

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

**Gabriela Brnadić**  
**Mirna Filakovac**  
**Josipa Skočibušić**  
**Ivona Tomljanović**

**RASPADLJIVE TABLETE U LIJEČENJU PSIHIČKIH POREMEĆAJA –  
PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA**

Zagreb, 2019.

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Krunoslava Žižeka i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2018./2019.

## POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

$A$	- apsorbancija
$c$	- množinska koncentracija ( $\text{mol dm}^{-3}$ )
$H$	- entalpija ( $\text{J g}^{-1}$ )
$P$	- permeabilnost lurasidon-hidroklorida
$p$	- tlak (Pa)
$s$	- standardna devijacija
$T$	- temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )
$T_g$	- temperatura staklastog prijelaza ( $^{\circ}\text{C}$ )
$T_m$	- temperatura taljenja ( $^{\circ}\text{C}$ )
$t_{sr}$	- srednje vrijeme (s)
$V$	- volumen otopine ( $\text{m}^3$ )
$w/v$	- gram otopljene tvari po 100 ml otapala ( $\text{g } 100 \text{ ml}^{-1}$ )

Grčki simboli:

$\Delta$	- promjena
$\lambda$	- valna duljina (nm)
$\Theta$	- difrakcijski kut ( $^{\circ}$ )

Indeksi:

$\circ$	- stupanj
---------	-----------

Akronimi korišteni u radu:

API	- <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar
DSC	- <i>Differential Scanning Calorimetry</i> , diferencijalna pretražna kalorimetrija
FTIR	- Fourierer-transformirana infracrvena spektroskopija
HPMC	- hidroksipropil-metil-celuloza
IR	- infracrvena spektroskopija
LIO	- liofilizat
LRS HCl	- lurasidon-hidroklorid
MCC	- mikrokristalna celuloza
ODT	- <i>Orally disintegrating tablet</i> , raspadljive tablete za usta
PEG	- poli(etilen-glikol)
Ph. Eur.	- <i>Pharmacopoeia Europaea</i> , Europska farmakopeja
SEM	- <i>Scanning Electrone Microscopy</i> , pretražna elektronska mikroskopija
TGA	- <i>Thermogravimetric analysis</i> , termogravimetrijska analiza
USP	- <i>United States Pharmacopoeia</i> , američka farmakopeja
XRPD	- <i>X-ray powder diffraction</i> , rendgenska difrakcija na praškastom uzorku

## SADRŽAJ RADA

1. UVOD .....	1
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	2
3. OPĆI DIO .....	3
3.1. Lijek.....	3
3.1.1. Podjela lijekova - dozirni oblici lijeka .....	3
3.1.2. Podjela pomoćnih tvari .....	3
3.1.3. Podjela djelatnih tvari, BCS klasifikacija .....	5
3.2. Čvrsti oralni dozirni oblici lijeka.....	5
3.2.1. Podjela oralnih dozirnih oblika lijeka .....	5
3.2.2. Raspadljive tablete za usta .....	6
3.3. Čvrste disperzije.....	8
3.4. Procesne tehnologije u pripravi raspadljivih tableta za usta.....	9
3.4.1. Liofilizacija – sušenje smrzavanjem .....	9
3.4.2. Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem .....	10
3.4.3. Procesna tehnologija tabletiranja .....	12
4. METODIKA .....	13
4.1. Djelatna tvar – lurasidon-hidroklorid .....	13
4.2. Polimerne matrice .....	13
4.2.1. Poli(etilen-glikol) .....	13
4.2.2. Hidroksipropil-metil-celuloza .....	14
4.3. Pomoćne tvari .....	14
4.4. Provedba ispitivanja .....	15
4.4.1. Priprava otopina za liofilizaciju .....	17
4.4.2. Smrzavanje otopina.....	17
4.4.3. Liofilizacija .....	17
4.4.4. Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem.....	18
4.4.5. Priprava mješavine za tabletiranje .....	20
4.4.6. Tabletiranje .....	20
4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija (lioilizata) .....	21
4.5.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija .....	21
4.5.2. Fourier-trasformirana infracrvena spektroskopija (FTIR) .....	22
4.5.3. Rendgenska difrakcijska analiza .....	23
4.5.4. Pretražna elektronska mikroskopija .....	24

4.5.5. Određivanje ravnotežne topljivosti LRS HCl-a .....	25
4.6. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta .....	26
4.6.1. Ispitivanje ujednačenosti masa.....	26
4.6.2. Metoda ispitivanja tvrdoće.....	27
4.6.3. Metoda ispitivanja raspadljivosti tableta.....	28
4.6.4. Određivanja sadržaja djelatne tvari spektrofotometrijskom metodom .....	29
4.6.5. Otpuštanje djelatne tvari .....	30
5. REZULTATI I RASPRAVA .....	32
5.1. Ispitivanja promjene topljivosti djelatne tvari utjecajem polimera .....	32
5.2. Rezultati karakterizacije čvrstih disperzija.....	34
5.2.1. Rezultati dobiveni diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom.....	34
5.2.2. Rezultati dobiveni Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom . .....	37
5.2.3. Rezultati dobiveni rendgenskom difrakcijskom analizom praha (XRPD analiza).....	38
5.2.4. Rezultati dobiveni pretražnom elektronskom mikroskopijom.....	39
5.2.5. Određivanje sadržaja lurasidon-hidroklorida u čvrstim disperzijama .....	41
5.2.6. Određivanje ravnotežne topljivosti .....	43
5.3. Rezultati dobiveni karakterizacijom raspadljivih tableta .....	44
5.3.1. Rezultati ispitivanja ujednačenosti masa, tvrdoća i raspadljivosti tableta ...	44
5.3.2. Određivanje sadržaja LRS HCl-a u dobivenim tabletama .....	47
5.3.3. Analiza otpuštanja djelatne tvari.....	48
6. ZAKLJUČCI.....	50
7. LITERATURA .....	51

## 1. UVOD

Suvremeni način života prepun brige i stresa može dovesti do razvoja blažih i težih psihičkih bolesti. Izuzetno je važno prepoznati psihički poremećaj te ga na odgovarajući način liječiti. Terapija lijekovima pokazuje se učinkovitom ako osoba na vrijeme krene uzimati lijek.

Antipsihotici čine značajnu skupinu lijekova. Shizofrenija je tipični predstavnik psihotičnih poremećaja i primjena antipsihotika je temelj liječenja shizofrenije. No, u novije vrijeme antipsihotici se primjenjuju i u bipolarnom afektivnom poremećaju, depresivnom poremećaju te u poremećajima ponašanja u sklopu različitih psihijatrijskih poremećaja. Danas postoji velik izbor antipsihotika. Stariji se nazivaju antipsihoticima prve generacije, a noviji skupinom druge ili novije generacije kojoj pripada i lurasidon-hidroklorid (LRS HCl). Karakterizira ga loša topljivost u vodenom mediju i slaba apsorpcija djelatne tvari u organizmu što je u direktnoj vezi s bioraspoloživosti lijeka. Jedini komercijalno dostupan oblik ovog atipičnog antipsihotika je konvencionalna tableta Latuda.

Budući da kapsule i konvencionalne tablete stvaraju probleme kod raznih profila pacijenata, uključujući one koji boluju od psihičkih poremećaja, pripremom raspadljivih tableta za usta (*orally disintegrating tablets, ODT's*) omogućeno je pacijentima lakše gutanje, jednostavnija primjena jer ne zahtijevaju primjenu vode. Njihovo brzo raspadanje u usnoj šupljini čini ih pogodnim dozirnim oblikom za ovakvu vrstu lijeka odnosno liječenja. Stoga, istraživanja raspadljivih tableta konstantno rastu u farmaceutskoj industriji, a dizajn raspadljivih tableta za usta zaslužuje znatnu pažnju u znanstvenim zajednicama.

S ciljem poboljšanja topljivosti djelatnih tvari primjenjuju se procesne tehnologije pripreme čvrste disperzije s različitim polimernim matricama. U ovom radu koristi se liofilizacija kao način pripreme čvrstih disperzija.

Karakterizacija raspadljivih tableta sa stajališta sadržaja djelatne tvari, njezino otpuštanja i topljivosti ukazat će na kvalitetu dozirnog oblika.

## 2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Hipoteze istraživanja

Pripravom čvrstih disperzija u hidrofilnom polimeru moguće je povećati topljivost djelatne tvari i doprinijeti apsorpciji lijeka u organizmu.

Pripravom disperzija s različitim polimerima moguće je značajno utjecati na svojstva konačnog dozirnog oblika.

Liofilizacijom je moguće uspostaviti međumolekulske interakcije koje mogu doprinijeti povećanju topljivosti djelatne tvari.

Opći i specifični ciljevi istraživanja

U ovom istraživanju, nastoji se pripremiti raspadljive tablete lurasidon-hidroklorida s povećanom topljivosti djelatne tvari te time olakšati primjenu lijeka ciljanoj populaciji.

Topljivost djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida, nastoji se povećati pripravom čvrstih disperzija s hidrofilnim polimernim matricama. U pripravi čvrstih disperzija koristit će se procesna tehnologija liofilizacije.

Pripravljene čvrste disperzije karakterizirat će se diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha i infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama. Dodatno, odredit će se sadržaj lurasidon-hidroklorida u čvrstim disperzijama te ravnotežna topljivost djelatne tvari.

Raspadljivi dozirni oblici lijeka pripravljat će se tabletiranjem.

Karakterizacija raspadljivih tableta za usta podrazumijevat će ispitivanje ujednačenosti masa raspadljivih tableta, testiranje njihove raspadljivosti i tvrdoće, te određivanje sadržaja djelatne tvari. *In vitro* ispitivanjima testirat će se topljivost djelatne tvari te utvrditi profili njezina otpuštanja iz raspadljivih tableta.



### 3. OPĆI DIO

#### 3.1. Lijek

Lijek (*drug product*) jest svaka tvar ili mješavina tvari namijenjena liječenju ili sprječavanju bolesti kod ljudi te svaka tvar ili mješavina tvari koja se može primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili postavljanja medicinske dijagnoze. Djelatna tvar (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) jest tvar koja je nositelj djelovanja gotovoga lijeka. Pomoćna tvar (*excipient*) jest tvar koja nije nositelj djelovanja gotovog lijeka već: pomaže pri farmaceutskom oblikovanju gotovog lijeka, štiti, podupire ili poboljšava stabilnost, biološku raspoloživost ili podnošljivost lijeka, pomaže pri prepoznavanju gotovog lijeka.<sup>1</sup>

##### 3.1.1. Podjela lijekova - dozirni oblici lijeka

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

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

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

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

##### 3.1.2. Podjela pomoćnih tvari

Djelatna farmaceutska tvar (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient, API*), najvažniji sastojak svake tablete, nositelj je njene farmakološke aktivnosti i direktno utječe na dijagnozu oboljenja, sprječavanje, liječenje i izlječenje bolesti. Pomoćne tvari, zastupljene u znatno većem omjeru, su prirodne ili sintetske farmakološki neaktivne tvari (engl. *pharmacologically*

*inactive substances*) koje doprinose lakšem tabletiranju i kvaliteti tablete. Postoji više grupacija pomoćnih tvari odnosno njihovih uloga u formulacijama tableta.

**Tablica 1.** Pregled pomoćnih tvari i njihovih uloga u formulacijama tableta

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

### 3.1.3. Podjela djelatnih tvari, BCS klasifikacija

Topljivost lijekova u vodi izravno je povezana s njihovom bioraspoloživošću. Sve veći broj djelatnih tvari niske topljivosti u vodi usmjerio je pažnju znanstvenih krugova na istraživanja vezana za povećanje topljivosti lijeka, a time i bioraspoloživosti.

LRS HCl, djelatna tvar korištena u okviru ovog istraživanja, primjer je lijeka niske topljivosti u vodi. Klasificiran je kao lijek klase II prema BCS klasifikaciji (*Biopharmaceutical Classification System*). Karakteriziraju ga velika permeabilnost ( $\log P = 5,6$ ) i niska topljivost (topljivost u vodi =  $0,165 \text{ mg ml}^{-1}$ ). Posljedica toga je niska biološka raspoloživost (9 - 19 %) koja se povećava ukoliko se primjenjuje s hranom

## 3.2. Čvrsti oralni dozirni oblici lijeka

### 3.2.1. Podjela oralnih dozirnih oblika lijeka

Oralni dozirni oblici su čvrsti dozirni oblici, a koriste se za enteralnu primjenu lijeka.

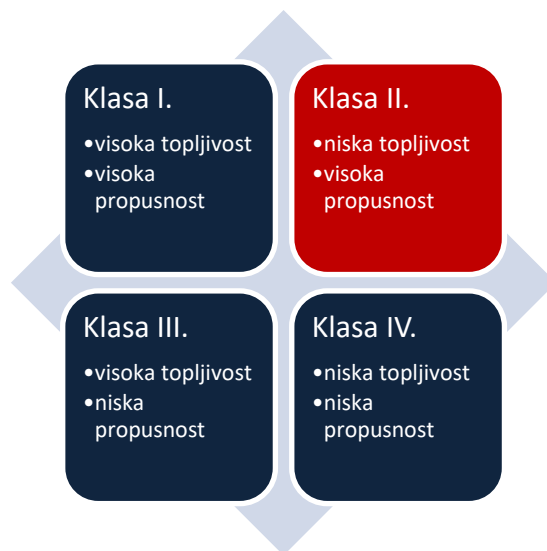
Postoje:

- tablete
- pastile
- granule
- kapsule.

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



**Slika 1.** Vrste oralnih dozirnih oblika: a) tablete, b) pastile, c) granule, d) kapsule



**Slika 2.** Klasifikacija lijekova prema klasama Biofarmaceutskog klasifikacijskog sustava

Posljedično, uloženi su mnogi naponi kako bi se povećala topljivost lijekova klase II u vodenim medijima u svrhu poboljšanja biorasploživosti lijeka. Jedan od načina (pristupa) je priprava čvrste disperzije kojom se dispergiraju djelatne tvari na molekularnoj razini (*molecular-level mixing*) pomoću hidrofilnog nosača.<sup>2</sup>

### 3.2.2. Raspadljive tablete za usta

Raspadljiva tableta za usta (*Orally Disintegrating Tablet, ODT*) definira se kao kruti dozirni oblik koji se rapidno raspada u usnoj šupljini bez primjene vode. Bolje su rješenje od uobičajenih krutih dozirnih oblika za usta kao što su kapsule i tablete budući da kapsule i tablete stvaraju probleme kod ljudi starije životne dobi, pacijenata koji su vezani za krevet, žrtava moždanih i srčanih udara, pacijenata koji boluju od poremećaja disfagije, fagofobije, pnigofobije te kod psihijatrijskih pacijenata.

Postoji niz razloga zbog kojih pacijenti preferiraju korištenje ove vrste tableta, a neki od razloga su: lako rukovanje, lako gutanje, dobar osjećaj u ustima, brzi raspad, nije potrebna voda za raspad tablete te učinkovito maskiranje okusa tablete. Izvedba raspadljive tablete za usta uvelike ovisi o tehnologiji koja se koristi tijekom njihove proizvodnje. 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 od nekoliko sekundi
- dovoljno je čvrsta da izdrži krutost proizvodnog procesa i rukovanje nakon proizvodnje
- ugodnog okusa u ustima

- otporna na okolišne uvjete kao što su vlažnost i temperatura
- prilagodljiva i pogodna postojećim strojevima za preradu i pakiranje

Vrijeme dezintegracije raspadljivih tableta za usta općenito je manje od jedne minute. Osnovni pristupi razvijanju raspadljivih tableta za usta uključuju maksimiziranje porozne strukture matrice tablete, koji uključuje odgovarajuće sredstvo za raspadanje i upotrebu visoko vodotopivih pomoćnih tvari u formulaciji.

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

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

Važni sastojci koji se koriste u formulaciji raspadljivih tableta za usta trebaju omogućiti brzo raspadanje lijeka, što rezultira bržim otapanjem. To uključuje farmakološki aktivnu tvar i pomoćne tvari. Najčešće prisutne pomoćne tvari u raspadljivim tabletama za usta su sredstvo za raspadanje (*disintegrant*), lubrikant (*lubricant*), zaslađivač (*sweeteners*), sredstvo za okus (*flavoring agents*). Idealne pomoćne tvari za raspadljive tablete za usta trebaju imati sljedeća svojstva:

- Raspršiti se i otopiti u ustima u nekoliko sekundi bez ostavljanja ostataka
- Maskirati neugodan okus lijeka i omogućiti bolji okus u ustima
- Omogućiti dovoljnu čvrstoću lijekovima i ostati relativno nepromijenjen promjenama vlage ili temperature<sup>3-6</sup>

Neki od načina pripreme raspadljivih tableta za usta su sušenje raspršivanjem, izravna kompresija, fazni prijelazi, granuliranje s taljenjem, kalupljenje (*moulding*) te liofilizacija koja je korištena u sklopu ovog istraživanja.<sup>4-7</sup>

### 3.3. Čvrste disperzije

Čvrsta disperzija definira se kao disperzija jedne ili više djelatnih tvari (hidrofobnih) na inertnom nosaču (hidrofilnom) u čvrstom stanju. Kada čvrsta disperzija stupi u kontakt s vodenim medijem, inertni nosač se otapa i djelatna tvar se otpušta čime se povećava površina i postiže veća brzina otapanja, a time raste i bioraspoloživost slabo topljivog lijeka. Disperzno stanje uključuje mnoge oblike kao što su eutektičke mješavine, staklaste ili kristalinične otopine, amorfne ili kristalne suspenzije. Miješanje djelatne tvari s kompatibilnim polimerom vodi ka formiranju molekularne disperzije, čime se remeti kristalna rešetka djelatne tvari, što povećava brzinu otpuštanja djelatne tvari, a time i oralna bioraspoloživost. Naime, molekule djelatne tvari, zarobljene u metastabilnom, amorfnom obliku s visokom energijom ne moraju prevladati energiju kristalne rešetke da bi se otopile. Dugi polimerni lanci sterički sprječavaju interakcije između molekula djelatne tvari i time inhibiraju rekristalizaciju. Uz to, interakcije djelatne tvari i polimera pružaju povećanu energetska barijeru i time poboljšavaju fizikalnu stabilnost.<sup>8</sup> Prednosti čvrstih disperzija su brojne, no četiri su najbitnije:<sup>9</sup>

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

Glavni nedostatak čvrstih disperzija je njihova nestabilnost – mogu pokazati promjene u kristalnosti s vremenom, no na ovaj nedostatak može se utjecati pravilnim odabirom polimera, odnosno inertnog nosača.<sup>10</sup>

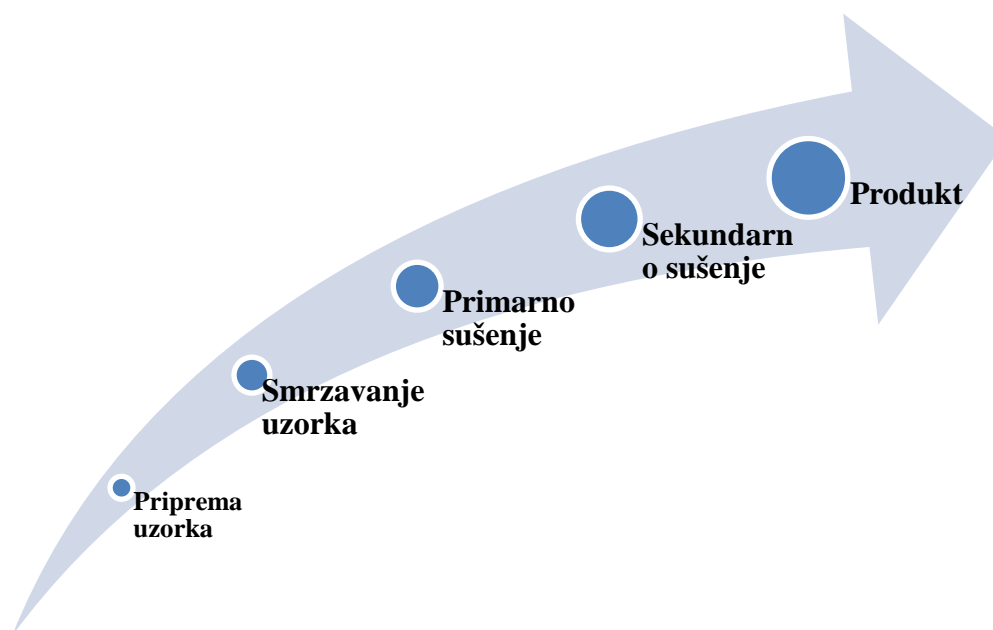
U ovom istraživanju, za poboljšanje topljivosti lijeka korištena je priprava amorfne čvrste disperzije. Miješanjem djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida, s hidrofilnim polimerima poli(etilen-glikolom) i hidroksipropil-metil-celulozom nastoji se poboljšati interakcija tvari, odnosno povećati topljivost djelatne tvari, što u konačnici utječe i na bioraspoloživost lijeka. U pripravi čvrstih disperzija koristi se tehnologija liofilizacije (objašnjena u sljedećem poglavlju).

### 3.4. Procesne tehnologije u pripravi raspadljivih tableta za usta

#### 3.4.1. Liofilizacija – sušenje smrzavanjem

Liofilizacija ili sušenje smrzavanjem (*lyophilization, freeze-drying*) je postupak uklanjanja vode ili drugih zamrznutih otapala sublimacijom uzorka. Jedan je od najskupljih i najdugotrajnijih tehnoloških postupaka, no široko upotrebljavan u farmaceutskoj industriji s ciljem poboljšanja stabilnosti uzorka.

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



**Slika 3.** Shematski prikaz procesa liofilizacije.

Tijekom koraka hlađenja, odnosno smrzavanja uzorka, snižava se temperatura kapljevito uzorka i dolazi do prelaska kapljevito u kruto stanje – kristalno ili amorfno. Temperatura smrzavanja treba biti jednaka ili niža od temperature eutektičke točke uzorka. Iako je koncept smrzavanja jednostavan, jednako je važan u procesu liofilizacije kao i sušenje.<sup>11</sup> Pri hlađenju vode pri atmosferskom tlaku ne dolazi do spontanog smrzavanja pri ravnotežnoj temperaturi ledišta (0 °C). Zadržavanje kapljevito stanja ispod temperature ledišta otopine naziva se superhlađenje. Nakon superhlađenja otopine slijedi nukleacija – nastajanje nestabilnih i kratkoživućih klastera molekula vode, zatim kristalizacija – egzoterman proces uslijed kojega temperatura uzorka malo poraste te uz daljnje hlađenje dolazi do smrzavanja uzorka. Smrzavanje utječe na broj, oblik i veličinu kristala leda, a time i na trajanje primarnog i

sekundarnog sušenja i morfologiju i sadržaj vlage završnog uzorka.<sup>12</sup> Optimizacijom ovog koraka može se smanjiti trajanje procesa liofilizacije. Idući korak je primarno sušenje ili sublimacija zaleđenog uzorka. Pod visokim vakuumom i niskoj temperaturi dolazi do uklanjanja zaleđene otopine iz uzorka sublimacijom, odnosno direktnim prijelazom krutog u plinovito stanje, čime preostaje amorfnu strukturu otopljenog tvari visoke poroznosti. Kad se tlak komore smanji ispod tlaka para leda u proizvodu, može početi sublimacija, odnosno, led se uklanja s vrha uzorka i pretvara u paru te se odvodi u ledeni kondenzator i odlaže na zavojnice ili ploče koje se kontinuirano hlade.<sup>13</sup> Led sublimira najprije sa površine uzorka, a zatim i iz dubljih dijelova pri čemu vodena para prolazi kroz uzorak do njegove površine, otkud dalje odlazi do kondenzatora gdje se vodena para kondenzira natrag u vodu.<sup>14</sup> Vodenu paru je potrebno odvoditi jer bi inače rastao tlak u komori. Smrznuti produkt se suši bez znatnije promjene volumena i oblika, a na mjestima gdje su se nalazili kristali leda ostaju pore. Primarno sušenje je najdulji korak liofilizacije i najviše doprinosi troškovima postupka, no moguće ga je optimizirati. Nakon završetka primarnog sušenja, kad je sav led sublimirao, u produktu i dalje može postojati vezana vlaga. Naime, produkt može naizgled biti suh, ali preostali udio vlage može biti 7 - 8 % te je potrebno nastaviti sušenje pri većoj temperaturi kako bi se ostatak vlage smanjio na optimalne vrijednosti. Taj proces naziva se izotermalna desorpcija.<sup>15</sup>

Liofilizacija je kompleksan tehnološki proces u kojem je potrebno poznavati svaki korak procesa. Potrebno je znati temperaturu staklastog prijelaza smrznutog uzorka za amorfne uzorke ili temperaturu kristalizacije eutektika za uzorke koji kristaliziraju. Smrzavanje uzorka provodi se na temperaturi nižoj od spomenutih kako bi se omogućilo uspješno uklanjanje leda sublimacijom. Uz to, potrebno je znati temperaturu kolapsa za provođenje primarnog sušenja. Uzorak se mora držati na temperaturi nižoj od temperature kolapsa da se uzorak ne otopi, ali s druge strane temperatura mora biti dovoljna da osigura energiju za sublimaciju leda. Optimiziranje liofilizacije najčešće se provodi metodom pokušaja i pogreške, no obzirom da se svaki od koraka temelji na fizičkim, kemijskim i inženjerskim principima, moguće je predvidjeti ishod procesa liofilizacije.<sup>15</sup>

### **3.4.2. Granuliranje u fluidiziranom sloju taljenjem**

U ovom radu upotrijebljena je tehnika granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem. Naglasak je stavljen na dobivanje granula željenih svojstava koje će se dalje primjenjivati u procesu tabletiranja.

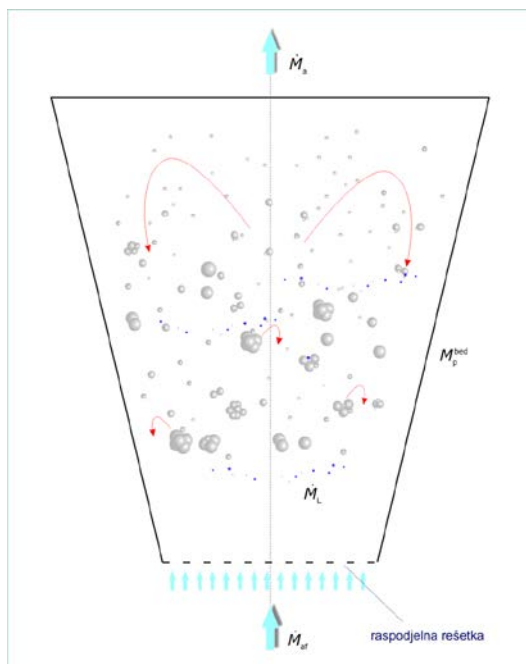


Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem (*Fluidized Bed Melt Granulation*) je tehnika u kojoj se jedinice aglomeriraju upotrebom veziva čije je talište na relativno niskim temperaturama (50 - 80 °C), a provodi se na dva načina.<sup>16</sup>

Prvi način je raspršivanje rastaljenog veziva na fluidizirane čvrste čestice, tzv. *spray-on* tehnika. Drugi način izvedbe je onaj kod kojeg se vezivo u čvrstoj formi (kontinuirana faza) i tvar koja se nastoji okrupniti (disperzna faza) dodaju u procesni prostor, zajedno fluidiziraju u struji zraka i zagrijavaju iznad temperature tališta korištenog veziva (tzv. *in-situ* tehnika). U okviru ovog istraživanja korištena je *in – situ* tehnika.<sup>17, 18</sup>

U oba slučaja rastaljena tvar djeluje kao tekuće vezivo, a granule nastaju očvršćivanjem rastaljenog veziva koje hlađenjem prelazi iz kapljevito u čvrsti oblik. Bolja kontrola procesa se ostvaruje provođenjem *in-situ* tehnike granuliranja. Posljednjih je godina povećan interes za granuliranje s taljenjem zbog brojnih prednosti ove tehnike u odnosu na mokro granuliranje raspršivanjem. Granuliranje s taljenjem ne zahtijeva primjenu organskih ni vodenih otapala.<sup>16</sup> Nekorištenje organskih otapala eliminira mogućnost zaostajanja određene količine otapala u konačnom proizvodu, a posljedično i potrebu za njihovim sakupljanjem i recikliranjem što je značajno s aspekta zaštite okoliša.<sup>19</sup> Također, odsustvo vode u ovom procesu rezultira eliminacijom vlaženja i sušenja što čini proces vremenski kraćim i energetski povoljnijim u odnosu na mokro granuliranje s raspršivanjem. Glavni nedostatak granuliranja s taljenjem je nužnost postizanja visokih temperatura unutar procesnog prostora koje mogu uzrokovati degradaciju i/ili oksidativnu nestabilnost čestica, naročito termolabilnih lijekova.<sup>16</sup>

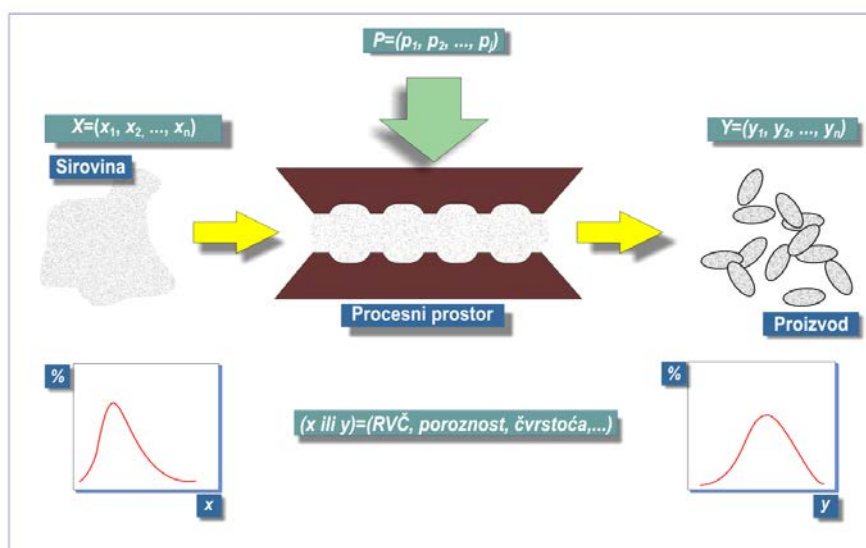
Ovaj tip granuliranja je naročito prikladan za okrupnjavanje lijekova i pomoćnih tvari farmaceutske industrije nestabilnih u otopinama te pripravu granula koje se koriste u formulacijama s kontroliranom brzinom otpuštanja ili pojačanom brzinom otpuštanja djelatne tvari. Primjeri hidrofilnih veziva koja se koriste u pripravi doziranih oblika s pojačanim otpuštanjem uključuju poli(etilen-glikole) i poloksamere dok se hidrofobna veziva kao što su voskovi, masne kiseline, viši (dugolančani) alkoholi i gliceridi mogu koristiti za formulacije s dugoročnim otpuštanjem.



**Slika 4.** Prikaz procesnog prostora u tehnologiji granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem

### 3.4.3. Procesna tehnologija tabletiranja

Procesnom tehnologijom tabletiranja (slika 5.) nastaju okrupnjene matrice tablete. Matricu tablete čine djelatna i pomoćne tvari. Tabletiranje je metoda okrupnjavanja čije je karakteristično svojstvo primjena vanjskih sila odnosno opterećenja mješavine u ograničenom prostoru, kalupu. Za ovu metodu je karakteristično mehaničko spajanje, odnosno mehanizam vezivanja aglomerata.

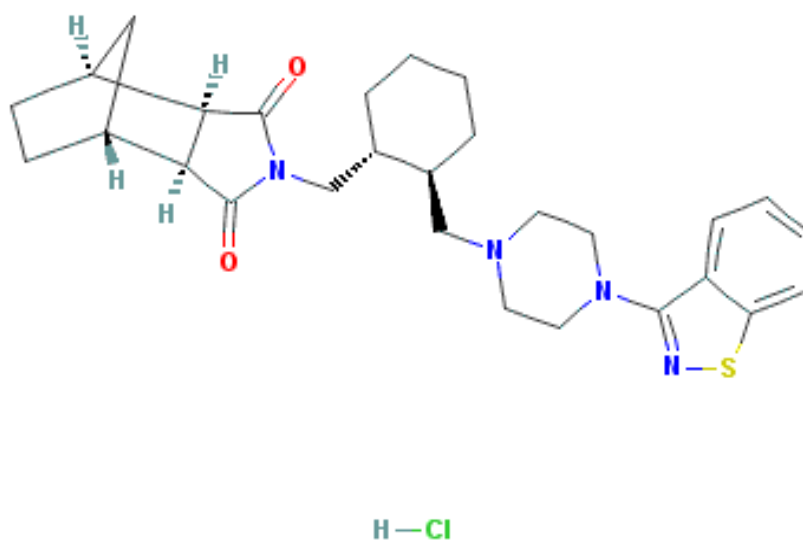


**Slika 5.** Shematski prikaz procesne tehnologije tabletiranja

## 4. METODIKA

### 4.1. Djelatna tvar – lurasidon-hidroklorid

LRS HCl pripada skupini antipsihotičkih sredstava. To su lijekovi koji djeluju na receptore dopamina smanjujući njihovu razinu u živčanom sustavu. Primjenjuje se u liječenju shizofrenije i bipolarnih poremećaja. Molekulska formula lurasidon-hidroklorida je  $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$  (slika 6.). LRS HCl je bijeli do prljavo bijeli prašak. Točka taljenja mu je na 198-205 °C. Skladišti se u suhom obliku pri 4 °C. Pripada drugoj grupi BSC klasifikacije. Karakteriziraju ga velika permeabilnost ( $\log P = 5,6$ ) i niska topljivost (topljivost u vodi = 0,165 mg ml<sup>-1</sup>). Posljedica toga je niska biološka raspoloživost (9-19 %), koja se povećava ukoliko se primjenjuje s hranom. Dostiže vršnu serumsku koncentraciju za otprilike 1-3 sata, a vrijeme polueliminacije mu je 20-40 sati.<sup>20-23</sup> U ovom radu korišten je LRS HCl preuzet iz TAPI Hrvatska d.o.o.



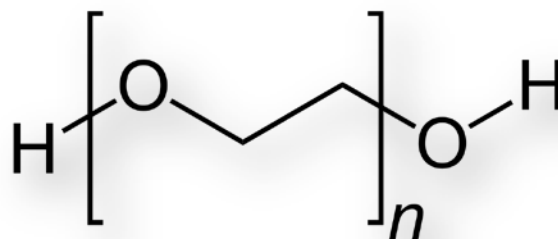
Slika 6. Strukturni prikaz LRS HCl-a

### 4.2. Polimerne matrice

#### 4.2.1. Poli(etilen-glikol)

Poli(etilen-glikol) (PEG) je kruti polimerni materijal topiv u hidrofilnim otapalima, a primjenjuje se kao pomoćna tvar u mnogim farmaceutskim proizvodima. Osigurava povezivanje finih čestica ljekovitih tvari i sredstava za dopunjavanje u veće aglomerate (granule). Također, povećava mogućnost kohezije čestica i poboljšava osobine protjecanja i kompresibilnosti.<sup>24</sup>

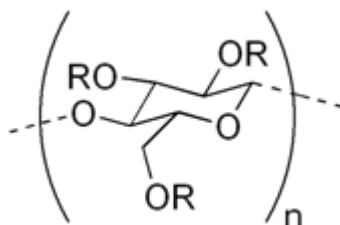
U ovom radu korišten je PEG 4 kDa (New Jersey, SAD) koji je inicijalno zaprimljen u obliku pločica i prije primjene bilo ga je potrebno usitniti na željeni veličinski razred.



Slika 7. Strukturni prikaz poli(etilen-glikola)

#### 4.2.2. Hidroksipropil-metil-celuloza

Hidroksipropil-metil-celuloza (HPMC) (HPMC E6 Vivacoat Hipermeleza 2910) dolazi u obliku bijelog praška, bez mirisa i okusa. To je inertni viskoelastični polimer, upotrebljava se kao emulgator, sredstvo za suspendiranje. Često se koristi u farmaceutskoj industriji pri kontroliranju otpuštanja djelatne tvari. Topljiv u većini polarnih organskih otapala i u odgovarajućim omjerima etanol/voda, propanol/voda, a u hladnoj vodi bubri i nastaje koloidna otopina.



Slika 8. Strukturni prikaz hidroksipropil-metil-celuloze

#### 4.3. Pomoćne tvari

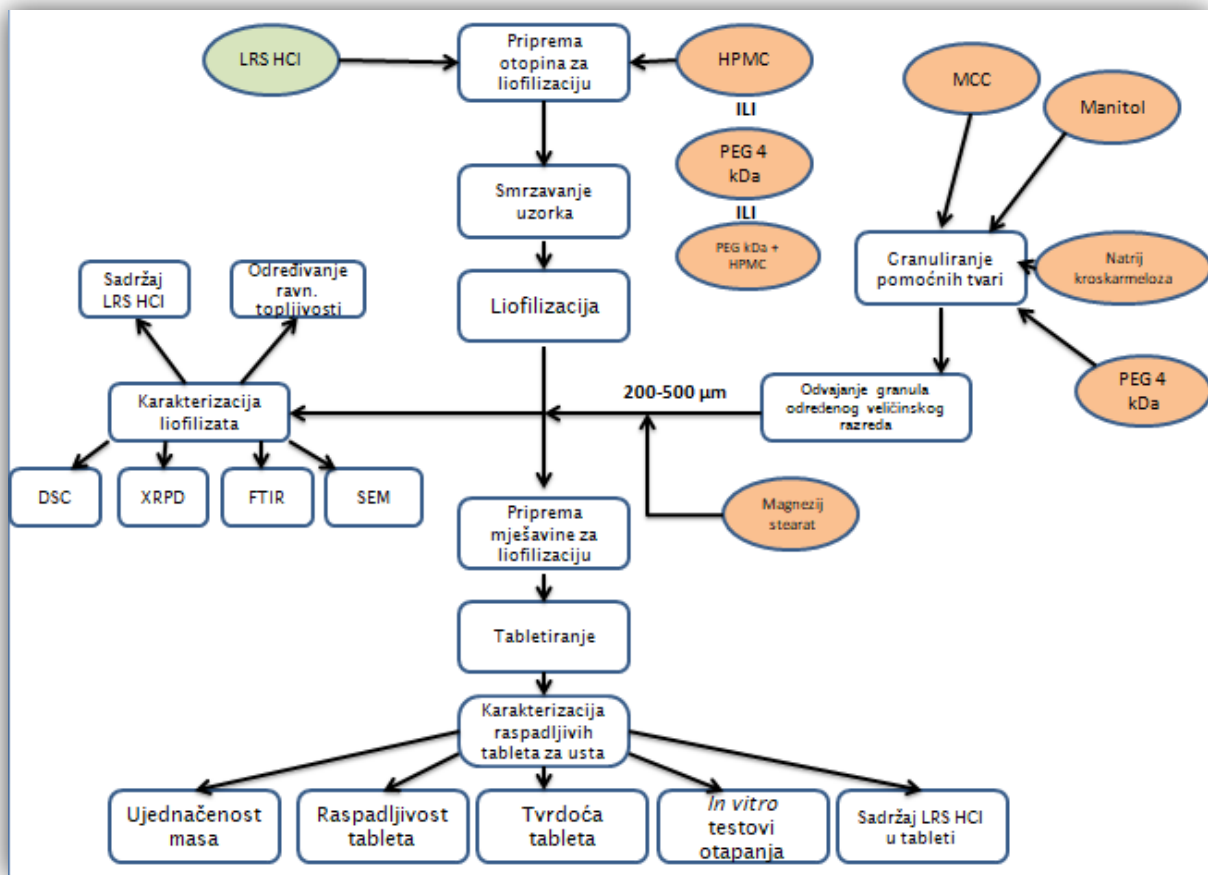
Mikrokristalna celuloza je polisaharid koji se sastoji od molekula glukoze povezanih glikozidnom vezom. Dobiva se iz pulpe drveta, a primjenjuje se kao punilo, emulgator te tvar koja sprječava zgrudnjavanje. Zaprimljena mikrokristalna celuloza je nekohezivan prašak, a prema Geldartovoj klasifikaciji prašaka pripadnik je skupine B. Time, ovu pomoćnu tvar moguće je dovesti u stanje stohastičke uzmiještanosti njezinom fluidizacijom što je temeljni uvjet održivosti mehanizama rasta u ukupnom procesu granuliranja.

Manitol je nehigroskopni, bijeli ili bezbojni kristalni prah. Šećerni je alkohol te je kao takav prirodno sredstvo za zaslađivanje, sredstvo protiv zgrudnjavanja, te punilo u pripravcima.

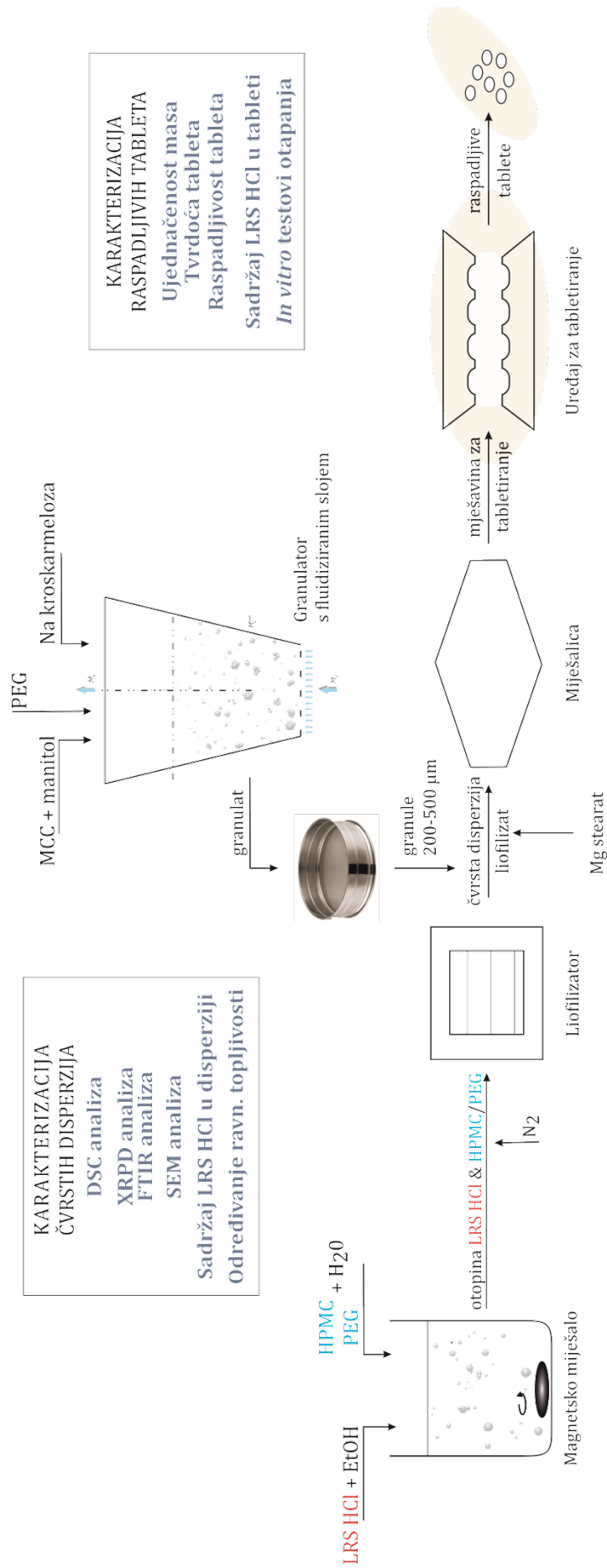
Svoju primjenu nalazi u prehrambenoj i farmaceutskoj industriji. Gotovo je duplo manje slatkoće od saharoze i ne povisuje razinu glukoze u krvi.<sup>25</sup>

Natrijeva kroskarmeloza je prašak bijele do prljavobijele boje. Korištena je kao sredstvo za raspadanje jer olakšava dezintegraciju tableta u dodiru s vodom. Higroskopna je, netopljiva u vodi, ali brzo nabubri u dodiru s vodom, 4-8 puta u odnosu na početni volumen, što pospješuje raspadanje tablete i ubrzano oslobađanje lijeka.<sup>26</sup>

#### 4.4. Provedba ispitivanja



Slika 9. Dijagram toka eksperimentalnog dijela istraživanja



Slika 10. Shematski prikaz metodologije istraživanja

#### 4.4.1. Priprava otopina za liofilizaciju

Prvi korak u provođenju eksperimenata bila je priprava otopina za liofilizaciju u masenim omjerima navedenima u tablici 2.

**Tablica 2.** Sastav otopina za liofilizaciju

Sustav	Omjer, (%)
LRS HCl:PEG	50:50
LRS HCl:HPMC	50:50
LRS HCl:HPMC:PEG	50:25:25

Odvagane su mase LRS HCl-a , PEG-a te HPMC-a u navedenim omjerima koje su zatim pomiješane s 250 ml 20 %-tnom otopinom etanola.

#### 4.4.2. Smrzavanje otopina

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



**Slika 11.** Fotografija smrznutih uzoraka

#### 4.4.3. Liofilizacija

Proces liofilizacije provoden je u liofilizatoru laboratorijskog mjerila, Kambič LIO-5 PLT. Navedeni liofilizator ima raspon tlaka od 0,001 do 100 mbara i raspon temperatura od -

120 do + 100 °C. Iznad samog uređaja nalazi se metalno postolje s metalnim podloškama u nekoliko razina na koje se stavlja akrilni cilindar. Nakon što su uzorci zamrznuti u struji kapljevito dušika, stavljeni su na podlošku liofilizatora, stavljen je akrilni cilindar te su podešeni parametri sušenja smržavanjem ( $T = -100\text{ °C}$ ,  $p = 0,2\text{ mbar}$ ). Uzorci su sušeni u liofilizatoru 50 sati, nakon čega je uslijedila karakterizacija dobivenih liofilizata i priprava mješavina za tabletiranje.



**Slika 12.** Fotografija liofilizatora LIO-5 PLT (Kambič, Semič, Republika Slovenija)

#### **4.4.4. Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem**

U provedbi šaržnog granuliranja korištena je procesna jedinica laboratorijskog mjerila – granulator s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (slika 13.). Procesni prostor je konusnog oblika s malim staklenim dijelom za praćenje fluidizacije. U ovom istraživanju primijenjena je procesna tehnologija granuliranja s taljenjem *in situ*, odnosno vezivna tvar (PEG 4kDa) i tvari koje se nastoje okrupniti direktno su dodane u procesni prostor. U sklopu granuliranja s taljenjem vrlo je bitno osigurati željenu temperaturu unutar procesnog prostora koja se regulira pomoću temperaturnog osjetila. U donjem dijelu konusa nalazi se raspodjelna rešetka koja omogućuje ulaz zraka koji upuhuje kompresor i ujedno zadržava sloj čvrstog, dok se u gornjem dijelu konusa nalazi filter koji onemogućava odlazak jedinki disperzne faze van procesnog prostora.



Pripremljen je granulat pomoćnih tvari (bez djelatne tvari) koji je zatim fluidizacijom potaknut u stohastičko kretanje. Procesni uvjeti granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem navedeni su u tablici 3. Zagrijavanjem mase čvrstoga na temperaturu faznog prijelaza čvrsto-kapljevito karakterističnog za vezivnu tvar omogućuje se nastanak kapljeviti premoštenja nužnih za rast čestica. Zatim slijedi hlađenje sustava na temperaturu faznog prijelaza veziva iz kapljevito u čvrsto čime dolazi do očvršćivanja kapljeviti premoštenja veziva, odnosno nastajanja granula. Iz dobivenog granulata su odvojene granule veličinskog razreda 200-500  $\mu\text{m}$ .



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

**Tablica 3.** Procesni uvjeti granuliranja u fluidiziranom sloju s taljenjem

Makroskopsko svojstvo	Vrijednost	Jedinica
Volumni protok sredstva za fluidizaciju	$3 \times 10^{-2}$	$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$
Temperatura ulaznog zraka	90	$^{\circ}\text{C}$
Veličina čestica vezivne tvari	90-125	$\mu\text{m}$

**Tablica 4.** Količine pomoćnih tvari korištenih za pripremu granulata

<b>Pomoćne tvari</b>	<b>m, g</b>
<b>Manitol</b>	200,0
<b>Mikrokristalna celuloza (MCC)</b>	50,0
<b>Natrijeva kroskarmeloza</b>	12,5
<b>Poli(etilen-glikol) 4 kDa</b>	7,5

#### 4.4.5. Priprava mješavine za tabletiranje

Granulat i određena čvrsta disperzija su u jednakim volumnim omjerima umješavani u tarioniku do postizanja homogene smjese. Na taj način pripremljene su mješavine za tabletiranje s ciljanim sadržajem djelatne tvari 10 %.

**Tablica 5.** Sastavi mješavina za tabletiranje

<b>Mješavina za tabletiranje</b>	<b>Udio %</b>
<b>Manitol</b>	59,28
<b>MCC</b>	14,80
<b>Natrijeva kroskarmeloza</b>	3,68
<b>HPMC</b>	5,00
<b>PEG</b>	7,40
<b>LRS HCl</b>	10,00
<b>Manitol</b>	59,28
<b>MCC</b>	14,80
<b>Natrijeva kroskarmeloza</b>	3,68
<b>HPMC</b>	10,00
<b>PEG</b>	2,40
<b>LRS HCl</b>	10,00
<b>Manitol</b>	59,28
<b>MCC</b>	14,80
<b>Natrijeva kroskarmeloza</b>	3,68
<b>PEG</b>	12,40
<b>LRS HCl</b>	10,00

#### 4.4.6. Tabletiranje

Proces tabletiranja proveden je pomoću tabletirke TDP-5T, Zhejiang Wisely Machinery Co. Ltd, prikazane na slici 14. Tabletirka pripada u skupinu ekscentričnih tabletirki te sadrži jedan par klipova za izradu tablete. Osnovne karakteristike uređaja su prikazane u tablici 6. Za tabletiranje korištena je okrugla matrica promjera 8 mm.



**Slika 14.** Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T  
(Zhejiang Wisely Machinery Co., Kina)

**Tablica 6.** Osnovne karakteristike tabletirke TDP-5T

<b>Maksimalan pritisak, kN</b>	50
<b>Maksimalan promjer tablete, mm</b>	20
<b>Maksimalna dubina punjenja, mm</b>	18
<b>Kapacitet, tableta/h</b>	4500
<b>Snaga motora, kW</b>	0,75
<b>Težina, kg</b>	120

#### **4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija (liofilizata)**

##### **4.5.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija**

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

Provođenjem kalorimetrijskih mjerenja određuje se količina topline oslobođena reakcijom. Izvagani i referentni uzorak podvrgavaju se kontroliranom programu temperature te se mjeri diferencijalna toplina potrebna za održavanje uzorka i referentnog uzorka pri istoj

temperaturi. Signal koji je proporcionalan razlici između dovoda topline ispitivanom i referentnom uzorku se registira i stavlja u odnos prema temperaturi i vremenu (DSC termogram). Ova metoda primjenjuje se za određivanje karakterističnih temperatura (taljenja, kristalizacije, staklastog prijelaza), entalpije, oksidacijske stabilnosti, specifični toplinski kapacitet, itd. Koristi se za tekućine, praškaste tvari, plastike, gume, staklo, keramiku, kompozite i dr.

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

Toplinska svojstva ispitana su primjenom diferencijalne pretražne kalorimetrije (DSC). Približno 5 miligrama uzoraka vagano je u aluminijske posudice s probušenim poklopcem. Mjerenja su provedena u struji dušika pri protoku od  $60 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  te brzinom zagrijavanja od  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ . Provedena su dva ciklusa zagrijavanja u temperaturnom rasponu od  $0^\circ\text{C}$  do  $360 \text{ }^\circ\text{C}$ . U 2. ciklusu zagrijavanja nisu uočeni karakteristični prijelazi LRS HCl (posljedica njegovog raspadanja ili amorfizacije uslijed provedbe DSC analize) stoga su u evaluaciji korišteni rezultati zagrijavanja uzoraka u 1. ciklusu.



**Slika 15.** Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo DSC823<sup>o</sup> (Mettler-Toledo AG, Greifensee, Švicarska Konfederacija)

#### **4.5.2. Fourier-trasformirana infracrvena spektroskopija (FTIR)**

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

IR spektar je snimka apsorbiranog svjetla kao funkcija valne duljine. Apsorbira se samo svjetlo čija se frekvencija podudara s frekvencijom vibracija veze u molekuli, odnosno frekvencije radijacije i vibracije moraju biti iste da bi došlo do apsorpcije. Postoje dvije vrste vibracija – rastezanje (*stretching*) i svijanje (*bending*). Kao rezultat mjerenja dobiva se infracrveni spektar koji prikazuje karakteristične vrpce funkcionalnih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva, prilikom čega je na apscisi uvijek valni broj ( $\text{cm}^{-1}$ ), a na ordinati apsorbancija (%). Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija (FTIR) najčešće se upotrebljava za identifikaciju funkcionalnih skupina unutar molekula koje se karakteristično pojavljuju na odgovarajućim vrpčama (područje funkcionalnih skupina,  $1200 - 1400 \text{ cm}^{-1}$ ).

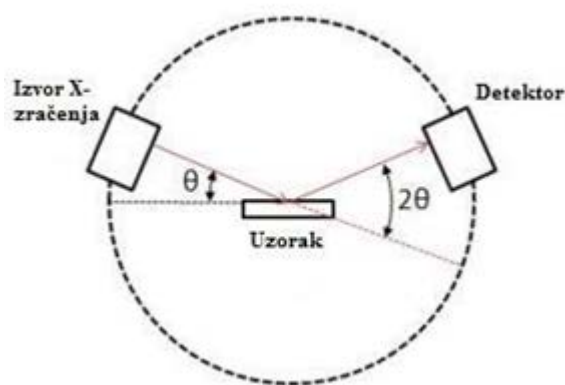
FTIR spektroskopija korištena je s ciljem detektiranja potencijalnih interakcija između djelatne tvari i polimernih matrica. Ukoliko interakcije postoje, pomak apsorpcijskih vrpca specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji bi trebao biti vidljiv.<sup>27</sup> FTIR spektri čistih komponenti i realnih uzoraka snimljeni su korištenjem FTIR spektrofotometra Bruker Vertex 70 s platinastim detektorom prikazanog na slici 16.



**Slika 16.** Fotografija FTIR spektrofotometra Vertex 70 s platinastim detektorom (Bruker, Billerica, Sjedinjene Američke Države).

#### 4.5.3. Rendgenska difrakcijska analiza

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



**Slika 17.** Princip rada rendgenske difrakcijske analize

Detektor se kreće u krug oko uzorka, a njegov položaj je zabilježen kao  $2\theta$  i prati broj uočenih X-zraka pri svakom koraku, odnosno kutu  $2\theta$ . Intenzitet X-zrake najčešće je zabilježen kao counts per second (broj po sekundi). Iz difraktograma se može iščitati koje kristalne faze su u mješavini, koliko je pojedine kristalne faze u mješavini i je li u mješavini prisutna amorfna faza. U ovome radu, identifikacija faznog sastava ishodnih komponenti i realnih uzoraka u različitim masenim omjerima provedena je rendgenskom difrakcijom praha na uređaju Shimadzu XRD 6000 (slika 18.) s  $\text{Cu-K}\alpha$  zračenjem valne duljine,  $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$  uz napon od 40 kV i jakost struje 30 mA. Podatci su prikupljeni između  $5$  i  $50^\circ 2\theta$  s korakom od  $0,02^\circ$  i zadržavanjem od 0,6 sekundi po koraku.



**Slika 18.** Fotografija uređaja za rendgensku difrakciju praha XRD-6300 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

#### 4.5.4. Pretražna elektronska mikroskopija

Pretražna elektronska mikroskopija je tehnika prikazivanja, određivanja raspodjele veličine čestica temeljena na analizi slike fokusiranjem snopa elektrona na površinu

promatranog sustava. Ova tehnika omogućava promatranje suhih uzoraka pri velikim povećanjima i razlučivost detalja koji se ne može postići s konvencionalnim optičkim mikroskopom, s relativno jednostavnom pripremom uzoraka. Primjenu nalazi u određivanje morfologije čestica, veličini pora te se može primjenjivati i za određivanje sastava elemenata. Primjenom adhezivnih tvari na mikroskopsko stakalce osigurava se slučajna orijentacija čestica. Tehničke karakteristike uređaja TESCAN Vega III Easyprobe je sadržavanje volframove niti, ubrzavajući napon raspona 5-30 kV te raspon uvećanja proučavanog sustava 100-100 000 puta. Primjenjivi su svi suhi uzorci svih s veličinskim rasponom od ispod 1 cm do maksimalno 10 cm. Parametri kvalitete ove metode jesu brzi uvid u raspon veličina čestica i njihov oblik neovisno je li uzorak emulzija, suspenzija ili prah. Ograničenja metode jesu održavanje i čišćenje leća, čestice je potrebno prethodno dobro dispergirati, postojanost uzorka uslijed vakuuma pri SEM te je neophodno iskustvo inženjera pri radu s uređajem.



**Slika 19.** Fotografija pretražnog elektronskog mikroskopa VEGA3 SBH Easy Probe (TESCAN, Brno, Republika Češka)

#### **4.5.5. Određivanje ravnotežne topljivosti LRS HCl-a**

Određivanje ravnotežne topljivosti LRS HCl-a provedeno je pripremom fizikalnih mješavina i čvrstih. Masa pripremljenih uzoraka ekvivalentna 20 miligramama LRS HCl odvagana je u niz laboratorijskih čaša uz dodatak 25 mililitara medija (McIlvaineov pufer, pH = 3,8).

S ciljem postizanja ravnotežne topljivosti LRS HCl-a uzorci su 24 sata miješani na laboratorijskoj inkubatorskoj tresilici (IKA KS 3000 i control (slika 20.)) pri konstantnoj

temperaturi od 37,0 °C i pri 150 o min<sup>-1</sup>. Po završetku ispitivanja, alikvoti uzoraka su filtrirani i prikladno razrijeđeni te je spektrofotometrijskom metodom određena koncentracija LRS HCl-a u svim pripremljenim uzorcima.



**Slika 20.** Fotografija laboratorijske inkubatorske tresilice IKA KS 3000 i control (IKA, Staufen, Savezna Republika Njemačka)

#### **4.6. Karakterizacija raspadljivih tableta za usta**

##### **4.6.1. Ispitivanje ujednačenosti masa**

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

Ujednačenost masa ispitivana je na uzorku od 10 tableta na analitičkoj vagi KERN ALJ 220-4NM (slika 21.).





**Slika 21.** Fotografija analitičke vage KERN ALJ 220-4NM  
(KERN, Balingen, Savezna Republika Njemačka)

#### **4.6.2. Metoda ispitivanja tvrdoće**

Tvrdoća je mehanička karakteristika tablete koja podrazumijeva sposobnost tablete da zadrži integritet nakon komprimiranja. Određuje se otpor tableta prema drobljenju na način da se mjeri sila potrebna da razlomi tabletu pritiskivanjem. Tvrdoća tablete ovisi o veličini i raspodjeli veličina zrna granulata, o njegovoj gustoći i poroznosti, o prostoru između žigova, veličini i obliku tablete te o tlaku tijekom komprimiranja. Uređaj za mjerenje tvrdoće se sastoji od rotirajućeg diska koji je podijeljen u odjeljake. Mjerenje se provodi na 10 tableta. Tableta se stavlja u ležište između dva dijela uređaja i mjeri se sila potrebna da ju slomi. Tableta se uvijek isto orijentira na ležište. Nakon mjerenja se izračuna prosječna vrijednost sila potrebnih za lomljenje, a izražava se u njutnima (N). Ispitivanja su provedena u tvrtci Dechra Pharmaceuticals. Fotografija uređaja za mjerenje tvrdoće prikazan je na slici 22.<sup>28</sup>



**Slika 22.** Fotografija dijela uređaja za mjerenje tvrdoće tableta

#### **4.6.3. Metoda ispitivanja raspadljivosti tableta**

Ispitivanje raspadljivosti pokazuje da li se tablete potpuno raspadaju unutar propisanog vremena u definiranom tekućem mediju i pri definiranim uvjetima raspadanja. Vrijeme raspadljivosti je vrijeme u kojem se tablete moraju raspasti u mnoštvo sitnih dijelova koje prolaze kroz žičano sito uređaja. Mjerenja su provedena u skladu s Ph.Eur. 2.9.1. Uređaj za raspadljivost se sastoji od posudice sa 6 košarica visine  $149 \pm 11$  mm i unutarnjeg promjera  $106 \pm 9$  mm u kojima je tekućina za otapanje. Košarica se sastoji od 6 otvorenih kiveta, svaka je duga  $77,5 \pm 2,5$  mm, unutarnjeg promjera  $21,85 \pm 1,15$  mm i stijenke debljine  $1,9 \pm 0,9$  mm. Tekućina se grije na temperaturu između 37 i 39 °C koja odgovara temperaturi tijela. Tableta se u posudi s tekućinom podiže i spušta pomoću mreže kroz udaljenost  $55 \pm 2$  mm pri konstantnoj brzini, 29 – 32 ciklusa u minuti (1 ciklus = 1 dizanje i spuštanje). Tekućina zauzima takav volumen da najviši udar žičane mreže ostane najmanje 15 mm ispod površine tekućine i spušta do ne manje od 25 mm od dna posude pri donjem udaru. Ni u jednom trenutku vrh košare ne smije ostati potopljen. Košara se kreće vertikalno duž svoje osi. Ispitivanje je provedeno sa 6 tableta istovremeno. Tablete se stavljaju u kivete košarice napunjene odgovarajućom tekućinom (demineralizirana voda ili 0,1 M HCl) temperature  $37 \pm 2$  °C. Košarica se kreće vertikalno duž osi, uranjajući i izranjajući iz tekućine za otapanje. Proces se zaustavlja kada je svih 6 tableta otopljeno što predstavlja konačno vrijeme raspada tableta. Smatra se da je uzorak potpuno raspadnut kad nema vidljivih ostataka ili su oni u obliku mekane mase bez opipljivo tvrde jezgre. Ukoliko se jedna ili dvije tablete ne raspadnu potpuno, analizu treba ponoviti na dodatnih 12 krutih oblika doziranja. Tada je uzorak odgovarajući, ako je najmanje 16 od

ukupno 18 dozirnih oblika podvrgnutih testu potpuno raspadnuto. Ispitivanje je provedeno na uređaju Erweka ZT 322 prikazanog na slici 23.<sup>29</sup>



**Slika 23.** Fotografija uređaja za mjerenje raspadljivosti tableta ZT 30 (Erweka GmbH, Savezna Republika Njemačka)

#### **4.6.4. Određivanja sadržaja djelatne tvari spektrofotometrijskom metodom**

Sadržaj djelatne tvari određen je primjenom spektrofotometra. LRS HCl, djelatna tvar ima specifične apsorpcijske maksimume na približno valnim duljinama 230,0 nm i 315,0 nm. U okviru ovog istraživanja mjerenja su provedena pri  $\lambda \approx 315,0$  nm. Temeljna standardna otopina LRS HCl priprava se vaganjem određene mase (10 mg) na analitičkoj vagi i otapanjem te odvage u 100 ml metanola. Daljnjim razrjeđivanjem pripravljavu se ostale radne standardne otopine koncentracija 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 i 50 mg/L radi određivanja umjernog pravca na osnovu kojeg je u uzorcima tableta određena koncentracija LRS HCl-a. Tablete su prije otapanja usitnjene u tarioniku, te filtrirane pomoću PTFE membranskih filtera s promjerom pora 0,45  $\mu$ m. Kiveta se između pojedinih uzoraka mora ispirati s metanolom kako LRS HCl ne bi zaostao od prethodnog uzorka. Sadržaj djelatne tvari ispitan je na 10 nasumično odabranih tableta s očekivanim udjelom djelatne tvari od 10 %.

Na sličan način provedeno je i određivanje sadržaja LRS HCl-a u čvrstim disperzijama tako što je prethodno izvagano 40 mg čvrste disperzije koja je zatim otopljena u 50 ml metanola, nakon toga filtrirana te razrijeđena do 40 ppm.



**Slika 24.** Fotografija spektrofotometra UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

#### **4.6.5. Otpuštanje djelatne tvari**

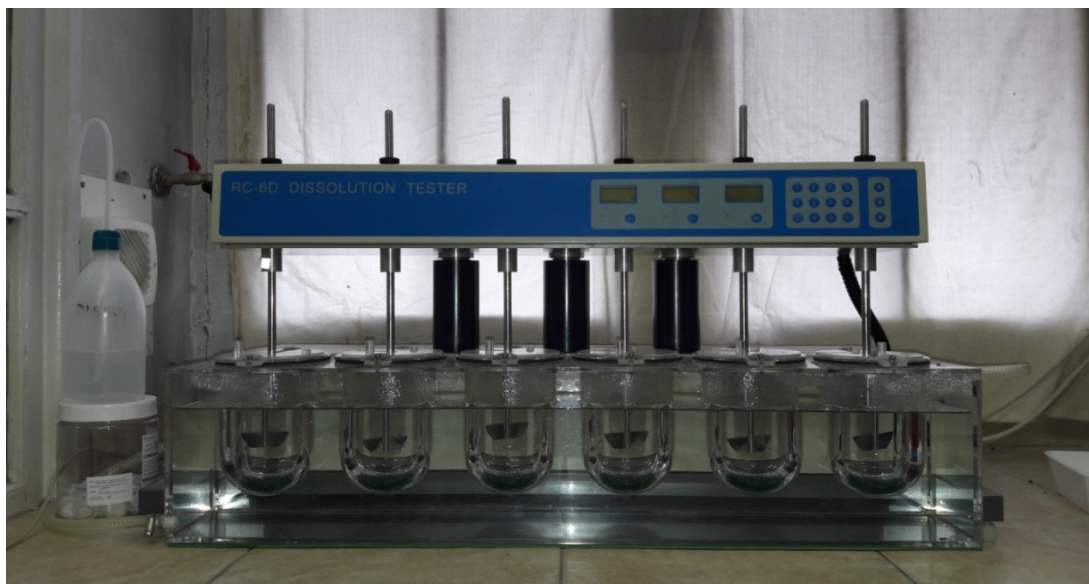
U posljednje vrijeme otpuštanje djelatne tvari iz krutih farmaceutskih oblika postaje važan predmet znanstvenog razvoja. Uvijek kada se proizvede novi kruti ljekoviti oblik, nužno je osigurati prikladno otpuštanje djelatne tvari.<sup>30</sup>

Prema svojstvima oslobađanja lijeka, tablete se mogu podijeliti na one s trenutnim oslobađanjem i na one s modificiranim oslobađanjem (produženim, ili odgođenim).<sup>31</sup> Oslobađanje je proces u kojem djelatna tvar „napušta“ ljekoviti oblik i djeluje na organizam. Proizvodi s trenutnim oslobađanjem djelatnu tvar oslobađaju odmah. Pripravci produženog učinka su oni koji pri jednokratnoj medikaciji uz brzo nastupanje terapijskog učinka, produžuju učinak postupnim oslobađanjem lijeka što će povećati trajanje učinka. Pripravci ponovljenog učinka su oni kod kojih se inicijalna doza lijeka oslobađa odmah, a iza nje slijedi sljedeća doza. Pripravci oslobođenog učinka su pripravci kod kojih je oslobađanje odgođeno do dospijeca lijeka u tanko crijevo.<sup>31,32</sup>

Ljekoviti oblici se mogu ispitati *in vitro* (izvan živog organizma u umjetno stvorenim uvjetima) ili *in vivo* (ispitivanje u živom organizmu). *In vitro* isptivanja pokazuju određena svojstva ljekovitog oblika, ali nikako ne daju pouzdane prognoze o oslobađanju *in vivo* te se zbog toga trebaju provoditi dodatna *in vivo* ispitivanja. Određivanje oslobađanja ljekovite tvari iz oblika *in vitro* nikako nije zamjena za studije biorasploživosti, ali može biti korisno za

razvitak oblika, a nakon dobivanja usporedbe s pokusima *in vivo* i za nadzor proizvodnje. *In vitro* određivanje oslobađanja lijeka primjenjuje se tijekom razvoja novog pripravka. Ako se nakon zaključenih *in vivo* istraživanja utvrdi da novi pripravak posjeduje traženi produženi učinak, tada se mogu pokušati korelirati rezultati *in vitro* i *in vivo* eksperimenta. Za oslobađanje djelatnih tvari iz oblika često se koristi i termin otapanje. Otapanje, kojim se označava pretvaranje čvrstih čestica u molekularno disperzno stanje, glavni je proces oslobađanja djelatne tvari, ali ne uključuje raspadanje ljekovitog oblika. Mjera otapanja ima važnu ulogu u mehanizmu apsorpcije lijeka u organizmu, ali postoje i drugi biološki činitelji.

Uvjeti ispitivanja oslobađanja ljekovite tvari uključuju prikladnost sastava, volumena i temperature tekućine, način pokretanja sastava, vremenski interval uzimanja uzoraka i metode određivanja sadržaja. Tekućina za ispitivanje mora biti što sličnija fiziološkoj i što prikladnija za jednostavnu i preciznu analitičku metodu određivanja sadržaja. Volumen mora biti takav da se postignu uvjeti osigurane topljivosti lijeka, tj. u njemu ne smije biti postignuta granična koncentracija topljivosti lijeka. Temperatura tekućine gotovo uvijek je 37 °C. Pokretanje sustava nije strogo definirano, ali mora biti takvo da je na svakom mjestu u tekućini zajamčena ista koncentracija oslobođenog lijeka. Zato se provodi i miješanje. Intenzitet miješanja također nije strogo definiran, ali mora se prilagoditi peristaltici želuca. Vrijeme se odabire u skladu s osobinama pripravka; vremenski interval uzimanja uzorka mora se prilagoditi tako da se dobije dovoljno podataka za grafički prikaz i matematičku obradu.<sup>33</sup>



**Slika 25.** Fotografija uređaja za određivanje profila otpuštanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instruments, Zhengzhou, NR Kina)

## 5. REZULTATI I RASPRAVA

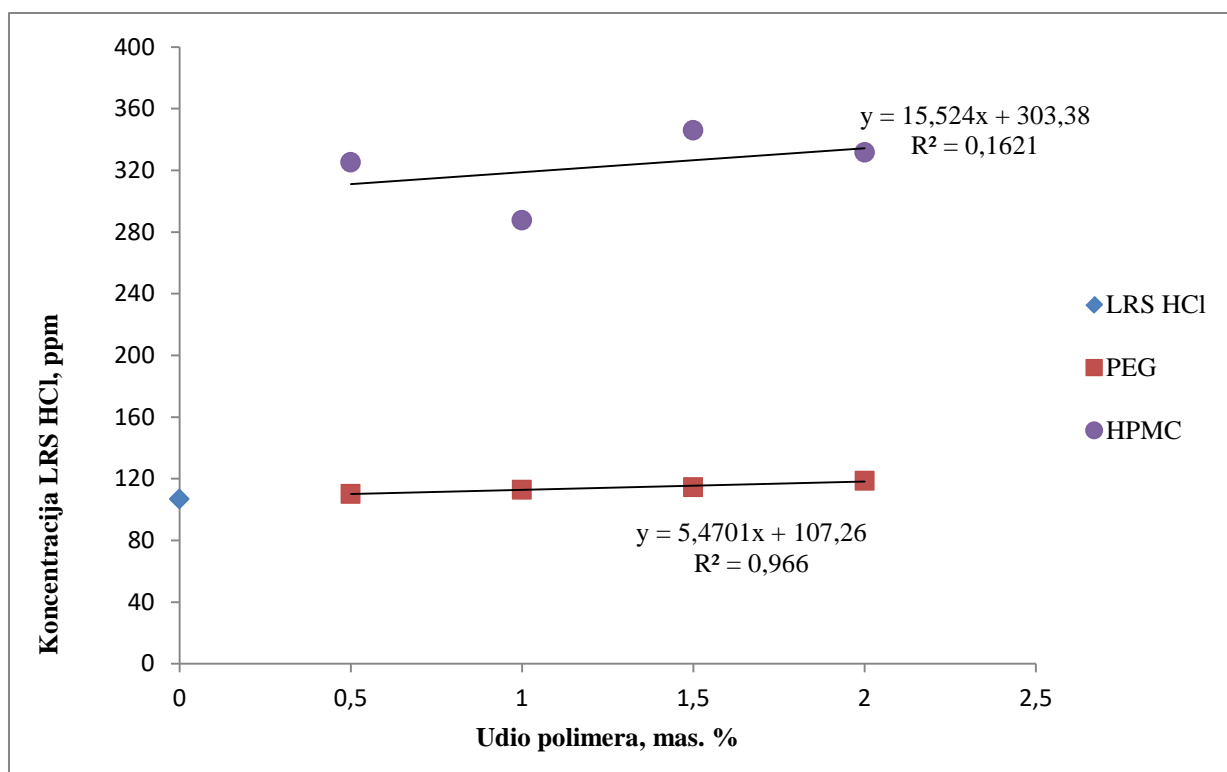
### 5.1. Ispitivanja promjene topljivosti djelatne tvari utjecajem polimera

Ispitivanja promjene topljivosti djelatne tvari utjecajem različitih koncentracija polimera provedena su prema metodi koju su opisali Higuchi i Connors (1965).<sup>34</sup> Ispitivanja su provedena na dvama hidrofilnim polimerima različitog faznog sastava. Korišten je polukristalni poli(etilen-glikol) (PEG) te hidroksi-propil-metil celuloza (HPMC), polimer amorfne strukture. U niz laboratorijskih čaša odvagano je 25 miligrama djelatne tvari te dodano 20 mililitara otopina polimera različitih koncentracija (priprava zasićenih otopina djelatne tvari). Korišteni medij je citratno-fosfatni McIlvaineov pufer pH vrijednosti 3,8. Raspon koncentracija ispitivanih polimera bio je od 0,5 do 2,0 mas. %. Uzorci pripremljeni u laboratorijskim čašama dobro su zatvoreni te miješani na magnetskoj mješalici pri konstantnoj temperaturi (37,0 °C) u trajanju 24 sata, odnosno do uspostave ravnotežne topljivosti djelatne tvari u pripremljenim otopinama. Uzorci su filtrirani (PTFE membranski filter, 0,45 µm) i razrijeđeni te je koncentracija djelatne tvari u razrijeđenom filtratu određena spektrofotometrijski pri  $\lambda_{\max} = 314,2$  nm (UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan)). Radni raspon metode za određivanje LRS HCl u uzorcima iznosio je od 0,00 do 20,00 µgml<sup>-1</sup> uz linearnost od 0,992.

U tablici 7. prikazani su rezultati ispitivanja promjene topljivosti LRS HCl-a u otopinama polimera (PEG, HPMC) različitih koncentracija.

**Tablica 7.** Određene ravnotežne koncentracije LRS HCl u pripremljenim uzorcima

	w/v [1 g/100 ml]	A	c [ppm]
LRS HCl	/	0,125	106,84
PEG	0,5	0,129	110,26
	1,0	0,132	112,82
	1,5	0,134	114,53
	2,0	0,139	118,80
HPMC	0,5	1,374	325,40
	1,0	1,216	287,79
	1,5	1,461	346,12
	2,0	1,401	331,83

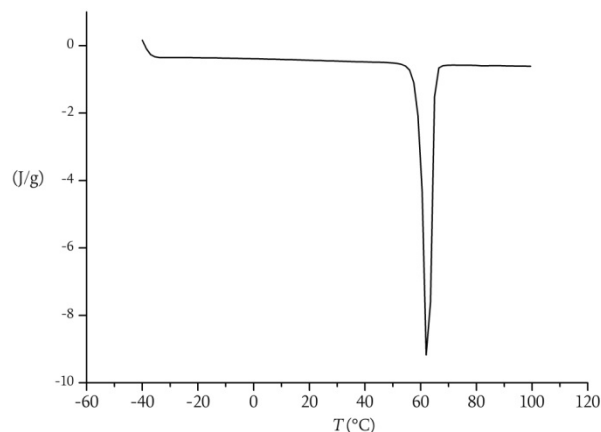


**Slika 26.** Grafički prikaz ovisnosti koncentracije LRS HCl u otopinama polimera različite koncentracije

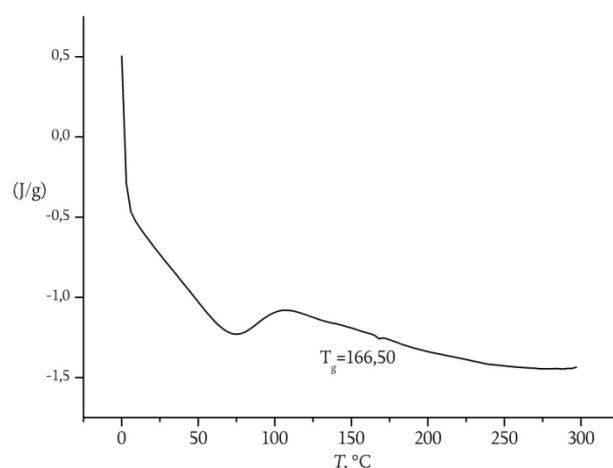
Temeljem rezultata dobivenih ispitivanjem promjene topljivosti LRS HCl u otopinama polimera različitih koncentracija (slika 26.) dokazana je opravdanost primjene navedenih polimera u pripravi čvrstih disperzija djelatne tvari. Vidljiv je linearan porast topljivosti LRS HCl povećanjem udjela PEG-a u ispitivanim otopinama, dok rezultati određivanja koncentracije djelatne tvari u uzorcima s HPMC-om ne pokazuju linearan trend porasta, no apsolutne vrijednosti koncentracija višestruko su više u usporedbi s uzorkom bez prisutstva polimera. Raspon koncentracija polimera u ispitivanim otopinama pufera mogao je biti i značajno širi u slučaju PEG-a budući je riječ o izrazito vodotopivoj tvari, no navedeni (0 do 2 mas. %) odabran je radi mogućnosti usporedbe sposobnosti dvaju različitih polimera u povećanju topljivosti djelatne tvari.

## 5.2. Rezultati karakterizacije čvrstih disperzija

### 5.2.1. Rezultati dobiveni diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom



a)

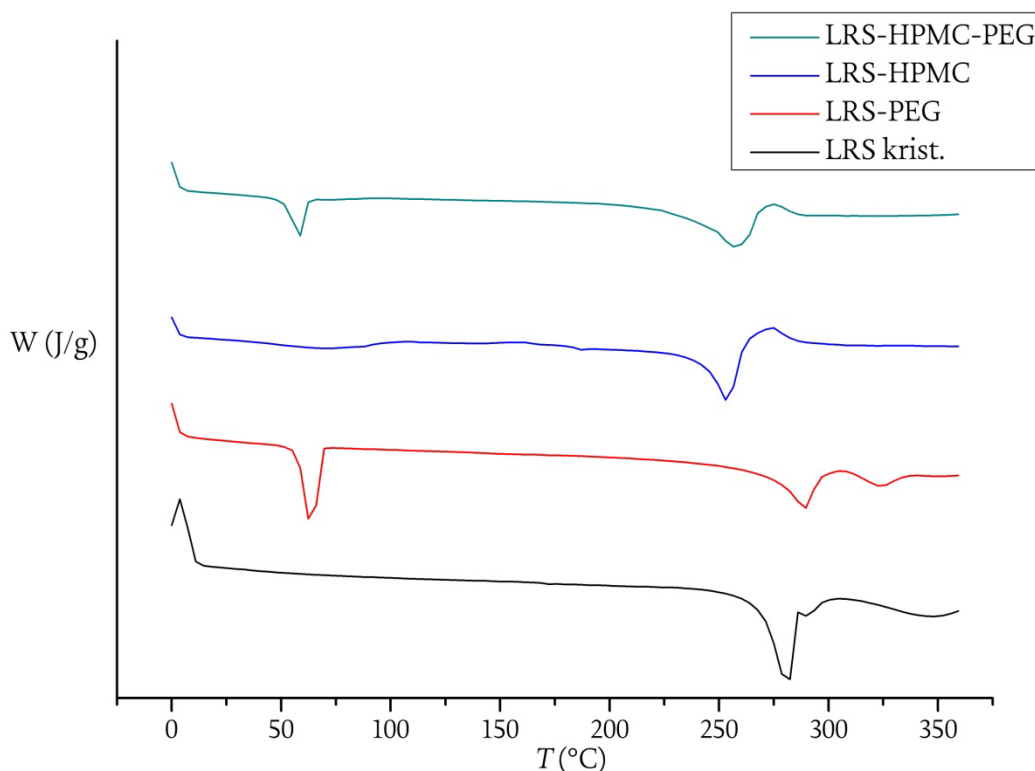


b)

**Slika 27.** DSC termogrami polimera korištenih u pripravi čvrstih disperzija LRS HCl (1. ciklus zagrijavanja): a) PEG 4000; b) HPMC 2910

U termogramu PEG-a (slika 27. a)) uočava se oštar endotermni prijelaz u području temperatura od ~50 do ~70 °C s minimumom pri 62,50 °C koji odgovara taljenju ishodnog PEG-a. Na termogramu HPMC-a (slika 27. b)) vidljiv je širok endotermni prijelaz u području temperatura od ~45 do ~110 °C s minimumom pri 79,01 °C koji odgovara oslobađanju asorbirane vlage iz uzorka. Detektirana je i temperatura staklastog prijelaza HPMC-a ( $T_g$ ) pri 166,50 °C, što je u skladu s literarnim navodima.<sup>35</sup>





**Slika 28.** DSC termogrami početnog, kristalnog LRS HCl i čvrstih disperzija pripremljenih sušenjem smrzanjem (liofilizacijom).

Iz termograma ishodnog, kristalnog LRS HCl prikazanog na slici 28. uočava se endotermni prijelaz u temperaturnom području od ~280 do ~300 °C s minimumima pri 284,94 i 290,54 °C koji odgovaraju taljenju LRS HCl. Postojanje dva minimuma u endotermnom prijelazu taljenja djelatne tvari ukazuje da je riječ o polimorfu, odnosno da navedena djelatna tvar egzistira u dvije kristalne forme. Pripravom čvrstih disperzija djelatne tvari s PEG-om, HPMC-om i njihovom kombinacijom dolazi do značajnih promjena u položaju tališta LRS HCl kao i vrijednostima entalpija taljenja ( $\Delta H$ ) koje ukazuju na udio kristalnosti djelatne tvari u čvrstim disperzijama. U disperzijama pripremljenima korištenjem HPMC-a primjetan je značajan pomak tališta LRS HCl prema nižim vrijednostima. Iz termograma sustava LRS/HPMC isčitava se talište ( $T_m$ ) djelatne tvari pri 251,83 °C te staklišta ( $T_g$ ) polimera pri 184,33 °C. Pomak tališta djelatne tvari prema nižim, a staklišta prema višim temperaturama u odnosu na one ishodnih komponenti može ukazati na potencijalne interakcije dviju komponenti. Isto tako,  $T_m$  ovisi o veličini kristala<sup>37</sup> stoga je moguće da pripravom čvrstih disperzija s HPMC-om dolazi do nastanka dominantno jedne kristalne forme LRS HCl manjih veličina čestica. Nakon taljenja djelatne tvari dolazi i do njezine razgradnje (vidljivo iz

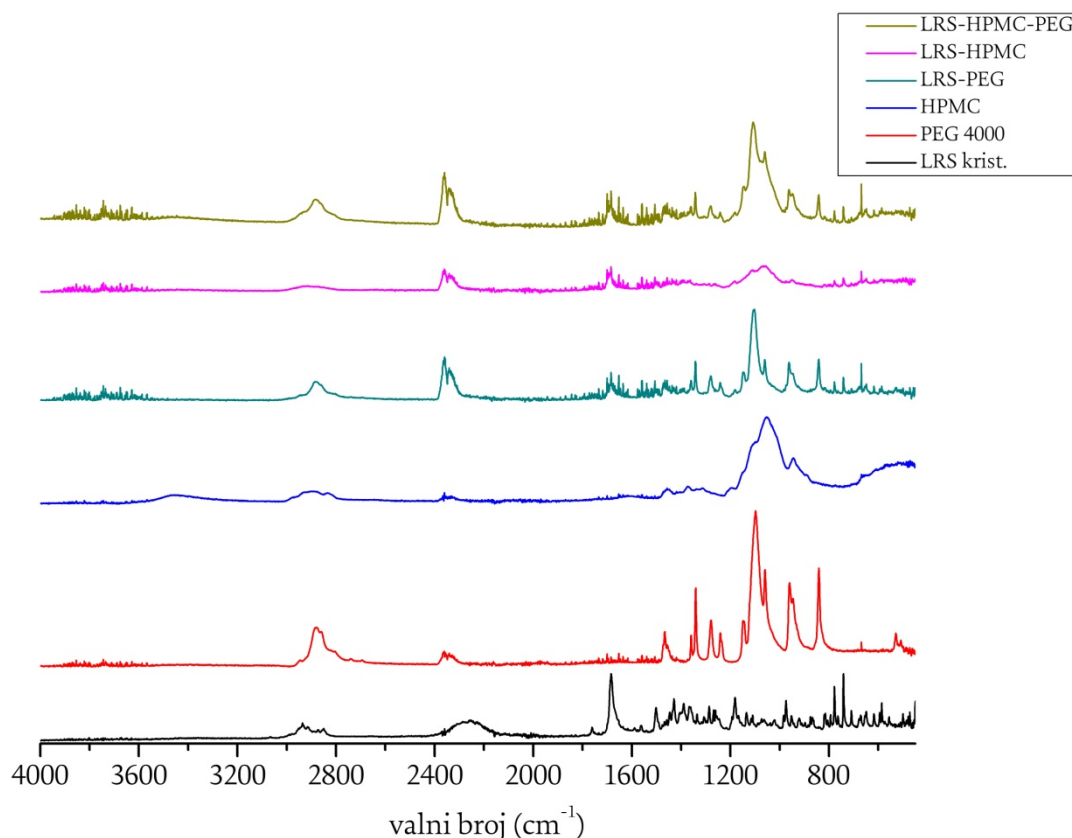
termograma LRS/HPMC) stoga se može zaključiti da je u ovom slučaju došlo do smanjenja stabilnosti kristalita LRS HCl.

Iz termograma sustava LRS/HPMC/PEG ne uočava se staklasti prijelaz ( $T_g$ ) svojstven HPMC-u. Navedeno je posljedica znatnog manjeg udjela HPMC-a u čvrstoj disperziji (25 mas. %) u odnosu na onu gdje je kao polimerni nosač korišten isključivo HPMC (sustav LRS/HPMC). Endotermni prijelaz u području temperatura od ~240 do ~270 °C s minimumom na 256,76 °C odgovara taljenju LRS HCl te se i u ovom slučaju nalazi na značajno nižim temperaturama u odnosu na talište ishodnog LRS HCl ( $T_{m1} = 284,94$  i  $T_{m2} = 290,54$  °C). Vrijednost entalpije taljenja u ovom je slučaju najviša ( $\Delta H = -154,57 \text{ J g}^{-1}$ ) što ukazuje da je stupanj kristalnosti LRS HCl najviši u čvrstoj disperziji pripremljenoj kombinacijom dvaju polimera.

U termogramu LRS/PEG uočava se endotermni prijelaz s minimumom pri 58,02 °C (taljenje PEG-a) te dva odvojena endotermna prijelaza u temperaturnom području od ~260 do ~320 °C. Korištenjem PEG-a u pripravi čvrstih disperzija LRS HCl nastaju dvije kristalne forme djelatne tvari među kojima postoji značajnija razlika u temperaturama taljenja (minimumi pri 275,85 i 309,18 °C) u odnosu na ishodnu komponentu (minimumi pri 284,94 i 290,54 °C).

U svim prikazanim termogramima ne uočava se promjena faznog sastava djelatne tvari i/ili polimera čime je potvrđeno da liofilizacijom otopina pripremljenih na način spomenut ranije u tekstu (4.4.1.) ne dolazi do amorfizacije LRS HCl.

## 5.2.2. Rezultati dobiveni Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom



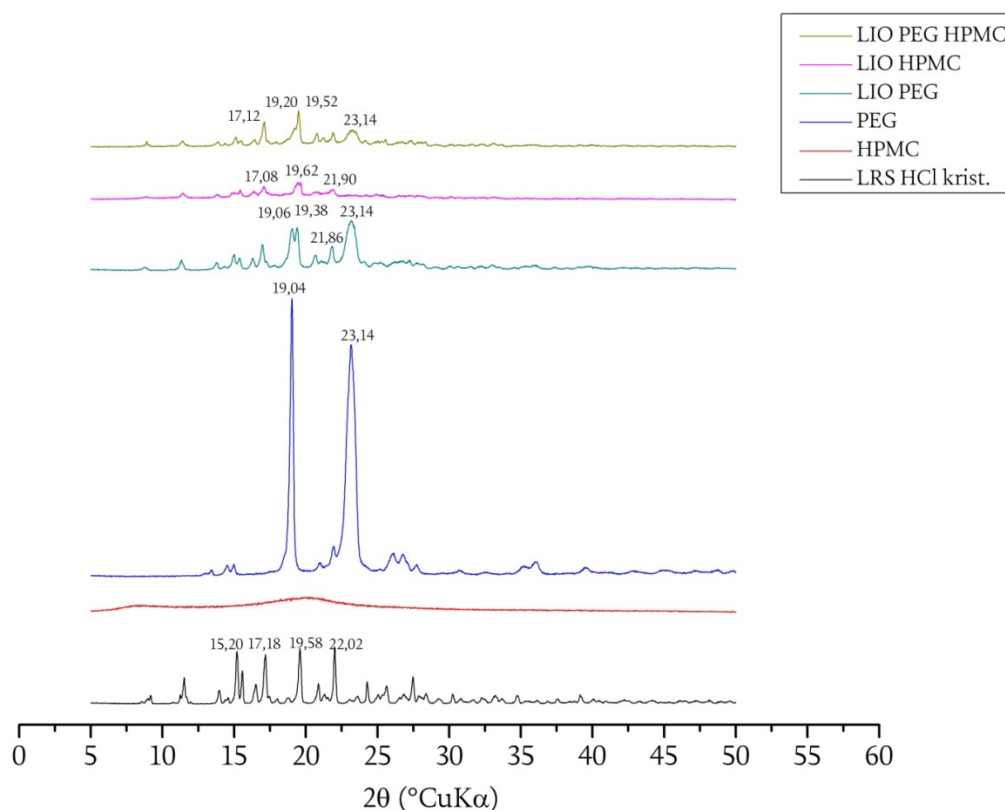
**Slika 29.** FT-IR spektri ishodnih komponenti i čvrstih disperzija pripremljenih sušenjem smrzavanjem (liofilizacijom).

FT-IR spektar lurasidon-hidroklorida pokazuje karakteristične apsorpcijske vrpce na  $1684,13\text{ cm}^{-1}$  (C=O rastezanje),  $1501,881\text{ cm}^{-1}$  (C=C rastezanje u aromatskom prstenu) te  $2253,06\text{ cm}^{-1}$  (N-H rastezanje) dok se iz spektra poli(etilen-glikola) očitavaju karakteristične apsorpcijske vrpce na  $2883,71\text{ cm}^{-1}$  (rastezanje C-H veze unutar O-CH<sub>2</sub> skupine) i  $1098,33\text{ cm}^{-1}$  (C-O-C rastezanje). Spektar hidroksiipropil-metil-celuloze pokazuje apsorpcijske vrpce na  $1053,00\text{ cm}^{-1}$  (C-O-C rastezanje) i  $944,52\text{ cm}^{-1}$  (C-O-C veza u prstenu piranoze). Isto tako, isčitava se široka apsorpcijska vrpca u rasponu od  $4000$  do  $3000\text{ cm}^{-1}$ , području karakterističnom za -OH funkcionalnu skupinu. Široka apsorpcijska vrpca može ukazivati na stvaranje vodikove veze između hidroksilne skupine polimera i karbonilne skupine u lurasidon-hidrokloridu, ali je vrlo vjerojatno posljedica adsorbirane vlage. Navedeno je u skladu s rezultatima dobivenima DSC analizom gdje se uočava endotermni prijelaz karakterističan za gubitak vezane vlage.

U slučaju postojanja interakcija (najčešće vezivanja vodikovom vezom) između molekula djelatne tvari i polimera, pomak apsorpcijskih vrpca specifičnih za funkcionalne

skupine koje sudjeluju u interakciji trebao bi biti vidljiv. Karbonilna skupina LRS HCl služi kao potencijalni akceptor vodikove veze, a u svim pripremljenim čvrstim disperzijama nikakav pomak te apsorpcijske vrste nije vidljiv, ( $1684,13\text{ cm}^{-1}$ ) što ukazuje da nije došlo do vezivanja vodikovom vezom. U čvrstim disperzijama s PEG-om uočava se pomak karakteristične apsorpcijske vrpce koja odgovara C-O-C rastezanju. U sustavu LRS/PEG ostvaren je pomak s  $1098,33\text{ cm}^{-1}$  na  $1102,67\text{ cm}^{-1}$ , dok je uz prisutnost HPMC-a ostvaren dodatan pomak prema većim valnim brojevima ( $1098,33\text{ cm}^{-1} \rightarrow 1108,45\text{ cm}^{-1}$ ) zbog njegove kompleksne strukture koja omogućava stvaranje većeg broja međumolekulskih interakcija.

### 5.2.3. Rezultati dobiveni rendgenskom difrakcijskom analizom praha (XRPD analiza)



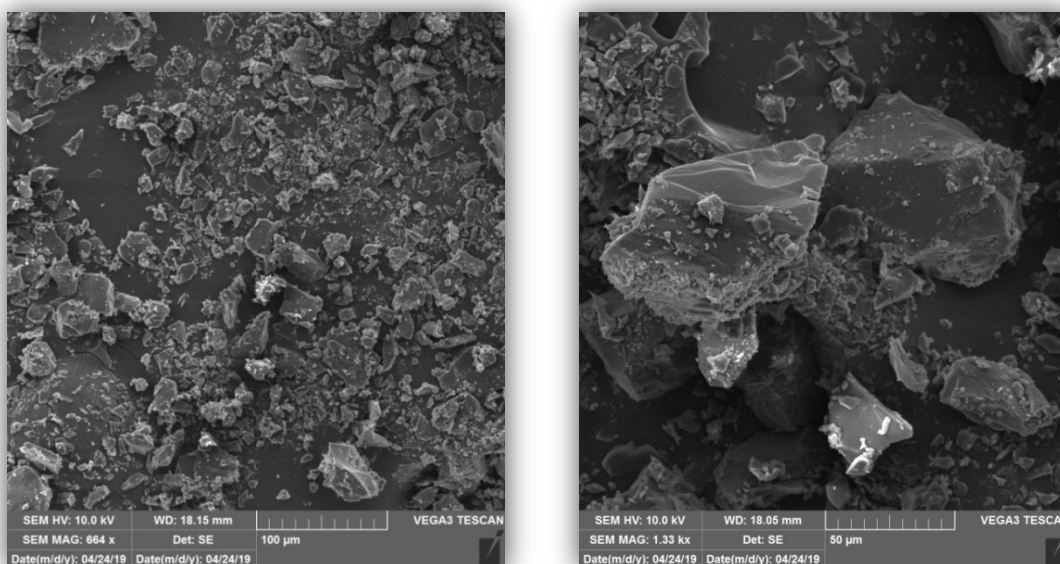
**Slika 30.** Difraktogrami ishodnih komponenti PEG, HPMC, LRS HCl i pripremljenih čvrstih disperzija

Rezultati dobiveni rendgenskom difrakcijskom analizom pokazuju oštre difrakcijske maksimume lurasidon-hidroklorida. Maksimumi dobiveni pri vrijednostima kuta difrakcije ( $2\theta$ ) od  $15,20^\circ$ ,  $17,18^\circ$ ,  $19,58^\circ$  i  $22,00^\circ$  (slika 30.) potvrđuju prisutnost kristaliničnog oblika LRS HCl u svim pripremljenim disperzijama, dok se u čvrstoj disperziji LRS HCl s PEG-om uočavaju i difrakcijski maksimumi polimera pri  $19,10^\circ$  i  $23,10^\circ$ . Iz difraktograma HPMC-a

potvrđuje se amorfnost njegove strukture. Smanjeni intenziteti difrakcijskih maksimuma u odnosu na difraktogramе čistih komponenti posljedica su manjeg udjela djelatne tvari u čvrstim disperzijama. Sve navedeno pokazuje da liofilizacijom pripremljenih otopina djelatne tvari i polimera nije ostvarena promjena njihovog faznog sastava.

#### 5.2.4. Rezultati dobiveni pretražnom elektronskom mikroskopijom

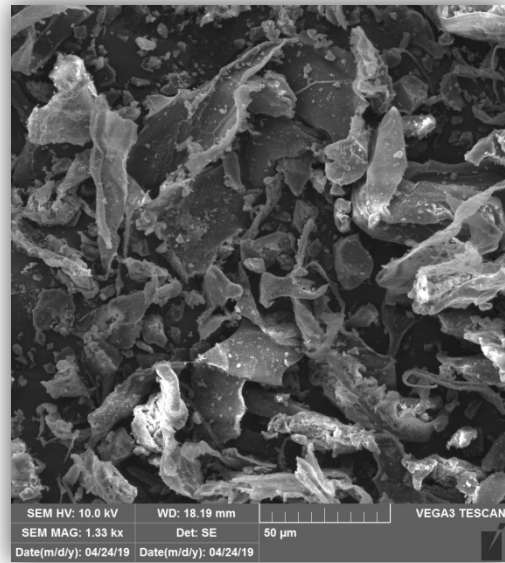
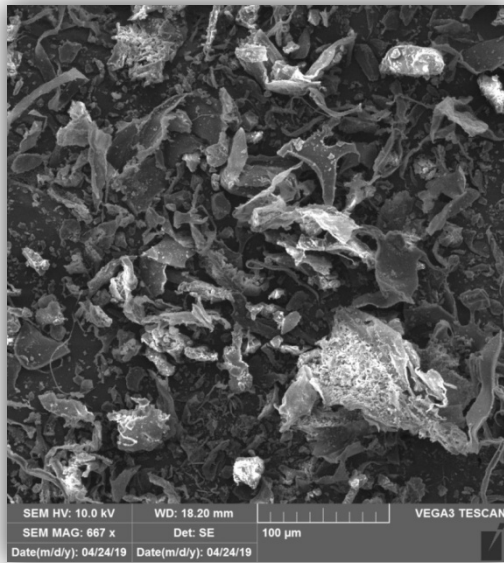
Pretražna elektronska mikroskopija provedena je s ciljem stjecanja uvida u promjene morfoloških karakteristika materijala nakon primjene metode liofilizacije. Uzorci su fiksirani na nosač uz pomoć ljepljive adhezivne trake, a mikrografije su bilježene pri uvećanjima 200 x, 500 x i 1000 x. Dobivene mikrografije uzoraka čistog LRS HCl-a, te čvrstih disperzija (lioofilizata) pri uvećanju 500 x i 1000 x prikazane su na slikama 31.-34.



a)

b)

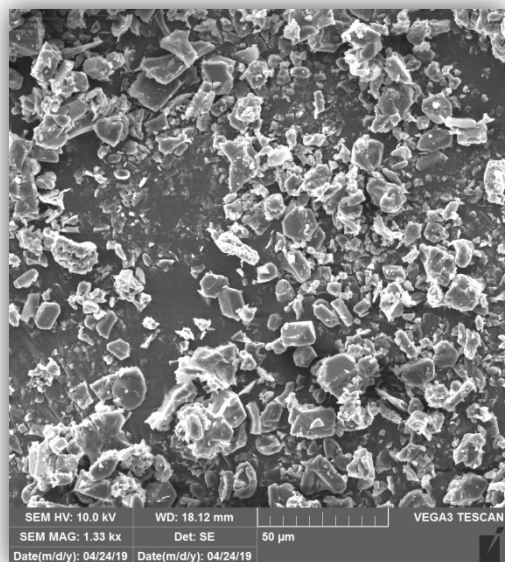
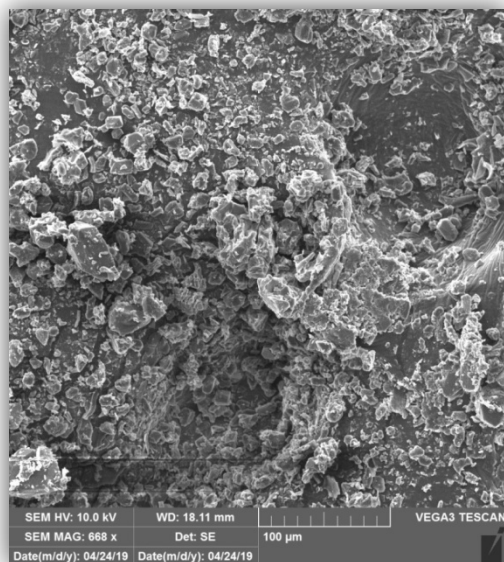
**Slika 31.** SEM mikrografija čistog LRS HCl, uvećanje: a) 500 x; b) 1000 x



a)

b)

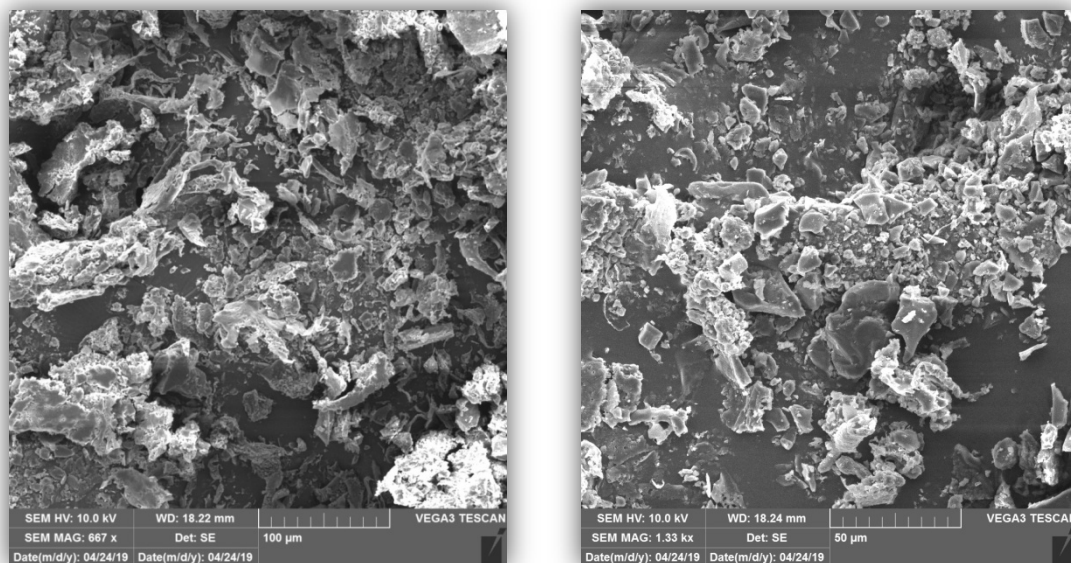
**Slika 32.** SEM mikrografije čvrste disperzije (liofilizata) LRS HCl/HPMC, uvećanje: a) 500 x; b) 1000 x



a)

b)

**Slika 33.** SEM mikrografije čvrste disperzije (liofilizata) LRS HCl/PEG, uvećanje: a) 500 x; b) 1000 x

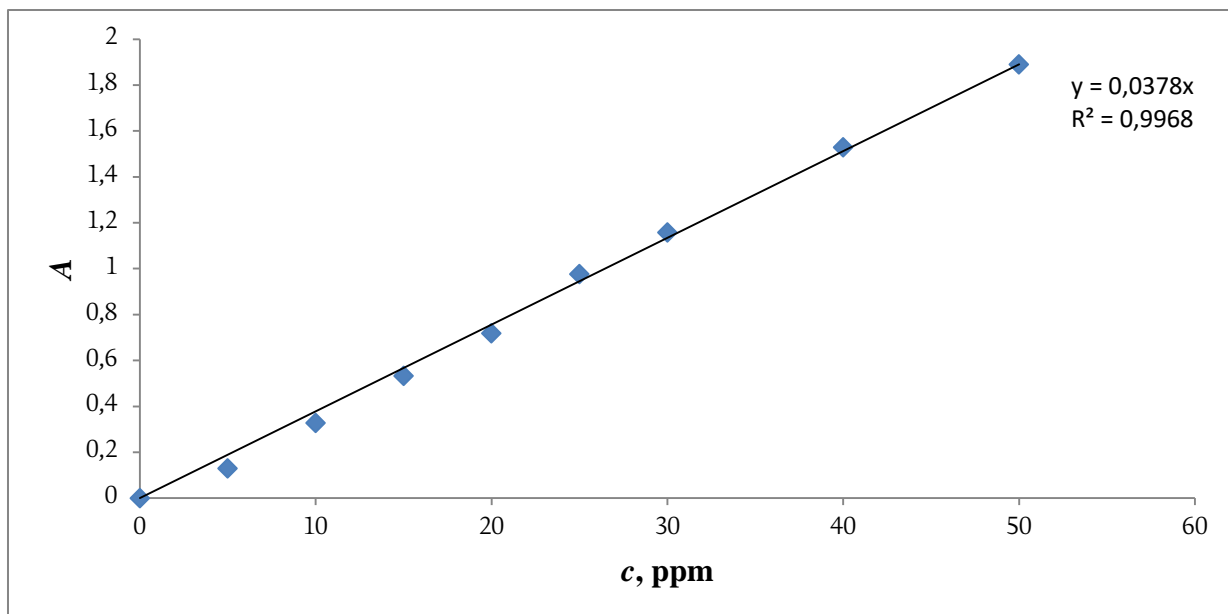


a) b)  
**Slika 34.** SEM mikrografije čvrste disperzije (liofilizata) LRS HCl/HPMC/PEG, uvećanje: a) 500 x; b) 1000 x

Na SEM mikrografiji čistog LRS HCl-a (slika 31.) mogu se uočiti čestice kristalnog oblika različitih veličina. Čestice polaznih materijala mogu se lako identificirati na prikazanim SEM mikrografijama čvrstih disperzija (slike 32.-34.), bez značajnih promjena u morfologiji i veličini čestica. Na SEM mikrografijama sustava s HPMC-om vidljiva je pahuljasta forma polimera koja je posljedica njegove strukture, odnosno velike molekulske mase. Navedeno ima negativan utjecaj na tecivost pripravljene čvrste disperzije što, u konačnici, uvelike može otežati njeno umješavanje s drugim komponentama te komprimiranje u tablete željenih svojstava. Čvrsta disperzija s PEG-om pokazuje najveću homogenost i ujednačenost sastava, no relativno niska temperatura taljenja PEG-a i njegova „voskasta“ forma također mogu značajno otežati proces tabletiranja uslijed izraženog lijepljenja za žigove i matricu korištene pri tabletiranju.

### 5.2.5. Određivanje sadržaja lurasidon-hidroklorida u čvrstim disperzijama

Pri određivanju sadržaja LRS HCl-a primjenjena je UV/Vis spektrofotometrijska metoda opisana u poglavlju 4.6.4. pri čemu je korišten baždarni pravac prikazan na slici 35.. Provedena su tri mjerenja svakog uzorka, a ujednačenost sadržaja izražena je srednjom vrijednošću detektirane koncentracije,  $c_{sr}$ , te odstupanjem od očekivane (procijenjene) vrijednosti.



**Slika 35.** Grafički prikaz ovisnosti apsorbancije o koncentraciji

**Tablica 8.** Određene koncentracije LRS HCl-a u čvrstim disperzijama s PEG-om

<i>A</i>	<i>c</i> , ppm	Odstupanje od očekivane vrijednosti sadržaja LRS HCl, %
0,417	35,95	10,13
0,443	38,19	4,53
0,442	38,10	4,74
	$c_{sr} = 37,41$	

**Tablica 9.** Određene koncentracije LRS HCl-a u čvrstim disperzijama s HPMC-om

<i>A</i>	<i>c</i> , ppm	Odstupanje od očekivane vrijednosti sadržaja LRS HCl, %
0,431	38,14	4,65
0,436	38,58	3,54
0,492	43,54	-8,85
	$c_{sr} = 40,09$	



**Tablica 10.** Određene koncentracije LRS HCl-a u čvrstim disperzijama s PEG-om i HPMC-om

<i>A</i>	<i>c</i> , ppm	Odstupanje od očekivane vrijednosti sadržaja LRS HCl, %
0,481	42,57	-6,42
0,438	38,76	3,10
0,558	49,38	-23,45
	$c_{sr} = 43,57$	

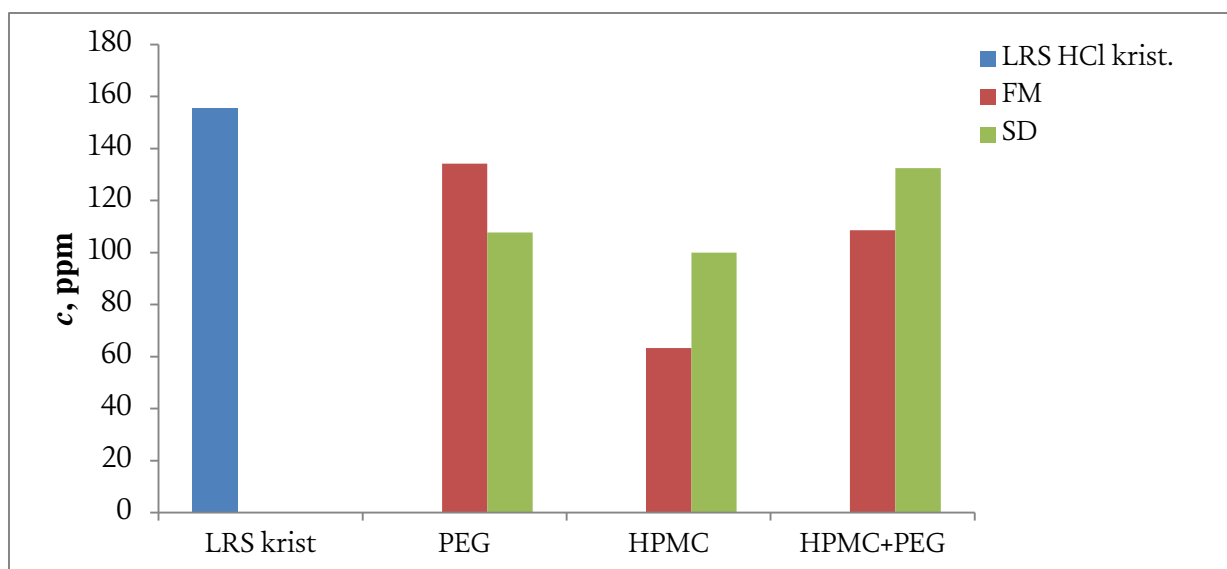
Određivanje sadržaja djelatne tvari u čvrstim disperzijama provedeno je kako bi se ispitao utjecaj različitih vrsta i omjera korištenih polimernih matrica na raspodjelu LRS HCl-a. Očekivani udio LRS HCl-a u svim sustavima je 50 %, što je u pripremljenim i razrijeđenim uzorcima odgovaralo koncentraciji od 40 mg/l (ppm). S obzirom da sustav LRS HCl/ PEG ima kristalnu strukturu i time je bolje mješljiv, pokazuje najmanje odstupanje od očekivane vrijednosti sadržaja (tablica 8.). Nešto veća odstupanja vrijednosti od očekivane u čvrstim disperzijama s HPMC-om vjerojatno su posljedica njegove strukture,. Pretpostavlja se da HPMC zbog svog nepravilnog oblika „zarobi“ kristale djelatne tvari te time može uzrokovati neravnomjernu raspodjelu LRS HCl-a u uzorku. No, isto tako, pri određivanju sadržaja djelatne tvari javlja se problem reprezentativnog uzorkovanja koji također može biti uzrok manjih odstupanja.

### 5.2.6. Određivanje ravnotežne topljivosti

Apsorbancija ispitivanih uzoraka mjerena je pri  $\lambda = 314,2$  nm, a koncentracije otopljenog čistog LRS HCl-a i LRS HCl-a u sustavima s polimernim matricama u uzorcima fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija izračunate su iz umjernog pravca (tablica 11.).

**Tablica 11.** Podaci određene ravnotežne topljivosti LRS HCl-a

Sustav	<i>A</i>	<i>c</i> , ppm
<b>LRS HCl</b>	0,182	155,56
FM PEG	0,157	134,19
ČD PEG	0,126	107,69
FM HPMC	0,074	63,25
ČD HPMC	0,117	100,00
FM HPMC+PEG	0,127	108,55
ČD HPMC+PEG	0,155	132,48



**Slika 36.** Grafički prikaz ravnotežne topljivosti LRS HCl-a u navedenim sustavima

Iz priloženog grafičkog prikaza (slika 36.) vidljivo je da je pripremom čvrstih disperzija s HPMC-om ostvareno povećanje topljivosti LRS HCl-a u odnosu na pripravljene fizikalne mješavine istih komponenti. Porast ravnotežne topljivosti lijeka u odnosu na ishodni oblik LRS HCl nije ostvaren.

### 5.3. Rezultati dobiveni karakterizacijom raspadljivih tableta

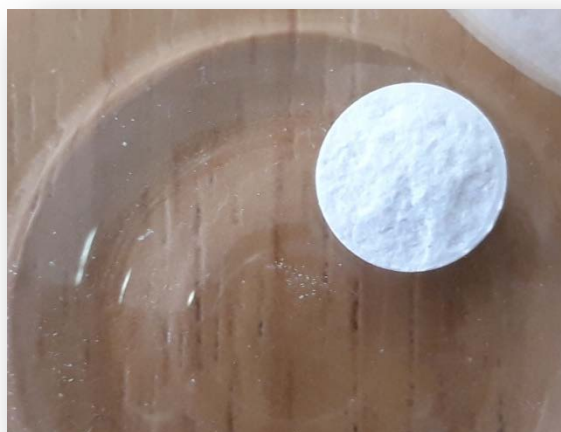
#### 5.3.1. Rezultati ispitivanja ujednačenosti masa, tvrdoća i raspadljivosti tableta

Karakterizacija tableta podrazumijeva primjenu niza metoda koje se koriste s ciljem definiranja najpogodnijeg sustava za tabletiranje. Jedna od njih je procjena ujednačenosti masa tableta. Granulat (bez umješavanja čvrstih disperzija) tabletiran je kako bi se podesila dubina punjenja matrice koja odgovara masi od 200 miligrama te podesila sila kompresije pri kojoj je moguće pripremiti tablete zadovoljavajuće tvrdoće. Ujednačenost masa iskazana je kvantitativno, odnosno pogodnim statističkim parametrom, standardnom devijacijom kojoj je centralna tendencija aritmetička srednja masa tableta.

**Tablica 12.** Rezultati ispitivanja ujednačenosti masa dobivenih tableta

	Tablete bez čvrstih disperzija, mg	Tablete LRS HCl/ PEG, mg	Tablete LRS HCl/ HPMC, mg	Tablete LRS HCl/ PEG/ HPMC, mg
1.	197,70	181,40	154,80	171,50
2.	196,20	177,20	148,60	167,20
3.	195,40	178,80	150,00	171,30
4.	196,10	180,70	138,90	171,60
5.	196,30	184,30	140,50	167,90
6.	195,70	184,80	121,10	164,40
7.	196,50	183,40	146,90	171,50
8.	196,30	181,60	142,40	167,60
9.	197,70	183,40	151,50	172,30
10.	195,00	179,20	135,40	166,00
$m_{sr}$ , mg	196,29	181,48	143,01	169,13
$s$	0,83	2,40	9,32	2,68

Iz podataka navedenih u tablici 12. vidljivo je da su tablete bez umješanih čvrstih disperzija najujednačenijih masa što je posljedica izvrsne tecivosti uzorka, odnosno ravnomjernog punjenja matrice žiga za tabletiranje. Tablete koje sadrže čvrstu disperziju sastava LRS HCl/PEG imaju najmanju standardnu devijaciju i naizgled su najujednačenijih masa. (slika 37.). Međutim, uslijed većeg sadržaja PEG-a u mješavini za tabletiranje dolazi do izraženog lijepljenja za elemente tabletirke što onemogućava sam postupak tabletiranja i rezultira nastankom tableta s izraženim defektima te nezadovoljavajućih primjenskih svojstava. Ovaj sustav karakterizira pogodna tecivost stoga gubitak mase u odnosu na ciljanu (200 miligrama) nije posljedica nejednolikog punjenja matrice tablete već spomenutih defekata. Struktura HPMC-a ima izrazito negativan učinak na tecivost mješavina za tabletiranje što je i vidljivo iz prikazanih rezultata. Srednja vrijednost masa je za ovaj tip tableta (sustav LRS/HPMC) najniža ( $m_{sr} = 143,01$  mg), a standardna devijacija najveća ( $s = 9,32$ ). Iz navedenih razloga pristupilo se pripravi tzv. ternarne čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida, uz korištenje obje vrste polimera i to u istim masenim odnosima. Ostvaren je pozitivan odmak u željenom smjeru, odnosno pripravi tableta ujednačenih masa bez strukturnih defekata. Testovi tvrdoće provedeni su na uzorku od 10 tableta. Tablete sustava LRS HCl/PEG nije bilo moguće pripremiti u dovoljno velikom broju stoga nisu podvrgnute ovom ispitivanju. Očekivano je da brojni defekti znatno povećavaju njihovu krhkost i lomljivost stoga nisu ni prikladne za provedbu ispitivanja. Srednja vrijednost tvrdoće tableta sustava LRS HCl/HPMC/PEG iznosi 57,13 N, a za tablete sustava LRS HCl/HPMC 19,50 N.



**Slika 37.** Fotografija tablete s defektima (LRS HCl/PEG)

Europska farmakopeja<sup>36</sup> nudi definiciju kojom se tableta može zvati raspadljivom ukoliko se unutar 180 sekundi u potpunosti raspadne i to bez primjene vode. Stoga, iz rezultata ispitivanja raspadljivosti tableta (tablica 13.) može se zaključiti da su sve tablete u skladu s definicijom raspadljivih tableta za usta. Najkraće vrijeme raspada te najujednačenija vremena raspada dozirnog oblika imaju tablete koje sadrže čvrstu disperziju LRS HCl/PEG/HPMC. Te su vrijednosti u suprotnosti s rezultatima ispitivanja tvrdoće tableta. Naime, očekuje se da će tablete manje tvrdoće ujedno imati i kraće vrijeme raspada što u ovom istraživanju nije slučaj. Očigledan je utjecaj vrste polimera na svojstva konačnog dozirnog oblika, poglavito HPMC-a koji usporava brzinu raspadanja tablete. Kombinacijom dvaju polimera različitog faznog sastava (kristalni PEG i amorfni HPMC) pripravljene su tablete najkraćih i najujednačenijih vremena raspada, kao i najujednačenijih masa.

**Tablica 13.** Rezultati ispitivanja raspadljivosti tableta

	<b>Tablete LRS HCl/PEG</b>	<b>Tablete LRS HCl/HPMC</b>	<b>Tablete LRS HCl/PEG/HPMC</b>
$t_{sr}, s$	89,20	161,00	84,50
$s$	44,79	62,36	9,15

### 5.3.2. Određivanje sadržaja LRS HCl-a u dobivenim tabletama

**Tablica 14.** Određeni sadržaj LRS HCl u tabletama s PEG-om

<i>m</i> (stvarna), mg	<i>m</i> (očekivana), mg	Odstupanje od očekivane vrijednosti, %
13,28	18,14	26,79
11,30	17,72	36,25
11,60	17,88	35,12
11,71	18,07	35,22
11,30	18,43	38,71
10,73	18,48	41,95
12,80	18,34	30,18
11,61	18,16	36,05
12,29	18,34	33,00
14,15	17,92	21,02
		<i>s</i> = 6,06

**Tablica 15.** Određeni sadržaj LRS HCl u tabletama s HPMC-om

<i>m</i> (stvarna), mg	<i>m</i> (očekivana), mg	Odstupanje od očekivane vrijednosti, %
11,30	15,48	27,00
8,94	14,86	39,81
10,64	15,00	29,05
10,20	13,89	26,57
11,48	14,05	18,27
10,64	12,11	12,12
11,36	14,69	22,66
9,66	14,24	32,14
9,89	15,15	34,70
9,92	13,54	26,71
		<i>s</i> = 7,55

**Tablica 16.** Određeni sadržaj LRS HCl u tabletama s PEG-om i HPMC-om

<i>m</i> (stvarna), mg	<i>m</i> (očekivana), mg	Odstupanje od očekivane vrijednosti, %
13,24	17,15	22,78
12,88	16,72	22,95
13,29	17,13	22,43
12,66	17,16	26,24
12,43	16,79	25,95
11,94	16,44	27,39
12,93	17,15	24,62
13,74	16,76	18,03
14,32	17,23	16,86
13,92	16,60	16,15
		<i>s</i> = 4,03

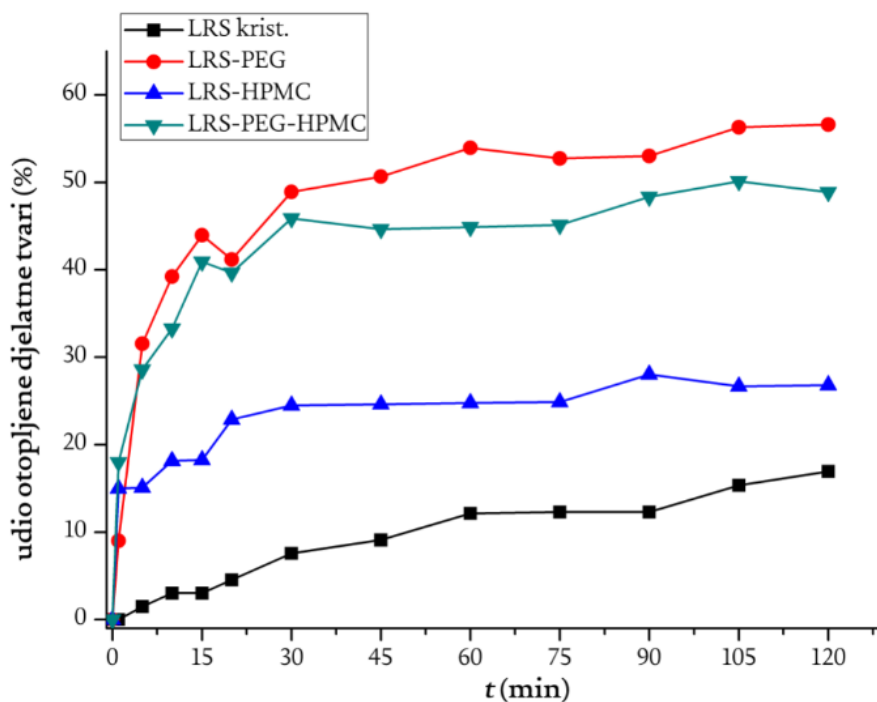
U priloženim tablicama prikazani su rezultati određivanja sadržaja LRS HCl-a u deset nasumično odabranih tableta za svaki sustav. Najbolja ujednačenost sadržaja djelatne tvari ostvarena je u tabletama koje sadrže čvrstu disperziju sastava LRS HCl/PEG/HPMC ( $s = 4,03$ ) što je u skladu s rezultatima određivanja ujednačenosti masa pripremljenih tableta. Ispitivane tablete ne udovoljavaju zahtjevima američke farmakopeje koja propisuje maksimalno odstupanje sadržaja  $\pm 15\%$  od očekivane vrijednosti. Navedeno odstupanje posljedica je nedovoljne homogenosti mješavine za tabletiranje. Neujednačenost veličina čestica dvaju prašaka (čvrsta disperzija i granulirani sustav pomoćnih tvari) dovela je do segregacije čestica uslijed vibracija prisutnih u procesu tabletiranja. Sitnije čestice (čvrsta disperzija djelatne tvari) zaostale su unutar sustava za doziranje i uzrokovale detektirani manjak djelatne tvari u konačnom doznom obliku.

No, čvrsta disperzija sastava LRS HCl/PEG/HPMC pokazuje potencijal za daljnja ispitivanja. Pretpostavka je da se promjenom masenih omjera dvaju polimera (PEG i HPMC) može utjecati na tečivost mješavine za tabletiranje čime se osigurava ujednačeno punjenje matrice žiga za tabletiranja, a u isto se vrijeme može umanjiti negativno svojstvo PEG-a (izrazito lijepljenje) koje otežava i/ili onemogućava sam proces tabletiranja.

### **5.3.3. Analiza otpuštanja djelatne tvari**

*In vitro* ispitivanje brzine otpuštanja LRS HCl-a trajalo je dva sata (120 min), pri brzini okretaja lopatica od 50 okr. min<sup>-1</sup>. Otpuštanje djelatne tvari iz tableta provedeno je na uređaju Dissolution tester RC-6D, Zhengzhou Nanbei Instrument, prikazanom na slici 25.. Ispitivanje je provedeno u 900 ml Mcclvaineovog pufera pri pH vrijednosti 3,8. U prethodno definiranim intervalima (1, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 minuta) uzimano je 2 ml uzorka. Uzorak je zatim filtriran, a UV/Vis analizom pri  $\lambda \approx 315,0$  nm dobivene su vrijednosti apsorbancija iz kojih su izračunate koncentracije djelatne tvari u određenom vremenu.

Ispitivanja svakog sustava provedena su u duplikatima, a rezultati su prikazani kao njihove srednje vrijednosti.



**Slika 38.** Grafički prikaz ovisnosti udjela otopljene djelatne tvari (%) o vremenu ( $t$ ) za sustave LRS HCl krist., LRS HCl/PEG, LRS HCl/HPMC, LRS HCl/PEG/HPMC

Grafički prikaz (slika 38.) ukazuje na značajan utjecaj primjenjenih polimera na brzinu otpuštanja (otapanja) djelatne tvari, kao i na konačnu koncentraciju otopljenog LRS HCl u odnosu na ishodni, kristalni LRS HCl (17 % otopljene doze nakon 120 minuta). Pomak prema višim vrijednostima ostvaren je u svim ispitanim tabletama. Tablete sustava LRS HCl/PEG pokazuju najveći udio otopljene djelatne tvari (57 % početne doze otopljeno nakon 120 minuta). Iz grafičkog je prikaza vidljivo da se najveći udio djelatne tvari u tabletama sustava LRS HCl/PEG, kao i LRS HCl/PEG/HPMC otpusti unutar prvih 30 minuta (49 % za tablete LRS HCl/PEG te 46% za tablete LRS HCl/PEG/HPMC). Vrijednosti su bitno niže za tablete koje sadrže čvrstu disperziju samo s HPMC-om (plava krivulja). To se može objasniti umreženošću strukture HPMC-a koji u kontaktu s vodenim medijem bubri, pritom „zarobi“ čestice djelatne tvari što rezultira manjim udjelom otopljene djelatne tvari (27 % početne doze otopljeno nakon 120 minuta). Prikazani rezultati ukazuju na opravdanost primjene tzv. ternarnih čvrstih disperzija kombinacijom dvaju polimera (PEG i HPMC) i pokazuju daljnji istraživački potencijal.

## 6. ZAKLJUČCI

Primjenom procesne tehnologije liofilizacije pripravljene su čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida u polimernim matricama poli(etilen-glikola) i hidroksipropil-metil-celuloze te ternarne čvrste disperzije u matricama oba polimera istih masenih odnosa.

Iz difraktograma dobivenih XRPD analizom uočava se da nema promjene u faznom sastavu pripremljenih čvrstih disperzija. Rezultati infracrvene spektroskopije i DSC termogrami ukazuju na moguće postojanje interakcija između lurasidon-hidroklorida i primijenjenih polimera. Postizanjem interakcija polimerne i djelatne tvari moguće je povećati stabilnost pripravljene formulacije, a time i utjecati na topljivost LRS HCl. Topljivost djelatne tvari povećana je pripremom čvrstih disperzija s hidrofilnim polimernim matricama.

Raspadljivi dozirni oblici lijeka pripremljeni su tabletiranjem i karakterizirani na masu, tvrdoću, raspadljivost te sadržaj i brzinu otpuštanja djelatne tvari. U slučaju tableta s umiješanim ternarnim čvrstim disperzijama, ostvarena su željena svojstva raspadljivih tableta (izgled, ujednačenost masa i sadržaja djelatne tvari te vrijeme raspadanja tableta).

Iako navedeni sustav ne udovoljava zahtjevima američke farmakopeje sa stajališta ujednačenosti sadržaja djelatne tvari, pokazuje znatan potencijal za daljnja ispitivanja. Pretpostavka je da se promjenom masenih omjera dvaju polimera (PEG i HPMC) može utjecati na tecivost mješavina za tabletiranje čime se osigurava ujednačeno punjenje žiga za tabletiranje, a u isto vrijeme može se umanjiti negativno svojstvo PEG-a (izrazito lijepljenje) koje otežava i/ili onemogućava sam proces tabletiranja.

Tablete sustava čvrstih disperzija (LRS HCl/PEG, LRS HCl/PEG/HPMC) pokazuju daleko veći pomak u brzini otpuštanja djelatne tvari u odnosu na ishodni LRS HCl.



## 7. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 100/2018 1522, članak 3  
Mrežna stranica [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018\\_11\\_100\\_1931.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_11_100_1931.html)  
(pristup 11. ožujka 2019.)
2. C. Andrade, R. M. Martins, L.A.P. Freitas, Granulation of indomethacin and hydrophilic carrier by fluidized hot melt method: The drug solubility enhancement, Elsevier (2014) 1-2
3. P. Bhatu, S. Badgujar Atish, S.S.D.J. Mundada, College of Pharmacy Neminagar, Chandwad, Dist-Nasik India, The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review, Acta Pharm. 61 (2011) 117–139
4. J. J. Hirani, A. Dhaval, R. Kantilal, R. D. Vadalia, B. Gardi, Orally Disintegrating Tablets: A Review, Trop. J. Pharm. Res.8 (2) (2009) 161-172
5. P. Nagar, K. Singh, I. Chauhan, M. Verma, M. Yasir, A. Khan, R. Sharma and N. Gupta, Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation, J. Appl. Pharm. Sci. 1 (4) (2011) 35-45
6. 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
7. 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
8. C. Jacobs, O. Kayser, R.H. Müller, Nanosuspensions as a new approach for the formulation for the poorly soluble drug tarazepide, Int. J. Pharm. 196 (2000) 161-164
9. B.C. Hancock, G. Zografi, Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems, J. Pharm. Sci. 86(1) (1997) 1-12
10. S. Kundu, P.K. Sahoo, Recent trends in the developments of orally disintegrating tablet technology, Pharma Times 40 (2008) 11-15
11. P.W.S. Heng, A. Yolande, L.C. Chiat, Rapid Release granulation, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Taylor and Francis Group LLC, Abington, UK (2005)
12. T. Jennings, The Freezing Process in Lyophilization: Introduction and Basic Principles, Interpharm. Press. SAD (1999)
13. J.C. Kasper, W. Friess, The freezing step in lyophilization: Physico-chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performance and quality attributes of biopharmaceuticals, Eur. J. Pharm. Biopharm. 78 (2011) 248-263

14. W. Abdelwahed, G. Degobert, S. Stainmesse, H. Fessi, Freeze-drying of nanoparticles: Formulation, process and storage considerations, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 58 (2006) 1688-1713
15. K.A. Gaidhani, M. Harwalkar, D. Bhambere, P.S. Nirgude, Lyophilization/Freeze-drying – A review, *World J. Pharm. Res.* 4(8) (2015) 516-548
16. N. Passerini, G. Calogera, B. Albertini, L. Rodriguez, Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes, *Int. J. Pharm.* 391 (2010) 177-186
17. M.A. Ansari, F. Stepanek, Formation of hollow core granules by fluid bed in situ melt granulation: Modelling and experiments, *Int. J. Pharm.* 321 (2006) 108-116
18. S. Kukec, F. Vrečer, R. Dreu, A study of in situ fluid bed melt granulation using response surface methodology, *Acta Pharm.* 62 (2012) 497-513
19. G.M. Walker, S.E.J. Bell, G. Andrews, D. Jones, Co-melt fluidised bed granulation of pharmaceutical powders: Improvements in drug bioavailability, *Chem. Eng. Sci.* 62 (2007) 451-462
20. D. Sikarra, V. Shukla, A.A. Kharia, D.P. Chatterjee, Research article techniques for solubility enhancement of poorly soluble drugs: An overview. *J. Med. Pharm. Allied Sci.* 1 (2012) 1–22
21. M. Nakamura, M. Ogasa, J. Guarino, D. Phillips, J. Severs, J. Cucchiaro, Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin Psychiatry* 70 (2009) 829–36
22. H. Y. Meltzer, J. Cucchiaro, R. Silva, M. Ogasa, D. Phillips, J. Xu, Lurasidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am. J. Psychiatry* 168 (2011) 957–967
23. Mrežna stranica <https://www.scbt.com/scbt/product/lurasidone-hydrochloride-367514-88-3> (pristup 14. travnja 2019.)
24. K. Imbrišić, Granuliranje pomoćne tvari farmaceutske industrije u fluidiziranom sloju taljenjem, diplomski rad (2016.) 15
25. M. Marlot, Utjecaj stanja disperznosti nareološka svojstva prašaka, završni rad (2015.) 13
26. R. Eyjolfsson, *Design and Manufacture of Pharmaceutical Tablets*, 2015
27. I. Škorić, Molekulska spektroskopija – nastavni tekst, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, 3-7
28. M. Gretić, Utjecaj sastava mješavina na svojstva gotovih tableta, diplomski rad (2015.) 43
29. Ph. Eur. 2.9.1, metoda A

30. P. Costa, J.M. Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2001) 123-133
31. S. Mirić, *Industrijska farmacija, Nastavni materijali*, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, 2014.
32. S. Dash, P. N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharm. – Drug Res.* 67 (2010) 217-223
33. L. Vuković, *Otpuštanje djelatne tvari iz tableta dobivenih postupkom mokrog granuliranja*, diplomski rad (2016.) 36-37
34. T. Higuchi, K. A. Connors. Phase solubility techniques, *Adv. Anal. Chem. Instrum.* 4 (1965) 117–212
35. R. B. Chavan, R. Thipparaboina, D. Kumar, N. R. Shastri, Evaluation of inhibitory potential of HPMC, PVP and HPC polymers on nucleation and crystal growth, *The Royal Society of Chemistry*, 2016.
36. *European Pharmacopoeia*, 5th ed., Council of Europe, 2006, p. 628
37. N.A. El-Wakil, Y. Fahmy, R.E. Abou-Zeid, A. Dufresne, S. El-Sherbiny, Liquid crystalline cellulose esters, *Bioresources* 5(3) (2010) 1834-1845

## SAŽETAK

Gabriela Brnadić, Mirna Filakovac, Josipa Skočibušić i Ivona Tomljanović

### Raspadljive tablete u liječenju psihičkih poremećaja – priprava i karakterizacija

Lurasidon-hidroklorid je djelatna tvar izrazito male topljivosti u vodenom mediju što otežava njegovu primjenu u liječenju psihičkih poremećaja. S ciljem povećanja njegove topljivosti, procesnom tehnologijom liofilizacije pripravljene su čvrste disperzije korištenjem dvaju hidrofilnih polimera: poli(etilen-glikol) (PEG) i hidroksipropil-metil-celuloza (HPMC).

Difraktogrami ne ukazuju na promjenu u faznom sastavu čvrstih disperzija. Rezultati infracrvene spektroskopije i DSC termogrami ukazuju na moguću prisutnost interakcija između lurasidon-hidroklorida i polimernih matrica koje mogu imati pozitivan učinak na povećanje topljivosti djelatne tvari.

U pripravi raspadljivih tableta promjera 8 mm korištene su pripravljene čvrste disperzije, 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 za sve raspadljive tablete manje je od 3 minute. Profili otpuštanja u laboratorijskom okruženju i uz prisutnosti McIlvaineovog pufera (pH = 3,8) ukazuju na brže otpuštanje djelatne tvari iz svih raspadljivih tableta pripremljenih iz čvrstih disperzija u odnosu na čisti LRS HCl.

Ključne riječi:

raspadljiva tableta za usta, lurasidon-hidroklorid, čvrsta disperzija, liofilizacija, otpuštanje djelatne tvari

## SUMMARY

Gabriela Brnadić, Mirna Filakovac, Josipa Skočibušić i Ivona Tomljanović

### **Orally disintegrating tablets for the treatment of psychotic disorders – preparation and characterization**

Lurasidone hydrochloride (LRS HCl) 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 were prepared by process technology of lyophilization using two hydrophilic polymers poly(ethylene glycol) and hydroxypropyl methylcellulose.

Diffraction patterns do not indicate the change in the form of solid dispersions. The results of infrared spectroscopy and DSC thermograms indicate the possible presence of interactions between lurasidone hydrochloride and polymer matrices that might have a positive effect on the drug solubility enhancement.

Orally disintegrating tablets with 8 mm in diameter were prepared using solid dispersions and mannitol, sodium croscarmellose and microcrystalline cellulose as excipients. Characterization of ODTs 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. The disintegration time for all tablets is less than 3 minutes. *In vitro* release profiles in the presence of McIlvaine buffer (pH = 3.8) indicate faster release of the active substance from all disintegrating tablets prepared from solid dispersions in comparison to pure LRS HCl release profiles.

Keywords:

orally disintegrating tablet, lurasidone hydrochloride, solid dispersion, lyophilization, drug release

## ZAHVALA

*Zahvaljujemo se asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. na suradnji, korisnim savjetima i utrošenom vremenu za pomoć pri provedbi eksperimentalnog dijela rada.*

*Također, zahvaljujemo se mentoru izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na iskazanom povjerenju, susretljivosti te na stručnim savjetima i sugestijama tijekom pisanja rada.*