstanta ugradnje površno – volumnog odnosa.

Ovaj izraz može se primjeniti kod pripravaka poput tableta, gdje se oslobađanje odvija na područjima paralelnim površini lijeka, ako se dimenzije tablete proporcionalno smanjuju na način da se početni geometrijski oblik zadržava.

### (vi) Korsmeyer – Peppasov model

Opisuje otpuštanje lijeka iz polimernih sustava prema jednadžbi:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad (11)$$

gdje razlomak označava dio otpuštenog lijeka u vremenu  $t$ ,  $K$  konstantu brzine otpuštanja, a  $n$  eksponent otpuštanja koji se koristi za karakterizaciju različitih otpuštanja za cilindrične oblike matrica.

### (vii) Hopfenbergov model

Ovaj model koristi se za opis heterogene erozije pločastih, sferičnih i cilindričnih pripravaka po jednadžbi:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[ 1 - \frac{k_0 t}{c_0 a_0} \right]^n \quad (12)$$

gdje je  $M_t$  količina lijeka otpuštena u vremenu  $t$ ,  $M_\infty$  ukupna količina lijeka,  $k_0$  je konstanta brzine erozije,  $c_0$  početna koncentracija lijeka u matrici, a  $a_0$  početni radijus sfere/cilindra ili polovina iznosa debljine za pločasti oblik. Vrijednost  $n$  iznosi 1, 2 i 3 za, redom, pločasti, cilindrični i sferični oblik.

Ovaj model podrazumijeva brzinu erozije matrice kao kinetički kontrolirajući mehanizam.

Uz navedene modele, koriste se i Baker-Londdaleov model, Gompertzov model, model kinetike drugog reda i ostali koji se rijede koriste.

### 2.3.3. Metode neovisne o modelu

#### Faktor sličnosti ( $f_1$ ) i faktor razlike ( $f_2$ )

Za određivanje ovih faktora, prvo se odrede profili otpuštanja referentnog ( $R$ ) i ispitivanog produkta ( $T$ ) (12 jedinica od svakog), u tri do četiri ili više vremenskih točaka. Općenito, vrijednosti za  $f_1$  do 15 (0 – 15) i za  $f_2$  veće od 50 (50 – 100) pokazuju ekvivalentnost između dva profila.

Faktori se računaju po formulama:

$$f_1 = \left\{ \frac{\left[ \sum_{t=1}^n (R_t - T_t) \right]}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \cdot 100 \quad (13)$$

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \cdot 100 \right\} \quad (14)$$

## 2.4. Hidrodinamički uvjeti pri miješanju [10]

Miješanje je proces koji se može definirati kao gibanje fluida i/ili čestica kako bi se postigao odgovarajući procesni rezultat, obično homogenost u koncentracijskom ili temperaturnom smislu. Sekundarni efekt koji nastaje, prijenos tvari i topline, kemijska reakcija, apsorpcija ili ekstrakcija određuju uvjete provedbe operacije. Miješanje se susreće u svim granama industrije i može se analizirati na jedinstven način bez obzira na disciplinu. Smatra se najzastupljenijom jediničnom operacijom kemijske industrije jer omogućuje postizanje dobre izmiješanosti i/ili kontakt dviju faza.

S obzirom na faze koje sudjeluju u miješanju, miješanje se može odvijati u homogenim i heterogenim sustavima dviju ili više faza.

### 2.4.1. Oblici miješanja

Budući da je miješanje često korištena operacija, mogu se opisati različiti oblici miješanja koji su zastupljeni u praksi:

**(i) miješanje dviju kapljevina** – odvija se s ciljem postizanja zadovoljavajućeg stupnja izmiješanosti u prihvatljivom vremenu miješanja. Taj oblik miješanja smatra se najjednostavnijim oblikom u kojem se želi postići homogenost mješavine. Nema kemijske reakcije niti prijenosa tvari, a problemi se javljaju kada postoji znatna razlika u viskoznostima ili gustoći kapljevina.

**(ii) miješanje nemješljivih kapljevina** – cilj ovog oblika miješanja je postizanje veće površine između dviju faza. Time se ostvaruje veća brzina prijenosa tvari i kemijske reakcije.

Potrebno je optimirati uvjete kod provedbe miješanja jer bi pretjeranim miješanjem moglo doći do postizanja suprotnog efekta. Pri tome je važno imati na umu cilj procesa kao što je npr. homogeniziranje faza, postizanje disperzije sitnih čestica, stabilne emulzije i sl.

**(iii) suspendiranje** – predstavlja miješanje čvrste faze i kapljevine, provodi se mehaničkim miješanjem u posudama bez obzira da li je čestice potrebno podići u kapljevini ili ih otopiti. U praksi se najčešće nastoji postići stanje potpune suspenzije, međutim, u slučajevima prijenosa tvari potrebno je osigurati veću površinu kontakta faza pa je neophodno postizanje homogene suspenzije.

**(iv) miješanje sustava plin-kapljevina** – cilj operacije je postizanje disperznog sustava u kojem su mjehurići plina dispergirani unutar kapljevine. Time se postiže bolji kontakt dviju faza u svrhu boljeg prijenosa tvari.

**(v) miješanje prašaka** – provodi se s ciljem postizanja homogenosti sustava. Za razliku od prethodno navedenih sustava, kod miješanja prašaka nema relativnog gibanja čestica bez dovođenja vanjske energije. Također, prestankom miješanja sustav se ne vraća u prvobitno stanje. Prašci imaju svojstva kapljevina jer teku, svojstva plina kada su dispergirani u zraku i sadrže vrlo sitne čestice, a prilikom komprimiranja pokazuju svojstva krutina. Međutim, režimi i mehanizmi koji se ostvaruju u miješanju prašaka različiti su od onih u kojima je jedna faza kapljevina ili plin.

#### 2.4.2. Hidrodinamika miješanja

Režimi miješanja koji se postižu u posudama ovise o vrsti miješala, broju okretaja miješala te viskoznosti kapljevine koja se miješa. Primijeni li se analogija fluksa količine gibanja u miješalici, stupanj izmiješanosti ovisit će o pokretačkoj sili i otporu. Pokretačka sila je mehanička energija dovedena miješalom, a otpori gibanju ističu se kroz viskoznost kapljevine. Miješanje kapljevina malih viskoznosti, manjih od 10 mPa s, uobičajeno se odvija u turbulentnom režimu strujanja. Brzine strujanja fluida su velike, a prijenos tvari se odvija vrtložnim mehanizmom. Potpuno laminarni režim ostvaruje se kod kapljevina viskoznosti veće od 10 Pa s, tada su otpori strujanju vrlo veliki zbog velike viskoznosti. Stvaraju se velika smična naprezanja koja se prenose na elemente fluida i zbog velikog trenja među slojevima brzo se prigušuje gibanje uzrokovano okretanjem miješala. Kod miješanja vrlo viskoznih kapljevina kod kojih se želi postići uzgibavanje cjelokupne mase fluida, potrebno je koristiti miješalo koje pokriva veliki dio posude. Prijenos tvari odvija se molekularnim mehanizmom.

Hidrodinamički režim određuje se na temelju Reynoldsove značajke miješala:

$$Re = \frac{n \cdot d_m^2 \cdot \rho}{\mu} \quad (15)$$

gdje  $n$  predstavlja broj okretaja miješala ( $s^{-1}$ ),  $\rho$  je gustoća kapljevine ( $kg\ m^{-3}$ ),  $d_m$  je promjer miješala (m), dok je  $\mu$  viskoznost kapljevine (Pa s).

Laminarni režim ostvaren je za vrijednosti Reynoldsove značajke manje od 10, a turbulentni režim za vrijednosti veće od 10000. Između ovih vrijednosti Reynoldsove značajke postoji značajan raspon koji obuhvaća tzv. prijelazno područje između laminarnog i turbulentnog strujanja. Smatra se da se kod Newtonovih kapljevina i ranije postiže turbulentno strujanje ( $Re > 3000$ ), ali iznad vrijednosti 10000 viskoznost više nema nikakvog utjecaja na gibanje fluida.

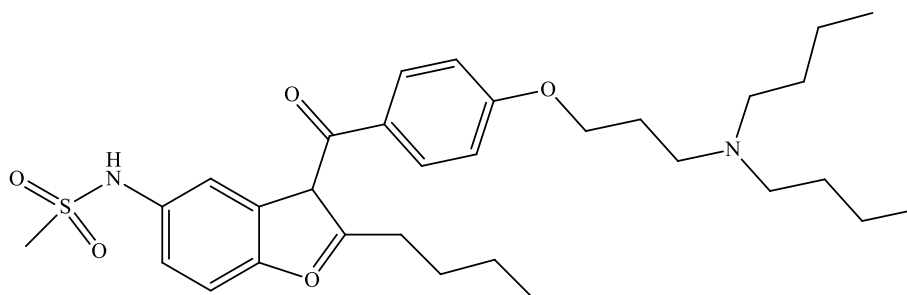
## 2.5. Dronedaron-hidroklorid [11-13]

Dronedaron je derivat amiodarona koji je preporučen kao njegova zamjena za liječenje atrijalne fibrilacije (*AF*) i atrijalnog podrhtavanja (*AFL*). Amiodaron je zbog svoje strukture, koja sadrži jod, potencijalno toksičan te može uzrokovati bolesti poput plućne fibroze, bolesti jetre, bolesti štitnjače te bolesti kože. U kliničkim je ispitivanjima utvrđeno da dronedaron pokazuje bolja svojstva od amiodarona, poput kraćeg vremena poluraspada, smanjenu lipofilnost i zanemarivu kardiovaskularnu toksičnost. Poluvrijeme uklanjanja dronedarona je puno manje (13 – 19 h) nego što je to kod amiodarona (nekoliko tjedana). Također, dokazano je da je dronedaron sasvim siguran i učinkovit lijek u kontroli sinusnog ritma i smanjenu ventrikularne proaritmije. Osim amiodarona postoje i drugi lijekovi koji se koriste za liječenje atrijalne fibrilacije (*AF*) ili srčane aritmije poput sotalola, prokainamida, lidokaina, propafenona i flekainida. Međutim, od svih lijekova korištenih za liječenje *AF*-a amiodaron pokazuje najveći potencijal za osiguravanje stabilnog sinusnog ritma srca.

Dronedaron je propisan za liječenje kardiovaskularnog sustava pacijenata koji imaju paroksizmalne ili trajne atrijske fibrilacije kako bi se smanjila mogućnost za hospitalizaciju. Odobren je 2. srpnja 2009. godine od strane FDA (*Food and Drug Administration*) za kliničku upotrebu za atrijalnu fibrilaciju. Trgovački naziv oralnih tableta dronedarona je Multaq kojeg prodaje svjetska tvrtka Sanofi Aventis iz Pariza.

### 2.5.1. Kemijska struktura dronedaron hidroklorida

Prema IUPAC-ovoj nomenklaturi dronedaron se naziva: N-(2-butil-3-(p-(3-(dibutilamino)propoksi)benzoi)-5-benzofuranil) metan sulfonamid. Njegova molekulska formula je  $C_{31}H_{44}N_2O_5S$  s molekulskom masom  $556,758 \text{ g mol}^{-1}$  odnosno  $593,215 \text{ g mol}^{-1}$  za dronedaron hidroklorid. To je bijeli fini prašak koji je praktički netopljiv u vodi, a dobro topljiv u metilen kloridu, metanolu i etanolu. Dronedaron (Slika 5) se bazira na strukturi amiodarona, s ciljem smanjenja štetnog utjecaja amiodarona na ljudski organizam i smanjenja poluvremena uklanjanja.



**Slika 5.** Kemijska struktura dronedarona

Amiodaronu su uklonjene dvije jodne skupine zbog visokog rizika od oštećenja organa poput štitnjače, jetre i sl., a vrijeme poluraspada je smanjeno smanjenjem lipofilnosti spoja, dodatkom metil-sulfonamidne skupine. Dronedaron je u prirodi kristalan s temperaturom tališta između  $149 \text{ }^\circ\text{C}$  i  $153 \text{ }^\circ\text{C}$ . Također, pokazuje aktivnost u svakoj od četiri Vaughan-Williamsove antiaritmijske skupine lijekova.

### 2.5.2. Apsorpcija dronedarona

Oralno doziranje dronedarona uz hranu znatno povećava njegovu apsorpciju u organizam (70 – 94%). Bioraspoloživost dronedarona bez prisustva hrane je niska (oko 4 %) i

to uglavnom zbog prolaska prvog presistematskog metabolizma. U prisutnosti hrane, posebno masne hrane, bioraspoloživost raste i do 15 %, zbog toga se preporučuje uzimanje dronedarona s takvom hranom. Nakon oralnog doziranja, u prisustvu hrane, vršna koncentracija dronedarona u krvnoj plazmi se postiže 3 – 6 sati nakon uzimanja doze lijeka. Nakon ponovljene primjene 400 mg dronedarona dva puta dnevno, ravnotežno stanje postiže se unutar 4 do 8 dana liječenja, a srednji omjer akumulacije dronedarona je u rasponu od 2,6 do 4,5. U stanju dinamičke ravnoteže srednja maksimalna koncentracija ( $C_{\max}$ ) dronedarona iznosi 84 – 147 ng mL<sup>-1</sup> u krvnoj plazmi.

### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. Materijali

Brzina otpuštanja dronedaron-hidroklorida ispitana je za tablete Multaq (Slika 6). To su bijele, ovalne, filmom obložene tablete s urezanim dvostrukom valovitom oznakom na jednoj strani i brojem "4142" na drugoj strani. Multaq filmom obložene tablete dostupne su u pakiranju od 60 (6x10) tableta u neprozirnom PVC/Al blisteru.



Slika 6. Multaq tablete

#### 3.2. Ispitivanje brzine otpuštanja dronedarona iz Multaq tablete [14]

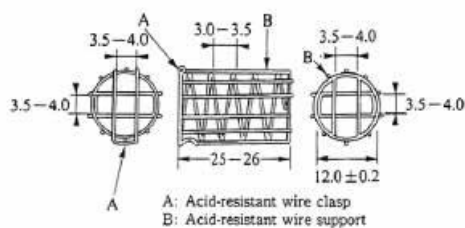
Brzina otpuštanja DNR-a ispitana je *in vitro* metodom, a korišten uređaj prikazan je na slici 7 (RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument). Pri ispitivanju je korištena USP 2 metoda (Naprava s lopaticom). Kao medij je korišten fosfatni pufer volumena 1000 mL, pH vrijednosti od 4,5. Temperatura pufera podešena je na  $37 \pm 0,5$  °C, a za miješanje su korištene lopatice promjera 74 mm. Uzorkovanje je provedeno u vremenima 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 i 120 min, što odgovara FDA metodi za ispitivanje otpuštanja DNR-a iz tableta. Svi procesni uvjeti ispitivanja kinetike otpuštanja DNR-a prikazani su u tablici 1.

Pri izvedbi eksperimenta korištene su košarice za potapanje tableta. Korištenje košarica (Slika 8) u USP 2 metodi održava položaj dozirnog oblika i pomaže u ponovljivosti mjerenja.





**Slika 7.** Uređaj za ispitivanje otpuštanja djelatnih tvari (RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument)



**Slika 8.** Košarica za potapanje tablete

**Tablica 1.** Procesni uvjeti ispitivanja brzine otpuštanja DNR-a *in vitro* metodom

|                                       |                                 |
|---------------------------------------|---------------------------------|
| Dozirni oblik                         | tableta                         |
| USP aparatura                         | II (lopatice)                   |
| Broj okretaja (o/min)                 | 25, 50, 75, 100, 125, 150       |
| Medij                                 | Fosfatni pufer, pH = 4,5        |
| Volumen pufera                        | 1000 mL                         |
| Preporučeno vrijeme uzorkovanja (min) | 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 |

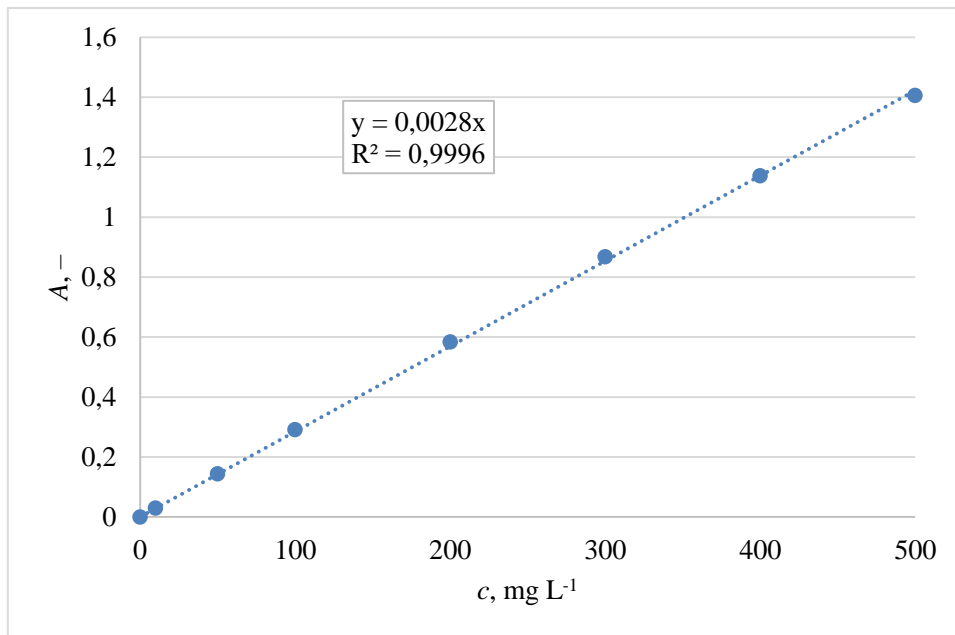
### 3.3. Određivanje koncentracije dronedarona

Uzorci su filtrirani pomoću filtra Chromafil Xtra H-PTFE-45/25 veličine pora od 0,45  $\mu\text{m}$ . Uzorci se analiziraju na UV/Vis spektrofotometru Shimadzu UV-1280 (Slika 9) pri valnoj duljini 289 nm što odgovara maksimumu apsorbancije dronedarona u fosfatnom puferu. Radno područje korištenog spektrofotometra je od 190 do 1100 nm. UV/Vis spektrofotometar je instrument koji mjeri intenzitet svjetlosti koje je prošlo kroz analizirani uzorak, te ga uspoređuje s intenzitetom upadnog svjetla. Osnovni dijelovi spektrofotometra su: izvor svjetlosti, držač uzorka, monokromator i detektor. Uzorak je prilikom analize smješten u prozirnoj posudi (kiveti), koja je najčešće širine 1 cm i načinjena od kvarca.



**Slika 9.** UV/Vis spektrofotometar (UV-1280, Shimadzu)

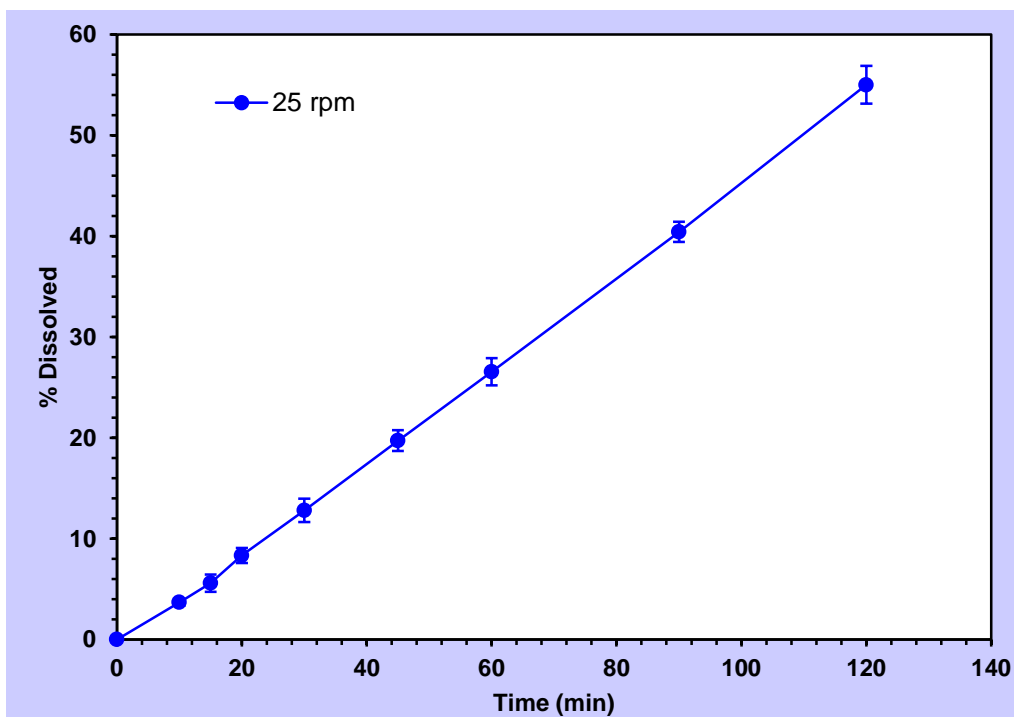
Na početku je potrebno pripremiti standardne otopine DNR-a kako bi se dobio umjerni pravac potreban za određivanje koncentracije DNR-a u uzorcima. Određena masa DNR-a izvaže se na analitičkoj vagi, te se otopi u određenom volumenu pufera. Nakon otapanja, razrjeđivanjem se pripremaju ostale standardne otopine. Korištene standardne otopine su otopine koncentracija 1, 5, 10, 25, 50, 80, 100, 200, 300 i 400 ppm. Na temelju umjernog pravca moguće je odrediti sadržaj DNR-a u ispitivanim tabletama. Prije početka mjerenja potrebno je podesiti valnu duljinu na UV/Vis spektrofotometru i podesiti uređaj. Mjerenje se započinje standardnim otopinama DNR-a koje se ulijevaju u kivetu redom od najmanje prema najvećoj koncentraciji. Nakon toga se određuje koncentracija DNR-a u uzorku, uz pomoć dobivenog umjernog pravca (Slika 10).



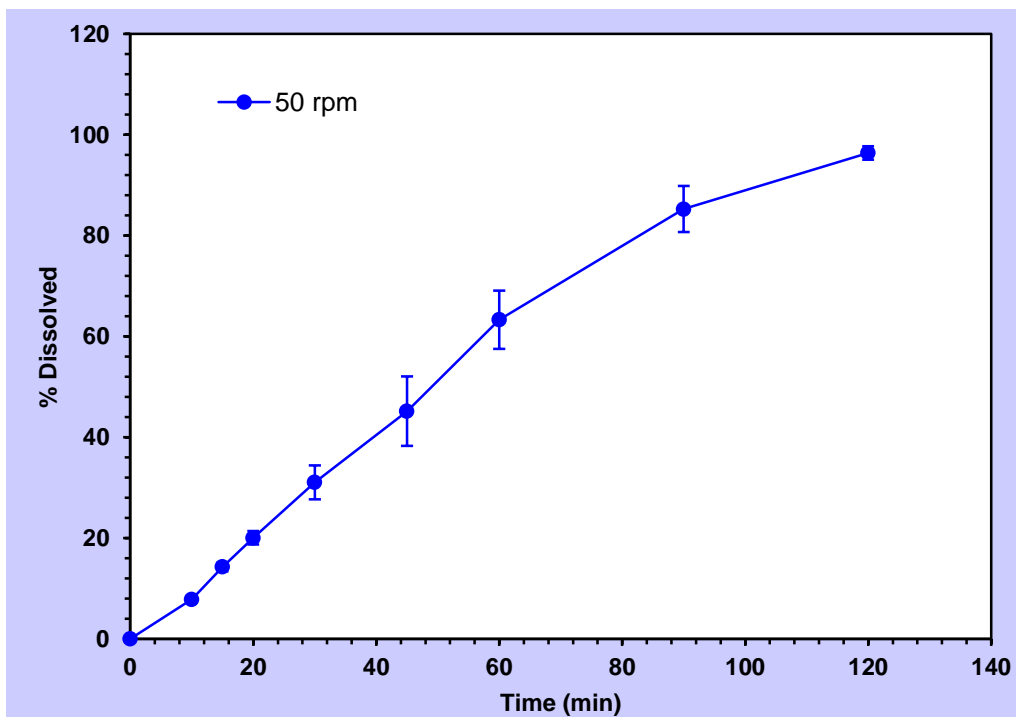
**Slika 10.** Umjerni pravac dronedaron-hidroklorida u fosfatnom puferu

## 4. REZULTATI

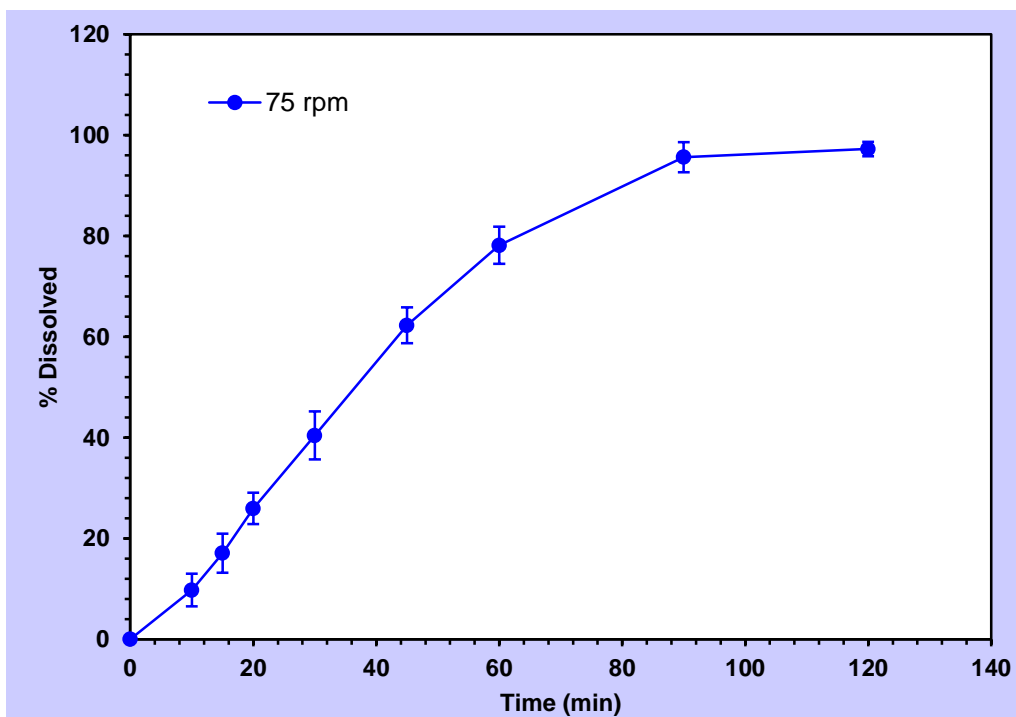
U ovom poglavlju prikazani su rezultati ispitivanja brzine otpuštanja dronedaron-hidroklorida iz Multaq tableta. Na slikama 11 – 16 prikazana je promjena koncentracije dronedarona u vremenu pri različitim broju okretaja miješala. Slika 17 prikazuje usporedbu dobivenih rezultata. U tablici 2 prikazane su vrijednosti Reynoldsovih značajki za različite brzine miješanja. Na slikama 18 – 25 prikazana je usporedba eksperimentalnih podataka i onih dobivenih na temelju kinetičkih modela. Tablica 3 prikazuje kinetičke parametre, a na slikama 26 i 27 prikazana je ovisnost parametara Hopfenbergovog modela o Reynoldsovoj značajki.



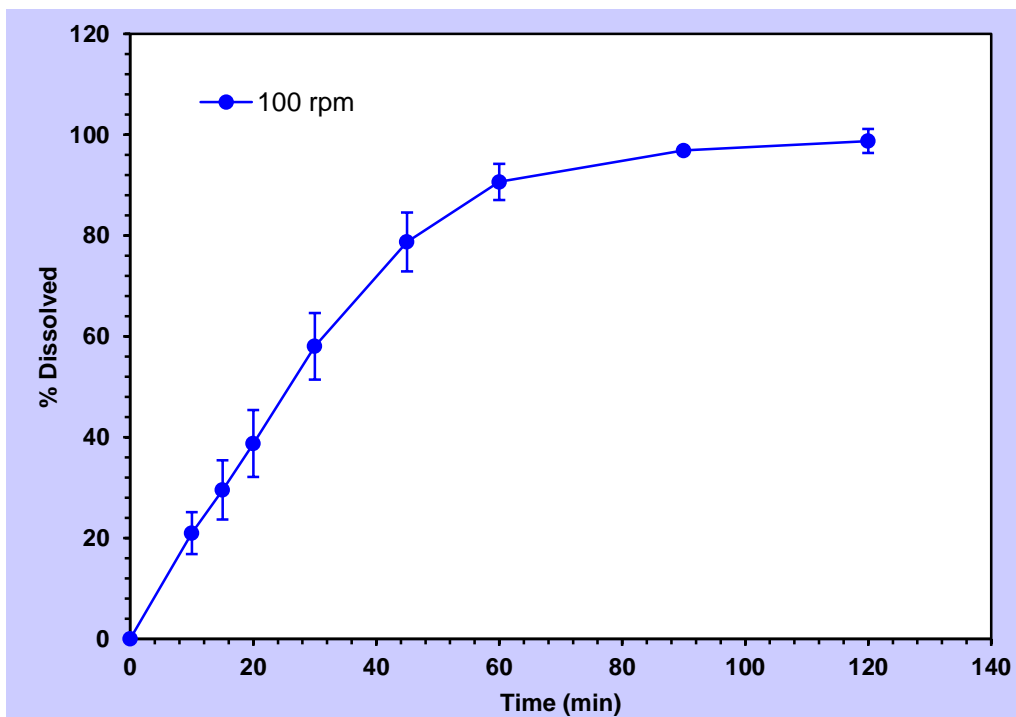
**Slika 11.** Promjena koncentracije dronedarona u vremenu; 25 o/min



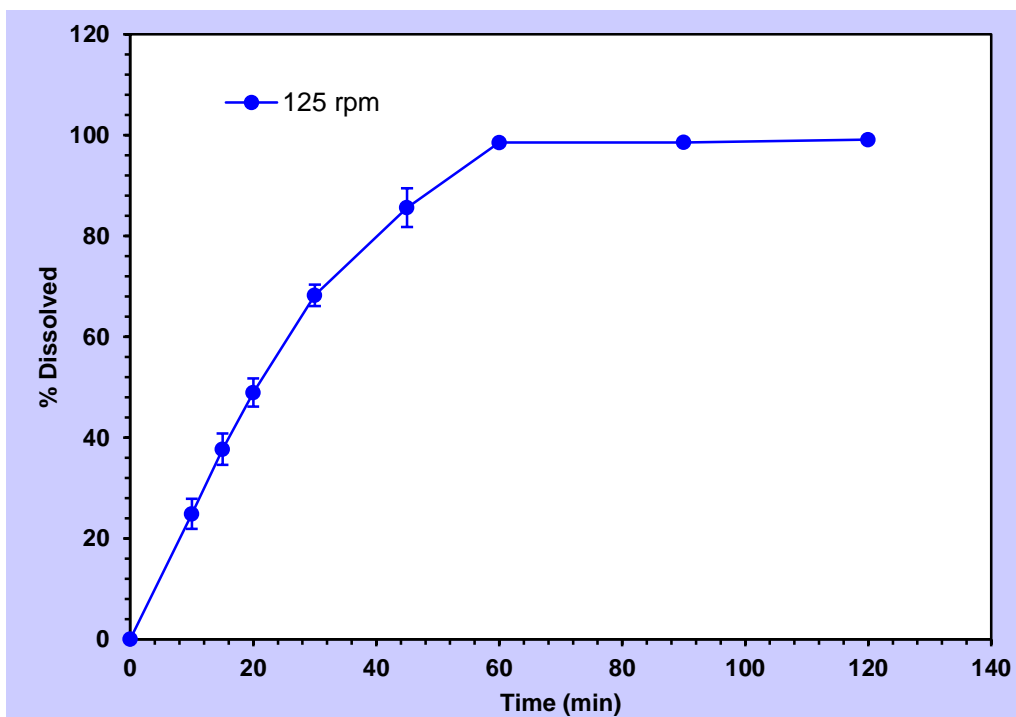
Slika 12. Promjena koncentracije dronedarona u vremenu; 50 o/min



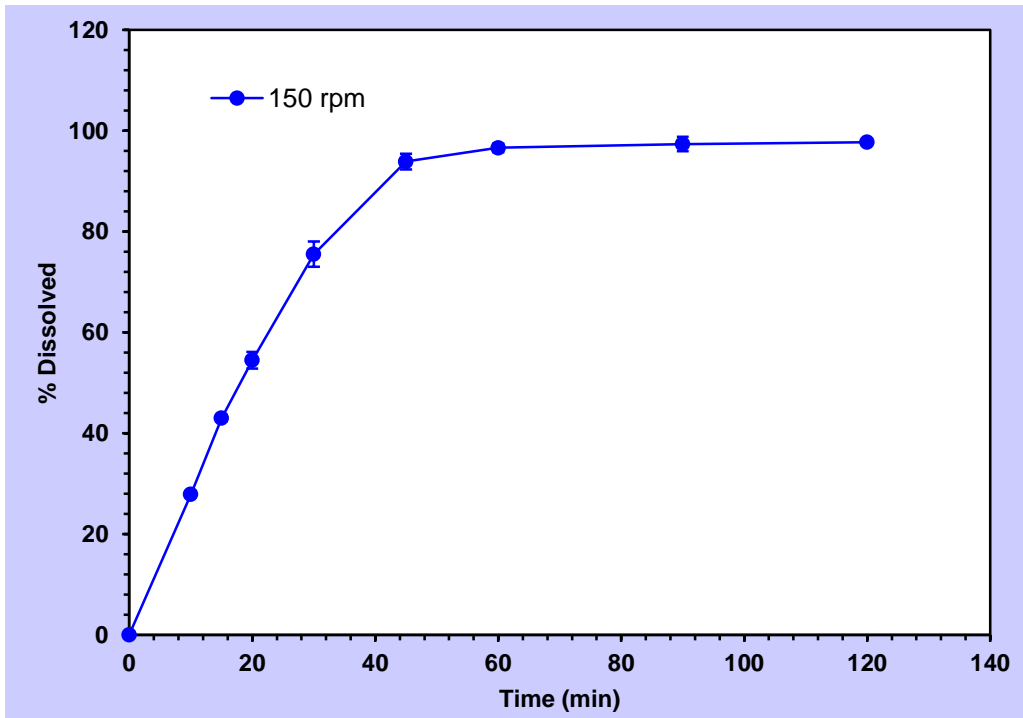
Slika 13. Promjena koncentracije dronedarona u vremenu; 75 o/min



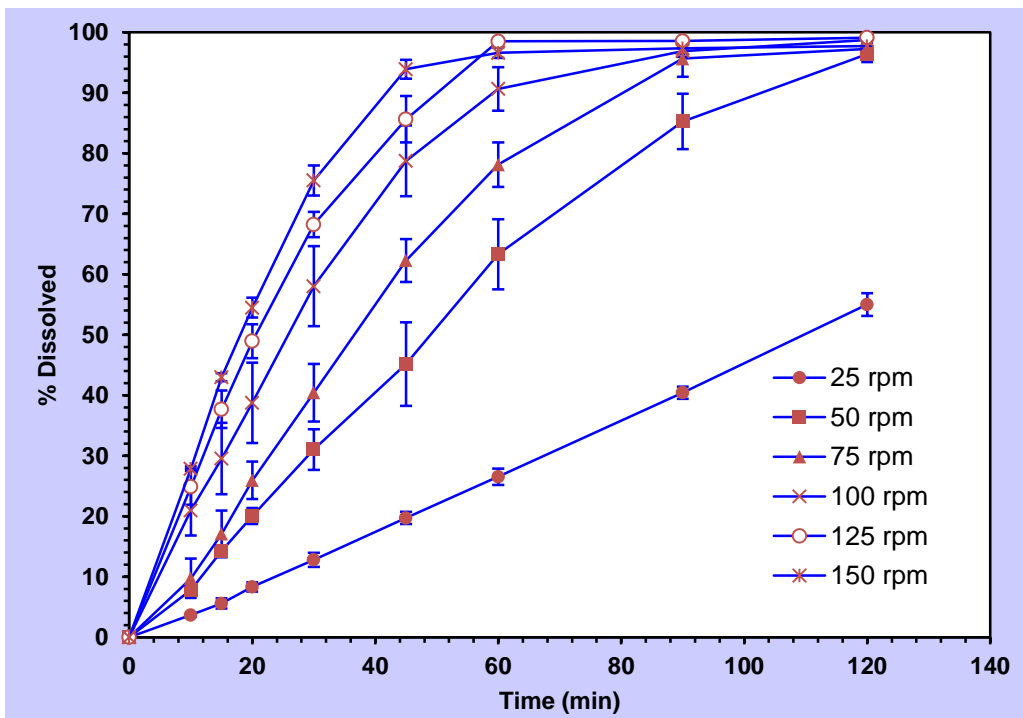
Slika 14. Promjena koncentracije dronedarona u vremenu; 100 o/min



Slika 15. Promjena koncentracije dronedarona u vremenu; 125 o/min



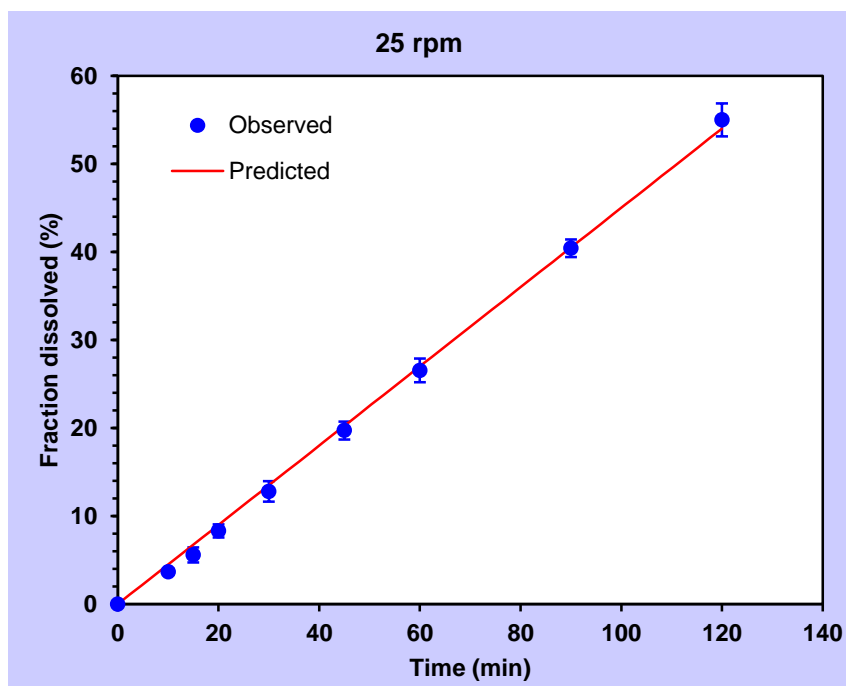
Slika 16. Promjena koncentracije dronedarona u vremenu; 150 o/min



Slika 17. Usporedba profila otpuštanja

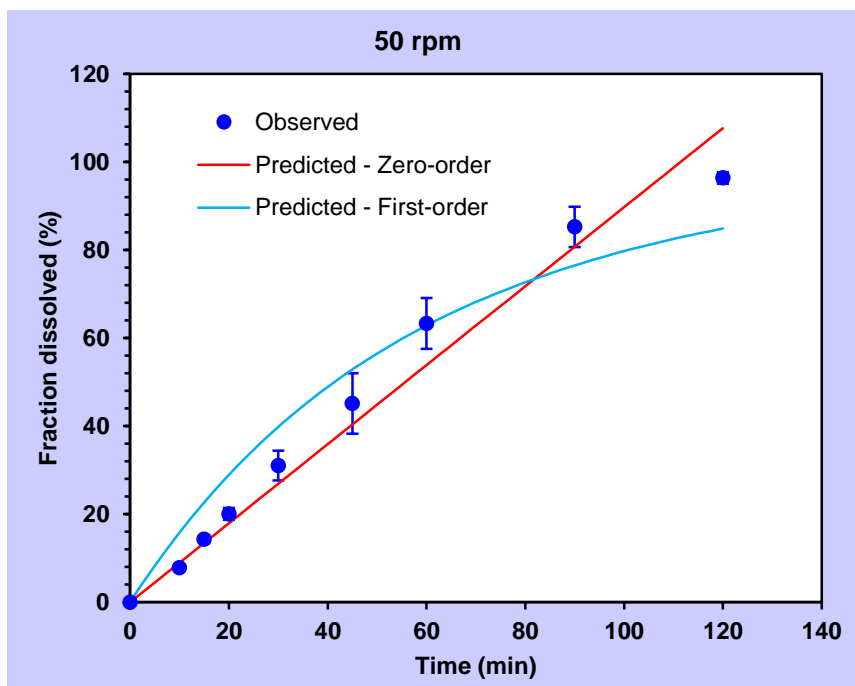
**Tablica 2.** Vrijednost Reynoldsove značajke za različite brzine miješanja

| Broj okretaja miješala, o/min | Reynoldsova značajka (jedn. 15) |
|-------------------------------|---------------------------------|
| 25                            | 2282                            |
| 50                            | 4563                            |
| 75                            | 6845                            |
| 100                           | 9127                            |
| 125                           | 11408                           |
| 150                           | 13690                           |

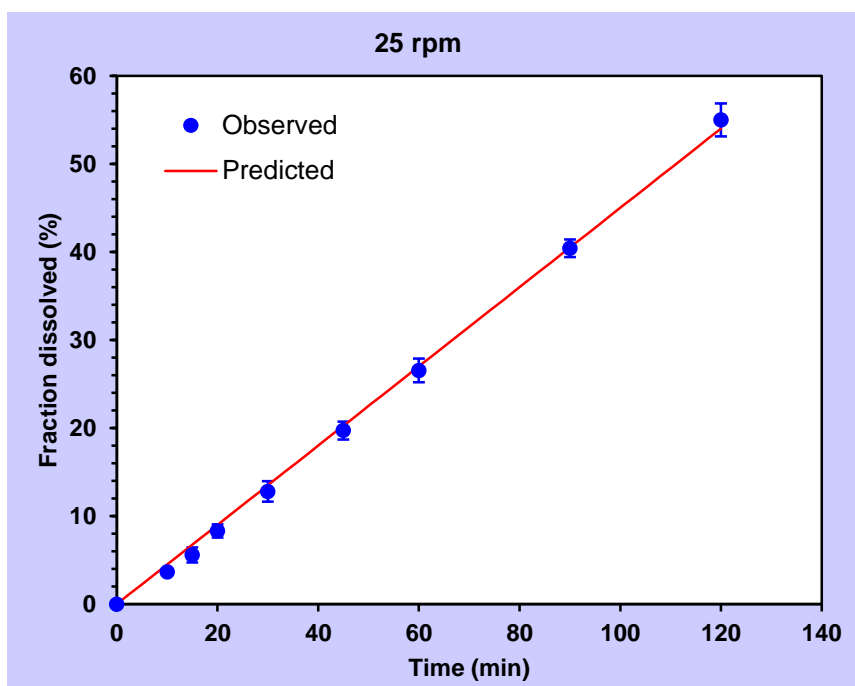


**Slika 18.** Usporedba eksperimentalnih vrijednosti i kinetičkog modela; 25 o/min;  
model nultog reda

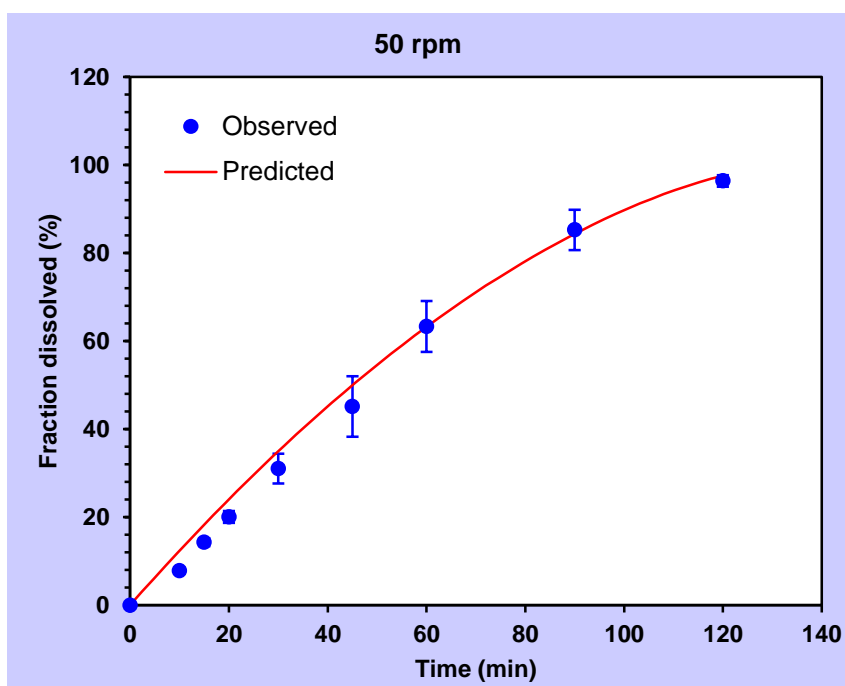




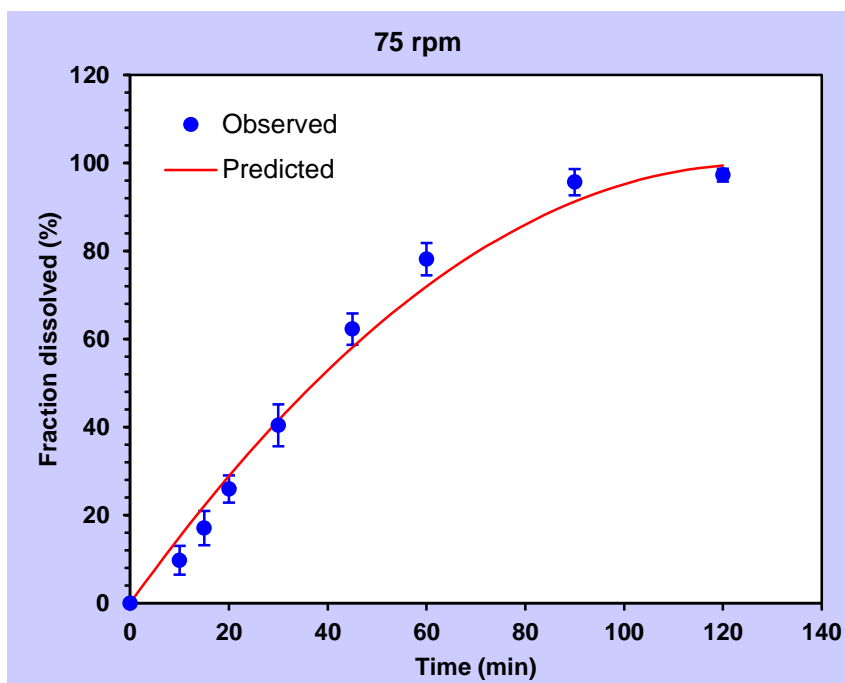
**Slika 19.** Usporedba eksperimentalnih vrijednosti i kinetičkog modela; 50 o/min; model nultog i prvog reda



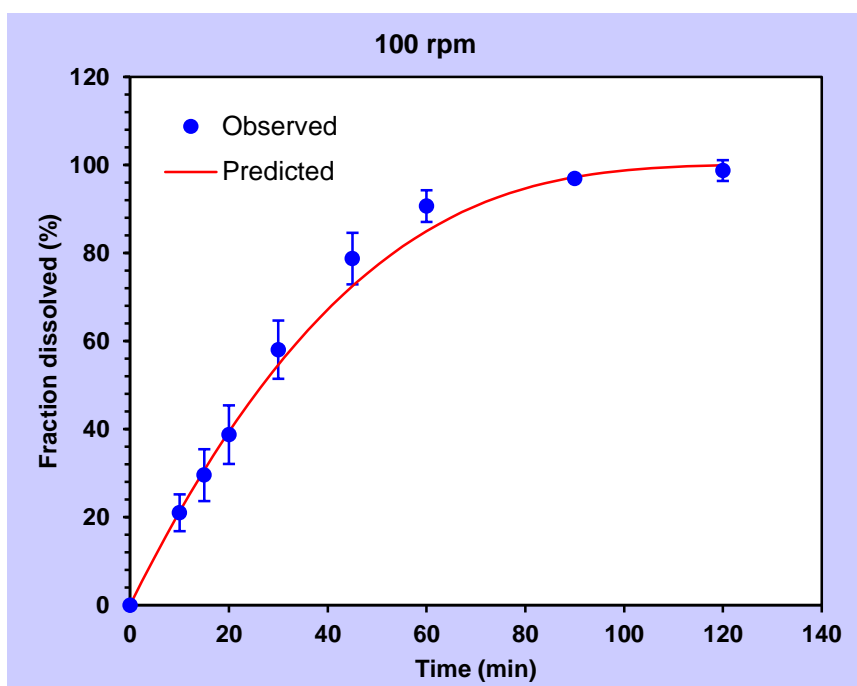
**Slika 20.** Usporedba eksperimentalnih vrijednosti i kinetičkog modela; 25 o/min; Hopfenbergov model



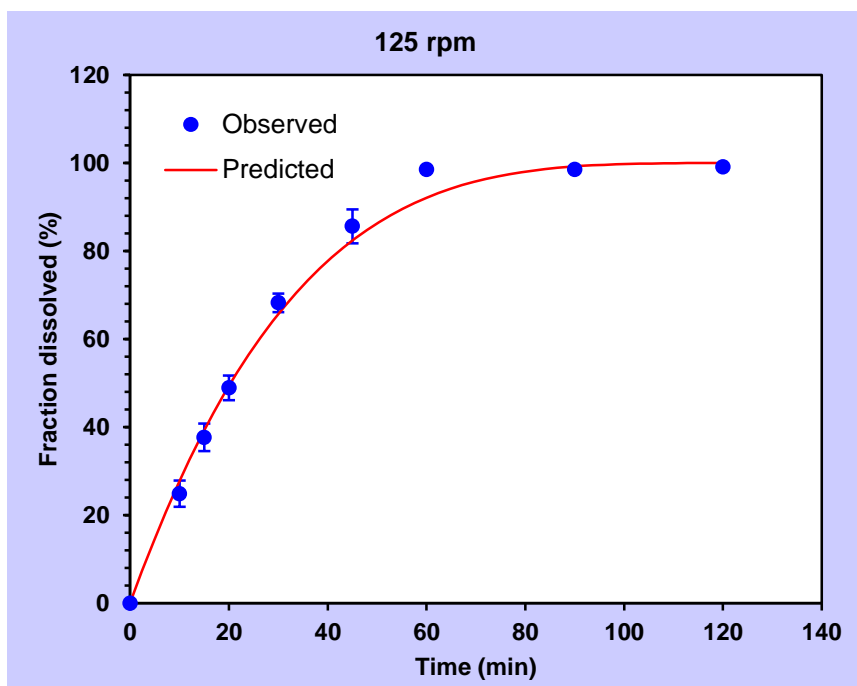
**Slika 21.** Usporedba eksperimentalnih vrijednosti i kinetičkog modela; 50 o/min;  
Hopfenbergov model



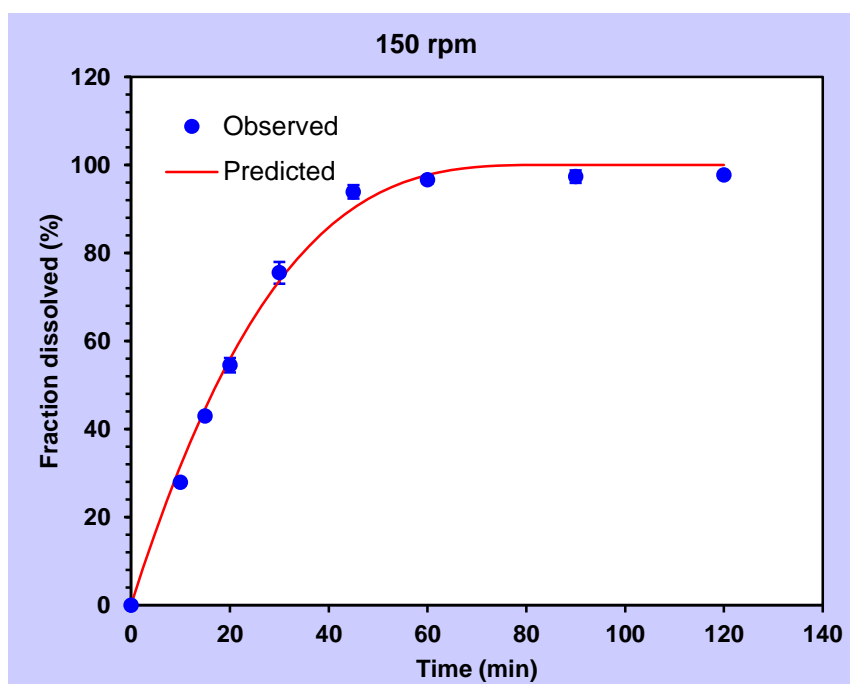
**Slika 22.** Usporedba eksperimentalnih vrijednosti i kinetičkog modela; 75 o/min;  
Hopfenbergov model



Slika 23. Usporedba eksperimentalnih vrijednosti i kinetičkog modela; 100 o/min;  
Hopfenbergov model



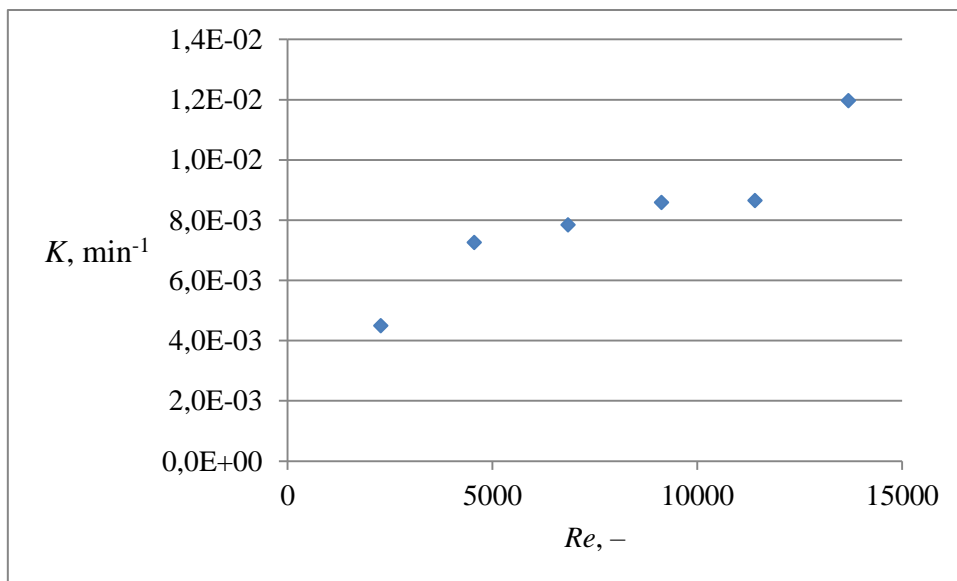
Slika 24. Usporedba eksperimentalnih vrijednosti i kinetičkog modela; 125 o/min;  
Hopfenbergov model



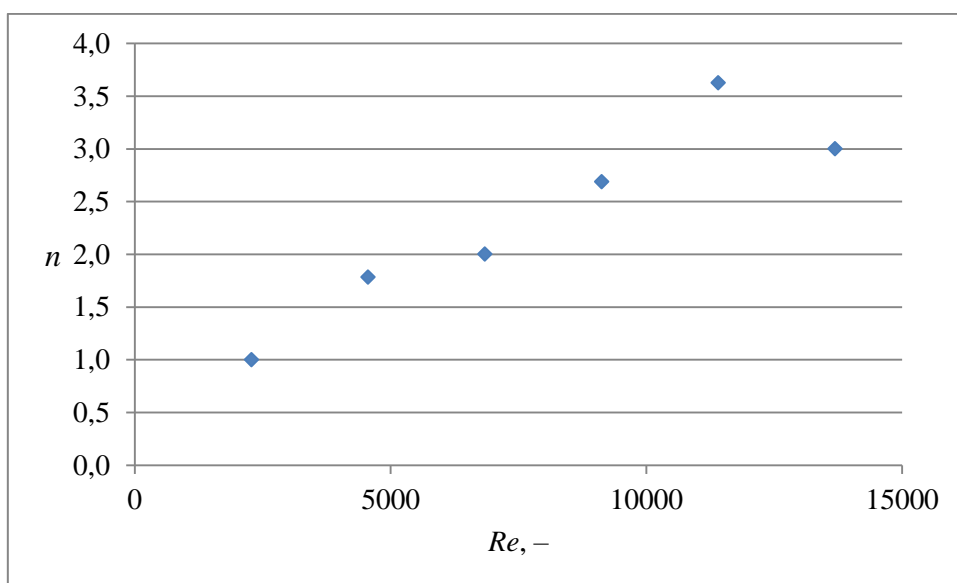
**Slika 25.** Usporedba eksperimentalnih vrijednosti i kinetičkog modela; 150 o/min; Hopfenbergov model

**Tablica 3.** Vrijednost parametara Hopfenbergovog modela i  $R^2$  vrijednosti

| Broj okretaja miješala, o/min | $K, \text{min}^{-1}$ | $n$  | $R^2$ |
|-------------------------------|----------------------|------|-------|
| 25                            | 4,50E-03             | 1,00 | 0,998 |
| 50                            | 7,26E-03             | 1,78 | 0,983 |
| 75                            | 7,85E-03             | 2,00 | 0,982 |
| 100                           | 8,59E-03             | 2,69 | 0,988 |
| 125                           | 8,66E-03             | 3,63 | 0,979 |
| 150                           | 1,20E-02             | 3,00 | 0,993 |



**Slika 26.** Ovisnost konstante brzine otpuštanja iz Hopfenbergovog modela o Reynoldsovoj značajci



**Slika 27.** Ovisnost parametra  $n$  iz Hopfenbergovog modela o Reynoldsovoj značajci

## 5. RASPRAVA

U ovom je radu ispitan utjecaj hidrodinamičkih uvjeta na brzinu otpuštanja dronedaron-hidroklorida iz komercijalnih tableta, Multaq. Istraživanje je provedeno prema propisanoj metodi ispitivanja brzine otpuštanja za tablete dronedarona u uređaju USP 2. Različiti hidrodinamički uvjeti postignuti su mijenjanjem broja okretaja miješala (25, 50, 75, 100, 125 i 150 o/min). Propisana metoda podrazumijeva ispitivanje otpuštanja pri 75 o/min [14].

Na slikama 11 do 16 prikazani su profili otpuštanja dronedaron-hidroklorida koji su evidentirani kao promjena koncentracije dronedarona u vremenu. Ukupno vrijeme ispitivanja otpuštanja bilo je 120 minuta. Pri određenim hidrodinamičkim uvjetima provedena su po tri paralelna eksperimenta, a prikazani rezultati predstavljaju srednje vrijednosti tri mjerenja. Udio otpuštene djelatne tvari izračunat je kao omjer izmjerene koncentracije u nekom vremenu i maksimalne koncentracije dronedarona. Maksimalna moguća koncentracija dobivena je na temelju deklariranog sadržaja dronedarona u komercijalnoj tableti Multaq (400 mg). Na slici 11 vidljivo je da je tijekom 120 minuta otpušteno 55 % od ukupne količine dronedaron-hidroklorida. Profil otpuštanja pokazuje linearnu promjenu udjela djelatne tvari u vremenu. Budući da se radi o malim vrijednostima Reynoldsove značajke, zaključuje se da hidrodinamički uvjeti nisu dostatni za izazivanje brže erozije dozirnog oblika koja bi imala za posljedicu i brže otpuštanje. Povećanjem broja okretaja miješala dolazi do promjene profila otpuštanja od potpuno linearnog (Slika 11) do eksponencijalnog (Slika 16). Udio otpuštene djelatne tvari također raste te se mijenja od 96 % (Slika 12) pri 50 o/min do 99 % (Slike 15 i 16) pri 125 i 150 o/min. Na slici 13 vidljivo je da je već nakon 90 minuta eksperimenta postignuto gotovo potpuno otpuštanje djelatne tvari (96 %). Rezultati su pokazali (Slike 14 – 16) da se povećanjem broja okretaja miješala smanjuje vrijeme potrebno da bi se postiglo potpuno otpuštanje djelatne tvari. Ovakav trend posljedica je intenzivnijeg strujanja medija koji uzrokuje bržu eroziju matrice tablete, ali i ubranu difuziju djelatne tvari s površine tablete. Usporedba rezultata dana je na slici 17. U tablici 2 su prikazane vrijednosti Reynoldsovih značajki izračunate na temelju izraza (15), a ovisno o broju okretaja u pojedinom eksperimentu. Vrijednosti gustoće i viskoznosti medija za ispitivanje otpuštanja aproksimirane su vrijednostima gustoće i viskoznosti vode pri 37 °C. Literaturno se smatra da je pri miješanju postignuto razvijeno turbulentno strujanje za  $Re > 10000$  [10] kada viskoznost nema više nikakvog utjecaja na gibanje fluida. Međutim, kod Newtonovih se

kapljevina i ranije postiže turbulentno strujanje ( $Re > 3000$ ), ali iznad vrijednosti 10000 viskoznost više nema nikakvog utjecaja na gibanje fluida. Za Reynoldsovu značajku između 10 i 10000, a za Newtonove kapljevine između 10 i 3000, može se govoriti o prijelaznom području strujanja. Prema vrijednostima prikazanim u tablici 2, samo se u slučaju prvog eksperimenta, provedenog pri 25 o/min, može govoriti o prijelaznom području. Eksperimenti provedeni pri 50, 75 i 100 o/min spadaju u turbulentno strujanje, dok se pri 125 i 150 o/min ostvaruje razvijeni turbulentni tok.

Dobiveni profili otpuštanja opisani su kinetičkim modelima. Odabir kinetičkog modela temelji se na  $R^2$  vrijednosti te na fizikalnoj slici procesa. U ovom radu ispitano je nekoliko modela koji su pokazali dobro slaganje s eksperimentalnim podacima. Na kraju je odabran Hopfenbergov model:

$$F = 100 \cdot \left[ 1 - (1 - K \cdot t)^n \right] \quad (16)$$

gdje je  $F$  udio otpuštenog dronedaron-hidroklorida (%),  $K$  je konstanta brzine otpuštanja ( $\text{min}^{-1}$ ),  $t$  je vrijeme (min), a  $n$  je parametar Hopfenbergovog modela. Ovaj model koristi se za opis heterogene erozije pločastih, sferičnih i cilindričnih pripravaka [8]. Koeficijent  $n$  ukazuje na oblik pripravka. Prema ovom modelu podrazumijeva se da je brzina erozije matrice kinetički kontrolirajući mehanizam. Također, oblik Hopfenbergovog modela omogućio je opis profila otpuštanja od linearnih do onih eksponencijalnog oblika. Prilikom opisa kinetike otpuštanja uvijek je opravdano primijeniti najjednostavniji matematički model koji pokazuje dobro slaganje. Zbog toga je u eksperimentu provedenom pri 25 o/min primijenjen model nultog reda koji daje linearnu ovisnost između udjela otpuštenog dronedarona i vremena (Slika 18). Ovaj model daje izvrsno slaganje s eksperimentalnim podacima ( $R^2 = 0,998$ ). Međutim, analizom izraza (16) vidljivo je da uz eksponent  $n = 1$  Hopfenbergov model prelazi u model procesa nultog reda pa na isti način opisuje eksperimentalne podatke (Slika 20). Upravo zbog toga je Hopfenbergov model primjenjiv na različite profile otpuštanja. Na slici 19 vidljivo je blago odstupanje modela nultog reda za eksperiment proveden pri 50 o/min ( $R^2 = 0,966$ ) te veće odstupanje modela procesa prvog reda ( $R^2 = 0,887$ ). Korištenje modela nultog i prvog reda u spomenutim uvjetima jednostavnije je od korištenja drugih, kompleksnijih modela. Međutim, Hopfenbergov model pokazuje dobro slaganje s eksperimentalnim podacima ( $R^2 = 0,983$ ) (Slika 21) te omogućuje povezivanje konstante brzine otpuštanja s Reynoldsovom značajkom u cijelom području provedenih eksperimenata.

Na slikama 22 – 25 prikazana je usporedba eksperimentalnih vrijednosti otpuštenog dronedarona s onima dobivenim na temelju Hopfenbergovog modela za eksperimente provedene pri 75, 100, 125 i 150 o/min. Iz tih prikaza vidljivo je iznimno dobro slaganje kinetičkog modela s eksperimentalnim vrijednostima što potvrđuju i  $R^2$  vrijednosti koje se kreću od 0,982 do 0,993. U tablici 3 prikazane su  $R^2$  vrijednosti kao i parametri Hopfenbergovog modela za sve provedene eksperimenta.

U zadnjem koraku istraživanja su parametri Hopfenbergovog modela dovedeni u korelaciju s Reynoldsovom značajkom. Na slikama 26 i 27 dan je prikaz ovih ovisnosti konstante brzine otpuštanja te parametra  $n$  o Reynoldsovoj značajci. Za oba parametra se vidi jasan trend povećanja do Reynoldsove značajke 13690. Konstanta brzine otpuštanja dronedarona ima trend logaritamskog povećanja, a nagli skok može se uočiti tek kod izrazito turbulentnog područja. To je u skladu s profilima otpuštanja koji pokazuju da je u ovim uvjetima već nakon 45 minuta otpušteno više od 90 % djelatne tvari. Parametar  $n$  također pokazuje trend rasta s povećanjem Reynoldsove značajke. Promjena je linearna, a odstupanje je vidljivo tek za  $Re = 13690$ . Iako bi se moglo reći da je razvijeno turbulentno strujanje postignuto za  $Re > 10000$ , što bi značilo da i eksperiment proveden pri 125 o/min spada u ovaj režim, granica ne može biti striktna niti se izračunate vrijednosti mogu smatrati potpuno identične onima u stvarnosti. Iz dobivenih promjena zaključuje se da je pri 150 o/min došlo do promjene hidrodinamičkog režima.

Ovim istraživanjima pokazalo se koliko je važno definirati ne samo hidrodinamičke uvjete već i sve ostale procesne uvjete prilikom razvoja metode ispitivanja otpuštanja za novu djelatnu tvar. Pri ispitivanju postojećih djelatnih tvari uvijek je važno pridržavati se propisane metode ispitivanja.



## 6. ZAKLJUČAK

U radu je ispitan utjecaj hidrodinamičkih uvjeta na brzinu otpuštanja dronedaron-hidroklorida.

Rezultati su pokazali da promjena hidrodinamičkih uvjeta u velikoj mjeri utječe na brzinu otpuštanja djelatne tvari, što se očituje u činjenici da se konstanta brzine otpuštanja djelatne tvari povećava s povećanjem vrijednosti Reynoldsove značajke. Najbrže otpuštanje dobiveno je pri 150 o/min kada je postignuto potpuno turbulentno strujanje. U izrazito turbulentnom području može se zanemariti utjecaj viskoznosti stoga je u tim hidrodinamičkim uvjetima konstanta brzine otpuštanja djelatne tvari izrazito velika.

Kinetika otpuštanja opisana je Hopfenbergovim modelom koji je pokazao dobro slaganje s eksperimentalnim podacima u svim hidrodinamičkim režimima.

Definiranje hidrodinamičkih uvjeta od velike je važnosti prilikom razvoja metode ispitivanja otpuštanja novih djelatnih tvari.

## 7. LITERATURA

- 1) G. Singhvi, M. Singh, Review: In vitro drug release characterization models, *Int. J. Pharm. Stud. Res.* **2-1** (2011) 77-84.
- 2) <http://www.particlesciences.com/news/technical-briefs/2010/in-vitro-dissolution-testing-for-solid-oral-dosage-forms.html> (pristup 29. 8. 2017.)
- 3) V. Grdinić, Farmaceutski oblici: opći pregled i osnove ispitivanja kakvoće, Hrvatska ljekarnička komora, Zagreb, 2012.
- 4) I. Jalšenjak, V. Jalšenjak, Jelena Filipović-Grčić: Farmaceutika, Školska knjiga, Zagreb, 1998.
- 5) [http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0\\_c711.html#usp32nf27s0\\_c711](http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c711.html#usp32nf27s0_c711) (pristup 29. 8. 2017.)
- 6) <http://www.labhut.com/education-centre/about-dissolution-testing/apparatus-2-paddle-test.html> (pristup 31. 8. 2017.)
- 7) <http://www.pharmatips.in/Articles/Pharmaceutics/Tablet/Drug-Dissolution-Apparatus-III-USP-Reciprocating-Cylinder.aspx> (pristup 31. 8. 2017.)
- 8) S. Dash, P. N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharm. – Drug Res.* **67** (2010) 217–223.
- 9) P. Costa, J. M. Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* **13** (2001) 123–133.
- 10) G. Matijašić: Mehaničko procesno inženjerstvo, Nastavni materijali, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2015.
- 11) F. Iram, S. Ali, A. Ahmad, S. A. Khan, A. Husain, A review on dronedarone: Pharmacological, pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, *J. Acute. Dis.* **5** (2016) 102-108.
- 12) M. Vamos, S. H. Hohnloser, Amiodarone and Dronedarone: An Update, *Trends Cardio. Med.* **26** (2016) 597-602.
- 13) European Medicines Agency, ASSESSMENT REPORT FOR Multaq; International Non-proprietary Name: dronedarone, Procedure No. EMEA/H/C/001043, 2009.
- 14) [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp\\_getallData.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_getallData.cfm) (pristup 9. 9. 2017.)

## ŽIVOTOPIS

████████████████████ pohađao OŠ Petra Zrinskog u razdoblju od 2001-2009. godine. Nakon toga upisao sam XVI. gimnaziju u Zagrebu, smjer jezična gimnazija, maturirao s odličnim uspjehom 2013. godine. Trenutno sam student treće godine Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer Kemijsko inženjerstvo. Aktivni sam član nogometne momčadi Fakulteta. Predsjednik sam Sportske udruge Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije te zamjenik predsjednika Studentskog zbora Fakulteta.