

# Otpuštanje lurasidon hidroklorida iz raspadljivih tableta za usta koje sadrže čvrstu disperziju lijeka

---

Kolman, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:149:577437>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

**Dora Kolman**

**OTPUŠTANJE LURASIDON HIDROKLORIDA  
IZ RASPADLJIVIH TABLETA ZA USTA  
KOJE SADRŽE ČVRSTU DISPERZIJU LIJEKA**

**DIPLOMSKI RAD**

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

Članovi ispitnog povjerenstva: Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek  
Prof. dr. sc. Gordana Matijašić  
Prof. dr. sc. Stanislav Kurajica

Zagreb, rujan 2019.

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

*Karakterizacija čvrstih disperzija izvodi se u  
Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala,  
Zavodu za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale i  
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo.*

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

## SAŽETAK

### OTPUŠTANJE LURASIDON-HIDROKLORIDA IZ RASPADLJIVIH TABLETA ZA USTA KOJE SADRŽE ČVRSTU DISPERZIJU LIJEKA

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

Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom i infracrvenom spektroskopijom. Određena je prividna topljivost i sadržaj djelatne tvari u čvrstim disperzijama.

U pripravi raspadljivih tableta promjera 8 mm korištene su pripravljene čvrste disperzije, fizikalne mješavine, a kao pomoćne tvari korišteni su manitol, natrijeva kroskarmeloza te mikrokristalna celuloza. Karakterizacija raspadljivih tableta podrazumijevala je ispitivanje ujednačenosti masa raspadljivih tableta, testiranje njihove raspadljivosti, te određivanje sadržaja djelatne tvari. *In vitro* ispitivanjima određena je topljivost djelatne tvari te su utvrđeni profili njezina otpuštanja iz raspadljivih tableta. Vrijeme raspadljivosti manje od 3 minute primjećuje se samo za tablete koje sadrže čvrstu disperziju SD 75 (sušenje pri 60 °C). Profili otpuštanja u laboratorijskom okruženju i prisutnosti McIlvaineovog pufera (pH = 3,8) ukazuju na brže otpuštanje djelatne tvari iz raspadljivih tableta pripremljenih iz čvrstih disperzija u odnosu na one koje sadrže čisti LRS HCl i fizikalnu mješavinu djelatne tvari i polimera.

Ključne riječi:

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

## **ABSTRACT**

### **RELEASE OF LURASIDONE HYDROCHLORIDE FROM ORALLY DISINTEGRATING TABLETS CONTAINING SOLID DISPERSION OF A DRUG**

Lurasidone hydrochloride is an active pharmaceutical ingredient with low aqueous solubility that makes this drug difficult to use for the treatment of psychotic disorders. For the purpose of drug solubility enhancement, solid dispersions of a drug in a matrix of hydrophilic polymer, poly(vinyl pyrrolidone) were prepared by process technology of spray drying.

Derived solid dispersions were characterized by differential scanning calorimetry and infrared spectroscopy. Apparent drug solubility and drug content in solid dispersions were detected as well.

Orally disintegrating tablets with 8 mm in diameter were prepared using solid dispersions, physical mixtures, and mannitol, sodium croscarmellose and microcrystalline cellulose as excipients. Characterization of orally disintegrating tablets implied testing the mass uniformity, its disintegration and detecting the drug content. Drug solubility and its release profiles were detected as well using *in vitro* dissolution tests. Disintegration time less than 3 minutes was noticed only for the tablets containing solid dispersion SD 75 (drying at 60 °C). *In vitro* release profiles in the presence of McIlvaine buffer (pH = 3.8) indicate faster release of the active substance from disintegrating tablets prepared from solid dispersions in comparison to those containing pure LRS HCl and physical mixture of drug and polymer.

Keywords:

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

*Zahvaljujem mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na prihvaćenom mentorstvu, trudu, strpljenju, konstruktivnim savjetima i raspravama te prenesenom znanju tijekom izrade ovog rada.*

*Također, asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. zahvaljujem na velikoj pomoći i usmjerenjima prilikom provedbe eksperimentalnog dijela.*

*Posebno zahvaljujem svojoj obitelji, dečku i prijateljima na svakodnevnoj podršci, potpori i razumijevanju.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	2
3. OPĆI DIO.....	3
3.1. Lijek.....	3
3.2. Raspadljive tablete za usta.....	6
3.3. Topljivost djelatne tvari.....	9
3.3.1. Značaj topljivosti djelatne tvari .....	10
3.3.2. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari.....	11
3.4. Čvrste disperzije .....	12
3.5. Sušenje raspršivanjem .....	14
4. METODIKA.....	17
4.1. Djelatna tvar .....	17
4.2. Polimerna tvar .....	18
4.3. Pomoćna tvar.....	18
4.4. Provedba ispitivanja .....	19
4.4.1. Priprava otopina.....	23
4.4.2. Sušenje raspršivanjem .....	24
4.4.3. Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem.....	25
4.4.4. Priprava mješavine za tabletiranje.....	26
4.4.5. Tabletiranje.....	26
4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija .....	27
4.5.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija.....	27
4.5.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama .....	28
4.5.3. Testovi topljivosti.....	29
4.5.4. Određivanje sadržaja djelatne tvari .....	30
4.6. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta .....	31
4.6.1. Ujednačenost masa tableta .....	31
4.6.2. Raspadljivost tableta.....	31
4.6.3. Određivanje sadržaja djelatne tvari .....	32
4.6.4. Profil otpuštanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta .....	33
5. REZULTATI I RASPRAVA .....	34
5.1. Postupak sušenja raspršivanjem u pripravi disperzija .....	34
5.2. Karakterizacija čvrstih disperzija .....	35

5.2.1.	Podatci toplinske analize tvari.....	35
5.2.2.	Podatci spektroskopske analize tvari.....	38
5.2.3.	Podatci testova topljivosti.....	41
5.2.4.	Podatci sadržaja djelatne tvari u disperzijama.....	42
5.3.	Karakterizacija raspadljivih tableta .....	42
5.3.1.	Ujednačenost masa tableta .....	42
5.3.2.	Testovi raspadljivosti.....	43
5.3.3.	Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama.....	44
5.3.4.	Profili otpuštanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta .....	46
6.	ZAKLJUČAK .....	49
7.	LITERATURA.....	50
8.	POPIS SIMBOLA I AKRONIMA .....	52



## 1. UVOD

Farmaceutska industrija predstavlja jednu od najrazvijenijih industrija na svijetu. Osnovni joj je cilj osigurati lijekove za očuvanje zdravlja, sprečavanje infekcija i liječenje bolesti, a osnovna djelatnost industrijska proizvodnja farmaceutskih sirovina, gotovih lijekova i drugih sredstava za zaštitu zdravlja. Jedan od glavnih problema s kojim se struka suočava prilikom razvoja lijeka i njegove uspješne distribucije u ljudski organizam je slaba topljivost novosintetiziranih farmaceutskih spojeva. Zbog slabe topljivosti djelatnih tvari lijekovima je smanjena stopa otpuštanja istih u organizam što uzrokuje njihovu manju bioraspoloživost i posljedično lošije djelovanje.

U ovome radu kao djelatna tvar ispitivan je lurasidon-hidroklorid, antipsihotik novije, druge generacije, dostupan kao čvrsti oralni dozirni oblik komercijalnog imena Latuda<sup>®</sup> (*Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd*). Djelatna je tvar II. skupine BSC klasifikacije (*Biopharmaceutical Classification System*) koju karakterizira loša topljivost u vodenom mediju te posljedično slaba apsorpcija u organizmu pacijenata, ali i izvrsna permeabilnost kroz crijevnu membranu. Time, zbog usporenog početka djelovanja, lijek nije pogodan u liječenju hitnih kliničkih situacija poput epizodnih poremećaja shizofrenije, najčešće psihičke bolesti današnjice od koje pati 1 % svjetske populacije, ili pak bipolarnih poremećaja.

Zbog prethodno navedenih činjenica, ovim radom nastoji se istražiti eventualno poboljšanje topljivosti djelatne tvari lurasidon-hidroklorida kroz pripremu čvrstih disperzija s hidrofilnom polimernom matricom poli(vinil-pirolidonom) procesnom tehnologijom sušenja raspršivanjem. Time, očekuje se i povećana apsorpcija djelatne tvari u organizmu te posljedično lijek dopijeva na vrijeme u sistemsku cirkulaciju pacijenata. Naime, čvrste disperzije predstavljaju koristan način dispergiranja djelatnih tvari na molekularnoj razini pomoću hidrofilnog nosača koji predstavlja pomoćnu tvar.

Pripravljene disperzije djelatne i polimerne tvari karakterizirat će se diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama, testovima prividne topljivosti te UV/Vis spektrofotometrijom.

Raspadljivi dozirni oblici lijeka pripremat će se tabletiranjem te karakterizirati testiranjem njihove raspadljivosti i određivanjem sadržaja djelatne tvari. *In vitro* ispitivanjima testirat će se topljivost djelatne tvari te utvrditi profili njezina otpuštanja iz raspadljivih tableta.

## **2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Za djelatnu tvar, kao sastavni dio i nositelj djelovanja lijeka, od izuzetne je važnosti osigurati njenu dobru topljivost te posljedično doprinijeti poboljšanju bioraspoloživosti i apsorpciji lijeka u organizam pacijenata.

### Hipoteza istraživanja

Pripravom čvrstih disperzija postupkom sušenja raspršivanjem moguće je povećati topljivost i brzinu otpuštanja djelatne tvari i potencijalno doprinijeti njenoj apsorpciji u organizmu.

### Cilj istraživanja

Pripraviti raspadljive tablete povećane topljivosti lurasidon-hidroklorida (LRS HCl). U pripravi disperzija koristiti hidrofilnu polimernu tvar i postupak sušenja raspršivanjem.

### 3. OPĆI DIO

#### 3.1. Lijek

Lijek se prema Zakonu o lijekovima (NN 76/13, 90/14, 100/18)<sup>1</sup> definira kao svaka tvar ili kombinacija tvari sa svojstvima liječenja ili sprečavanja 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 može biti ljudskog podrijetla (ljudska krv i proizvodi iz ljudske krvi), životinjskog podrijetla (mikroorganizmi, životinje, izlučevine životinja), biljnog podrijetla (biljke i njihovi dijelovi, biljni ekstrakti) ili kemijskog podrijetla (kemijski elementi, prirodne i sintetske kemijske tvari).

Lijek čine djelatna i pomoćne tvari u većem udjelu. Djelatna tvar (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient, API*) jest nositelj djelovanja gotovog lijeka, odnosno 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. Stoga je od izuzetne važnosti omogućiti njezino adekvatno otapanje jer je ono, kao što je prethodno opisano, od izuzetnog značaja za ispravnu apsorpciju te djelotvornost i bioraspoloživost samoga lijeka. Pomoćna tvar (engl. *excipient*) jest nositelj poboljšanja svojstava lijeka (bioraspoloživost, raspadljivost, stabilnost, tecivost i dr.). Pomoćne tvari pri izradi lijeka daju boju, tvrdoću i okus, no moraju biti terapijski inaktivne, netoksične i kompatibilne s djelatnom tvari. Za razliku od djelatnih tvari, pomoćne tvari zastupljene su u znatno većem omjeru u matrici lijeka. Mogu biti prirodne ili sintetske, a uvelike doprinose kvaliteti tablete i lakšem tabletiranju.<sup>1</sup>

Obzirom na način dostave lijeka u ljudski organizam razlikujemo sljedećih šest skupina:

1. Parenteralni dozirni oblici (engl. *parenteral dosage forms*) - unose se u organizam putem injekcija (intravenoznih, potkožnih, intramuskularnih). Takva primjena lijeka podrazumijeva metode aplikacije mimo gastrointestinalnog trakta.



**Slika 1.** Parenteralni dozirni oblik.

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



**Slika 2.** Dozirni oblik za inhalaciju.

3. Oftalmološki dozirni oblici - primjenjuju se u liječenju očnih bolesti. Podrazumijevaju raznovrsne kapi za oči, kreme i antibiotske masti. Ovakav put apliciranja lijeka nije najpopularniji zbog lošijeg prodiranja i apsorpcije djelatne tvari iz lijeka, što implicira nanošenje većih količina lijeka, a može dovesti do neželjenih nuspojava.



**Slika 3.** Oftalmološki dozirni oblik.

4. Nazalni dozirni oblici (engl. *nasal dosage forms*) - primjenjuju se kroz nos, a nazalni put apsorpcije djelatne tvari pokazao se vrlo dobrim i učinkovitim. Brojne vrste kapi i sprejeva za nos pripadaju u ovu skupinu.



**Slika 4.** Nazalni dozirni oblik.

5. Transdermalni dozirni oblici (engl. *transdermal dosage forms*) - koriste se za djelovanje lijeka preko kože, najčešće radi lokalnog učinka. U tu se svrhu koriste razne kreme, gelovi, masti, ulja i dr. Velika prednost ovakvih dozirnih oblika očituje se u izbjegavanju nuspojava povezanih s nadraživanjem želučane sluznice.



**Slika 5.** Transdermalni dozirni oblik.

6. Čvrsti oralni dozirni oblici (engl. *solid oral dosage forms*) - primjena lijeka započinje u ustima, a djelatna tvar prolazi kroz gastrointestinalni trakt organizma. Predstavljaju najpoželjniji i najpopularniji oralni dozirni oblik zbog vrlo jednostavne i lake primjene.



**Slika 6.** Oralni dozirni oblik.

Tehnologije koje uključuju razvoj i proizvodnju posljednje prethodno navedene skupine, čvrstih oralnih dozirnih oblika, vrlo su uhodane i razumijevane od strane znanstvenika, vrijeme razvitka je relativno kratko, a vrijeme procesa proizvodnje još kraće. Resursi farmaceutske industrije doživjeli su ogroman porast za razvitak sustava kojim će se učinkovitije usmjeravati djelatne tvari do željenih terapijskih mjesta. Čvrsti oralni dozirni oblici lijekova su najčešće korišteni oblici doziranja još od 19. stoljeća, a danas su vodeći s aspekta proizvodnje i konzumacije te njihova primjena predstavlja „zlatni standard“ za primjenu lijeka unatoč novim pravcima u razvoju kompleksnih terapijskih sredstava. Kao što je prethodno spomenuto, koriste se za enteralnu primjenu lijeka, odnosno putem gastrointestinalnog trakta. Kao njihove najznačajnije prednosti valja istaknuti točnost doziranja, pogodan i lak način aplikacije te sigurnost krajnjih korisnika - pacijenata.<sup>2,3</sup>

Razlikujemo monojedinične (engl. *single-unit dosage forms*) i višejedinične dozirne oblike (engl. *multiparticulate dosage forms*). Primjer monojediničnih dozirnih oblika su

tablete (obložene ili neobložene s trenutnim, produljenim ili odgođenim otpuštanjem djelatne tvari) te kapsule. Višejedinični dozirni oblici, za razliku od monojediničnih, sastoje se od mnogo malih diskretnih jedinica za isporuku lijeka, a neki od primjera su minitablete, granule, mikrotablete, pelete.

Čvrsti farmaceutski oblici su i dalje najpopularniji oblici za primjenu lijeka, a valja spomenuti i one koji ne prolaze kroz gastrointestinalni trakt, a primjenjuju se kroz usta. Prema tome, razlikujemo lijekove koji se primjenjuju bukalno, odnosno između sluznice usne šupljine i desni gdje se otapaju i apsorbiraju, te one koji se primjenjuju sublingvalno, stavljanjem ispod jezika gdje se resorbiraju.<sup>3</sup>

### **3.2. Raspadljive tablete za usta**

Raspadljive tablete za usta (engl. *Orally Disintegrating Tablets, ODT's*) definiraju se kao čvrsti dozirni oblik lijeka koji se brzo otapa ili raspada u usnoj šupljini bez gutanja i potrebe za primjenom vode.<sup>4</sup> Prema farmakopeji raspadljive tablete za usta su neobložene tablete koje se raspadnu u usnoj šupljini prije nego li se progutaju, odnosno tablete za koje je predviđeno da se otope unutar 3 minute.<sup>5</sup> Američka Agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration, FDA*) raspadljive tablete definira kao čvrsti dozirni oblik sa djelatnom tvari koji se raspada nekoliko trenutaka nakon stavljanja na jezik.<sup>6</sup> Prekursor raspadljivih tableta za usta bile su tablete dizajnirane za otapanje na sluznici obraza. Ovaj oblik doziranja bio je namijenjen za lijekove niske bioraspoloživosti kroz probavni trakt, neprikladne za parenteralno davanje. Prvi lijek u obliku raspadljivih tableta za usta, odobren od prethodno spomenute FDA, bio je Zydys, u prosincu 1996. godine.<sup>7</sup>

Raspadljive tablete za usta su bolje rješenje od uobičajenih čvrstih dozirnih oblika kao što su kapsule i tablete jer ne stvaraju probleme kod ljudi starije životne dobi, pacijenata vezanih za krevet, žrtava moždanih i srčanih udara, pacijenata koji boluju od poremećaja disfagije (otežano gutanje), fagofobije, pnigofobije te kod psihičkih bolesnika (shizofrenija, bipolarni poremećaj). Razlozi prihvatanja ovog dozirnog oblika kod pacijenata uključuju dobar osjećaj u ustima, praktičnost (lako gutanje i lako rukovanje bez potrebe za vodom) te učinkovito prikrivanje okusa. Stoga, njihove su glavne prednosti povećana bioraspoloživost i brža apsorpcija lijeka, dobra kemijska stabilnost, učinkovito prikrivanje okusa, nema potrebe za primjenom vode te pogodnost za djecu i starije, kao i za psihički oboljele pacijente te one koji imaju problema s gutanjem.<sup>8</sup>

Postoji optimalna brzina raspada ovakve tablete; ukoliko je raspad prebrz dolazi do isušivanja usta, što može uzrokovati neugodan osjećaj kod pacijenta ili pak osjećaj gušenja. Formulacija tableta mora biti takva se izbjegne bilo kakva potreba za primjenom vode. Najbolji osjećaj pacijentima daju tablete kod kojih raspad počinje brzo i idealno traje 30 sekundi do maksimalno 45 sekundi. Nakon raspada optimalna tekstura i okus daju pacijentu osjećaj da se tableta pretvorila u sladak sirup bez pjeskovitog osjećaja u ustima.<sup>9</sup>

Idealna raspadljiva tableta za usta trebala bi zadovoljiti sljedeće kriterije:

- ne zahtijeva vodu za oralnu primjenu ali se raspada i otapa u usnoj šupljini u roku 3 minute,
- dovoljno je čvrsta da izdrži krutost proizvodnog procesa i rukovanje nakon proizvodnje,
- ugodnog je okusa u ustima,
- otporna je na okolišne uvjete (vlažnost, temperatura),
- prilagodljiva je i pogodna postojećim strojevima za preradu i pakiranje.<sup>7</sup>

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

1. Brz ulaz vode u matricu tableta kako bi došlo do brzog raspadanja i trenutnog otapanja tableta,
2. Sjedinjavanje i sinergiju odgovarajućeg sredstva za raspadanje i visoko vodotopivih pomoćnih tvari u formulaciji tablete,
3. Mehanizme kojima se tableta razgrađuje u manje čestice, a potom rezultira otopinom ili suspenzijom lijeka, primjerice kemijska reakcija, kapilarnost, znatno bubrenje.<sup>10</sup>

Najveći nedostatak raspadljivih tableta za usta jest mala mehanička čvrstoća, higroskopnost te potreba za posebnim pakiranjem kako bi zadržale stabilnost. Jedan od problema kod raspadljivih tableta za usta jest i doza djelatne tvari. Velike doze djelatne tvari je teško formulirati u ovaj oblik, kao npr. ciprofloksacin, antibiotik čija tableta sadrži 500 mg djelatne tvari. Kod raspadljivih tableta za usta maksimalna doza djelatne tvari je 400 mg za netopljive tvari i 60 mg za topljive. Nadalje, problem ovakvih formulacija je i mehanička čvrstoća gotovog farmaceutskog oblika. Budući je glavni uvjet brzo raspadanje, struktura tablete se radi što poroznija i tako smanjuje njenu mehaničku čvrstoću, što posljedično zahtjeva posebna pakiranja i povećava cijenu proizvodnje. Djelatne tvari koje bi se formulirale u ovaj oblik moraju biti stabilne u vodi i slini, ne smiju ionizirati pri pH oralne šupljine i moraju moći prodrijeti kroz tkivo radi uspješne apsorpcije. Također mnogo djelatnih tvari ima gorak okus, a ovdje je okus jedna od važnijih značajki osiguravanja suradljivosti

pacijenata. Problem okusa se rješava različitim tehnikama maskiranja okusa. Još jedan od problema je i stabilnost farmaceutskog oblika pri različitim uvjetima jer mnoge pomoćne tvari koje se koriste su higroskopne da bi se ubrzalo samo otapanje formulacije, ali i to se rješava posebnom ambalažom razvijenom za ovaj farmaceutski oblik.<sup>11,12</sup>

Formulacija raspadljivih tableta za usta jedan je od načina poboljšanja bioraspoloživosti slabo topljivih lijekova.<sup>11</sup> Uz djelatnu tvar, važan je odabir pomoćnih tvari koje će omogućiti brzo raspadanje, odnosno otapanje tablete. Idealne pomoćne tvari sadrže sljedeća svojstva: raspad i otapanje u ustima unutar 3 minute (bez ostavljanja ostataka), prikrivanje neugodnog okusa lijeka, ne ostavljaju talog nakon primjene ili je on zanemariv, omogućavaju dovoljnu čvrstoću lijeka (nepromjenjivost obzirom na vlagu i temperaturu). Najčešće prisutne pomoćne tvari u raspadljivim tabletama za usta su sredstvo za raspadanje (engl. *disintegrant*), lubrikant (engl. *lubricant*), zaslađivač (engl. *sweetener*) i sredstvo za okus (engl. *flavoring agent*).

Da bi se proizvele raspadljive tablete za usta koriste se konvencionalne i patentirane tehnologije proizvodnje tableta; međutim, prilagođavaju se njihovi proizvodni procesi da bi se dobila željena svojstva gotovog farmaceutskog oblika. Neki od konvencionalnih načina pripreme raspadljivih tableta za usta su izravna kompresija, granuliranje s taljenjem, kalupljenje, lijevanje, sušenje raspršivanjem, metoda isparavanja otapala te liofilizacija (sušenje smrzavanjem). Što se tiče patentiranih tehnologija proizvodnje, prvi nositelj patenata vezanih za raspadljive lijekove je tvrtka Lek. 1991. godine patentirali su raspadljive tablete za usta dihidroergotoksina i cimetidina za koje je pokazano da se, nakon što dođu u doticaj sa slinom, raspadaju u roku od jedne minute.<sup>13</sup>

Za industrijski proizvedene farmaceutske dozirne oblike neophodni su testovi ispitivanja njihove kakvoće i učinkovitosti kako bi se utvrdila kvaliteta konačnog proizvoda. Standardni parametri kakvoće tableta jesu promjer i debljina, masa i čvrstoća (tvrdoća). Ispitivanje tih parametara je propisano farmakopejom, međutim, kod raspadljivih tableta za usta postoji još parametara koji se moraju ispitati, poput vremena kvašenja, raspadljivosti, topljivosti. Premda je poželjno opće ispitivanje učinkovitosti raspadljivih tableta za usta, složenost mehanizama kontrole otpuštanja i kratkog vremenskog okvira oslobađanja djelatne tvari čine takve testove zahtjevnima za izvedbu. Za konvencionalne čvrste oralne dozirne oblike raspadljivost se često smatra preduvjetom za naknadno otapanje. Stoga je testiranje raspadljivosti obično nedovoljno za procjenu konačne učinkovitosti proizvoda. S obzirom na vrlo brzo raspadanje tableta raspadljivih za usta potrebna su dodatna ispitivanja koja se oslanjaju na testove topljivosti. Metode za testove topljivosti raspadljivih tableta za usta slične



su onima za konvencionalne tablete, a sami uvjeti za pojedine djelatne tvari propisani su farmakopejom. Pritom, potrebno je uzeti u obzir fizikalna svojstva tableta kako ne bi došlo do nastajanja fragmenata tableta i neučinkovitog miješanja. Također, maskiranje okusa lijeka raznim premazima koji se mogu otopiti, nabubriti ili postati propustljiv tijekom otapanja u određenom mediju, ima velik utjecaj na samo otapanje tablete.<sup>14-17</sup>

Danas postoji nekolicina komercijalnih raspadljivih tableta za usta (Tablica 1).

**Tablica 1.** Primjeri komercijalno dostupnih tableta raspadljivih u ustima.<sup>8</sup>

IME PROIZVODA	DJELATNA TVAR	PROIZVOĐAČ	INDIKACIJA
Claritine Reditabs <sup>®</sup>	loratadin	Schering plough Corp.	alergije
Feldene Melt <sup>®</sup>	piroksikam	Pfizer	protuupalni lijek
Pepcid ODT <sup>®</sup>	famotidine	Famotidine Merck	antiulkusni lijek
Febrectol <sup>®</sup>	paracetamol	Prographarm Chareauneuf	analgetik, antipiretik
Nurofen Flsh Tab <sup>®</sup>	ibuprofen	Ethylpharm	protuupalni lijek
Allegra ODT <sup>®</sup>	feksofenadin	Sanofi Aventis	alergije
Aricept ODT <sup>®</sup>	donepezil	Eisai Co.	inhibitor acetilkolinesteraze - demencija

### 3.3. Topljivost djelatne tvari

Topljivost je definirana kao fenomen otapanja tvari otopljene u otapalu kako bi se dobio homogeni sustav, i jedan je od vrlo važnih parametara za postizanje željenog otpuštanja lijeka, odnosno djelatne tvari iz oralnog dozirnog oblika u sistemsku cirkulaciju pacijenta za željeni i/ili predviđeni farmakološki odgovor. Slaba topljivost lijekova u vodi je glavni problem ali i izazov prilikom razvoja formulacije novih kemijskih entiteta, kao i za generički razvoj. Navedeni problem znanstvenici intenzivno pokušavaju riješiti jer ima direktan utjecaj na biološku raspoloživost lijeka, a često i prisiljava formulatore lijekova da odaberu injekcije umjesto oralnih dozirnih oblika. Biološka raspoloživost ili bioraspoloživost lijeka predstavlja pojam koji se odnosi na brzinu i stupanj kojim djelatna tvar lijeka ulazi u sistemsku cirkulaciju pacijenta, odakle pristupa mjestu djelovanja i apsorbira se. Više od 40 % novih djelatnih tvari karakterizira loša biološka raspoloživost što pomiče granice učinka lijeka implicirajući davanje mnogo veće doze lijeka od strogo zahtijevane s aspekta farmakokinetike. Bilo koji lijek koji se apsorbira mora biti prisutan u obliku otopine na mjestu apsorpcije u organizmu pacijenata. Oralna primjena lijeka gutanjem je najpogodnija i najčešće korištena metoda uzimanja lijekova zbog izuzetne lakoće davanja. Međutim, glavni izazov s

dizajnom oralnih dozirnih oblika leži u njihovoj slaboj bioraspoloživosti. Ona ovisi o nekoliko čimbenika kao što su topljivost u vodi, propusnost lijeka, brzina otapanja, prolaznost kroz metabolizam itd. Najčešći uzroci loše bioraspoloživosti lijekova se pripisuju njegovoj slaboj topljivosti i propusnosti.

Kako bi se poboljšala topljivost slabo topljivih lijekova koriste se različite tehnike koje uključuju fizikalne i kemijske modifikacije lijeka, ali i druge metode. Izbor metode ovisit će o svojstvu lijeka, njegovom mjestu apsorpcije i potrebnim karakteristikama oblika doziranja. Pravilan odabir metode je ključ za ostvarenje ciljeva dobre formulacije lijeka - bolja oralna bioraspoloživost, smanjenje učestalosti doziranja, niska cijena proizvodnje.<sup>18</sup>

### 3.3.1. Značaj topljivosti djelatne tvari

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 i sl.), itd. No unatoč kompleksnosti ovog problema, faktori koji imaju najveći utjecaj na apsorpciju lijeka su topljivost u vodenom mediju i propusnost.<sup>19</sup> Za bolju bioraspoloživost, lijekovi moraju biti dobro topljivi u vodenom mediju te imati dobru propusnost za dobru difuziju membrane s ciljem ulaska u krvotok.

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

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

BCS SKUPINA	TOPLJIVOST	PERMEABILNOST
<b>I</b>	visoka	visoka
<b>II</b>	niska	visoka
<b>III</b>	visoka	niska
<b>IV</b>	niska	niska

Ukoliko je djelatna tvar klase I, visoke topljivosti i permeabilnosti, razumno je očekivati da neće doći do problema bioraspoloživosti lijeka, dok će s djelatnom tvari klase IV, niske topljivosti i permeabilnosti, zasigurno doći do takvog problema. Obzirom na poznate karakteristike topljivosti i permeabilnosti (utemeljene prema BCS klasifikaciji), znanstvenici imaju mogućnost odabira najpogodnije tehnologije za najjednostavniju dostavu djelatne tvari u organizam.<sup>20,21</sup>

Djelatna tvar korištena u sklopu ovog istraživanja, lurasidon-hidroklorid, spada u klasu II prema BCS klasifikaciji lijekova. Preciznije rečeno, lurasidon-hidroklorid karakterizira niska topljivost (topljivost u vodi = 0,0532 mg ml<sup>-1</sup>) i visoka permeabilnost (log $P$  = 4,89).<sup>22</sup> Kao posljedica toga očituje se niska bioraspoloživost lijeka (9-19 %)<sup>23</sup> i upravo se zato nastoji povećati njegova topljivost u vodenom mediju. Jedna od mogućnosti povećanja njegove topljivosti jest priprava čvrste disperzije s polimernom matricom koja predstavlja način dispergiranja lijekova na molekularnoj razini pomoću hidrofilnog nosača. U ovom istraživanju kao hidrofilni nosač korišten je poli(vinil-pirolidon). Pripravom takve čvrste disperzije nastoji se postići bolja interakcija hidrofilnog polimera s djelatnom tvari te time povećati topljivost i posljedično bioraspoloživost lijeka.

### 3.3.2. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari

Poboljšanje bioraspoloživosti lijeka danas se pokušava postići kroz poboljšanje topljivosti ili permeabilnosti lijeka, ovisno o tome kojoj kategoriji BCS klasifikacije pripada. Neki od načina poboljšanja su priprava nanoemulzija, žučne soli, derivati kitozana, liofilizacija itd. Budući da je većina novih molekula lijekova klase II BSC klasifikacije, dobre permeabilnosti i loše topljivosti, nastoji se povećati topljivost upravo takvih djelatnih tvari. Kroz desetljeća su razvijeni mnogi načini povećanja topljivosti, a najznačajniji su kompleksiranje s ciklodekstrinima, smanjivanje veličine čestica, formiranje lipidnih disperzija i priprava mješavina djelatne tvari s polimerom u čvrstom stanju, odnosno priprava amorfnih čvrstih disperzija.<sup>24</sup>

U svrhu poboljšanja topljivosti lijeka koriste se tehnike koje se mogu svrstati u 3 kategorije. Prvu kategoriju čine fizikalne modifikacije, drugu kemijske modifikacije i treću razne ostale tehnike modifikacije lijeka. U fizikalne promjene podrazumijevamo redukciju veličine čestica (mikronizacija, nanosuspencije), modifikaciju kristalnih oblika (polimorfi, amorfni oblik, kokristalizacija), čvrstu disperziju lijeka u nosačima (eutektičke smjese, čvrste disperzije, čvrste otopine), kriogene formulacije. U kemijske modifikacije ubrajamo promjenu

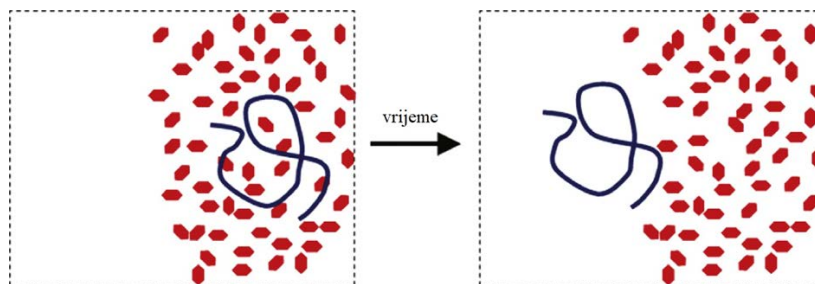
pH vrijednosti, upotrebu pufera, kompleksiranje derivatizaciju i stvaranje soli. Ostale tehnike čine procesi superkritičnog fluida, primjena površinski aktivnih tvari, primjena sredstava za otapanje i brojnih drugih novih pomoćnih tvari, hidrotopija.

Obzirom da je djelatna tvar, lurasidon-hidroklorid, korištena u ovom istraživanju loše topljivosti ali dobre permeabilnosti, topljivost se nastojala povećati kemijskom modifikacijom - pripravom amorfnе čvrste disperzije s ciljem povećanja bioraspoloživosti.<sup>25</sup>

### **3.4. Čvrste disperzije**

Priprava čvrstih disperzija kao jednog od načina postizanja veće brzine otpuštanja djelatne tvari i poboljšanja bioraspoloživosti lijeka, postala je popularna strategija posljednjih nekoliko godina radi mogućnosti primjene na širok spektar djelatnih tvari i dozirnih oblika. Čvrste disperzije definiraju se kao čvrste smjese fino raspršene jedne ili više djelatnih tvari u matrici inertnog i hidrofilnog nosača. Polimerni nosač može biti kristalan ili amorfan, a unutar njega tvar može biti raspršena na molekulskoj razini, može postojati u amorfnim nakupinama (klasterima) ili u kristalima.<sup>26</sup>

Kada čvrsta disperzija stupi u kontakt s vodenim medijem dolazi do otapanja inertnog nosača i otpuštanja djelatne tvari (Slika 7) čime se povećava površina i postiže veća brzina otapanja, uz posljedični porast bioraspoloživosti slabo topljivog lijeka. Ovisno o molekulskoj raspodjeli komponenata unutar čvrste disperzije, moguće je razlikovati nekoliko tipova tih disperzija, 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 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.<sup>27</sup>



**Slika 7.** Prikaz separacije polimerne matrice od djelatne tvari.

Brojne su prednosti čvrstih disperzija, no kao glavne nameću se:

1. Priprava čvrstih disperzija rezultira česticama manjih veličina čime se povećava površina djelovanja i brzina otpuštanja djelatne tvari. Konačni rezultat je bolja bioraspoloživost,
2. Poboljšanje sposobnosti vlaženja, 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 polimorfni oblikom, a tako pripremljene djelatne tvari u amorfnom stanju povećavaju topljivost čestica.

Glavni nedostatak čvrstih disperzija jest njihova nestabilnost - mogućnost promjena u kristalnosti s vremenom. No, na ovaj se nedostatak može utjecati pravilnim odabirom polimera, odnosno inertnog nosača.<sup>28</sup>

U ovom istraživanju, za poboljšanje biološke raspoloživosti lijeka korištena je priprava čvrste disperzije. Miješanjem djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida, s hidrofilnim polimerom, poli(vinil-pirolidonom), očekuje se bolja interakcija tih dviju tvari i posljedično povećanje topljivosti djelatne tvari što bi u konačnici trebalo rezultirati poboljšanjem bioraspoloživosti lijeka.

Čvrste disperzije mogu se pripremiti metodom taljenja i metodom uklanjanja, odnosno isparavanja otapala (prikazano Tablicom 3). Metode taljenja podrazumijevaju taljenje djelatne tvari unutar nosača nakon čega nastupa hlađenje i prevođenje sustava u praškasti oblik. Metode uklanjanja otapala podrazumijevaju otapanje djelatne tvari i nosača u hlapivom otapalu koje isparava pri čemu nastaju čvrste disperzije. Faznim prijelazima taljenja i otapanja dobiva se disperzni sustav u kojem je mješljivost, odnosno dispergirano djelatne tvari u polimernoj matrici ostvarena na molekularnoj razini (*molecular-level mixing*) uz međumolekulske interakcije (*drug-polymer interactions*) poput vodikovih veza koje u konačnici doprinose povećanju topljivosti. Napretkom znanosti i tehnologije razvijene su i

novije tehnike pripreme čvrstih disperzija ali se većina njih još uvijek može svrstati u prethodno navedene postupke pripreme.<sup>29</sup>

**Tablica 3.** Procesi priprave čvrstih disperzija.

<b>METODA PRIPREME</b>	<b>PROCES</b>
<b>Metode taljenja</b>	kalupljenje kompresijom ekstruzija s taljenjem granuliranje taljenjem
<b>Metode uklanjanja otapala</b>	liofilizacija ekstruzija/sferonizacija s otopinom <i>sušenje raspršivanjem</i> parno granuliranje

U ovome istraživanju koristi će se procesna tehnologija sušenja raspršivanjem.

### **3.5. Sušenje raspršivanjem**

Sušenje raspršivanjem jedinstven je postupak za proizvodnju suhih čvrstih čestica iz tekućine, emulzije, suspenzije ili paste s niskom viskoznošću. Do transformacije kapljevite pojne smjese u čvrste čestice dolazi raspršivanjem iste u struji vrućeg plinovitog medija za sušenje (uobičajeno zrak). Odlikuju ga karakteristike kao što su brzo isparavanje vode, neprekidan rad, različite konfiguracije samog uređaja, višestruki radni kapacitet i visoka brzina proizvodnje. Prvi detaljan opis tehnike sušenja, danas poznate pod nazivom sušenje raspršivanjem, opisuje sušenje kao proces istodobnog raspršivanja i isušivanja tekućine i čvrstih tvari, te njegova primjena u svrhu iscrpljivanja vlage iz istih kako bi se spriječile destruktivne kemijske promjene. Sušenje raspršivanjem je 140 godina mlada i cvjetajuća tehnika sušenja s porijeklom iz Sjedinjenih Američkih Država gdje je registriran prvi patentirani dizajn. Tijekom svih ovih godina proces bilježi snažan rast upijajući mnogobrojne inovacije u smislu operativnosti, dizajna i široko raznolikih aplikacija. Proces je prvotno bio korišten u prehrambenoj industriji (proizvodnja mlijeka u prahu), a naknadno se prilagodio brojnim modifikacijama sve do danas kada je evoluirao kao tehnika sušenja u gotovo svim industrijama za različite namjene, a najčešće u farmaceutskoj, biotehnološkoj i prehrambenoj industriji radi dehidriranja proizvoda s ciljem očuvanja, jednostavnosti rukovanja, transporta i skladištenja, inkapsuliranja bioaktivnih spojeva unutar zaštitne matrice te induciranja fazne transformacije krutina kako bi se dobili osušeni prašci različitih svojstava.

Također, u farmaceutskoj industriji i dostavi lijeka ima velik značaj za poboljšanje kompresivnosti lijeka, povećanje topljivosti i bioraspoloživosti. Sušenje raspršivanjem izdvaja se od ostalih procesa jer kao sirovinu može koristiti tvari različite prirode, posjeduje

moгуćnost proizvodnje tecivih prařaka specifićne velićine ćestica, visoke je produktivnosti i svestrane primjene.<sup>30</sup>

Ulaznu struju materijala tokom procesa suřenja rasprřivanjem ćine dvije osnovne komponente: vrući plin - atmosferski zrak kao sredstvo za rasprřivanje i medij za suřenje te promatrana otopina djelatne tvari i polimerne matrice. Dok izlaznu struju ćini ćvrsti disperzni sustav i atmosferski zrak koji se nakon procesa proćiřćava kroz sustav filtera i vraća u atmosferu.

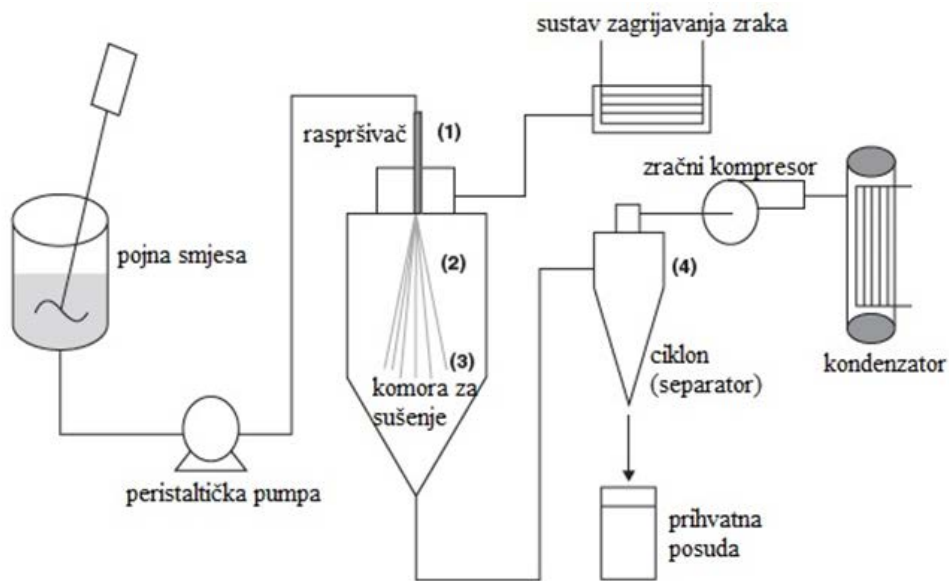
Uređaj za suřenje rasprřivanjem radi konvekcijski, odnosno kretnjama uzrokovanim unutar fluida tendencijom toplijeg i manje gustog materijala da se uzdigne i hladnijeg, guřćeg materijala da potone pod utjecajem gravitacije, řto posljedićno rezultira prijenosom topline. Pojna smjesa u sustav ulazi putem peristaltićke pumpe, potom dolazi do njenog rasprřivanja i nastanka kolektiva kapljica koji ulazi u komoru za suřenje gdje nastupa suřenje, odnosno smanjenje sadržaja vlage i uklanjanje otapala u struji zagrijanog zraka. Na izlazu iz sustava dolazi do razdvajanja ćvrstih ćestica pomoću ciklona u sabirnoj posudi. Princip rada jest uklanjanje vlage primjenom topline na ispitivani materijal i kontroliranje vlažnosti medija za suřenje. Mehanizam se može bolje razumjeti kada se postupak suřenja rasprřivanjem podijeli na 4 glavna koraka koji uvelike utjeću na kvalitetu krajnjeg produkta, stoga je od iznimne važnosti dobro poznavanje svakog pojedinog koraka.

Otopina djelatne tvari i polimernog nosaća (matrice) koja ulazi u suřilicu rasprřivaća prolazi kroz niz transformacija prije nego řto pređe u formu ćvrstih ćestica. Promjene su posljedica utjecaja svakog od ćetiri koraka suřenja rasprřivanjem (Slika 8):

1. Rasprřivanje pojne smjese u kolektiv kapljica (atomizacija pojne smjese) - glavna procesa i prva transformacija tijekom koje se laminarni mlaz ulazne otopine, pod utjecajem gravitacije i smanjenja povrřinske napetosti, na kritićevoj vrijednosti visine raspada u velik broj kapljica i pokreće ostatak procesa suřenja uz popratno smanjenje unutarnjih otpora na prijenos vlage s kapljice na okolni medij. Utjeće na oblik, strukturu, brzinu i raspodjelu velićina kapljica ali i krajnjih ćestica prařka,
2. Kontakt rasprřenog kolektiva kapljica sa strujom zagrijanog plina, zraka – ova i naknadne faze procesa dovode do stvaranja ćvrstih ćestica. Kapljice nastale u prethodnom koraku dolaze u kontakt s vrućim plinom (atmosferski zrak) konstantnog protoka (istostrujno ili protustrujno) ćime je omogućeno brzo isparavanje vlage s povrřine svih kapljica na ujednaćen naćin,
3. Isparavanje vlage, suřenje – predstavlja kritićean korak u procesu stvaranja ćvrstih ćestica jer je direktno povezan s morfologijom konaćnog proizvoda. Isparavanje vlage

može se podijeliti u dvije faze: faza stalne i faza rastuće stope isparavanja, ovisno o kinetici sušenja. Prilikom prvog kontakta kapljice i vrućeg plina dolazi do brzog i naglog isparavanja vlage, nakon čega slijedi konstantna brzina isparavanja,

4. Separacija čvrstih čestica – koriste se dva sustava, jedan za primarno i drugi za sekundarno razdvajanje čestica od medija za sušenje. Tijekom primarnog odvajanja suhi prašak se skuplja na dnu sušilice, nakon čega slijedi uklanjanje pomoću pužnog transportera ili pneumatskog sustava sa ciklonskim separatorom i sabirnom posudom u vrijeme sekundarnog razdvajanja.



**Slika 8.** Shematski prikaz sušenja raspršivanjem.

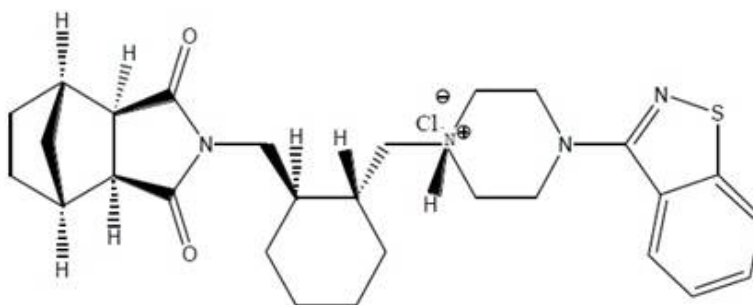
Tehnologija sušenja raspršivanjem uvelike ovisi o svojstvima ulaznog materijala, dizajnu opreme i parametrima odabranim za svaki pojedini korak procesa. Optimizacija parametara kao što su ulazna temperatura i protok medija za sušenje, promjer mlaznice, protok pojne smjese itd. obično se postiže metodom pokušaja i pogrešaka uz praćenje osnovnih propisanih smjernica za proces sušenja raspršivanjem. Posljedično, o navedenim čimbenicima ovisit će i kvaliteta konačnog produkta u smislu njegove vlažnosti i morfologije. Čvrsti disperzni sustav dobiven u ovom eksperimentalnom radu sastojat će se od djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida, bolje ili lošije dispergirane u čvrstom disperznom sredstvu, polimernoj matrici poli(vinil-pirolidona).<sup>31</sup>



## 4. METODIKA

### 4.1. Djelatna tvar

Djelatna tvar, kao nositelj farmakoloških svojstava, najvažniji je sastojak lijeka. Lurasidon-hidroklorid, djelatna tvar korištena u ovom istraživanju, spada u skupinu atipičnih antipsihotičkih lijekova te se primjenjuje u liječenju psihičkih bolesti kao što su shizofrenija i bipolarni poremećaj. Antipsihotik je novije, druge generacije dostupan kao čvrsti oralni dozirni oblik komercijalnog imena Latuda<sup>®</sup> (*Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd*) i molekulske formule  $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$ . Strukturna formula djelatne tvari prikazuje se slikom 9.



Slika 9. Strukturni prikaz lurasidon-hidroklorida.

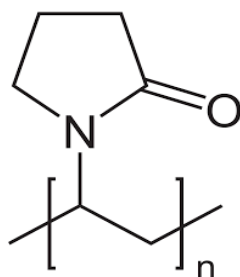
Karakteristike lurasidon-hidroklorida dane su u Tablici 4. Lurasidon-hidroklorid djelatna je tvar II skupine BCS klasifikacije koju karakterizira loša topljivost te posljedično spora apsorpcija i loša bioraspoloživost lijeka. Bioraspoloživost se, između ostalog, može povećati i ukoliko se lijek konzumira s hranom.

Tablica 4. Svojstva lurasidon-hidroklorida.<sup>22</sup>

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

#### 4.2. Polimerna tvar

Poli(vinil-pirolidon), koji se obično naziva Polividon ili Povidon, je polimer topljiv u vodi, načinjen od monomera N-vinilpirolidona. Suhi poli(vinil-pirolidon) je lagan, bijeli do blijedožuti higroskopni prah koji lako apsorbira do 40 % vode svojom težinom zbog čega je pogodan za pripremu čvrstih disperzija – močenjem djelatne tvari omogućeno je brže otpuštanje lijeka. U otopini ima izvrsna svojstva kvašenja i lako formira filmove, što ga čini pogodnim za korištenje kao premaza. Koristi se u farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji kao vezivo (osigurava dobra mehanička svojstva, smanjuje mrvljenje), premazni materijal, stabilizator emulzije, sredstvo za suspendiranje i fiksiranje. U ovom radu koristi se poli(vinil-pirolidon) PVP K30 srednje molekulske mase 58 kDa. Strukturna formula polimera prikazuje se slikom 10.



**Slika 10.** Strukturni prikaz poli(vinil-pirolidona).

#### 4.3. Pomoćna tvar

Odabir odgovarajućeg pomoćnog sredstva važan je korak u proizvodnji lijeka jer će zadovoljavajuće sredstvo imati idealna farmakokinetička svojstva za odabranu farmaceutsku primjenu. Svrha pomoćnih tvari jest u konačnici pojednostaviti proizvodnju lijeka i olakšati fiziološku apsorpciju lijeka.<sup>1</sup> Stoga, postoji više tipova (grupacija) pomoćnih tvari, odnosno njihovih uloga u formulacijama tableta (Tablica 5).

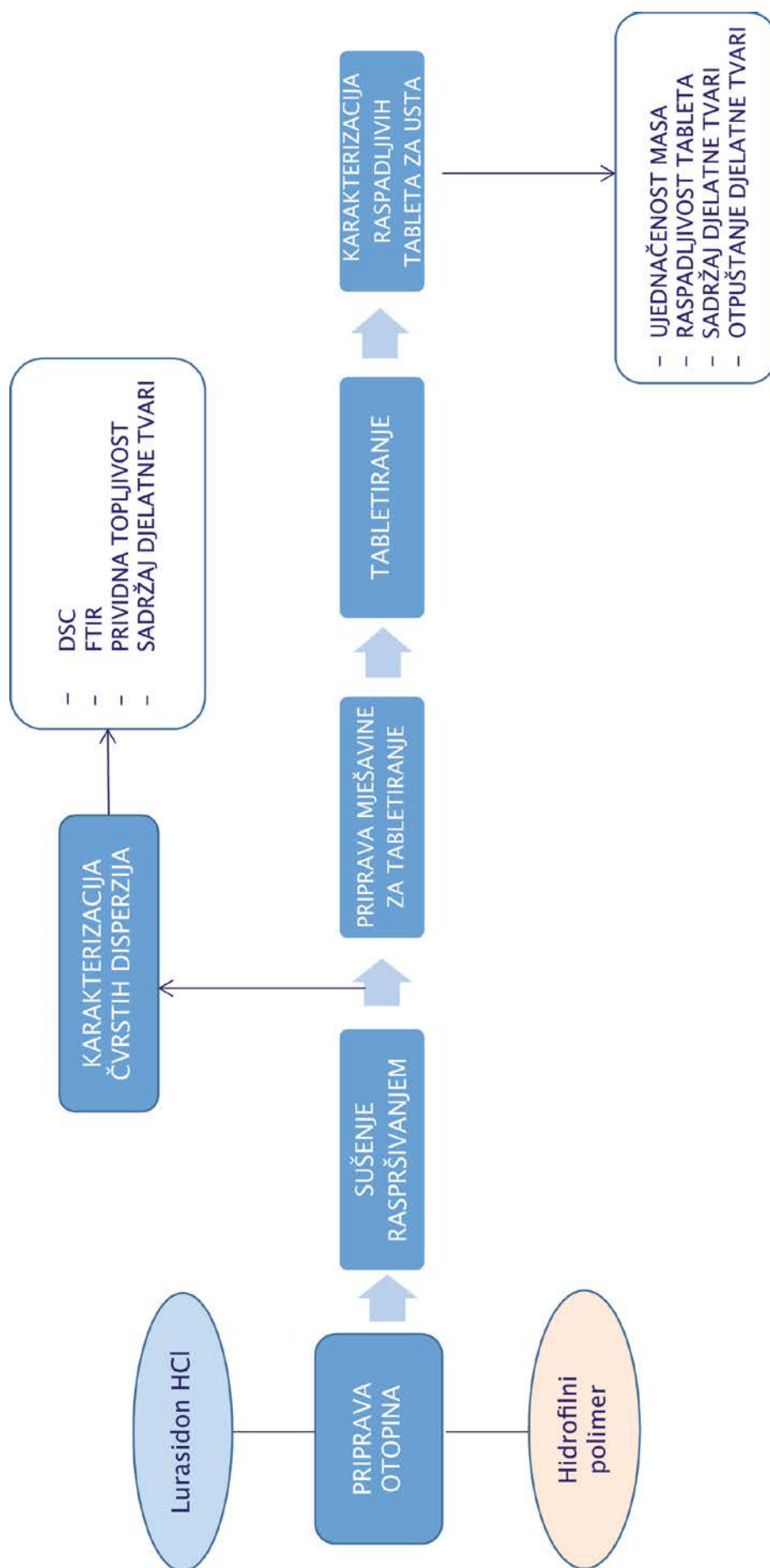
Pomoćne tvari korištene u ovome istraživanju prilikom postupka granuliranja su mikrokristalna celuloza i manitol kao punila, natrij kroskarmeloza kao sredstvo koje doprinosi raspadljivosti tableta te poli(etilen-glikol) kao vezivno sredstvo, dok je prilikom postupka tabletiranja korišten magnezijev stearat u svrhu sprečavanja lijepljenja mješavine za tabletiranje.

**Tablica 5.** Pregled pomoćnih tvari i njihovih uloga u formulacijama tableta.<sup>30</sup>

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

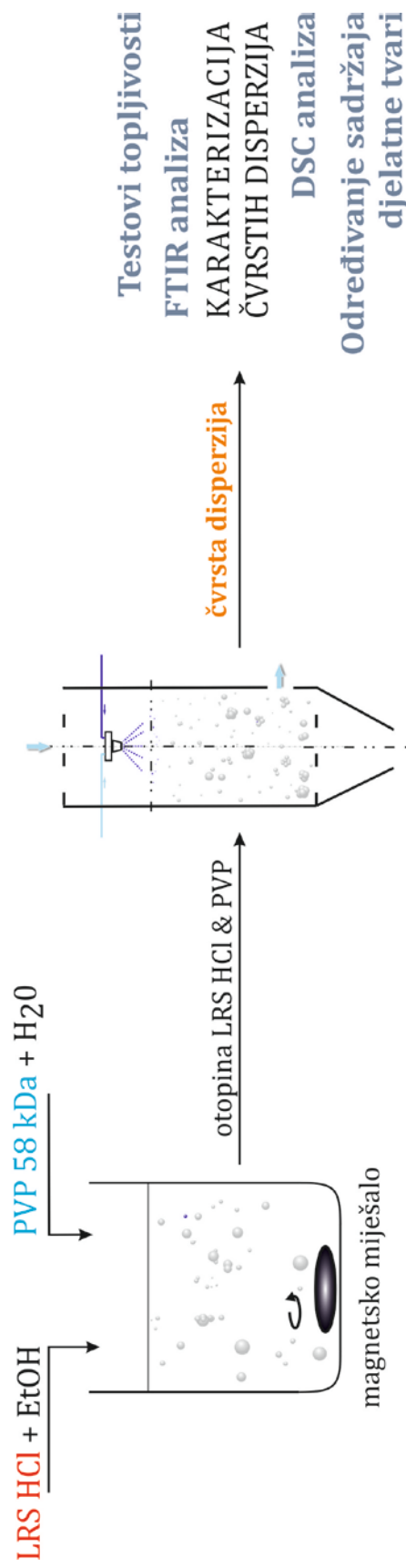
#### 4.4. Provedba ispitivanja

Metodologija istraživanja prikazuje se slikom 11. Istraživanje je podijeljeno u dvije faze. Prva faza istraživanja (slika 12.) podrazumijeva pripremu i karakterizaciju čvrstih disperzija. U drugoj fazi istraživanja pripremaju se i karakteriziraju raspadljive tableta za usta kao konačni dozirni oblik lurasidon-hidroklorida (slika 13.).



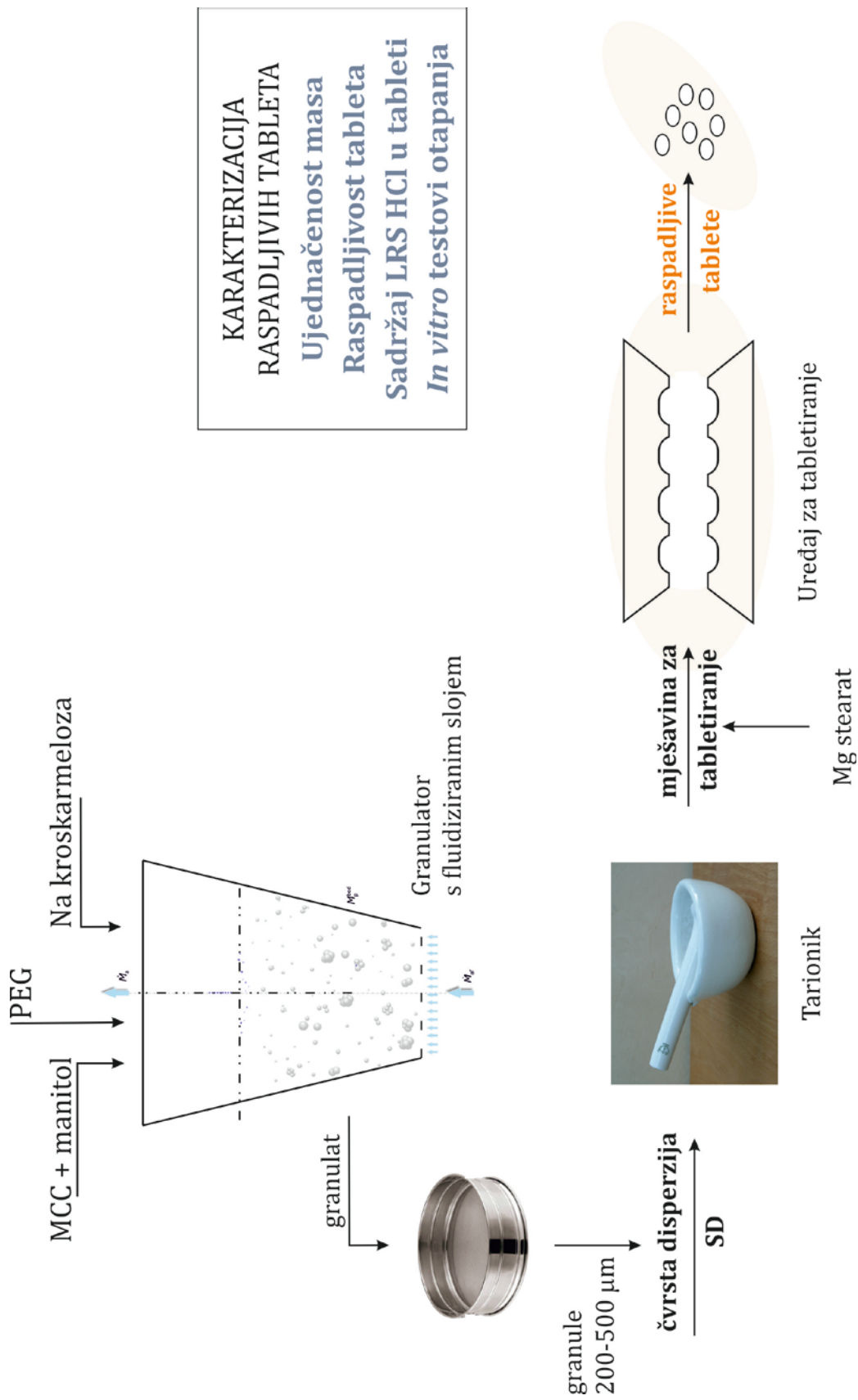
**Slika 11.** Shematski prikaz metodologije istraživanja

TEHNOLOGIJA ZA PRIPRAVU  
ČVRSTIH DISPERZIJA



Sušionik s raspršivanjem

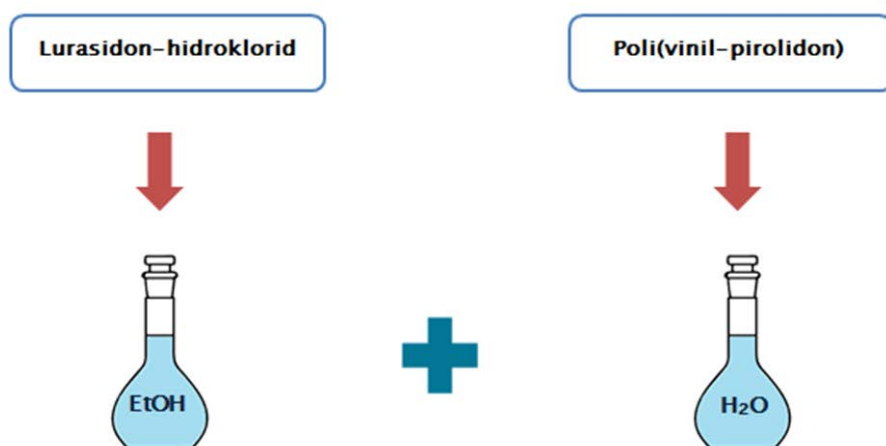
Slika 12. Shematski prikaz prve faze istraživanja



Slika 13. Shematski prikaz druge faze istraživanja

#### 4.4.1. Priprava otopina

U svrhu priprave otopina, iz kojih su naknadno dobivene čvrste disperzije postupkom sušenja raspršivanjem, kao otapalo korištena je smjesa etanola i vode u omjeru 50:50 (185ml:185ml). Budući je lurasidon-hidroklorid slabo topljiv u vodenom mediju korišten je etanol gdje mu je topljivost znatno veća. Zbog same izvedbe uređaja za sušenje raspršivanjem i nepostojanja jedinice za postizanje organske atmosfere nije bilo moguće koristiti isključivo organsko otapalo (etanol) pa je poli(vinil-pirolidon) otapan u destiliranoj vodi. Otopine su pripravljene s različitim masenim udjelima lurasidon-hidroklorida (25 %, 50 %, 75 %, 100 %) i poli(vinil-pirolidona) (75 %, 50 %, 25 %) kako bi se ispitala ovisnost udjela o topljivosti djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida.



**Slika 14.** Shematski prikaz priprave otopina.

#### 4.4.2. Sušenje raspršivanjem

Sušenje raspršivanjem provedeno je na laboratorijskom sušioniku s raspršivanjem (BÜCHI Mini Spray-Dryer B-290) prikazanim slikom 15, koji se sastoji od peristaltičke pumpe za regulaciju volumnog protoka pojne smjese, komore za sušenje u kojoj se odvija proces sušenja, ciklona te sabirne posude u kojoj se nakuplja čvrsta disperzija. Medij za sušenje korišten u ovome slučaju bio je zrak čiji se protok regulirao pomoću kompresora na kojeg je procesna jedinica spojena.



**Slika 15.** Fotografija laboratorijskog sušionika s raspršivanjem (BÜCHI Mini Spray-Dryer B-290).

Bilo je potrebno pronaći optimalne procesne uvjete sušenja kako bi dobivene čvrste disperzije imale zadovoljavajuće karakteristike za nadolazeća istraživanja. Procesni uvjeti pri kojima su provedena istraživanja dani su Tablicom 6.

**Tablica 6.** Procesni uvjeti sušenja raspršivanjem.

PARAMETAR	VRIJEDNOST
$T_{ul}$ (°C)	60, 140
Volumni protok pojne smjese ( $\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$ )	3
Volumni protok medija za raspršivanje ( $\text{dm}^3 \text{h}^{-1}$ )	1052
Volumni protok medija za sušenje ( $\text{m}^3 \text{h}^{-1}$ )	35
Promjer mlaznice (mm)	2



#### 4.4.3. Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem

Granuliranje je provedeno na procesnoj jedinici laboratorijskog mjerila, granulatoru s fluidiziranim slojem (Slika 16). Procesni prostor čelične konstrukcije konusnog je oblika s prozorom izrađenim od pleksiglasa preko kojeg je omogućeno vizualno praćenje fluidizacije i samog procesa okrupnjavanja tvari. Filtar koji onemogućava odlazak sitnih čestica van procesnog prostora nalazi se u gornjem dijelu konusa, dok se u donjem dijelu konusa nalazi raspodjelna rešetka koja zadržava sloj čvrstog i omogućuje ulaz zraka doziranog kompresorom.



**Slika 16.** Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka).

Kako bi nakon tabletiranja konačan dozirni oblik imao sva željena svojstva i konstituciju prave tablete, prethodno dobivenim čvrstim disperzijama potrebno je dodati pomoćne tvari u obliku granulata. Korištenjem granulatora s fluidiziranim slojem pripremljen je granulat pomoćnih tvari, a koji uključuje:

- Punilo manitol: 200,0 g
- Punilo mikrokristalna celuloza: 50,0 g
- Vezivo poli(etilen-glikol) 4000 Da, 90-125  $\mu\text{m}$ : 12,5 g
- Sredstvo za raspadanje natrijeva kroskarmeloza: 12,5 g

#### 4.4.4. Priprava mješavine za tabletiranje

Dobiveni granulati pomoćnih tvari pomiješani sa čvrstim disperzijama homogeniziraju se laganim pokretima u tarioniku. Takvoj se smjesi dodaje mazivo sredstvo magnezijev stearat (1% od ukupne mase smjese) kako bi se spriječilo neželjeno lijepljenje prilikom tabletiranja, te je time u konačnici dobivena smjesa pogodna za sam proces tabletiranja.

#### 4.4.5. Tabletiranje

Procesnom tehnologijom tabletiranja nastaju okrupnjene matrice tablete, odnosno potrebni konačni dozirni oblik. Tabletiranje je provedeno na uređaju TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co., Ruian, NR Kina), Slika 17, metodom okrupnjavanja uz primjenu vanjskih sila, odnosno opterećenja mješavine u ograničenom prostoru - kalupu. Ciljana masa svake pojedine tablete bila je 200 mg. Za tabletiranje korištena je okrugla matrica promjera 8 mm.



**Slika 17.** Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co., Ruian, NR Kina).

#### 4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija

Pripremljene čvrste disperzije, prethodno opisanim postupcima, karakterizirat će se diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama, testovima topljivosti te određivanjem sadržaja djelatne tvari UV/Vis spektrofotometrijom.

##### 4.5.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential Scanning Calorimetry, DSC*) je najčešće korištena toplinska metoda određivanja temperatura i toplinskih tokova vezanih 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. Metoda se primjenjuje za određivanje karakterističnih temperatura (taljenja, kristalizacije, staklastog prijelaza), entalpije, oksidacijske stabilnosti, specifičnih toplinskih kapaciteta itd. Koristi se za tekućine, praškaste tvari, plastike, gume, staklo, keramiku, kompozite i brojne druge materijale.<sup>32</sup>

Pri karakterizaciji čvrstih disperzija ova se tehnika koristi za ispitivanje fizičkog stanja lijeka u disperziji, procjenu stupnja miješanja ili topljivosti djelatne tvari u nosaču pri različitim temperaturama. Dobivene krivulje čistih komponenti uspoređuju se s krivuljama mješavina djelatne i pomoćne tvari. Pretpostavka je da su toplinska svojstva (temperatura taljenja, promjena entalpije i sl.), ukoliko su komponente mješavine kompatibilne, jednake zbroju toplinskih svojstava individualnih komponenata. Izostanak, značajan pomak temperature taljenja komponenata ili pojava novog egzotermnog/endotermnog prijelaza i/ili promjena odgovarajućih reakcijskih entalpija fizikalne mješavine upućuje na nekompatibilnost. Međutim, male promjene u obliku, visini i širini pika su očekivane zbog mogućih razlika u geometriji mješavine. Opisana metoda ima prednost nad drugim konvencionalnim metodama zbog kratkog vremena analize i male količine uzorka potrebne za analizu. Također, dobar je pokazatelj potencijalnih problema te se na taj način pomoćna tvar može zamijeniti pogodnijom još u početnoj fazi razvoja proizvoda.<sup>33,34</sup>



**Slika 18.** Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822<sup>e</sup> (Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Švicarska).

#### 4.5.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama

Infracrvena (IR) spektroskopija je instrumentalna 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 do 15,0  $\mu\text{m}$ . IR spektar je snimka apsorbiranog svjetla kao funkcija valne duljine. Apsorbira se samo ono svjetlo čija se frekvencija podudara s frekvencijom vibracija veze u molekuli, odnosno frekvencije radijacije i vibracije moraju biti jednake da bi došlo do apsorpcije. Faktori koji određuju apsorpcijski položaj su jačina veze, masa atoma u vezi (uz jednaku jakost veze) i vrsta vibracije, a jačinu veze određujemo iz energija disocijacije molekule promatrane molekule. Stvarne relativne frekvencije vibracija mogu se predvidjeti. Veze s “lakšim” atomima vibriraju uvijek brže od onih s “težim” atomima. Trostruke veze (koje su jače) vibriraju pri višim frekvencijama od dvostrukih veza, dok dvostruke veze vibriraju pri višim frekvencijama od jednostrukih veza. Razlikujemo sljedeće vrste vibracija:

- rastezanje (engl. *stretching*), veće vrijednosti valnog broja
- savijanje (engl. *bending*), niže vrijednosti valnog broja; simetrične i asimetrične.

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

Područje od 500 do 1500  $\text{cm}^{-1}$  naziva se područjem otiska prsta (engl. *fingerprint region*) prema kojem se sa potpunom sigurnošću može tvrditi radi li se o identičnoj molekuli ili ne uspoređujući dva infracrvena spektra. IR spektar molekule obično sadrži veliki broj pikova, dodatni pikovi rezultat su preklopljenih (engl. *overtone, harmonic*) pikova koji su

slabiji i niže frekvencije, a kaže se da je jedan infracrveni spektar zapravo otisak prsta cijele molekule, jer je jedinstven za pojedinu molekulu.

Opisana se metoda najčešće upotrebljava za identifikaciju funkcionalnih skupina unutar molekula koje se karakteristično pojavljuju na odgovarajućim vrpčama (područje funkcionalnih skupina, 1200 - 1400  $\text{cm}^{-1}$ ).

Spektri čvrstih disperzija služe za identifikaciju karakterističnih vrpca kristalne tvari ako se one razlikuju od amorfnih oblika. Metoda se ipak najčešće koristi za utvrđivanje interakcija između polimera i djelatne tvari. Dakle, farmaceutske interakcije koje dovode do odstranjivanja, stvaranja hidrata, dehidracije, polimornih promjena ili transformacije kristaliničnih do amorfnih oblika i obrnuto tijekom obrade mogu se lako otkriti pomoću spektroskopskih tehnika. Međutim, prisutnost preklapajućih vrhova u spektru može ometati analizu.<sup>34</sup>



**Slika 19.** Fotografija FTIR spektrofotometra Vertex 70 s platinastim detektorom (Bruker, Billerica, SAD).

#### 4.5.3. Testovi topljivosti

Topljivost određenog spoja u nekom otapalu često je presudna za njegovu potencijalnu upotrebu jer predstavlja maksimalnu stabilnu koncentraciju pripremljene otopine. Testovi topljivosti (*Saturation solubility tests*) provode se u cilju određivanja količine otapala potrebne za otapanje određene tvari, odnosno za određivanje najveće koncentracije otopljene tvari u otapalu. U farmaceutskoj industriji mogu se koristiti za određivanje najveće doze lijeka koja se može lako apsorbirati oralno i za određivanje najveće koncentracije koju može sadržavati intravenozna doza lijeka.

U ovom istraživanju testovi topljivosti provedeni su na laboratorijskoj inkubatorskoj tresilici (Slika 20) u trajanju od 24 h pri temperaturi od 37 °C. Testirana je topljivost čistog lurasidon-hidroklorida u odnosu na topljivost istog u pripravljenim uzorcima čvrstih

dispertzija i fizikalnih mješavina. Prethodno su uzorci čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina otopljeni u McIlvaine puferu, citratno-fosfatnom puferu otopine limunske kiseline i dinatrijevog hidrogen fosfata pH vrijednosti 3,8.



**Slika 20.** Fotografija laboratorijske tresilice IKA KS 3000 (IKA<sup>®</sup>-Werke GmbH & Co. KG, Staufen, SR Njemačka).

#### 4.5.4. Određivanje sadržaja djelatne tvari

Sadržaj djelatne tvari u čvrstim disperzijama određen je primjenom UV/Vis spektrofotometra (UV-1280, Shimadzu, Kyoto, Japan), Slika 21. Za provedbu metode potrebno je pripremiti standardne otopine s čistim lurasidon-hidrokloridom i otopine s realnim uzorkom iz kojih se dobiva baždarni dijagram ovisnosti koncentracije o apsorbanciji, a pomoću kojega se potom određuje sadržaj lurasidon-hidroklorida u realnim uzorcima. Sve su otopine pripravljene u McIlvaine puferu pH vrijednosti 3,8.



**Slika 21.** Fotografija spektrofotometra (UV-1280, Shimadzu, Kyoto, Japan).

## 4.6. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta

### 4.6.1. Ujednačenost masa tableta

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



**Slika 22.** Fotografija analitičke vage KERN ALJ 220-4NM (KERN, Balingen, SR Njemačka).

### 4.6.2. Raspadljivost tableta

Raspadljivost tableta određuje se prema metodi definiranoj farmakopejom (European Pharmacopoeia, 2.9.1. metoda A) prema kojoj se detektira vrijeme potrebno za potpuni raspad oralnog dozirnog oblika. Nastoji se ostvariti njegovo raspadanje unutar 3 minute, u usnoj šupljini bez primjene vode. Koristi se uređaj za ispitivanje raspadljivosti tableta (Slika 23) koji sadrži 6 otvorenih kivetu. U svaku se kivetu dodaje demineralizirana voda i po jedna tableta (6 tableta ukupno) te se istovremeno određuje njihova raspadljivost. Uzorci se održavaju na temperaturi  $37 \pm 2$  °C i mjerenje se provodi s 29-32 ciklusa u jednoj minuti.



**Slika 23.** Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta ZT 322 (Erweka GmbH, Langen, SR Njemačka).

#### **4.6.3. Određivanje sadržaja djelatne tvari**

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



#### 4.6.4. Profil otpuštanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta

Profil otpuštanja (*release profile*) prikazuje se promjenom koncentracije otopljenog lurasidon-hidroklorida s vremenom ( $c = f(t)$ ). Profili se određuju za pripravljene oralne dozirne oblike koji sadrže kristalni lurasidon-hidroklorid (2 tablete), čvrstu disperziju SD (4 tablete) i fizikalnu mješavinu FM istog sastava (4 tablete). Testovi se provode u laboratorijskom okruženju (*in vitro*), u McIlvaine puferu (900 mL, pH = 3,8) pri temperaturi 37,5 °C, uz broj okretaja miješala s lopaticama od 50 min<sup>-1</sup> (metoda *USP Apparatus II Paddle*) na uređaju prikazanom na slici 24. Uzorkuje se svakih 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 minuta te se UV/Vis spektrofotometrijom određuju koncentracije lurasidon-hidroklorida u svakom pojedinom trenutku uzorkovanja. Programskim dodatkom *DDSolver* analizirani su profili otpuštanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta za usta. U obradi podataka topljivosti (*dissolution data*) koristi se mogućnost analize s korekcijom volumena budući da se svakim uzorkovanjem mijenja volumen medija, a ne dodaje se nova količina pufera.



**Slika 24.** Fotografija uređaja za ispitivanje otpuštanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina).

## 5. REZULTATI I RASPRAVA

### 5.1. Postupak sušenja raspršivanjem u pripravi disperzija

Rezultati provedenih eksperimenata sušenja raspršivanjem kao i procesni uvjeti, iskorištenje procesa te sadržaj vlage u dobivenim čvrstim disperzijama dani su Tablicom 7.

**Tablica 7.** Pregled provedenih testova sušenja raspršivanjem.

Eksperiment	Sadržaj LRS HCl (mas. %)	Volumni protok pojne smjese ( $\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$ )	Volumni protok medija za sušenje ( $\text{m}^3 \text{h}^{-1}$ )	Volumni protok medija za raspršivanje ( $\text{dm}^3 \text{h}^{-1}$ )	Promjer dizne (mm)	Tul. ( $^{\circ}\text{C}$ )	Tiz. ( $^{\circ}\text{C}$ )	Iskorištenje (%)	Sadržaj vlage (%)
LRS HCl	100	3	35	1052	2	140	74	65,3	4,0
SD25	25	3	35	1052	2	140	91	72,3	18,0
SD50	50	3	35	1052	2	140	75	58,4	10,0
SD75	75	3	35	1052	2	140	75	58,9	6,0
SD25	25	3	35	1052	2	60	32	69,6	20,0
SD50	50	3	35	1052	2	60	37	71,4	13,7
SD75	75	3	35	1052	2	60	38	63,9	12,0

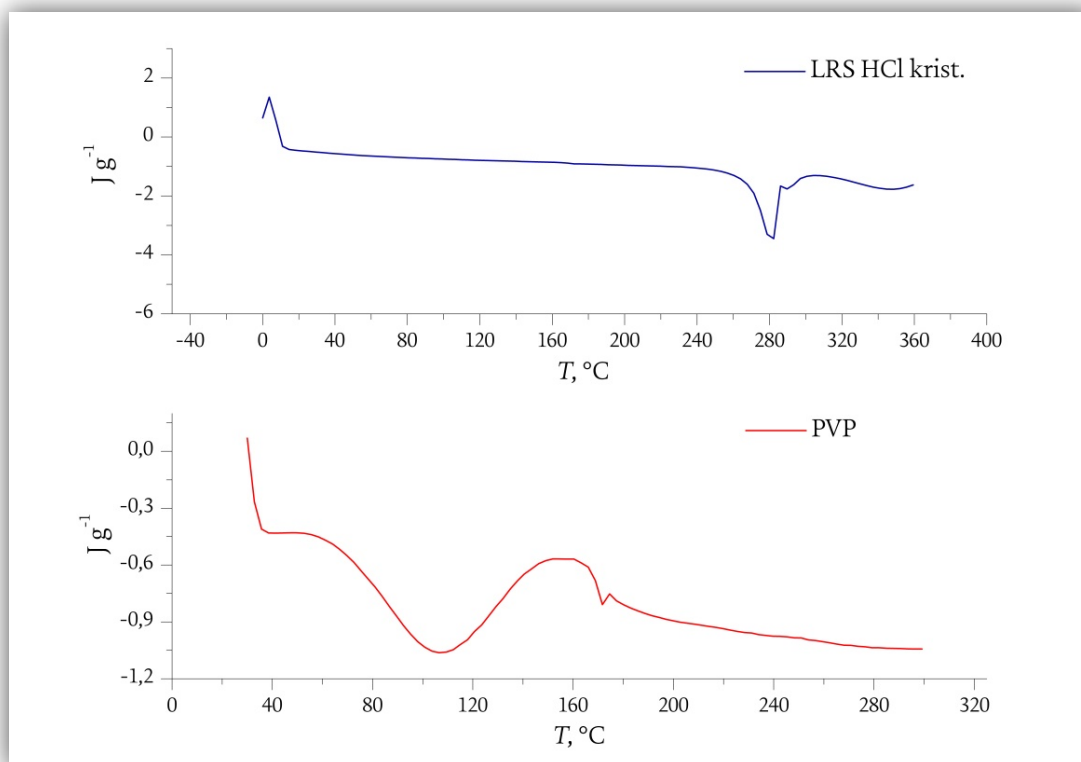
Provođenje eksperimenata pri različitim temperaturama ( $140^{\circ}\text{C}$  i  $60^{\circ}\text{C}$ ) imalo je utjecaja na kristalnost odnosno amorfnost dobivenih čvrstih disperzija. Pri temperaturi od  $140^{\circ}\text{C}$  lurasidon-hidroklorid nalazi se u inicijalnom kristalnom obliku, dok se pri  $60^{\circ}\text{C}$  prevodi u amorfni oblik. Također, različite temperature ali i maseni udjeli lurasidon-hidroklorida, odnosno polimera poli(vinil-pirolidona), utjecali su na sadržaj vlage u čvrstim disperzijama. Sadržaj vlage određivan je u infracrvenom sušioniku (KERN MLS-D analizator vlage) pri temperaturi od  $110^{\circ}\text{C}$ . Primjećuje se da je sadržaj vlage veći u čvrstim disperzijama dobivenim pri nižoj temperaturi ( $60^{\circ}\text{C}$ ) kao i čvrstim disperzijama koje sadrže više poli(vinil-pirolidona). Hidrofilnost polimerne tvari koja je sklona adsorbiranju vlage vjerojatno rezultira povećanim sadržajem vlage za navedene uzorke.

## 5.2. Karakterizacija čvrstih disperzija

### 5.2.1. Podatci toplinske analize tvari

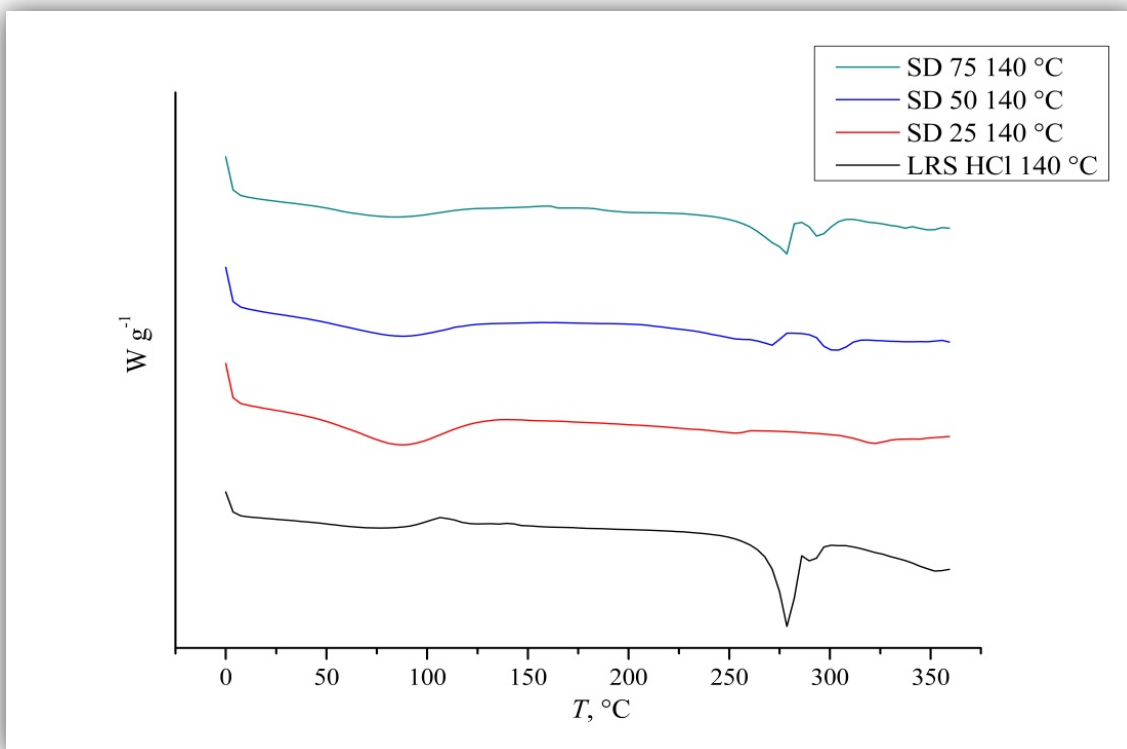
Diferencijalna pretražna kalorimetrija je toplinska metoda analize kojom se uzorak zagrijava unaprijed definiranim temperaturnim režimom. U ovom slučaju uzorci su zagrijavani od 0 do 360 °C. Rezultati čistih komponenata lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) te čvrstih disperzija i lurasidon-hidroklorida sušenih pri temperaturama od 140 °C te 60 °C prikazani su termogramima na slikama 25, 26 i 27.

Iz termograma čiste komponente, lurasidon-hidroklorida (Slika 25) vidljiv je višestruki endotermni prijelaz u rasponu temperatura od ~250 do ~300 °C s minimumima pri 281,37 i 290,54 °C koji odgovaraju temperaturama taljenja lurasidon-hidroklorida. Na termogramu poli(vinil-pirolidona), Slika 25, vidljiv je širok endotermni prijelaz u rasponu temperatura od ~40 do ~160 °C koji odgovara oslobađanju adsorbirane vlage iz uzorka uslijed zagrijavanja, a posljedica je njegove hidrofilnosti. Na temperaturi od 170,01 °C uočava se staklasti prijelaz poli(vinil-pirolidona) koji je potvrda amorfности njegove strukture. Navedeno je u skladu s literaturnim navodima.<sup>35</sup>



**Slika 25.** DSC termogrami čistih komponenata.

Iz termograma čvrstih disperzija pripremljenih sušenjem raspršivanjem pri temperaturi od 140 °C (Slika 26) uočavaju se razlike u endoternim prijelazima i pripadajućim pikovima (dva minimuma) za lurasidon-hidroklorid i poli(vinil-pirolidon). Termogram čvrste disperzije SD 25 koja sadrži najveći udio poli(vinil-pirolidona) pokazuje njegov najizraženiji endotermni prijelaz koji odgovara oslobađanju adsorbirane vlage iz uzorka. Porastom udjela polimera u pripremljenim čvrstim disperzijama uočava se razdvajanje višestrukog endoternog prijelaza koji odgovara temperaturama taljenja lurasidon-hidroklorida (Tablica 8). Ono je naročito izraženo u čvrstim disperzijama SD 25 i SD 50 koje sadrže 25, odnosno 50 mas. % djelatne tvari. Navedeno ukazuje na nastanak kristala različitih veličina što može imati pozitivan učinak na povećanje topljivosti i brzine otapanja lurasidon-hidroklorida. Porastom udjela polimera u svim disperzijama uočava se pomak temperatura taljenja lurasidon-hidroklorida prema nižim vrijednostima (Tablica 8) što može biti posljedica postojanja interakcija između djelatne tvari i polimera. U termogramima čvrstih disperzija SD 50 i SD 75 uočava se smanjenje endoternih prijelaza koji odgovaraju oslobađanju adsorbirane vlage iz razloga što je u njima manji udio poli(vinil-pirolidona).

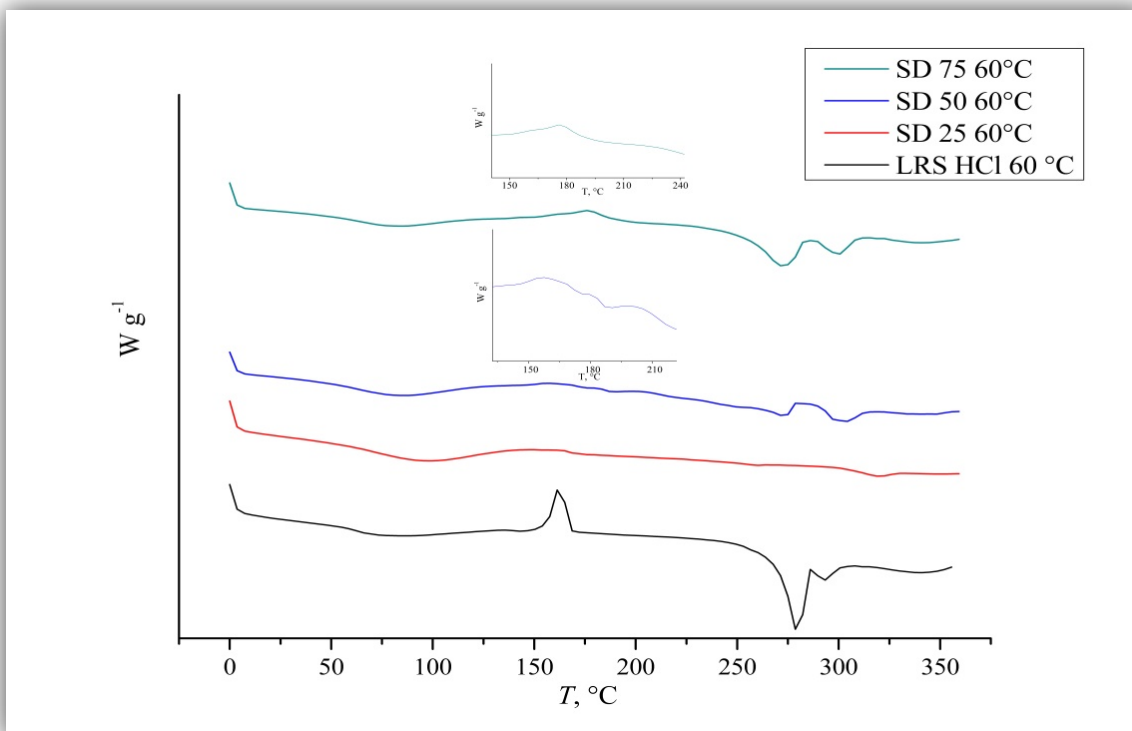


**Slika 26.** Usporedni DSC termogrammi LRS HCl i čvrstih disperzija (140°C).

**Tablica 8.** Pomak temperatura taljenja LRS HCl.

EKSPERIMENT	TALIŠTE (°C)	
LRS HCl (čista komponenta)	281,37	290,54
LRS HCl (140°C)	280,83	290,33
SD25 (140°C)	253,20	321,56
SD50 (140°C)	272,29	301,31
SD75 (140°C)	272,73	294,74
LRS HCl (60°C)	281,13	290,00
SD25 (60°C)	259,69	319,71
SD50 (60°C)	273,50	302,50
SD75 (60°C)	273,33	301,05

Termogrami čvrstih disperzija dobivenih pri 60 °C (Slika 27) pokazuju izraženije endotermne prijelaze koji odgovaraju oslobađanju adsorbirane vlage iz uzoraka upravo radi niže temperature sušenja. Također, uočava se egzotermni prijelaz u rasponu temperatura od ~150 do ~200°C s maksimumom pri 173,10°C, koji je potvrda amorfности lurasidon-hidroklorida u čvrstim disperzijama pripremljenim sušenjem pri temperaturi od 60°C. Taj je prijelaz izraženiji što je veći njegov udio u čvrstoj disperziji. Navedena je pojava tzv. hladna kristalizacija i ne uočava se na termogramima čvrstih disperzija dobivenih sušenjem pri 140°C što potvrđuje pretpostavku da se na toj temperaturi lurasidon-hidroklorid nalazi u kristalnom, a ne amorfnom obliku. Budući je diferencijalna pretražna kalorimetrija toplinska metoda analize, uslijed dovođenja topline amorfni lurasidon-hidroklorid, što se u termogramu manifestira kao egzotermni prijelaz kristalizacije, prelazi u svoj termodinamički stabilniji, kristalni oblik nakon čega se ponovo tali, što se u termogramu manifestira kao endotermni prijelaz taljenja. Za konačnu potvrdu kristalnosti, odnosno amorfности lurasidon-hidroklorida trebalo bi provesti rendgensku difrakcijsku analizu praha.



**Slika 27.** Usporedni DSC termogrami LRS HCl i čvrstih disperzija (60°C).

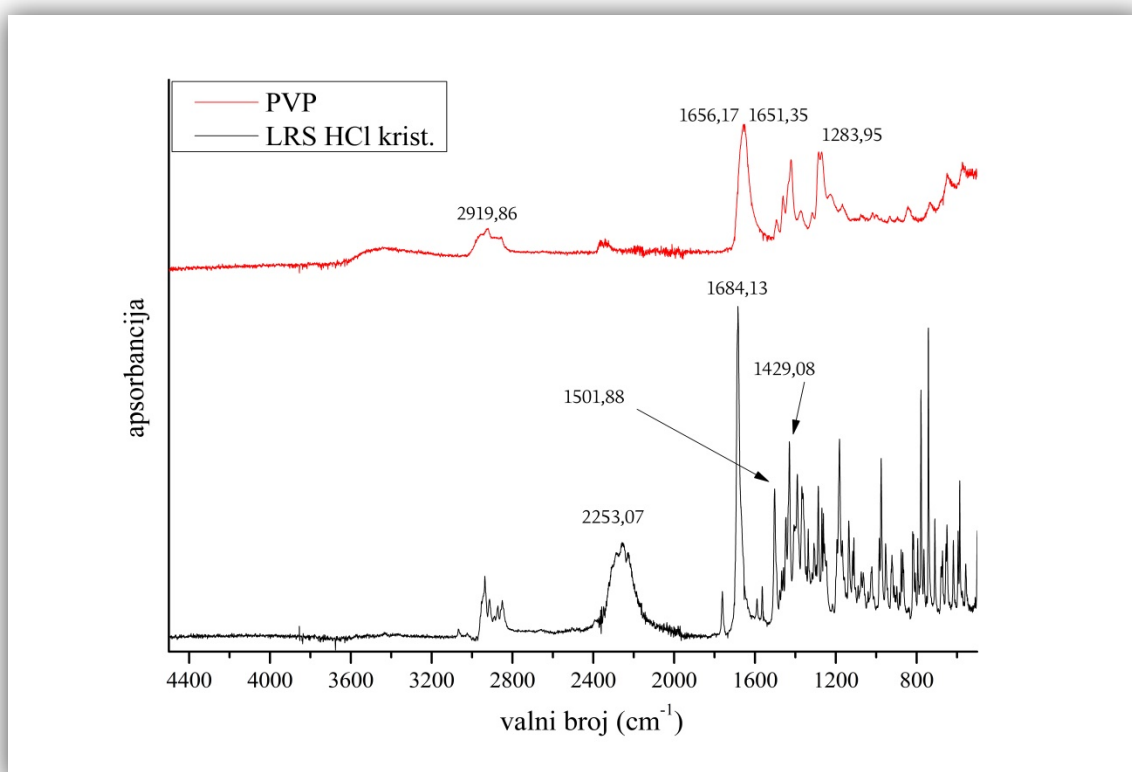
### 5.2.2. Podatci spektroskopske analize tvari

Rezultati infracrvene spektroskopije s Fourierovim transformacijama uzoraka čistih komponenata lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) te uzoraka čvrstih disperzija sušenih na temperaturama 140 °C i 60 °C prikazani su na slikama 28, 29 i 30.

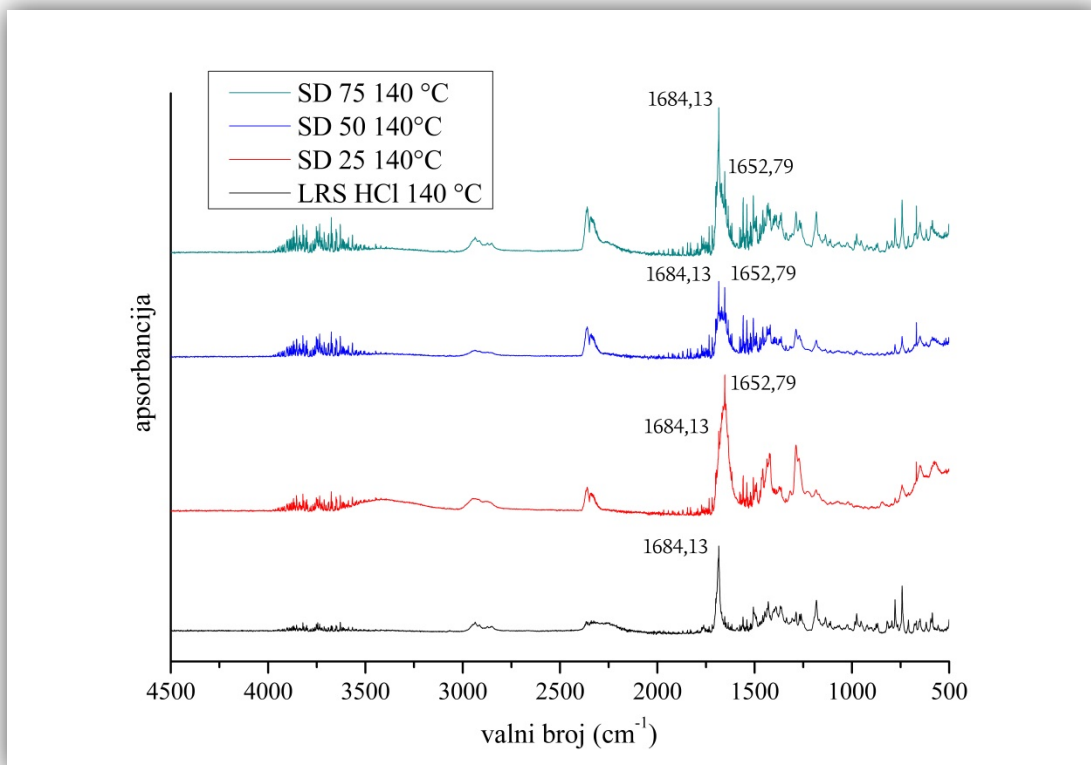
FTIR spektar omogućava identifikaciju funkcionalnih skupina spojeva te ukazuje na eventualne interakcije između istih. FTIR spektar inicijalnog, kristalnog lurasidon-hidroklorida (Slika 28) pokazuje karakteristične apsorpcijske vrpce na 1684,13  $\text{cm}^{-1}$  (C=O istezanje), 1501,88  $\text{cm}^{-1}$  (C=C istezanje u aromatskom prstenu) te 2253,07  $\text{cm}^{-1}$  (N-H istezanje). Kod poli(vinil-pirolidona) (Slika 28) uočavaju se karakteristični apsorpcijski maksimumi na 2919,86  $\text{cm}^{-1}$  (C-H istezanja), 1656,17  $\text{cm}^{-1}$  (vibracije istezanja C=O veze) te 1283,95  $\text{cm}^{-1}$  (C-N istezanje). Potencijalno moguće interakcije su one između N<sup>+</sup>-H skupine molekule lurasidon-hidroklorida i C=O skupine poli(vinil-pirolidona).

Sušenjem raspršivanjem (Slika 29 i 30) dolazi do pomaka C=O skupine poli(vinil-pirolidona) prema većim vrijednostima valnih brojeva (1674,98  $\text{cm}^{-1}$ ) te se uočava širenje i, u konačnici, nestanak maksimuma koji opisuje vibracije istezanja N<sup>+</sup>-H veze koji je vidljiv u čistom, kristalnom lurasidon-hidrokloridu. Navedeno može biti pokazatelj interakcija uslijed

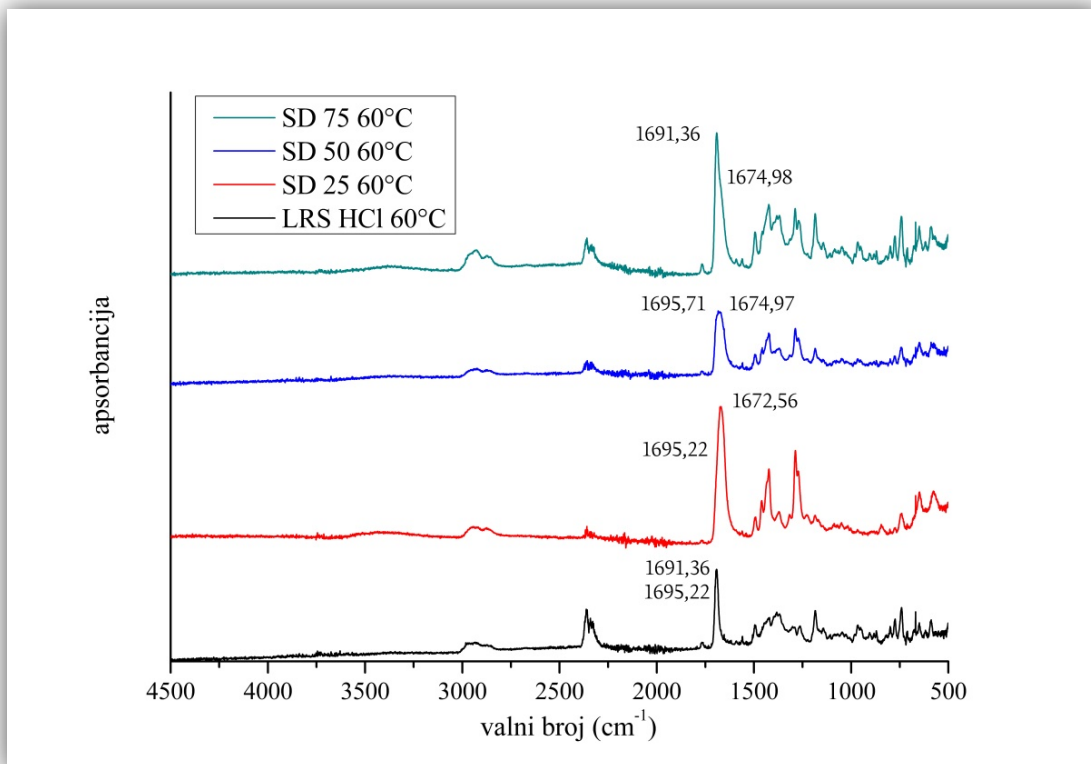
vezivanja vodikovom vezom dviju komponenti, a koje može utjecati na porast topljivosti lurasidon-hidroklorida. Također, vidljiv je pomak apsorpcijskog maksimuma istezanja C=O veze molekule lurasidon-hidroklorida s  $1684,13\text{ cm}^{-1}$  na  $1656,17\text{ cm}^{-1}$ , svojstven uzorcima lurasidon-hidroklorida amornog faznog sastava. Vidljivo je i smanjenje intenziteta te širenje apsorpcijskih maksimuma (Slika 29 i 30). Takve promjene u položaju i širini apsorpcijskih maksimuma mogu biti posljedica narušavanja uređene kristalne rešetke, relaksacije strukture lurasidon-hidroklorida i njegovog prelaska u amorfno stanje. No, kao i kod prethodno opisanih rezultata diferencijalne pretražne kalorimetrije, za konačnu potvrdu kristalnosti, odnosno amornosti lurasidon-hidroklorida trebalo bi provesti rendgensku difrakcijsku analizu praha.



**Slika 28.** FTIR spektar čistih komponenata.



**Slika 29.** Usporedni FTIR spektar LRS HCl i čvrstih disperzija (140°C).



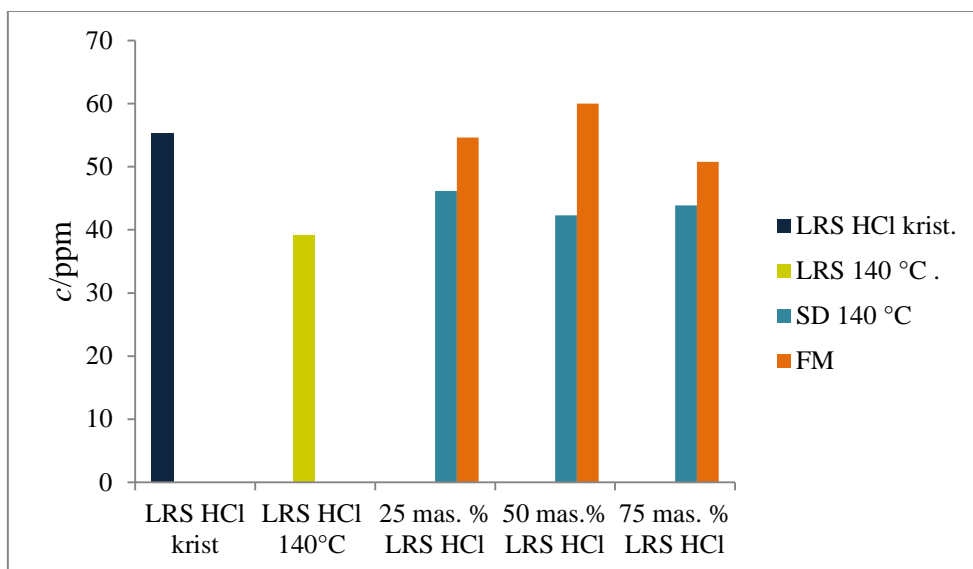
**Slika 30.** Usporedni FTIR spektar LRS HCl i čvrstih disperzija (60 °C).



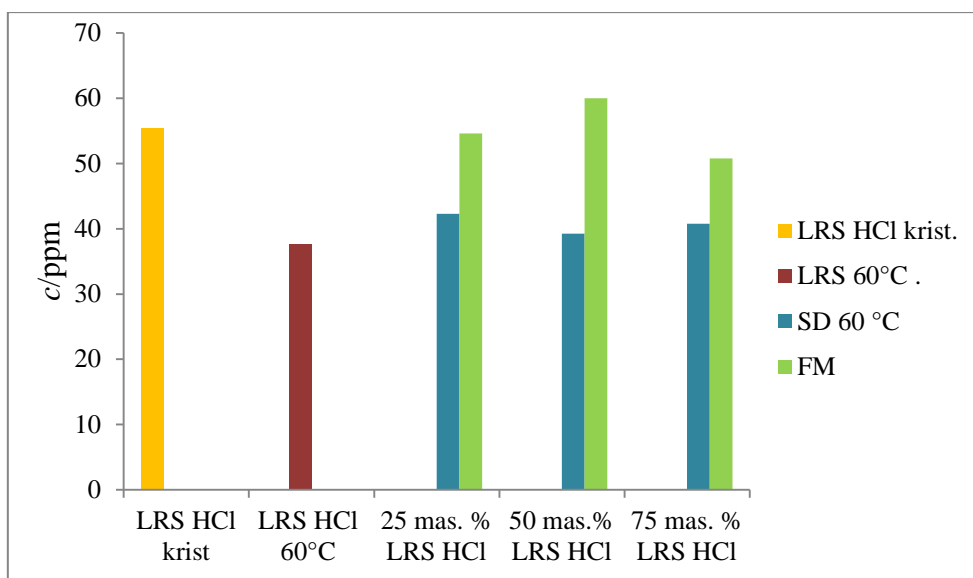
### 5.2.3. Podatci testova topljivosti

Testirana je topljivost čistog lurasidon-hidroklorida u odnosu na topljivost istog u pripremljenim uzorcima čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina. Radi se o prividnoj topljivosti lurasidon-hidroklorida za koju se očekuje da će se povećati u prisutnosti polimera.

Rezultati prikazani slikama 31 i 32 pokazuju kako nije ostvaren značajan pomak prividne topljivosti.



**Slika 31.** Usporedni grafički prikaz topljivosti LRS HCl, čvrstih disperzija (140 °C) i fizikalnih mješavina.



**Slika 32.** Usporedni grafički prikaz topljivosti LRS HCl, čvrstih disperzija (60 °C) i fizikalnih mješavina.

#### 5.2.4. Podatci sadržaja djelatne tvari u disperzijama

Sadržaj djelatne tvari u čvrstim disperzijama određivan je kako bi se mogla pripremiti mješavina za tabletiranje ciljanog udjela djelatne tvari (10 mas. %). Na osnovu koncentracija lurasidon-hidroklorida koje su određene spektrofotometrijski, izračunat je udio djelatne tvari u čvrstim disperzijama. Na temelju tih podataka preračunate su mase čvrstih disperzija i granulata (okrupnjeni sustav pomoćnih tvari) koje je bilo potrebno umiješati s ciljem pripreme mješavine za tabletiranje.

### 5.3. Karakterizacija raspadljivih tableta

#### 5.3.1. Ujednačenost masa tableta

Prva faza karakterizacije pripremljenih tableta podrazumijevala je određivanje ujednačenosti masa i to na uzorku od 10 nasumično odabranih tableta. Rezultati za tablete koje sadrže čvrste disperzije SD 50 i SD 75 prikazani su Tablicom 9. Ciljana masa svake tablete bila je 200 mg, a odstupanje od ciljanih 200 mg pripisuje se manjoj nasipnoj gustoći pripremljenih mješavina. Tablete koje sadrže čvrstu disperziju s 25 mas. % lurasidon-hidroklorida (SD 25) nisu pripravljane. Takva mješavina sadrži značajan udio polimera koji uzrokuje izrazito lijepljenje za elemente uređaja za tabletiranje, a udio granulata pomoćnih tvari koji osigurava pogodnu tecivost mješavine za tabletiranje u ovom je slučaju najmanji.

**Tablica 9.** Ujednačenost masa na uzorku od 10 tableta za SD 50 i SD 75.

Temperatura/°C	140		60	
Uzorak	SD 50	SD 75	SD 50	SD 75
	<i>m/mg</i>			
1	191,1	190,9	177,9	186,9
2	173,3	186,5	178,8	178,8
3	161,2	193,0	175,2	176,7
4	185,4	192,8	179,6	178,2
5	169,5	186,4	178,0	172,7
6	177,5	190,0	171,6	181,8
7	177,5	186,3	177,6	171,0
8	165,2	192,4	170,9	176,4
9	187,6	194,7	180,5	178,4
10	168,5	193,9	173,7	183,6
<b>Prosjeak</b>	175,7	190,7	176,4	178,5

### 5.3.2. Testovi raspadljivosti

Testovima raspadljivosti detektirano je vrijeme potrebno za potpuno raspadanje dozirnog oblika. Raspadljive tablete za usta trebale bi se potpuno raspasti unutar 3 minute (180 sekundi) kako bi zadovoljile smjernice propisane europskom farmakopejom. Tablicama 10 i 11 prikazani su rezultati provedenih testova raspadljivosti.

**Tablica 10.** Vrijeme raspadljivosti za tablete SD 50 i SD 75 pri 140 °C.

Redni broj	Uzorak	t/s	Uzorak	t/s
1	SD 50	494	SD 75	542
2		743		819
3		897		866
4		908		1089
5		910		1310
6		1040		1502
$t_{sr}$		832		1021

**Tablica 11.** Vrijeme raspadljivosti za tablete SD 50 i SD 75 pri 60 °C.

Redni broj	Uzorak	t/s	Uzorak	t/s
1	SD 50	92	SD 75	25
2		111		37
3		145		55
4		170		98
5		430		125
6		540		180
$t_{sr}$		248		86,7

Prosječno vrijeme raspadanja unutar 3 minute postignuto je samo za sustav tableta koje sadrže čvrstu disperziju SD 75 (sušenje pri 60 °C), Tablica 11, stoga se jedino one mogu klasificirati kao raspadljive tablete za usta. Sustav tableta koje sadrže čvrstu disperziju SD 50 (sušenje pri 60 °C) pokazuje manje odstupanje, dok tablete koje sadrže čvrste disperzije sušene pri 140 °C pokazuju značajno odstupanje srednjeg vremena raspada od farmakopejom propisanih 3 minute. Te su tablete značajno veće tvrdoće, a posljedično i znatno dužeg vremena raspadanja. Također, odstupanje može biti i posljedica lošijeg umješavanja granulata pomoćnih tvari i čvrstih disperzija, a posljedično i lošije raspodjele sredstva za raspadanje (natrijeva kroskarmeloza) u masi pripremljenih tableta.

### 5.3.3. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama

UV/Vis spektrofotometrijom određen je sadržaj djelatne tvari na uzorku od 10 nasumično odabranih tableta. Ciljani sadržaj djelatne tvari bio je 10 % ukupne mase tablete. Dobiveni rezultati prikazani su Tablicama 12-15, pri čemu su zelenom bojom označene tablete koje zadovoljavaju smjernice propisane europskom farmakopejom ( $\pm 15$  % odstupanja od ciljane vrijednosti). Odstupanja od ciljanog sadržaja djelatne tvari mogu biti posljedica značajne razlike u veličini čestica granulata pomoćnih tvari i čvrstih disperzija te naknadne segregacije dvaju prašaka uslijed tabletiranja.

**Tablica 12.** Sadržaj djelatne tvari u tabletama sa čvrstom disperzijom SD 50 (140 °C).

SD50 (140°C)			
m/mg	Očekivana m LRS HCl/mg	Ostvarenost ciljanog sadržaja/%	Detektirana m LRS HCl/mg
191,1	19,11	78,06	14,92
173,3	17,33	85,59	14,83
161,2	16,12	84,78	13,67
185,4	18,54	82,48	15,29
169,5	16,95	86,28	14,62
177,5	17,75	80,28	14,25
177,5	17,75	76,53	13,58
165,2	16,52	83,48	13,79
187,6	18,76	89,29	16,75
168,5	16,85	84,82	14,29
Standardna devijacija		3,91	

**Tablica 13.** Sadržaj djelatne tvari u tabletama sa čvrstom disperzijom SD 75 (140 °C).

SD75 (140°C)			
m/mg	Očekivana m LRS HCl/mg	%-tak od cilja	Detektirana m LRS HCl/mg
190,9	19,09	81,41	15,54
186,5	18,65	81,55	15,21
193,0	19,30	86,36	16,67
192,8	19,28	77,80	15,00
186,4	18,64	77,79	14,50
190,0	19,00	94,30	17,92
186,3	18,63	83,42	15,54
192,4	19,24	80,99	15,58
194,7	19,47	83,25	16,21
193,9	19,39	81,44	15,79
Standardna devijacija		4,76	

**Tablica 14.** Sadržaj djelatne tvari u tabletama sa čvrstom disperzijom SD 50 (60 °C).

SD50 (60°C)			
m/mg	Očekivana m LRS HCl/mg	%-tak od cilja	Detektirana m LRS /mg
177,9	17,79	97,88	17,41
178,8	17,88	115,78	20,70
175,2	17,52	77,61	13,60
179,6	17,96	95,00	17,06
178,0	17,80	78,11	13,90
171,6	17,16	117,57	20,18
177,6	17,76	88,66	15,75
170,9	17,09	120,36	20,57
180,5	18,05	67,79	12,24
173,7	17,37	93,93	16,32
Standardna devijacija		18,14	

**Tablica 15.** Sadržaj djelatne tvari u tabletama sa čvrstom disperzijom SD 50 (60 °C).

SD50 (60°C)			
m/mg	Očekivana m LRS HCl/mg	%-tak od cilja	Detektirana m LRS HCl/mg
186,9	18,69	79,79	14,91
178,8	17,88	80,21	14,34
176,7	17,67	82,16	14,52
178,2	17,82	88,61	15,79
172,7	17,27	101,84	17,59
181,8	18,18	96,50	17,54
171,0	17,10	121,32	20,74
176,4	17,64	93,24	16,45
178,4	17,84	78,92	14,08
183,6	18,36	79,31	14,56
Standardna devijacija		13,64	

#### 5.3.4. Profili otpuštanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta

*In vitro* testovima otapanja detektirani su profili otpuštanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta za usta. Iz dobivenih profila otpuštanja, prikazanih na slikama 33, 34 i 35, potvrđena je hipoteza s početka istraživanja - pripravom čvrstih disperzija postupkom sušenja raspršivanjem povećava se topljivost djelatne tvari i brzina otpuštanja djelatne tvari. Faznim prijelazima taljenja, kakvi se koriste u pripravi čvrstih disperzija, moguće je pripremiti disperzni sustav u kojem je mješljivost odnosno raspodijeljenost (dispergirano) djelatne tvari u polimernoj matrici ostvarena na molekularnoj razini (*molecular-level mixing*). Tradicionalnim miješanjem, homogeniziranjem te eventualnim usitnjavanjem, koji se koriste u pripravi fizikalnih mješavina djelatne i polimerne tvari, nije moguće postići takvu razinu raspodijeljenosti odnosno disperzije te je mješljivost u takvim disperznim sustavima ostvarena na makro razini.

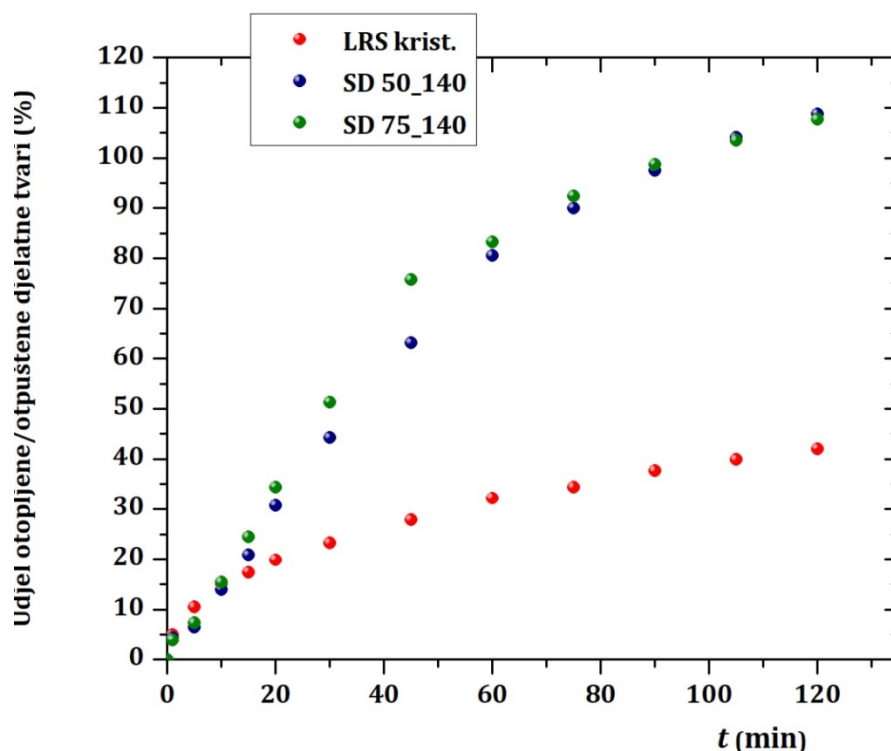
Uočava se značajan porast brzine otpuštanja (otapanja) lurasidon-hidroklorida iz tableta koje sadrže čvrste disperzije u odnosu na tablete koje sadrže čisti, inicijalni lurasidon-hidroklorid (Slika 34 i 35), kao i fizikalne mješavine lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) istog sastava (Slika 35). Tablete koje sadrže čvrstu disperziju pokazuju izraženiji porast brzine otpuštanja i topljivosti u odnosu na fizikalne mješavine (Slika 35). Navedeno može biti posljedica (osim ranije spomenute izmiješanosti komponenti na molekularnoj razini) i znatno manje veličine čestica lurasidon-hidroklorida u čvrstim disperzijama dobivenih sušenjem raspršivanjem. Očekuje se da tablete koje sadrže čvrste disperzije amornog faznog sastava (SD 50 i SD 75 sušene pri 60 °C) pokažu veću topljivost i brzinu otapanja od onih koji sadrže disperzije kristalnog faznog sastava (SD 50 i SD 75 sušene pri 140 °C) jer čvrsta tvar u amornom obliku nema interakcija u kristalnoj rešetki koje je potrebno narušiti da bi djelatna tvar iz kristalne rešetke prešla u otopinu. No, iz dobivenih se profila otpuštanja primjećuje da je detektirana koncentracija lurasidon-hidroklorida nakon 120 minuta provedbe mjerenje veća kod tableta SD 50 pri 140 °C (otopljena je čitava masa djelatne tvari) dok je kod tablete SD 50 pri 60 °C otopljeno 83 % početne mase lijeka. Pretpostavka je da dolazi do geliranja amornog lurasidon-hidroklorida u vodenom mediju čime se usporava brzina njegova otapanja u odnosu na onaj u kristalnom obliku.<sup>36</sup> Nema značajnih razlika u doseg otapanja djelatne tvari kod tableta SD 75 pri 60 i 140 °C.

Kod tableta koje sadrže čvrste disperzije pripravljene sušenjem pri 60 °C dolazi do bržeg otapanja lurasidon-hidroklorida u prvoj fazi ispitivanja brzine otapanja djelatne tvari. U vremenu  $t = 30$  min detektirano je 59,08 % (SD 50), odnosno 82,53 % (SD 75) otopljene početne koncentracije lijeka. U tabletama s čvrstim disperzijama pripremljenima pri 140 °C

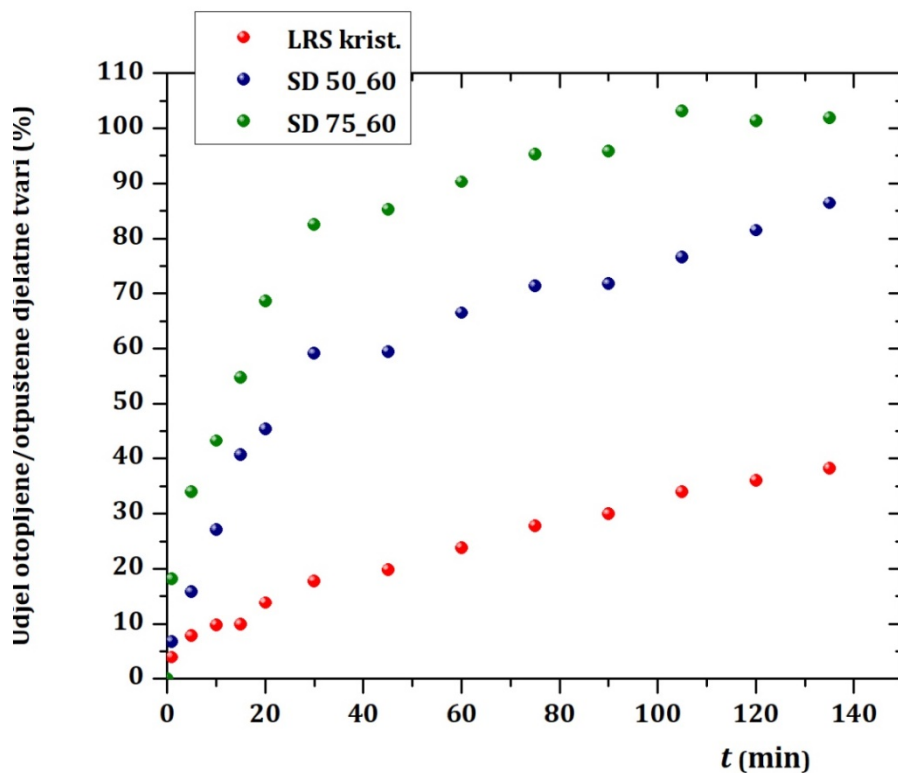
udio otpuštene (otopljene) djelatne tvari u istom vremenu je manji: 44,14 % (SD 50), odnosno 59,29 1% (SD 75). Takve su vrijednosti vjerojatno posljedica znatno kraćeg vremena raspadanja tableta pri 60 °C budući se time osigurava znatno bolji kontakt čestica s ispitivanim medijem.

Tablete koje sadrže fizikalne mješavine djelatne tvari pokazuju veću topljivost i brzinu otapanja od tableta koje sadrže samo lurasidon-hidroklorid (slika 35), što ukazuje na činjenicu da i samo prisustvo polimera, bez tretiranja nekim postupkom, utječe na povećanje topljivosti i brzine otapanja djelatne tvari. Navedeno može biti posljedica poboljšanog kvašenja čestica djelatne tvari u vodenom mediju u prisutnosti polimera.

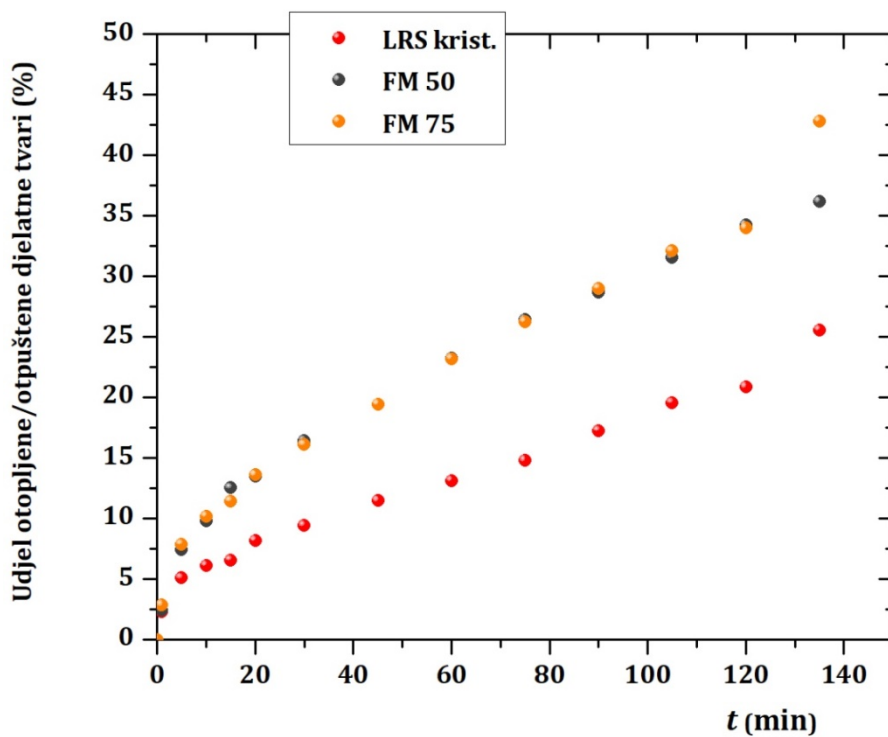
Primjećuje se da je udjel otpuštene djelatne tvari u vremenima 105-120 min. za tablete koje sadrže disperzije SD 50 i SD 75 (140 °C) nešto veći od 100 % (slika 33.). Moguće je da se u tim tabletama nalazi više djelatne tvari od vrijednosti utvrđenih eksperimentima određivanja sadržaja (dostupno poglavljem 5.2.3.).



**Slika 33.** Usporedni prikaz profila otpuštanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže čisti LRS HCl te čvrste disperzije SD 50 i SD 75 pri 140 °C.



**Slika 34.** Usporedni prikaz profila otpuštanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže čisti LRS HCl te čvrste disperzije SD 50 i SD 75 pri 60 °C.



**Slika 35.** Usporedni prikaz profila otpuštanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže čisti LRS HCl te fizikalne mješavine FM 50 i FM 75.



## 6. ZAKLJUČAK

Sušenjem raspršivanjem pripravljene su čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) u različitim masenim odnosima pri različitim temperaturama.

Karakterizacija ukazuje da disperzije, ovisno o temperaturi pripreve, sadrže kristalni (140 °C) ili amorfni (60 °C) lurasidon-hidroklorid. Čvrste disperzije ne pokazuju značajno povećanje prividne topljivosti u odnosu na čisti lurasidon-hidroklorid.

Dobivene su tablete zadovoljavajućih svojstava (ujednačenost masa, sadržaj djelatne tvari) uz određena odstupanja. Pripravljene tablete koje sadrže čvrstu disperziju dobivenu sušenjem raspršivanjem pri 60 °C, sa 75 mas. % djelatne tvari lurasidon-hidroklorida, udovoljavaju smjernicama *Ph. Eur.* te se mogu klasificirati kao raspadljive tablete za usta.

Ostvaren je značajan porast topljivosti i brzine otpuštanja lurasidon-hidroklorida u tabletama koje sadrže čvrstu disperziju u odnosu na one koje sadrže fizikalnu mješavinu te samu djelatnu tvar.

Pripravom čvrstih disperzija, u kojima je lurasidon-hidroklorid ugrađen u polimernu matricu poli(vinil-pirolidona) postupkom sušenja raspršivanjem, dolazi do povećanja njegove topljivosti i očekuje se poboljšane bioraspoloživosti lijeka kao i apsorpcije istog u organizmu pacijenata.

## 7. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18  
Mrežna stranica [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_06\\_76\\_1522.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html)  
(pristup 12. srpnja 2019.)
2. M. Gibson, *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial*, CRC Press, Florida, SAD, 2001.
3. A.R. Rajabi-Siahboomi, *Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing*, Springer (2017) 1-4
4. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review, *Acta Pharm.* 61 (2011) 117–139, DOI: 10.2478/v10007-011-0020-8, BHATU P. BADGUJAR, ATISH S. MUNDADA\*, S. S. D. J. College of Pharmacy, Neminagar, Chandwad, Dist-Nasik, India)
5. *European Pharmacopoeia*, 5. izdanje., Europsko vijeće, Strasbourg, Francuska, 628 (2006)
6. S. Bandari, R.K. Mittapalli, Y.M. Gannu Rao, *Orodispersible tablet: An overview*, *Asian J. Pharm.* 2 (2008) 2–11
7. J.J. Hirani, D.A. Rathod, K.R. Vadalia, *Orally disintegrating tablets: a review*, *Tropic. J. Pharm. Res.* 8 (2) (2009) 161-172
8. 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
9. *A Case for Orally Disintegrating Tablets - Industry experts discuss key considerations in the development of orally disintegrating tablets.* (Aug 02, 2016, By Adeline Siew, PhD, *Pharmaceutical Technology*, Volume 40, Issue 8, p. 28–30)
10. S. Kundu, P.K. Sahoo, *Recent trends in the developments of orally disintegrating tablet technology*, *Pharma Times* 40 (2008) 11-15
11. 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
12. F.B. Abay, T. Ugurlu, *Orally Disintegrating Tablets: A short review*, *J. Pharm. Drug Devel.* 3(3) (2015) 303
13. Y. Fu, S. Yang, S.H. Jeong, S. Kimura, K. Park, *Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies*, *Therapeutic Drug Carrier Systems* 21(6) (2004) 433-475
14. 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
15. J.J. Hirani, D.A. Rathod1, K.R. Vadalia, R.D. Gardi B., *Orally Disintegrating Tablets: A Review*, *Trop. J. Pharm. Res.* 8(2) (2009) 161-172
16. 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
17. 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*
18. K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, *Drug solubility: importance and enhancement techniques*, *ISRN Pharm.* (2012) 1-10

19. 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
20. N.K. Sachan, A. Bhattacharya, S. Pushkar, A. Mishra, Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology, *Asian J. Pharm.* 3(2) (2009) 76-80
21. R. Swami, G. Singh, P. Bhasin, H. Dureja, In vitro dissolution profile comparison: a tool for biowaiver based on BCS, *J. Pharm. Res.* 10(2) (2011) 73-76
22. Mrežna stranica  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurasidone#section=Top>  
(pristup 10. rujna 2019.)
23. M. Ankit, Y. Manish, C. Dinesh, S. Birendra, Enhancement of solubility of Lurasidone HCl using solid dispersion technique, *Int. J. Res.* (2014) 632
24. Y. Huang, W.G. Dai, Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs, *Acta Pharm.* 4(1) (2014) 18-25
25. 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
26. Đ. Medarević, S. Ibrić, J. Đuriš, Z. Đurić, Primena čvrstih disperzija u farmaceutskoj tehnologiji: postupci izrade i metode karakterizacije; *Arh. farm.* 63 (2013) 475-478, 481-482
27. B.C. Hancock, G. Zografi, Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems, *J. Pharm. Sci.* 86(1) (1997) 1-12
28. 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
29. C. Anandharamkrishnan, S. Padma Ishwarya, *Spray drying techniques for food ingredient encapsulation*, First edition, John Wiley & Sons Ltd., 2015.
30. S. Jain Manu, B. Lohare Ganesh, M. Bari Manoj, B. Chavan Randhir, D. Barhate Shashikant, B. Shah Chiraq, Spray drying in pharmaceutical industry: a review, *Research J. Pharma* 4(2) (2011) 74-79
31. I. Gavran, N. Malekinušić, A. Milićević, 2017. Završno izvješće Kemijsko inženjerske vježbe ak. god. 2016./2017., Zagreb, Hrvatska
32. Đ. Medarević, S. Ibrić, J. Đuriš, Z. Đurić, Primena čvrstih disperzija u farmaceutskoj tehnologiji: postupci izrade i metode karakterizacije; *Arh. farm.* 63 (2013) 475-478, 481-482
33. P. Patel, K. Ahir, V. Patel, L. Manani, C. Patel, Drug- Excipient compatibility studies: First step for dosage form development, *Pharm. J.* 4(5) (2015) 14-20
34. I. Škorić, Molekulska spektroskopija, nastavni tekst, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, 3-6
35. J.S. LaFountaine, L. Kumari Prasad, C. Brough, D. A. Miller, J. W. McGinity, R. O. Williams III, Thermal processing of PVP – and HPMC – based amorphous solid dispersions, *Pharm. Sci. Tech.* (2015)
36. S. Qian, S. Wang, L. Zhen, D. Ma, S. Liang, Y. Guao, J. Zhang, Y. Wei, Charge-assisted bond N<sup>+</sup>-H mediates the gelation of amorphous lurasidone hydrochloride during dissolution, *Int. J. Pharm.* (<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.059>)

## 8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

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

Grčki simboli:

$\lambda$	- valna duljina zračenja (nm)
-----------	-------------------------------

Indeksi:

$^{\circ}$	- stupanj
------------	-----------

Akronimi korišteni u radu:

API	- Active Pharmaceutical Ingredient, djelatna tvar
BCS	- Biopharmaceutics Classification System, biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima
DSC	- Differential Scanning Calorimetry, diferencijalna pretražna kalorimetrija
FM	- fizikalna mješavina
FTIR	- Fourier Transform Infrared Spectroscopy, Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija
IR	- infracrveni spektar
LRS HCl	- lurasidon-hidroklorid
ODT	- Orally disintegrating tablet, raspadljiva tableta za usta
SD	- Spray dried, uzorci dobiveni sušenjem raspršivanjem