

# Poboljšanje topljivosti lijeka primjenom sušenja s raspršivanjem

---

Andrić, Iva

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:509685>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-03**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

**Iva Andrić**

**POBOLJŠANJE TOPLJIVOSTI LIJEKA  
PRIMJENOM SUŠENJA S RASPRŠIVANJEM**

**ZAVRŠNI RAD**

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

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

Zagreb, rujan 2018.

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

## SAŽETAK

U ovom eksperimentalnom istraživanju nastoji se pripremiti stabilna čvrsta disperzija lurasidon hidroklorida i polietilen glikola. Lurasidon hidroklorid djelatna je tvar kojom se liječe psihičke bolesti. Vrlo je slabe topivosti u vodenom mediju, ali vrlo dobre permeabilnosti kroz membranu. Zbog navedenih svojstva, prevođenje lijeka iz kristalne u amorfnu strukturu pripravom čvrste disperzije od velike je važnosti za bioraspoloživost samog lijeka.

Pripremljena otopina kristalnog lurasidon hidroklorida i polietilen glikola u sustavu vode i etanola sušena je raspršivanjem. Definirani su optimalni procesni uvjeti sušenja. Izlazni procesni tok interpretiran je i okarakteriziran trima analitičkim metodama. Ustanovljene su strukturne karakteristike čvrstog disperznog sustava. Rezultati ukazuju da sušenjem s raspršivanjem nastaju čvrste disperzije nepromijenjenog faznog sastava.

Ključne riječi:

lurasidon hidroklorid, polietilen glikol, loša topljivost lijeka, čvrsta disperzija, sušenje s raspršivanjem

## **SOLUBILITY ENHANCEMENT OF DRUG BY SPRAY DRYING**

In this experimental study, there is an effort to prepare a stable solid dispersion of lurasidone hydrochloride and polyethylene glycol. Lurasidone hydrochloride is an active substance for treatment of mental illness. It is of very low solubility in aqueous media, but of very good permeability through membrane. Because of the mentioned properties, converting the drug from crystalline to amorphous structure by making a solid dispersion is of great importance for the bioavailability of the drug itself.

Prepared solution of crystalline lurasidone hydrochloride and polyethylene glycol in the system of water and ethanol is spray dried. Optimum process conditions for drying have been defined. Outlet process stream is interpreted and characterized by three analytical methods. The structural characteristics of solid dispersion system are established. The results indicate that spray drying results in solid dispersions of an unchanged phase structure.

Keywords:

lurasidone hydrochloride, polyethylene glycol, low drug solubility, solid dispersion, spray drying

*Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na predloženoj temi, stručnom vodstvu, uloženom trudu te nesebičnoj pomoći koju mi je pružio pri izradi ovog rada.*

*Zahvaljujem asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. na pomoći tijekom provedbe eksperimentalnog istraživanja i izrade ovog rada.*

*Također, zahvaljujem se svojim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene tijekom dosadašnjeg studiranja te bez kojih studiranje ne bi bilo toliko zabavno.*

*Posebno zahvaljujem dečku Danielu na ukazanom strpljenju i pruženoj podršci u dobrim i lošim trenucima.*

*Najveće hvala mojim roditeljima, Tomislavu i Manueli, koji su mi omogućili školovanje i bili su mene u svakom trenutku života. Hvala mojim sestrama, Sari i Dori, i bakama, Ani i Mariji, na uvijek veselom okruženju i beskrajnom razumijevanju.*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2.OPĆI DIO.....	2
2.1. LIJEK.....	2
2.2. ORALNI DOZIRNI OBLICI .....	4
2.2.1. BCS KLASIFIKACIJA – PODJELA DJELATNIH TVARI U ORALNIM DOZIRNIM OBLICIMA .....	5
2.2.2. PRIMJENA BCS KLASIFIKACIJE U INDUSTRIJSKOJ PRIPREMI ORALNIH DOZIRNIH OBLIKA.....	8
2.2.3. PODJELA POMOĆNIH TVARI .....	9
2.3. POBOLJŠANJE TOPIVOSTI DJELATNE TVARI I BIORASPOLOŽIVOSTI LIJEKA .....	10
2.3.1. ČVRSTI DISPERZNI SUSTAVI .....	11
3. METODIKA.....	24
3.1. ISPITIVANI SUSTAV – ULAZNE I IZLAZNE PROCESNE STRUJE U PROCESU SUŠENJA S RASPRŠIVANJEM.....	24
3.2.PRIPREMA ČVRSTE DISPERZIJE SUŠENJEM S RASPRŠIVANJEM .....	26
3.3. METODE ISPITIVANJA - KARAKTERIZACIJA DOBIVENIH ČVRSTIH DISPERZIJA .....	30
3.3.1. DIFERENCIJALNA PRETRAŽNA KALORIMETRIJA.....	30
3.3.2. RENDGENSKA DIFRAKCIJSKA ANALIZA PRAHA .....	31
3.3.3. INFRACRVENA SPEKTROKOPIJA .....	33
4.REZULTATI I RASPRAVA .....	36
4.1.REZULTATI DOBIVENI DIFERENCIJALNOM PRETRAŽNOM KALORIMETRIJOM .....	37
4.2. REZULTATI DOBIVENI RENDGENSKOM DIFRAKCIJOM PRAHA .....	42
4.3.REZULTATI DOBIVENI INFRACRVENOM SPEKTROKOPIJOM .....	43
5. ZAKLJUČAK .....	47
6. LITERATURA.....	48
7. SIMBOLI .....	49

## 1. UVOD

Farmaceutska industrija jedna je od najrazvijenijih industrija na svijetu kojoj je glavni cilj osigurati lijekove za održavanje zdravlja, sprječavanje infekcija i liječenje bolesti. Sastoji se od različitih segmenata koji se odnose na razvoj, proizvodnju i prodaju lijekova. Jedna od najvećih prepreka prilikom razvoja lijeka i njegovog uspješnog dostavljanja (*successful drug delivery*) u ljudski organizam predstavlja slaba topljivost novosintetiziranih farmaceutskih spojeva. Zbog slabije topljivosti djelatnih tvari, lijekovima se smanjuje stopa otpuštanja djelatne tvari u organizam što uzrokuje manju bioraspoloživost lijeka i njegovo lošije djelovanje.

Amorfne čvrste disperzije (*amorphous solid dispersions*) djelatne tvari iz lijeka na polimernom nosaču dobivene metodom sušenja s raspršivanjem mogu nadići te probleme. Sušenje s raspršivanjem jedna je od brojnih tehnika poboljšanja topljivosti lijekova, a temelji se na prevođenju pojne smjese, odnosno ulazne struje materijala iz kapljevitog u čvrsto stanje uvođenjem otopine u struju vrućeg plina. Može se dobiti praškasti uzorak amorfne strukture točno određenih fizikalno-kemijskih karakteristika. Procesni uvjeti sušenja imaju veliki utjecaj na morfološka, reološka i fizikalno-kemijska svojstva produkta, stoga je moguće proizvesti krajnji proizvod s željenim karakteristikama.

S obzirom na navedeno, u ovom eksperimentalnom radu motivacija za istraživanje je bila slaba topljivost lurasidon hidroklorida u vodenom mediju. Postoje brojni načini poboljšanja topljivosti lijekova, a jedan od njih jest priprava čvrstih disperzija djelatne tvari u polimernom nosaču. U takvom sustavu, kristalna struktura djelatne tvari prelazi u amorfni oblik. Općenito, tvarima amorfne strukture zbog nepravilnog i slučajnog rasporeda atoma potrebno je dovesti manju količinu energije prilikom procesa otapanja, što znači da imaju bolju topljivost od kristalnih struktura. Uloga polimernog nosača u čvrstoj disperziji je vezivanje lijeka za polimerne lance i smanjenje mogućnosti rekristalizacije djelatne tvari.

Uz brojne tehnike priprave čvrstih disperzija, u ovom istraživanju korištena je tehnika sušenja s raspršivanjem (engl. *spray drying*). Navedena tehnika pokazala se učinkovitom i ekonomski isplativijom u odnosu na druge. Sušenje s raspršivanjem napredna je tehnika kojom se početni ispitivani sustav raspršuje u procesnu jedinicu te istovremeno suši u krajnji praškasti materijal. Mogu se pripremiti praškasti uzorci točno određenih i željenih fizikalnih i kemijskih karakteristika, ovisno o procesnim uvjetima. Tehnika je pogodna za sušenje toplinski osjetljivih materijala.



Primarni cilj ovog rada bio je pripremiti čvrstu disperziju djelatne tvari lurasidon hidroklorida u polimernom nosaču polietilen glikola tehnikom sušenja s raspršivanjem kako bi se poboljšala topljivost same djelatne tvari i povećala bioraspoloživost cjelokupnog lijeka. Dobivene čvrste disperzije nastoje se karakterizirati diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom (DSC), rendgenskom difrakcijskom analizom praha (XRPD) i infracrvenom spektroskopijom (FTIR).

## **2. OPĆI DIO**

### **2.1. LIJEK**

Lijek se *Zakonom o lijekovima (NN 76/2013)* definira kao svaka tvar ili kombinacija tvari sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi. Sastoji se od dva dijela: od djelatne tvari (engl. *active pharmaceutical ingredient, API*) i od pomoćnih tvari (engl. *excipients*). Djelatna tvar jest tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja postaje djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze.<sup>1</sup> Uz djelatnu tvar tu se nalaze i pomoćne tvari čija je uloga unutar lijeka raznolika (npr. punila, veziva, sredstvo za poboljšanje tecivosti, sredstvo za raspadanje, stabilizatori, mazivo sredstvo i dr.). Pomoćna tvar se definira kao sastojak lijeka koji nije djelatna tvar niti materijal spremnika.<sup>1</sup>

S obzirom na način dostave lijeka u ljudski organizam, lijekove možemo podijeliti u šest skupina<sup>2</sup>:

1. Parenteralni dozirni oblici lijekova unose se u organizam pomoću injekcija. Takva primjena lijeka podrazumijeva metode aplikacije koje zaobilaze probavni trakt. Najčešći putevi parenteralne administracije su intravenozno, injektiranje potkožno te intramuskularno.
2. Druga skupina dozirnih oblika su dozirni oblici za inhalaciju pod koje spadaju pumpice za astmu i kronične opstruktivne plućne bolesti (bronhitis).
3. Oftalmološki dozirni oblici primjenjuju se u liječenju očnih bolesti. Ovdje pripadaju raznovrsne kapi za oči, kreme i antibiotske masti. Ovakav put apliciranja lijeka nije najpopularniji među ljudima zbog lošijeg prodiranja i apsorpcije djelatne tvari iz

lijeka. Slabija apsorpcija zahtjeva nanošenje većih količina lijeka na željeno mjesto, što kao posljedicu ima pojavu brojnih nuspojava.

4. Četvrtu skupinu čine nazalni dozirni oblici čija se primjena dozira kroz nos. Nazalni put apsorpcije djelatne tvari pokazao se kao vrlo dobar i učinkovit put. Brojne vrste kapi i sprejeva za nos pripadaju u nazalne dozirne oblike lijekova.
5. Transdermalni dozirni oblici koriste se za djelovanje lijeka preko kože, najčešće zbog lokalnog učinka. Kreme, gelovi, masti, ulja i drugi oblici pripadaju u transdermalne dozirne oblike lijekova. Prednost ovakve primjene jest u tome što su izbjegnute nuspojave povezane s nadraživanjem želučane sluznice.
6. Zadnja, ali ne i najmanje bitna skupina čine čvrsti oralni dozirni oblici. Primjena lijeka započinje u ustima, a djelatna tvar prolazi kroz gastrointestinalni trakt ljudskog organizma (GI trakt). Oralni dozirni oblici lijekova su najpoželjniji i najpopularniji kod ljudi zbog svoje vrlo jednostavne primjene, te će se u ovo završnom radu fokusirati baš na ovaj dozirni oblik lijekova.



**Slika 1.** a) Parenteralni dozirni oblik    b) dozirni oblik za inhalaciju    c) oftalmološki dozirni oblik



d) nazalni dozirni oblik



e) transdermalni dozirni oblik



f) oralni dozirni oblik

## 2.2. ORALNI DOZIRNI OBLICI

Još od 19. stoljeća oralni dozirni oblici lijekova su najčešće korišteni oblici doziranja. Resursi farmaceutske industrije doživjeli su ogroman porast za razvitak sustava kojim će se učinkovitije usmjeravati djelatne tvari do željenih terapijskih mjesta. Bez obzira na eksponencijalni razvitak ostalih dozirnih oblika, čvrsti oralni dozirni oblici ostaju vodeći sa aspekta proizvodnje i konzumiranja.

Točnost doziranja, sigurnost samih korisnika (pacijenata), pogodan način aplikacije jedni su od mnogih razloga zašto oralni dozirni oblici dominiraju na tržištu. Tehnologije koje uključuju razvoj i proizvodnju oralnih dozirnih oblika vrlo su uhodane i razumijevane od strane znanstvenika, vrijeme razvitka je relativno kratko, a vrijeme procesa proizvodnje još kraće. Štoviše, takve tehnologije s velikim kapitalima postoje u svim krajevima svijeta što znači da nisu potrebna značajna ulaganja i nova istraživanja prilikom provođenja procesa izrade oralnih dozirnih oblika.<sup>3</sup> Najučestaliji oblici oralnih lijekova su tableta i kapsule koje čine više od polovice novih lijekova licenciranih na tržištu.<sup>2</sup>

Uz tablete i kapsule, oralnim dozirnim oblicima pripadaju granule i pastile.

Oralne dozirne oblike široko možemo podijeliti u dvije podskupine: monodozirni oblici (engl. *single-unit dosage form*) i višejedinčni dozirni oblici (engl. *multiparticulate dosage form*). Pod monodozirne oblike spadaju obložene ili neobložene tablete s trenutnim otpuštanjem djelatne tvari (engl. *immediate release tablets*), s odgođenim otpuštanjem djelatne tvari (engl. *delayed release tablets*) te s produženim otpuštanjem djelatne tvari (engl. *extended release tablets*). Višejedinčni dozirni oblici sastoje se od peleta ili mikrokapsuliranog lijeka zbijenog unutar kapsule ili tablete. Mikrokapsuliranje je proces u kojem su sitne čestice ili kapljice djelatne tvari okružene oblogom kako bi se proizvele kapsule. Drugim riječima, višejedinčni dozirni oblici u sebi sadrže malene, diskretne jedinice dostave lijeka. U ovakvim sustavima, dozirni oblik djelatne tvari je odvojen i podijeljen u mnoštvo malih podjedinica od kojih se višejedinčni sustav sastoji. Kako bi se preporučena doza djelatne tvari dostavila u organizam u željenom vremenu, podjedinice su ugrađene unutar kapsula ili tableta. Diskretne podjedinice poznate su po brojnoj terminologiji kao što su pelete, granule, mikrogranule, minitablete i mikrotablete.<sup>3</sup> Njihova veličina varira te može iznositi od 150 µm do 2-3 mm u promjeru.<sup>3</sup> Prednosti višejedinčnih dozirnih oblika nad ostalim oralnim oblicima odgovorne su njihovu veliku upotrebu. Poboľjšana stabilnost samih tableta, smanjena masa, bolji okus, olakšano gutanje, točnost doziranja te jeftinije i brže transportiranje samo su od nekih prednosti višejedinčnih dozirnih sustava. Nakon

konzumiranja, podjedinice se u trbuhu oslobađaju iz kapsule, prenose u crijeva i šire unutar GI trakta. Rezultat ovakvog širenja jest dosljedna dostava aktivnih supstancija i smanjen rizik od lokalnih iritacija. Vrlo važna primjena višejediničnih sustava leži u razvoju lijekova s kombinacijom fiksnih doza djelatne tvari (engl. *fixed-dose combination*, *FDC*). Ovakvi sustavi omogućavaju dostavu dviju ili više djelatnih tvari koje se nalaze u jednom dozirnom obliku. Primarni cilj FDC formulacija jest da sadržane aktivne supstancije pojedinačno ili sinergistički doprinose ukupnom terapijskom učinku.<sup>3</sup> Ne samo da pokušavaju poboljšati ukupnu učinkovitost lijeka, nego i istovremeno osiguravaju unos potrebnih doza pacijentu. Neki FDC sustavi razvijeni su kako bi se smanjili troškovi same proizvodnje te kako bi se olakšalo fizičko rukovanje lijekovima. Laičkim riječima, FDC sustavi se mogu definirati kao dva ili više lijekova u jednom dozirnom obliku, odnosno tableti.

### **2.2.1. BCS KLASIFIKACIJA – PODJELA DJELATNIH TVARI U ORALNIM DOZIRNIM OBLICIMA**

Nadalje, svaki put pri otkrivanju nove djelatne tvari pitanje je može li se on aplicirati oralno tj. enteralno (kroz probavni trakt). Postoje brojni, nezavisni čimbenici koji utječu na samu apsorpciju djelatne tvari, te postoji mogućnost da poboljšanje jedne karakteristike djelatne tvari uzrokuje pogoršanje drugog svojstva. Na primjer, ukoliko se poboljša topljivost lijeka kako bi se produžilo vrijeme otpuštanje aktivne supstancije može doći do smanjenja ukupnog opterećenja tj. korisne nosivosti samog lijeka.<sup>4</sup> Zbog ovakvih slučajeva, aktivne farmaceutske supstancije koje se koriste u oralnim dozirnim oblicima kategorizirane su u četiri skupine prema svojstvima topljivosti i permeabilnosti. Takav kategorizirani sustav naziva se BCS klasifikacija (engl. *Biopharmaceutical Classification System*) te nam omogućava bolje razumijevanje i povezivanje procesa otpuštanja djelatne tvari i procesa njegove apsorpcije. BCS klasifikacija uzima u obzir tri faktora koja utječu na učinkovitost djelovanja lijeka: topljivost lijeka, otpuštanje djelatne tvari (engl. *dissolution*) te intestinalnu permeabilnost. Proces otpuštanja djelatne tvari unutar ljudskog organizma (*in vivo dissolution*) vrlo dobro se može proučavati metodom *in vitro* dissolution. Spomenuta metoda prepoznatljiv je i vrlo učinkovit "alat" za prepoznavanje kritičnih faktora API-ja koji utječu na njihovu bioraspoloživost. Bioraspoloživost lijeka odgovara udjelu primijenjene doze API-ja koji je neizmijenjen dospio u sistemsku cirkulaciju. Jednostavnije, bioraspoloživost govori o učinkovitosti lijeka. Kada govorimo o intravenoznoj aplikaciji lijeka, tada bioraspoloživost iznosi 100 % jer je sva količina djelatne tvari direktno dospjela u krvotok. Međutim, ako je

lijek apliciran drugačijim putem (npr. oralno), tada njegova bioraspoloživost postepeno pada jer postoje brojne prepreke i barijere na putu do ljudskog krvožilnog sustava. Kako apsorpcija djelatne tvari nakon oralne aplikacije ovisi i o topljivosti lijeka, o otpuštanju djelatne tvari te o njenoj permeabilnosti, *in vitro* dissolution proces koristi se kako bi se dobili značajni podatci o stopi otpuštanja i daljnjoj topljivosti lijeka u dissolution mediju.<sup>5</sup> Osim navedenog, metodom se i potvrđuje da li lijek odgovara propisanim standardima te slažu li se njegova svojstva (izgled, kvaliteta, čistoća, stabilnost i bioraspoloživost) s traženim normama.

Tijekom *in vitro* dissolution procesa kreira se dissolution profil analizirane djelatne tvari, te međusobnim uspoređivanjem različitih profila mogu se postaviti temelji za razvoj novih formulacija aktivnih supstancija (razvoj novih lijekova) i *in vivo* testiranja bioraspoloživosti.<sup>5</sup> Zaključno, *in vitro* dissolution metoda sve se češće koristi u farmaceutskoj industriji za proučavanje ponašanja djelatnih supstancija u lijeku, za potvrđivanje bioraspoloživosti lijeka te daje vrlo pouzdane rezultate koji se mogu primijeniti u budućim *in vivo* istraživanjima. Također, veliku ulogu igra i odabir otapala tijekom *in vitro* dissolution procesa. Odabrano otapalo mora dobro oponašati *in vivo* uvjete kako bih *in vivo-in vitro* korelacija (IVIVC) što bolje funkcionirala. Stvorene su dvije vrste otapala (dissolution medija) kako bi se što bolje predočili crijevni uvjeti. Prvo otapalo simulira uvjete u tankom crijevu tijekom uzimanja hrane (engl. *fed state conditions*), dok drugo otapalo simulira uvjete tijekom mirovanja (engl. *fasted state conditions*). Ova dva otapala mogu se koristiti prilikom otkrivanja i razvoja novih lijekova.

Kako bi se djelatne tvari što točnije i preciznije mogle svrstati u četiri skupine unutar BCS klasifikacije, moraju postojati točno definirane granice između pojedinih skupina. Tako su utvrđene dolje navedene norme koje odvajaju skupine unutar BCS klasifikacije:<sup>4</sup>

- lijek se smatra vrlo dobro topljivim ako je njegova najveća doza topljiva u oko 250 ml vode unutar raspona pH vrijednosti od 1 do 7,5
- lijek se smatra visoko permeabilnim kada mjera apsorpcije dane doze iznosi  $\geq 90$  % na osnovi bilance mase ili u usporedbi s intravenoznom dozom
- lijek se smatra dobro otpuštajućim (engl. *rapidly dissolved*) kada se  $\geq 85$  % propisane aktivne supstancije oslobodi iz lijeka tijekom procesa *in vitro* dissolution u volumenu oko 900 ml

Karakteristike lijekova unutar BCS klasifikacije prikazane su u tablici 1., te svaka skupina time reflektira topljivost lijeka i kontinuirano otpuštanje djelatne tvari.

SKUPINA I: ovdje pripadaju lijekovi s vrlo brzim otpuštanjem aktivne farmaceutske supstancije i vrlo brzom apsorpcijom iste, te je zbog toga bioraspoloživost ovih lijekova na visokom nivou. Zbog navedenih karakteristika dotični lijekovi mogu se koristiti kao lijekovi s kontroliranim otpuštanjem djelatne tvari, ovisno o njihovim farmakodinamičkim i farmakokinetičkim svojstvima.

Primjeri lijekova/API-ja iz skupine 1: propranolol, metoprolol, diltiazem, verapamil i dr.

SKUPINA II: ovi lijekovi nemaju najbolju topljivosti, ali svojstvo permeabilnosti vrlo visoko. Dakle, stopa otpuštanja djelatne tvari (engl. *dissolution rate*) postaje glavni parametar za određivanje bioraspoloživosti lijekova ove skupine. Zbog navedenih karakteristika postoje potrebe za poboljšanjem svojstva topljivosti koje se može izvesti na više načina (vidi Poboljšanje topivosti lijekova).

Primjeri lijekova/API-ja iz skupine 2: ketokonazol, mefenaminska kiselina, lurasidon hidroklorid, nizoldipin i dr.

SKUPINA III: permeabilnost preko intestinalne membrane ovih lijekova predstavlja "usko grlo" procesa tj. određuje bioraspoloživost lijeka koja, u ovom slučaju, ne ovisi o topljivosti. Spomenuti lijekovi u globalu imaju nižu bioraspoloživost i nisu pogodni za korištenje kao lijekovi s kontroliranim otpuštanjem djelatne tvari.

Primjeri lijekova/API-ja iz skupine 3: aciklovir, neomicin B, peptidi, kaptopril i dr.

SKUPINA IV: lijekovi iz ove skupine također imaju nisku i promjenjivu bioraspoloživost. Razlog tome su slaba topljivosti i slaba permeabilnost. Nisu upotrebljivi za oralnu aplikaciju. Primjeri lijekova/API-ja iz skupine 4: klortiazidi, furosemid, tobramicin, cefuroksim i dr.

**Tablica 1.** Prikaz svojstava topljivosti i permeabilnosti unutar BCS klasifikacije

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

### **2.2.2. PRIMJENA BCS KLASIFIKACIJE U INDUSTRIJSKOJ PRIPREMI ORALNIH DOZIRNIH OBLIKA**

S obzirom na poznate karakteristike topljivosti i permeabilnosti (utemeljene na BCS klasifikaciji), znanstvenici imaju mogućnost odabira tehnologije za najjednostavniju dostavu djelatne tvari u živi organizam. Najveći izazov prilikom razvoja sistema za dostavu API-ja kada je u pitanju skupina I jest postići željeni profil otpuštanja djelatne tvari koji je povezan s farmakokinetičkim i farmakodinamičkim svojstvima istog API-ja.

Sistemi dostave djelatne tvari za skupinu II temelje se na mikronizaciji (kratkotrajno izlaganje materijala visokoj temperaturi pomoću elektromagnetskog zračenja u infracrvenom području<sup>6</sup>), liofilizaciji, dodatku na površinu lijeka, stvaranju emulzije i mikroemulzije i dr.

Lijekovi skupine III potrebni su u razvoju tehnologija koje se bave temeljnim ograničenjima apsolutne ili lokalne permeabilnosti. Peptidi i proteini trenutno su u fokusu istraživanja za dostavu djelatne tvari skupine III.

Zadnja skupina BCS klasifikacije, skupina IV, predstavlja veliki izazov za razvoj tehnologija dostave i izbor puta aplikacije lijeka zbog svojih vrlo loših karakteristika topljivosti i permeabilnosti. Ovakvi lijekovi najčešće dolaze u parenteralnim dozirnima oblicima (apliciraju se preko injekcija, infuzija i dr.).

### 2.2.3. PODJELA POMOĆNIH TVARI

Kako je već bilo spomenuto, uz aktivnu farmaceutsku supstanciju koja je odgovorna za medicinsko djelovanje, u lijeku se nalaze i pomoćne tvari (engl. *excipients*) koje su tu s razlogom. Neke od njih se koriste kao punila, neke kao tvari za povezivanje, neke kao stabilizatori i dr. Možemo ih podijeliti u šest skupina s obzirom na njihovu ulogu unutar konstitucije lijeka:

1. Mazivo sredstvo (engl. *lubricant*): uloga im je sprječavanje neželjenog lijepljenja mješavine partikulativne tvari za elemente procesne jedinice
2. Punilo (engl. *filler/bulk-up agent/diluent*): osiguravaju dostatnu voluminoznost matrice tablete
3. Sredstvo za poboljšanje tecivosti (engl. *glidant*): poboljšavaju tecivost i reološka svojstva mješavina za tabletiranje
4. Sredstvo za raspadanje (engl. *disintegrant*): doprinose učinkovitom raspadanju matrice tablete
5. Stabilizator (engl. *stabiliser*): doprinose stabilnosti aktivne tvari djelujući na sadržane ravnoteže
6. Vezivo (engl. *binder*): doprinose vezivanju jedinki u matricama tablete

S obzirom na svoje karakteristike i određena svojstva, u praktičnoj primjeni tj. industrijskoj proizvodnji koriste se mnogi realni spojevi kao pomoćne tvari u lijeku. Susrećemo se s vitaminima, solima, ugljikohidratima (šećeri), polimernim materijalima i ostalo. Odnos njihove uloge i vrste tvari kojoj pripadaju prikazan je u tablici 2.



**Tablica 2.** Prikaz uloga pomoćnih tvari i spojevi koje se koriste za tu ulogu

<b>GRUPACIJA</b>	<b>POMOĆNA TVAR</b>
<b>MAZIVO SREDSTVO</b>	Magnezij stearat Natrij stearil fumarat Talk
<b>PUNILO</b>	Saharoza Mikrokristalna celuloza Manitol Laktoza monohidrat
<b>SREDSTVO ZA POBOLJŠANJE TECIVOSTI</b>	Koloidalni silicij dioksid
<b>SREDSTVO ZA RASPADANJE</b>	Umreženi polivinilpirolidon Natrij glikolat Gelatinirani škrob
<b>STABILIZATOR</b>	Natrij karbonat
<b>VEZIVO</b>	Polivinilpirolidon Gelatinirani škrob Polietilen glikol (PEG)

### **2.3. POBOLJŠANJE TOPIVOSTI DJELATNE TVARI I BIORASPOLOŽIVOSTI LIJEKA**

Prepreka koja predstavlja glavni problem u brzom dostavi djelatne tvari iz lijeka do ciljanog mjesta jest topivost samog lijeka. Ovaj problem znanstvenici intenzivno pokušavaju riješiti jer ima direktan utjecaja na bioraspoloživost lijeka. Postoje različiti pristupi i tehnike kojima se pokušava poboljšati topivost lijeka, a neke od najvažnijih su:

- I. stvaranje kompleksa s ciklodekstrinima,
- II. stvaranje lipidnih disperzija,
- III. stvaranje čvrstih amorfnih disperzija između djelatne tvari i polimerne matrice.<sup>7</sup>

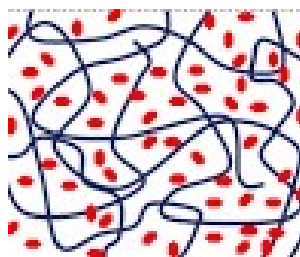
Kristalinična struktura jest struktura u kojoj su molekule ili atomi poredani pravilnim redoslijedom, cjelokupna energija kristala je niska i međumolekulska privlačenja su vrlo jaka što dodatno stabilizira cijeli kompleks. Zbog navedenih razloga potrebno je utrošiti više

energije za otapanje lijeka ako se on nalazi u kristaliničnoj formi. Međutim, postizanje amorfne strukture lijeka može dodatno poboljšati topivost istog što dovodi do povećanja stope otpuštanja djelatne tvari (engl. *dissolution rate*) u GI traktu i naposljetku do povećanja bioraspoloživosti. Amorfni farmaceutici mogu se definirati kao tvari koje nemaju uređenu strukturu, nalaze se u visokom metastabilnom stanju i sastoje se od već postojećih strukturnih redova koji se nalaze na približno jednakim udaljenostima između susjednih molekula.<sup>8</sup> Tijekom procesa otapanja, amorfan oblik lijeka se "lakše raspada" zbog manje količine energije potrebne za narušavanje takve strukture i to je ono čemu teže znanstvenici. Budući da je amorfno stanje metastabilno stanje, ono ima termodinamičku tendenciju preći u stanje manje energije (stabilnije stanje) tj. u stanje kristaliničnosti. U slučajevima kada je lijek kristaliničnog oblika preveden u amorfni, česta je praksa pripremiti čvrstu disperziju dotičnog lijeka u prihvatljivoj polimernoj matrici koja ima ulogu stabilizacije lijeka prema kristalizaciji.<sup>8</sup>

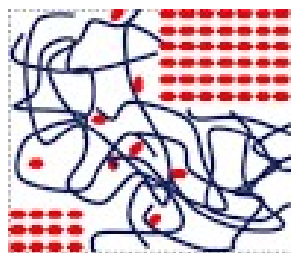
### 2.3.1. ČVRSTI DISPERZNI SUSTAVI

Čvrste disperzije možemo definirati kao disperzne sustave u kojima je čvrsta tvar bolje ili lošije raspodijeljena u čvrstom disperznom sredstvu. Priprema čvrstih disperzija, kao jedan od načina poboljšanja topivosti lijeka, vrlo je utemeljena i raširena tehnika za pripremu slabo topivih lijekova.<sup>7</sup> Čest pristup u pripremi čvrstih disperzija jest korištenje inertnih polimera koji su jako dobro topivi u vodenom mediju kao što su polietilen glikol (PEG) i polivinilpirolidon<sup>9</sup>. Disperzni sustavi mogu doći u raznim formama kao što su eutektičke smjese (homogene smjese tvari čija je temperatura tališta niža od temperature tališta ostalih komponenti u smjesi), kristalinične/staklene suspenzije i amorfne/kristalinične suspenzije. Ipak, najčešći postupak pripravljanja čvrstih disperzija jest dvokomponentni sustav djelatna tvar/polimer. Interakcije između polimerne matrice i djelatne tvari od temeljne su važnosti za razumijevanje ponašanja tako pripremljenog disperznog sustava. Međutim, djelatna tvar i polimer mogu formirati brojne različite strukture tijekom procesa ovisno o njihovom sastavu. U homogenoj otopini polimer-djelatna tvar, polimerni lanci stvaraju zavojnice koje međudjeluju jedna s drugom i protežu se kroz cijeli sustav, dok je djelatna tvar dispergirana nasumice kroz cijeli sustav. Kada je raspoloživost lijeka (engl. *drug loading*) manja od ravnotežne topivosti djelatne tvari unutar lijeka, tada će cijela djelatna tvar biti dispergirana u polimernoj matrici te će se formirati termodinamički stabilna, homogena smjesa. Ovakva forma prikazana na slici 2.a) jest najpoželjnija forma čvrste disperzije.<sup>7</sup> Drugi slučaj formacije

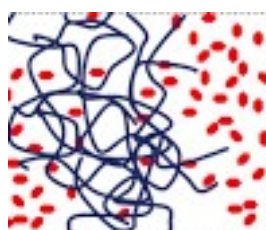
dogđa se prilikom smanjenja temperature kada otopina postaje prezasićena djelatnom tvari što ju potiče na izlazak iz polimerne matrice. Ovo može rezultirati procesom kristalizacije jednog djela djelatne tvari u polimeru unutar kojeg koncentracija djelatne tvari odgovara njegovoj ravnotežnoj topivosti pri zadanoj temperaturi (slika 2.b)). Treći slučaj je pojava meta-stabilne strukture tj. međuspoja kada su amorfni agregati (skupine) djelatne tvari dispergirani u polimeru te održavaju amorfnu topivost lijeka na zadanoj temperaturi (slika 2.c)).



**Slika 2.a)** Prikaz idealne strukture čvrste disperzije unutar kojeg je čitava djelatna tvar dispergirana u polimernoj matrici



b) Prikaz disperznog sustava u kojem je došlo do kristalizacije djelatne tvari

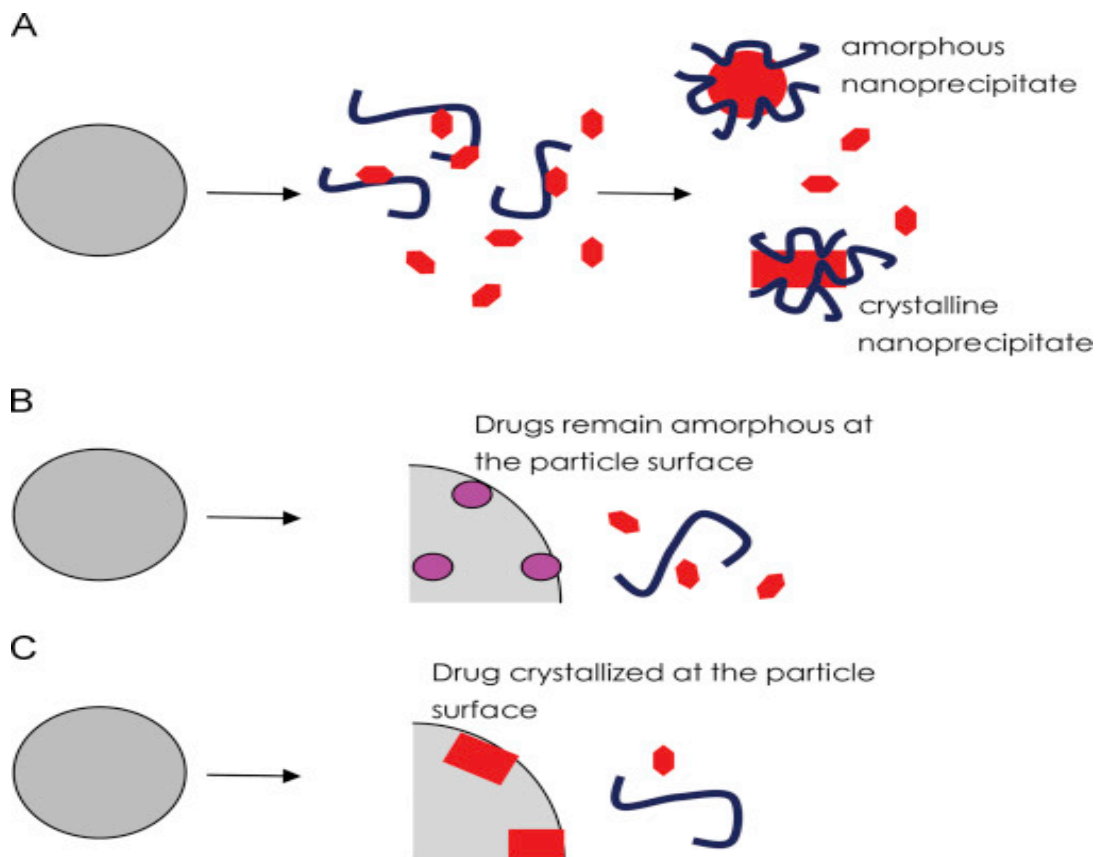


c) Prikaz disperznog sustava gdje su amorfni agregati dispergirani u polimernoj matrici

U idealnom slučaju, pripremljena čvrsta disperzija trebala bi biti kinetički stabilna na sobnoj temperaturi što ima veliki utjecaj na profil otpuštanja djelatne tvari (engl. *dissolution profil*). Takva stabilnost može se postići vrlo pažljivim odabirom polimerne pomoćne tvari, odgovarajućim omjerom polimer/djelatna tvar u čvrstoj disperziji te odabirom najpovoljnijih

procesnih parametara i uvjeta. Dodatnoj stabilizaciji čvrste disperzije doprinosi i njena viskoznost. Ukoliko je viskoznost sustava velika, njegova stabilnost raste. Međutim, na povišenim temperaturama, viskoznost sustava polimer-djelatna tvar gubi na svojoj vrijednosti te dolazi do odvajanja faza tj. do difuzije djelatne tvari i polimerne matrice iz sustava. Apsorpcija vlage iz zraka značajno smanjuje vrijednost temperature staklastog prijelaza ( $T_g$ ) čvrste disperzije što konstantno povećava mobilnost polimerne matrice i djelatne tvari. Za takvu stabilizaciju koristi se voda kao vrlo učinkovit "plastifikator" ili "omekšivač".

Krajnji uspjeh pripreme čvrste disperzije određuje se njegovom izvedbom u dissolution procesu i dobivenim dissolution profilom nakon oralne aplikacije. Glavna strategija koja stoji iza gotovo svih tehnologija za poboljšanje topivosti lijeka naziva se "*spring-and-parachute*" koncept.<sup>9</sup> Riječ "*spring*" stoji za fazu gdje bi se djelatna tvar trebala otopiti zajedno s polimernom matricom tvoreći prezasićenu otopinu, a riječ "*parachute*" označava vremenski period tijekom kojeg otopina ostaje dovoljno dugo prezasićena kako bi apsorpcija djelatne tvari bila moguća. Na slici 3. prikazani su mogući raspleti otapanja lijeka nakon adsorpcije.



**Slika 3.** Prikaz tri moguća raspleta tijekom otapanja čvrste disperzije. (A) Čestice djelatne tvari i polimera oslobađaju se vrlo brzo iz sustava i tvore prezasićenu otopinu; zatim se

polimerni lanci apsorbiraju i omotaju oko djelatne tvari bila ona u kristaliničnom ili amorfnom obliku kako bi ju stabilizirali; (B) polimerni lanci i djelatna tvar se postepeno otpuštaju iz disperznog sustava koji u svojoj strukturi ostaje amorfan; (C) polimerni materijal i djelatna tvar se postepeno otpuštaju iz sustava, djelatna tvar unutar sustava nalazi se u kristaliničnoj formi relativno blizu njegove površine, koncentracija otpuštene, odnosno slobodne djelatne tvari ovisi o topivosti ili amorfne forme ili kristalinične forme sustava, ovisi o omjeru količina polimerne tvari i djelatne, te ovisi o stopi otpuštanja djelatne tvari i o stopi kristalizacije<sup>9</sup>

Postoje tri glave skupine metoda pripreme čvrstih disperzija kako bi se poboljšala topljivost lijeka<sup>9</sup>:

- 1) metoda otapanja i ponovnog skrućivanja (engl. *melt/fusion method*) = fizikalna mješavina djelatne tvari i nosača (polimerna matrica) koji je topljiv u vodi izloži se povišenoj temperaturi sve dok se proces taljenja ne završi. Rastaljena smjesa se naknadno izloži ledenoj kupelji gdje dolazi do ponovnog prijelaza u kruto stanje. Ohlađena masa se vrlo dobro usitni i prosija. Utvrđeno je da dobivena smjesa poboljšava topivost lijeka i samu apsorpciju djelatne tvari.
- 2) metoda s otapalom (engl. *solvent method*) = ova metoda uključuje otapanje djelatne tvari i polimernog nosača topljivog u vodi u pažljivo odabranom otapalu, zatim isparavanje istog otapala pod utjecajem vakuuma. Dolazi do kemijske interakcije između polimera i djelatne tvari tijekom procesa otapanja te nastaje sustav s boljom topivosti.
- 3) metoda otapanja i otapala (engl. *melt/solvent method*) = ova metoda uključuje kombinaciju prve dvije metode. Djelatna tvar se posebno otopi u prikladnom organskom otapalu, te se otopina ugradi u polimerni nosač. Nakon toga dolazi do procesa isparavanja otapala iz mješavine polimerni nosač-djelatna tvar.

Tablica 3. prikazuje mnogobrojne metode koje možemo primijeniti u pripremi čvrstih disperznih sustava. Navedene metode prikladne su i mogu se koristiti u proizvodnjama velikih razmjera.

**Tablica 3.** Prikaz procesnih metoda za poboljšanje topivosti lijeka pripremom čvrstih disperznih sustava

<i><b>METODA PRIPREME</b></i>	<i><b>PROCES</b></i>
<i><b>METODA OTAPANJA</b></i>	<i>in situ</i> granuliranje granuliranje otapanjem komprimirano oblikovanje
<i><b>METODE S OTAPALOM</b></i>	liofilizacija sušenje s raspršivanjem granuliranje parom

### **2.3.1.1. SUŠENJE S RASPRŠIVANJEM**

Sušenje s raspršivanjem (*spray drying*) vrlo je raširena tehnika za sušenje vodenih otopina ili otopina s organskim otapalima, za sušenje suspenzija i emulzija u hrani, u kemijskoj, elektronskoj, prehrambenoj ili farmaceutskoj industriji. Najveći razvitak metoda sušenjem s raspršivanjem doživjela je tijekom Drugog svjetskog rata kada je potreba za hranom naglo porasla. Transport hrane je trebao biti brži i prenosile su se ogromne količine što je zahtijevalo razvitak nove metode kojom se reduciraju volumen i težina hrane, te kojom se stvaraju uvjeti za konzerviranje hrane.<sup>10</sup> Jedna od prednosti ove tehnike sušenja su dobivene čestice s željenim i ciljanim svojstvima. U farmaceutskoj i biofarmaceutskoj industriji sušenje s raspršivanjem se koristi za pretvorbu aktivnih farmaceutskih supstancija (API-ja) u praškaste uzorke, za proizvodnju čvrstih disperznih sustava koji sadrže peptide, proteine ili slabo topive API-je<sup>11</sup>. Tehnika sušenja s raspršivanjem koristi se za poboljšanje topivosti lijeka, za povećanje stope otpuštanja djelatne tvari i konačno za povećanje bioraspoloživosti lijeka.

Metoda uključuje raspršivanje otopine, suspenzije ili emulzije s otopljenim željenim tvarima kroz komoru u kojoj struji vrući medij za sušenje (zrak, dušik). Kapljice formirane u fazi atomizacije (prva faza procesa) suše se tako što otapalo isparava iz samih kapljica, one postaju suhe i pretvaraju se u suhi praškasti uzorak koji se na kraju procesa skuplja. Druga prednost ove metode jest formiranje kapljica otapala i njihovo istovremeno sušenje unutar

jednog procesa. Nisu potrebni razdvojeni procesni instrumenti i nije potrebno obavljati dva procesa kako bi se dobila željena čvrsta disperzija.

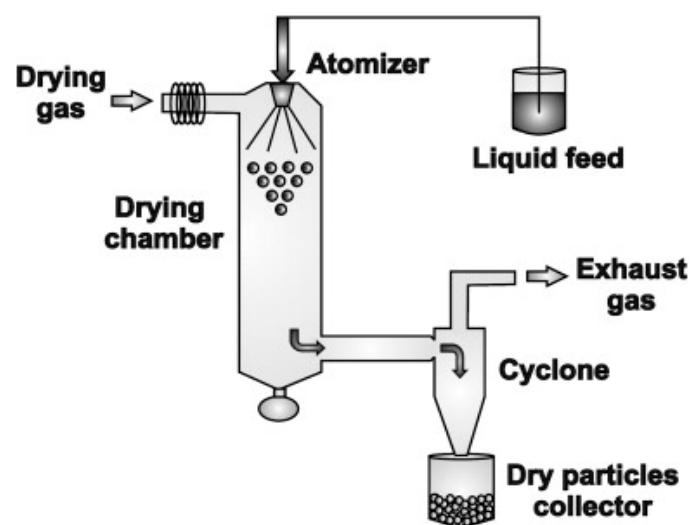
Procesni parametri kao što su ulazna i izlazna temperatura medija za sušenje, relativna zasićenost zraka vodenom parom, pritisak pumpe u procesu atomizacije, protok medija za sušenje, protok pojne smjese, koncentracija čvrste tvari u otopini i dr. uvelike utječu na fizikalno-kemijske karakteristike dobivenog praškastog uzorka ili čvrstog disperznog sustava. Znanstvenici su u mogućnosti kontrolirati te karakteristike i proizvesti uzorak s točno definiranim svojstvima koristeći različite vrijednosti procesnih parametara<sup>11</sup>.

Proces sušenja s raspršivanjem može biti otvorenog tipa, zatvorenog tipa i poluzatvorenog tipa.

Otvoreni sistem koristi se prilikom sušenja pojnih smjesa u kojim je voda bila glavno otapalo. Velika većina industrijskih procesnih instrumenata koristi vodu kao glavno otapalo i služi se otvorenim tipom sušenja s raspršivanjem. Kao medij za sušenje koristi se zrak iz atmosfere koji nakon upotrebe prolazi kroz kombinaciju ciklona i filtera te potom odlazi nazad u atmosferu.

Zatvoreni sistem se koristi se prilikom uporabe lako zapaljivih otapala, visoko toksičnih produkata i lako oksidirajućih tvari kako ne bi došlo do zagađenja atmosfere. Temelji se na recikliranju i ponovnom korištenju inertnog dušika kao medija za sušenje.

Poluzatvoreni sistem sušenja može se klasificirati u parcijalno reciklirajući model gdje dolazi do recikliranja 60 % ispuštenog zraka ili u inertan model.<sup>11</sup>



**Slika 4.** Shematski prikaz procesnog instrumenta za sušenje s raspršivanjem

Proces sušenja s raspršivanjem može se podijeliti u četiri glavne faze:

- 1) Faza raspršivanja,
- 2) Protok formiranih kapljica kroz medij za sušenje,
- 3) Proces sušenja i formiranja suhih čestica,
- 4) Odvajanje dobivenog uzorka.

## RASPRŠIVANJE

Pri raspršivanju dolazi do formiranja vrlo malih kapljica iz početne otopine/suspenzije i reduciranja veličine čestica. U ovoj fazi mora doći do formiranja kapljica koje u kontaktu s medijem za sušenje stvaraju optimalne uvjete za željeno isparavanje otapala iz kapljica. Smanjenjem veličine čestica formiraju se vrlo velike površine koje su izložene mediju za sušenje. Dobivene velike površine olakšavaju prijenos topline od medija za sušenje do samih čestica što rezultira bržim isparavanjem. Ova faza procesa čini metodu sušenja s raspršivanjem metodom koja, uz samo sušenje vrlo osjetljivih čestica, omogućava formiranje čestica s točno definiranim fizikalno-kemijskim i morfološkim karakteristikama.<sup>10</sup> Dio procesnog instrumenta koji je odgovoran za formiranje kapljica naziva se mlaznica. Koriste se tri vrste mlaznica u procesu atomizacije. Odabiru se s obzirom na željenu veličinu kapljica za daljnje dobivanje praha određenih specifikacija.

**Tablica 4.** Prikaz srednjih veličina kapljica korištenjem različitih mlaznica za raspršivanje

<b>Mlaznica za raspršivanje</b>	<b>Srednja veličina kapljice (μm)</b>
<b>Rotirajuća atomizacijska mlaznica</b>	10-200
<b>Pneumatska mlaznica</b>	5-100
<b>Mlaznica pod tlakom</b>	30-350

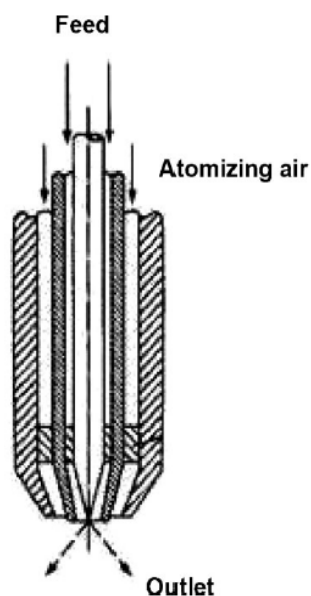
U ovom eksperimentalnom radu koristili smo pneumatske mlaznice. Poznate su kao više tekućinske mlaznice. Osnovni koncept njihova rada temelji se na atomizaciji (raspršivanju) tekuće pojne smjese u struju komprimiranog plinskog nosača. Navedeni komprimirani plinski nosač stvara velike sile trenja na površini tekuće faze koja se zbog toga



raspada na sitne kapljice. Konstrukcija pneumatskih mlaznica koja je prikazana na slici 5. dopušta atomizaciju dviju pojnih smjesa istovremeno neovisno jedna o drugoj. Korištenje dvofluidne mlaznice (engl. *two-fluid nozzle*) omogućuje efektivnu proizvodnju različitih farmaceutskih proizvoda kao što su mikro/nanokapsule, čvrste disperzije, lijekovi s modificiranim otpuštanjem djelatne tvari, proteinski praškasti uzorci i drugi. Tijekom izvođenja procesa, mlaznice mogu postati začepjene uslijed velikog nakupljanja zasićene pojne smjese, ali proces čišćenja mlaznica vrlo je pojednostavljen i automatiziran. Za ovakve namjere, unutar mlaznice ugrađena je igla upravljana od strane impulsa komprimiranog zraka. Kada dođe do začepljenja komprimirani zrak vodi iglu do točnog mjesta začepljenja gdje se ona rješava nakupljenih čestica te mlaznica opet funkcionira. Pneumatske mlaznice imaju mnoge prednosti, ali i nedostatke u korištenju. Navode se u tablici 5.

**Tablica 5.** Prednosti i nedostaci pneumatskih mlaznica

<b>PNEUMATSKE MLAZNICE</b>	
<b>PREDNOSTI</b>	<b>NEDOSTATCI</b>
veliki raspon mogućih preinaka u karakteristikama čestica	velike količine komprimiranog plina potrebne za atomizaciju pojne smjese
zadovoljavajuća efikasnost	tlak fiksnog plinskog nosača preduvjet je za dobro obavljanje proces i njegovu ponovljivost
proizvodnja homogenih disperzija	ograničena upotreba visoko viskoznih tekućina



**Slika 5.** Prikaz pneumatskih mlaznica korištenih u ovom eksperimentalnom radu

### PROTOK FORMIRANIH KAPLJICA KROZ MEDIJ ZA SUŠENJE

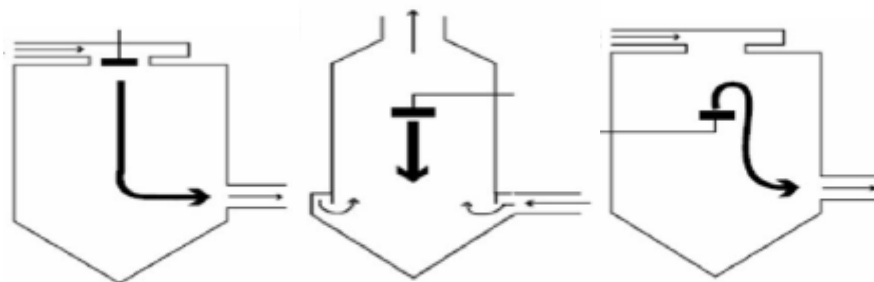
Druga faza procesa sušenja s raspršivanjem uključuje protok prethodno formiranih kapljica pojne smjese kroz komoru za sušenje. Kapljice dolaze u kontakt s zagrijanim medijem za sušenje (koji je u ovom eksperimentalnom radu bio atmosferski zrak) što rezultira isparavanjem otapala i sušenjem kapljica<sup>11</sup>. Postoje tri različita načina izvođenja druge faze s obzirom na smjer protoka medija za sušenje i kapljica pojne smjese:

- istostrujni način sušenja (engl. *cocurrent dryers*)
- protustrujni način sušenja (engl. *counter-current dryers*)
- kombinacija protustrujnog i istostrujnog načina sušenja (engl. *combined flow dryers*)

U ovom eksperimentalnom radu koristio se istostrujni način rada sušionika prikazan na slici 6.(A). Atomizirana pojna smjesa rasprši se u komoru za sušenje (engl. *drying chamber*) u istom smjeru kojim se kretao zagrijani medij za sušenje tj. atmosferski zrak koji se crpi izravno iz atmosfere kroz sustave filtera. Ulaz medija za sušenje i pneumatske mlaznice nalaze se na gornjoj strani komore na sušenje. Kapljice padaju prema dnu komore zajedno s zrakom za sušenje čime spontano gube otapalo i postaju suhe. Nakon raspršivanja, kapljice

pojne smjese kreću se različitim strujama zraka, stoga je svaka pojedinačna kapljica izložena različitim uvjetima temperature i relativne zasićenosti zraka vodenom parom. Zbog različitih uvjeta sušenja, svaka pojedinačna kap može formirati različite strukture suhog uzorka.<sup>10</sup> Izlazna temperatura u procesu isparavanja otapala iz kapljice pojne smjese od velikog je značaja za krajnji sastav suhog proizvoda.

Najčešći oblik komore za sušenje koji se koristi u industriji jest vertikalna komora cilindričnog oblika koja konvergira pri kraju u konus tj. završetak komore. S obzirom na njihovu visinu, komore se mogu podijeliti u velike i male. Velike komore za sušenje karakterizira omjer njihove visine i širine 5:1, dok kod malih komora taj omjer iznosi 2:1. Komore s istostrujnim načinom sušenja najrasprostranjenije su i najčešće se koriste. Vrlo dobro je poznata i kinetika sušenja i ponašanje čestica unutar istih.



**Slika 6.** Prikaz (A) istostrujnog načina sušenja, (B) protustrujnog načina sušenja, (C) kombinacije istostrujnog i protustrujnog načina sušenja

## PROCES SUŠENJA I FORMIRANJA SUHIH ČESTICA

Odmah nakon prvog kontakta raspršenih kapljica i medija za sušenje slijedi treća faza procesa, odnosno isparavanje otapala iz kapljica pojne smjese. Difuzija otapala iz unutrašnjosti kapljice održava površinu kapljice zasićenu istim otapalom, sve do trenutka kada količina otapala na površini ne bude preniska da održava površinu zasićenom te tada dolazi do formiranja suhog sloja na površini i formiranja samih kapljica.<sup>11</sup> Što je početna otopina s otopljenim tvarima koncentriranija, proces sušenja i formiranja suhog uzorka je efikasniji jer je količina otapala u kapljicama pojne smjese koje je potrebno ispariti manja.

## PROCES ODVAJANJA DOBIVENOG UZORKA

Tijekom procesa sušenja, čestice se kreću prema dnu komore za sušenje zajedno s zrakom (medijem za sušenje). Mogu se smjestiti na dnu komore, ali mogu i izaći iz komore u struji zraka za sušenje. Čestice koje direktno izađu u dodatnu posudu za sakupljanje uzorka (sabirna posuda) najčešće su 100 % suhe čestice vrlo malih dimenzija. Međutim, kapljice većih dimenzija iz kojih otapalo nije isparilo do kraja ne mogu dospjeti do sabirne posude samo na struji izlaznog zraka. Potrebni su dodatni dijelovi za separaciju koji crpe ispušni zrak s većim česticama iz komore za sušenje. Najčešće korišteni takvi dijelovi nazivaju se cikloni. Odvajanje čvrstih čestica od struje zraka temelji se na centrifugalnoj sili koja se javlja unutar ciklona zbog vrlo brzog rotacijskog kretanja zraka. Čestice su gurane prema stjenkama ciklona, odvajaju se u sabirnu posudu dok struja izlaznog zraka prolazi sustav filtera i vraća se u atmosferu.<sup>10</sup>

### **2.3.1.2. UTJECAJ MAKROSKOPSKIH SVOJSTAVA NA PROCES SUŠENJA S RASPRŠIVANJEM**

Kinetika procesa sušenja i karakteristike dobivenog suhog proizvoda uvelike ovise o uvjetima provedbe procesa sušenja, o svojstvima početne pojne smjese i izvedbi sušionika. Operator izvođenja procesa ima direktan utjecaj na neke od procesnih parametara kao što su ulazna temperatura medija za sušenje, protok pojne smjese, protok zraka za raspršivanje itd., dok su ostali procesni parametri posljedica kombinacije zadanih parametara, relativne zasićenosti zraka vlagom i svojstava pripremljene suspenzije/otopine.<sup>10</sup>

Parametre na koje operator ima direktan utjecaj, a utječu na kinetiku sušenja, možemo podijeliti na parametre procesa atomizacije, odnosno procesa raspršivanja i parametre kontakta raspršenih kapljica pojne smjese i medija za sušenje. Tablica 6. prikazuje međuodnose navedenih parametara tijekom procesa sušenja s raspršivanjem.

Parametri prve faze sušenja (faza atomizacije) su parametri koji se mogu mijenjati tijekom samog procesa.<sup>12</sup> Neki od brojnih su:

- tlak na mlaznici = povećanjem tlaka smanjuje se veličina kapljica nakon procesa atomizacije
- protok otopine = povećanjem protoka pojne smjese, uz konstantan tlak na mlaznici, povećava se veličina kapljica

- koncentracija čvrstih čestica u početnoj otopini = povećanjem koncentracije čvrstih tvari u početnoj otopini dolazi do efikasnijeg sušenja jer je sadržaj otapala u kapljicama manji
- vrsta otapala = korištenjem organskih otapala umjesto vode smanjujemo potrebnu količinu energije za isparavanje istih zbog nižih temperatura vrelišta organskih otapala
- viskoznost otopine = veća viskoznost otopine znači da je potrebno dovesti veću energiju mlaznici da se dobiju kapljice manje veličine jer se i viskozne slike unutar otopine moraju svladati. Što je viskoznost otopine veća, a snaga mlaznice konstantna, veličina dobivenih kapljica je veća

Parametri druge faze sušenja (protok formiranih kapljica kroz medij za sušenje) koji utječu na svojstva krajnjeg proizvoda, a također se mogu kontrolirati od strane operatora su<sup>12</sup>:

- protok zraka za raspršivanje = povećanje protoka zraka za raspršivanje rezultira manjom veličinom kapljica iz kojih kasnije otapalo lakše isparava i dobiju se suhe čestice uzorka,
- protok zraka na aspiratoru = povećanjem protoka na aspiratoru povećavamo dovedenu količinu medija za sušenje što rezultira većom temperaturom zraka na izlazu i efikasnijim sušenjem samog uzorka,
- temperatura na ulazu = povećanjem temperature na ulazu automatski se i povećava temperatura na izlazu što kao posljedicu ima bolje sušenje uzorka i manji sadržaj vlage u konačnom proizvodu.

**Tablica 6.** Prikaz međuodnosa procesnih svojstava tijekom procesa sušenja s raspršivanjem

	Protok zraka na aspiratoru ↑	Ulazna temperatura ↑	Protok medija za sušenje ↑	Protok pojne smjese ↑	Koncentracija čvrstih tvari ↑	Primjena organskog otapala ↑
Izlazna temperatura	↑	↑	↓	↓	↑	↑
Veličina čestica	—	—	↓	↑	↑	↓
Sadržaj vlage u konačnom proizvodu	↓	↓	—	↑	↓	↓
Efikasnost procesa	↑	↑	—	↓↑	↑	↑

### **3. METODIKA**

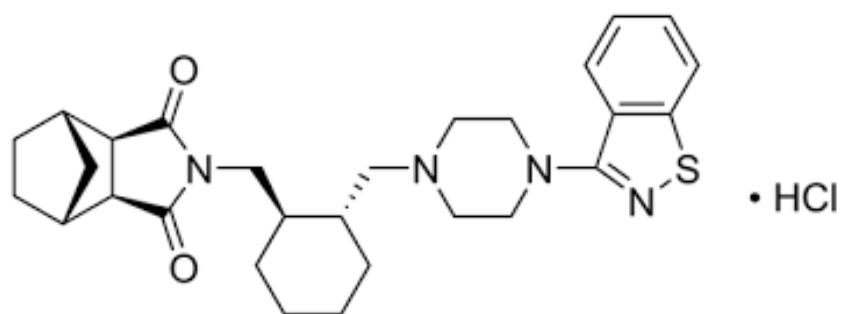
#### **3.1. ISPITIVANI SUSTAV – ULAZNE I IZLAZNE PROCESNE STRUJE U PROCESU SUŠENJA S RASPRŠIVANJEM**

Ulaznu struju materijala tijekom procesa sušenja s raspršivanjem čine dvije osnovne komponente: atmosferski zrak koji služi kao sredstvo za raspršivanje te kao medij za sušenje i promatrana otopina djelatne tvari i polimerne matrice. U okviru ovog eksperimentalnog rada, početnu su otopinu činile četiri komponente: lurasidon hidroklorid (lurasidon HCl), polietilen glikol (PEG), destilirana voda (H<sub>2</sub>O) i etanol (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

Izlaznu struju materijala tijekom procesa sušenja s raspršivanjem čini čvrsti disperzni sustav i atmosferski zrak koji se nakon procesa pročišćuje kroz sustav filtera i vraća u atmosferu. Čvrsti disperzni sustav dobiven u ovom eksperimentalnom radu sastoji se od djelatne tvari (lurasidon HCl) bolje ili lošije dispergirane u čvrstom disperznom sredstvu, polimernoj matrici polietilen glikola (PEG).

#### **LURASIDON HIDROKLORID**

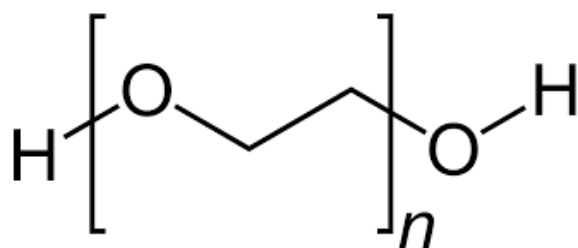
Lurasidon hidroklorid je djelatna tvar koja se primjenjuje u lijekovima za psihičke poremećaje kao što su bipolarni poremećaj i shizofrenija. Glavni izvor problema leži u njegovoj jako slaboj topivosti u vodenom mediju, u vrlo niskoj bioraspoloživosti te u usporenom početku djelovanja, stoga nije kompatibilan prilikom hitnih slučajeva napada shizofrenije. Ima kombinirani antagonizam hormona dopamina i serotonina, a smatra se da poboljšava negativne simptome psihoza i smanjuje učestalost nuspojava u usporedbi s ostalim antipsihoticima.<sup>13</sup> Njegov strukturni izgled prikazan je na slici 7. Po BCS klasifikaciji pripada u skupinu II. Kategoriziran je kao slabo topiv u vodenom mediju (toplјivost iznosi 0,165 mg ml<sup>-1</sup>),<sup>13</sup> te vrlo velike permeabilnosti (log P=5,6).<sup>13</sup> LRD HCl pokazuje i nisku bioraspoloživost (9-19 %) što je blisko povezano s ograničenom brzinom apsorpcije zbog loše toplјivosti u ljudskom tijelu. Upravo zbog navedenih razloga predmet ovog rada bio je pripremiti čvrstu disperziju lurasidon hidroklorida u polimernom nosaču odnosno matrici polietilen glikola kako bi se bioraspoloživost lijeka povećala.



**Slika 7.** Strukturni prikaz molekule lurasidon hidroklorid

## POLIETILEN GLIKOL

Polietilen glikol (PEG) polimerni je materijal nastao reakcijom etilen oksida u vodi. Ima vrlo izraženo svojstvo topivosti. Ne samo da je dobro topiv u vodenim otapalima, nego i u organskim kao što su aceton, benzen, alkoholi, glicerini i drugi. Na sobnoj temperaturi nalazi se u čvrstom stanju. Broj ponavljajućih jedinica najčešće iznosi  $n = 5-182$ , dok se molekulska masa kreće između 200 i 8000 daltona (Da). U ovom eksperimentalnom radu koristio se PEG 4000. Jedna jedinica daltona odgovara 1g/mol-u te označava duljinu polimernog lanca, odnosno broj ponavljajućih jedinica. Na slici 8. prikazana je kemijska strukturna formula ponavljajuće jedinice polietilen glikola. U ovom eksperimentalnom radu PEG se koristio kao čvrsto disperzno sredstvo unutar kojeg je dispergirani API kako bi mu se poboljšalo svojstvo topivosti. Izraženo svojstvo topivosti iznosi 50 g PEG/ 100 g H<sub>2</sub>O, dok temperatura tališta varira između 53-58 °C.<sup>14</sup>



**Slika 8.** Prikaz kemijske strukturne formule polietilen glikola

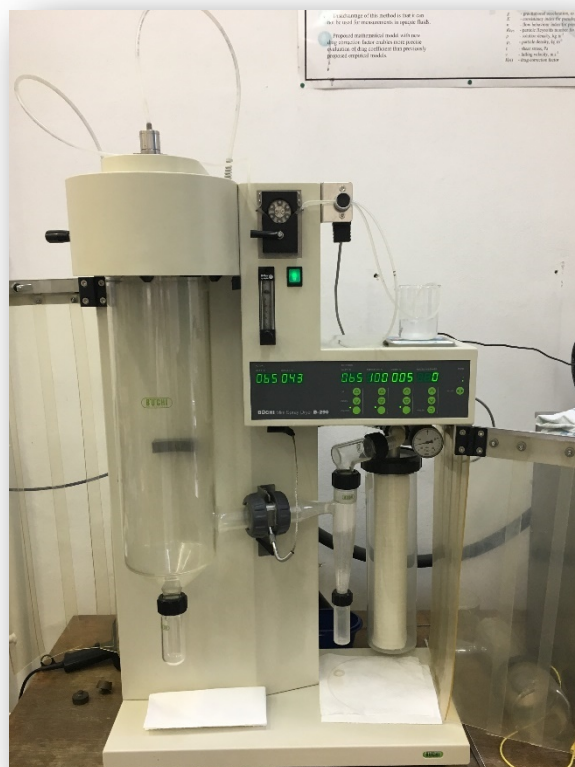


## **OTAPALO**

U ovom eksperimentalnom istraživanju kao otapalo za pripremu ispitivanog sustava prvih dviju komponenti koristili smo etanol i destiliranu vodu. Etanol se koristio kao otapalo s obzirom na činjenicu da je lurasidon hidroklorid vrlo slabo topiv u vodenom mediju, a cilj je bio pripremiti homogenu otopinu API-ja i polimernog materijala. Da se koristila samo destilirana voda kao otapalo, cijela količina lurasidon hidroklorida ne bi bila otopljena. S druge strane, zbog izvedbe procesne jedinice nije bilo moguće koristiti samo organsko otapalo (etanol) u cijelosti. Omjer destilirane vode i etanola u otapalu iznosio je 50:50.

### **3.2. PRIPREMA ČVRSTE DISPERZIJE SUŠENJEM S RASPRŠIVANJEM**

U pripremi čvrste disperzije lurasidon hidroklorida i polietilen glikola korištena je procesna jedinica laboratorijskog mjerila – sušionik s raspršivanjem (BÜCHI Mini Spray-Dryer B-290) prikazan na slici 9. Procesni prostor je cilindričnog oblika te se sastoji od peristaltičke pumpe, komore na sušenje konusnog oblika, senzora za mjerenje izlazne temperature medija za sušenje, ciklona i sabirne posude. Materijal koji se koristio za izradu komore, ciklona i sabirne posude je staklo kako bi se olakšalo praćenje procesa raspršivanja, sušenja i sakupljanja uzorka vizualnim načinom. Ulazni ispitivani sustav povezan je silikonskom cjevčicom na peristaltičku pumpu pomoću koje se isti ispitivani sustav dozira na vrh kolone za sušenje. Cjevasti prostor se sužuje zbog pritiska vanjskih elemenata na silikonsku cijev te stvoreni podtlak omogućuje pokretanje njegovog sadržaja. Nadalje, korištena je pneumatska mlaznica tj. dvofluidni raspršivač, opremljena diznom promjera 0,8 mm. Cijev kojom se dovodi medij za sušenje (atmosferski zrak) u sušionik direktno je spojena na kompresor, a dovod zraka osigurava se okretanjem sigurnosnog ventila kojim se ujedno i podešava tlak na kompresoru.



**Slika 9.** Fotografija sušionika s raspršivanjem Mini Spray Dryer B-290 (BÜCHI Labortechnik AG, Flawil, Švicarska)

Svaki provedeni eksperiment sušenja s raspršivanjem sastojao se od slijeda koraka:

1. priprema homogene otopine aktivne farmaceutske supstancije i polimernog materijala u različitim masenim omjerima,
2. doziranje ulazne ispitivane otopine peristaltičkom pumpom pogodnim protokom,
3. prikupljanje suhog praškastog uzorka iz sabirne posude.

Prije provedbe svakog eksperimentalnog rada odvagane su točno određene mase aktivne farmaceutske supstancije i polimernog materijala koje odgovaraju masenim omjerima 15:85, 25:75, 50:50, 85:15. S obzirom na vrlo dobru i vrlo lošu topivost prve i druge komponente u vodenom mediju, proces otapanja se izvodio u različitim procesnim jedinicama. Cijela masa LRD HCl-a bila je otopljena u 200 mL etanola, dok se cijela količina PEG-a otopila u 200 mL destilirane vode. Dobivene odvojene otopine naknadno su se pomiješale što je rezultiralo homogenom otopinom lurasidon hidroklorida i polietilen glikola u 400 mL vode i etanola u volumnom udjelu 50:50. Prije doziranja, bilo je potrebno provjeriti pH vrijednost dobivene otopine kako ne bi došlo do oštećenja instrumentalne procesne jedinice. pH vrijednost nije smjela biti manja od 4,5 pH jedinica. Ulazni ispitivani sustav doziran je peristaltičkom

pumpom pogodnog protoka, a ostali uvjeti provedbe procesa (tablica 7.1. i tablica 7.2.) podešeni su na određene vrijednosti, ovisno o eksperimentu. Potrebno je naglasiti da se proces nikada nije vodio pri temperaturama višim od temperature taljenja PEG-a (53 °C-58 °C), u suprotnom bi došlo do njegovog taljenja i stvaranja tankog filma na stjenkama ciklona i sabirne posude. Upravo zbog niskih temperatura pri kojima se proces mogao odvijati, bilo je potrebno sniziti temperaturu vrelišta otapala kako bih ono isparilo u potpunosti iz raspršenih kapljica pri niskim procesnim temperaturama. Da se koristila destilirana voda kao jedino otapalo, procesna temperatura trebala bi iznositi 100 °C što odgovara temperaturi vrelišta vode, no to nije bilo moguće upravo zbog temperature taljenja PEG-a. Zbog navedenih razloga, kao otapalo se koristio sustav vode i etanola u omjeru 50:50 kako bi se smanjila temperatura vrelišta otapala te kako bi sustav na kraju procesa bio suh. Proces se provodio dok cijela otopina željenih komponenti nije prošla kroz sušionik. Na temelju motrenog ponašanja sustava uslijed ugođenih makroskopskih varijabli doneseni su zaključci koji su primjenjivani na daljnjim eksperimentima u svrhu dobivanja optimalnih procesnih uvjeta za dani sustav. Izlazna struja materijala, suhi praškasti uzorak, prikupljao se sa stjenka ciklona i iz sabirne posude.

**Tablica 7.1.** Konstantni procesni uvjeti sušenja s raspršivanjem

Procesno svojstvo	Vrijednost	Mjerna jedinica
Promjer dizne	0,8	(mm)
Pumpa/Protok pojne smjese	2-4	(-)
Protok zraka na aspiratoru	100	(%)
Protok zraka za raspršivanje	60	(-)

**Tablica 7.2.** Promjenjivi procesni uvjeti sušenja s raspršivanjem

EKSPERIMENT	Masa LRD HCl (g)	Masa PEG (g)	Ukupna masa čvrste tvari (g)	Maseni udio (LRD:PEG)	Volumen otapala (H <sub>2</sub> O:EtOH) (mL)	pH vrijednost	t <sub>ul</sub> (°C)	t <sub>iz</sub> (°C)	MASA čvrste disperzije (g)
1	1,5026	8,50	10,026	15:85	200 (100+100)	4,63	77-65	50	-
2	3,0069	17,01	20,0169	15:85	400 (200+200)	4,62	60	41	7,3843
3	1,51	8,5067	10,0167	15:85	370 (185+185)	4,94	60	39-40	7,24
4	1.5005	1,5011	3,0016	50:50	370 (185+185)	4,74	65	-	-
5	1,499	1,5014	3,0004	50:50	370 (185:185)	4,76	60	-	-
6	1,5002	1,5008	3,001	50:50	370 (185+185)	4,65	60	35-36	3,7679
7	1,6973	0,2997	1,997	85:15	400 (200+200)	4,68	60	39	1,3388
8	1,7064	9,6338	11,3402	15:85	400 (200+200)	4,71	60	37	8,3008
9	1,7	5,1	6,8	25:75	400 (200+200)	4,66	60	35-38	4,4899

### **3.3. METODE ISPITIVANJA - KARAKTERIZACIJA DOBIVENIH ČVRSTIH DISPERZIJA**

U ovom eksperimentalnom radu korištene su tri različite metode za određivanje strukturnih karakteristika dobivenog čvrstog disperznog sustava. Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC) jest metoda ispitivanja koja pripada tehnikama toplinske analize. Rendgenska difrakcijska analiza praha (XRPD) jest analitička metoda za određivanje kristalne strukture materijala. Infracrvena spektroskopija (FTIR) jest metoda koja pripada skupini apsorpcijskih spektrometrijskih metoda analize.

#### **3.3.1. DIFERENCIJALNA PRETRAŽNA KALORIMETRIJA**

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC) je toplinska tehnika analize kojom se određuju temperatura i toplinski tokovi vezani za fazne prijelaze unutar materijala. Mjeri se dovedena ili oslobođena toplina u odnosu na referentni uzorak uz linearni porast temperature.<sup>15</sup> Mjerenja daju kvalitativne i kvantitativne podatke o fizikalnim i kemijskim procesima koji uključuju promjenu toplinskog kapaciteta ili endotermne ili egzotermne efekte. Primjenjuje se za mjerenja karakterističnih temperatura taljenja, kristalizacije, staklastog prijelaza, za mjerenja entalpije, oksidacijske stabilnosti, specifičnih toplinskih kapaciteta itd. Metoda se može koristiti za uzorke različitih struktura kao što su tekućine, plastike, gume, kompoziti, keramika, praškasti uzorci itd.

U ovom eksperimentalnom radu, ispitivanja toplinskih svojstava dobivenog čvrstog disperznog sustava istražena su na DSC uređaju Mettler Toledo prikazan na slici 10. Uzorci mase oko 5 mg vagani su u aluminijske posudice s probušenim poklopcem. Mjerenja su provedena u struji dušika  $60 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  brzinom od  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  u dva ciklusa zagrijavanja. 1. ciklus zagrijavanja proveden je od  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  do  $300 \text{ }^\circ\text{C}$ , zatim je uzorak hlađen od  $300 \text{ }^\circ\text{C}$  do  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  te je u 2. ciklusu zagrijavanja ponovo zagrijavan od  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  do  $300 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Kao rezultati dobiveni su DSC temperaturni profili iz kojih se dobiva uvid u temperature karakterističnih faznih prijelaza čvrsto-kapljevito i kapljevito-čvrsto.

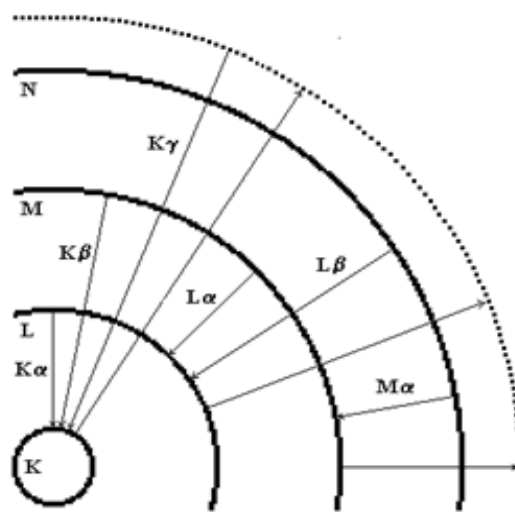


**Slika 10.** Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822°  
(Mettler Toledo, Columbus, Sjedinjene Američke Države)

### 3.3.2. RENDGENSKA DIFRAKCIJSKA ANALIZA PRAHA

Rendgenska difrakcijska analiza praha (engl. *X-ray Powder Diffraction, XRPD*) je metoda koja se koristi za određivanje kristalne strukture materijala, za kvalitativnu (identifikacija kristalnih faza) i kvantitativnu (određivanje relativnih udjela različitih faza u uzorku) analizu, određivanje parametara elementarne (jedinične) ćelije, mjerenja veličine kristalita i drugo. Zraka karakterističnog rendgenskog zračenja usmjerava se na ravnu površinu fino usitnjenog uzorka smještenog na nosač. Intenzitet rendgenskog zračenja difraktiranog s uzorka mjeri se u ovisnosti o kutu difrakcije. Rendgensko zračenje nastaje u rendgenskoj cijevi. Zbog velike razlike potencijala, elektroni s katode ubrzavaju i udaraju u protukatodu tj. anodu. Prilikom sudara, brzi elektroni s katode izbijaju elektrone iz anode, koji povratkom u osnovno stanje oslobađaju višak energije u obliku rendgenskog zračenja. Skakanjem elektrona atoma anode s jednog energetskog nivoa na drugi nastaje karakteristični spektar. Linije karakterističnog spektra označavaju se prema ljuskama u koje se elektroni vraćaju. Tako elektroni koji u K ljusku skaču iz L ljuske oslobađaju  $K\alpha$  zračenje, oni iz M ljuske  $K\beta$  zračenje itd. (prikaz na slici 11.). Za kvalitativnu analizu većinom je potrebno monokromatsko rendgensko zračenje točno određene valne duljine i obično se radi s  $K\alpha$  zračenjem. Da bi se uklonile ostale valne duljine koriste se metalni filteri koji apsorbiraju

nepoželjni dio spektra. U današnje vrijeme, uzorci se analiziraju instrumentom difraktometrom. Nosač s uzorkom se rotira čime se mijenja upadni kut zračenja, odnosno difrakcijski kut,  $\theta$ . Intenzitet difraktiranog zračenja mjeri se detektorom koji radi na principu ionizacijske komore. Detektor se također rotira, ali dvostruko većom brzinom, stoga se označava s  $2\theta$ . Dobiveni električni signal se pojačava i šalje na računalo čime nastaje difraktogram, grafički prikaz ovisnosti intenziteta difraktiranog zračenja o difrakcijskom kutu. Svaki kristalični materijal ima jedinstven odaziv te dvije različite tvari ne mogu dati isti difraktogram.



**Slika 11.** Postanak karakterističnog rendgenskog zračenja

U ovom eksperimentalnom radu identifikacija kristalnih faza u uzorcima provedena je rendgenskom difrakcijom praha na uređaju Shimadzu XRD 6000 (prikazan na slici 12.). Osnovne komponente sustava su visokonaponski generator, široko-fokusna rendgenska cijev s  $CuK\alpha$  zračenjem i Ni filtrom, okomiti goniometar visoke preciznosti, grafitni monokromator, scintilacijski detektor te računalo sa sistemskim softverom. Identifikacija je provedena s  $CuK\alpha$  zračenjem valne duljine  $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$  uz napon od 40 kV i jakost struje od 30 mA. Podaci su prikupljeni između  $5^\circ$  i  $50^\circ 2\theta$  s korakom od  $0,02^\circ$  i zadržavanjem od 0,6 s po svakom koraku.

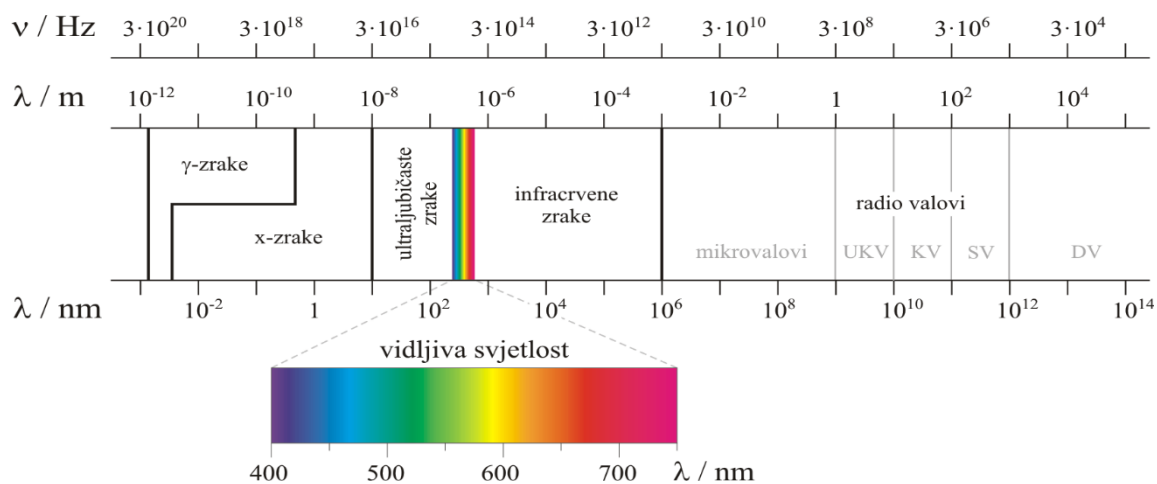


**Slika 12.** Fotografija uređaja za rendgensku difrakciju XRD 6000 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

### 3.3.3. INFRACRVENA SPEKTROSKOPIJA

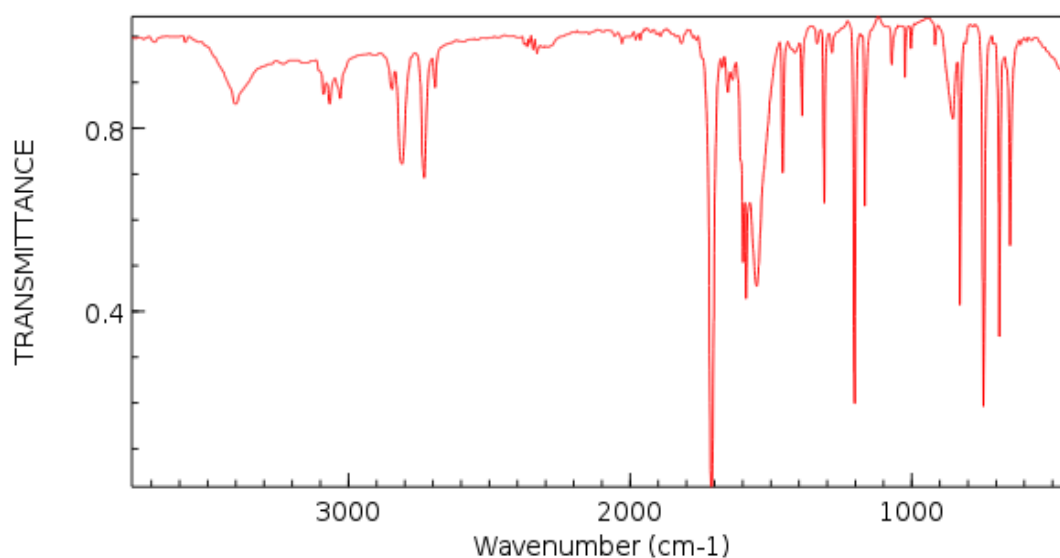
Infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (engl. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, FTIR) jest instrumentalna analitička metoda koja pripada u podgrupu apsorpcijskih spektrometrijskih metoda. Koristi se za detekciju, odnosno identifikaciju funkcionalnih grupa unutar molekula te uključuje interakcije između infracrvenog zračenja i materijala. Kada govorimo o IR zračenju, podrazumijevamo područje spektra elektromagnetskog zračenja u rasponu od 2,5-15,0  $\mu\text{m}$  (prikaz na slici 13.). Kao signal na detektoru dobiva se tzv. interferogram koji se pomoću Fourierove transformacije (matematičke operacije) pretvara u spektar. Spektar se definira kao prikaz transmitacije (omjer intenziteta propuštenog i izlaznog zračenja) ili apsorbancije u ovisnosti o valnom broju. Apsorbira se samo zračenje čija se frekvencija podudara s frekvencijom vibracija veza u molekuli.





**Slika 13.** Prikaz spektra elektromagnetskog zračenja i područja infracrvenog zračenja

. Infracrveni spektar prikazuje karakteristične vrpce funkcionalnih skupina u točno definiranim područjima valnih brojeva. Na apscisi IR spektra nalazi se valni broj ( $\text{cm}^{-1}$ ), a na ordinati apsorbancija (%). Prikaz općenitog IR spektra nalazi se na slici 14. FTIR spektri čistih komponenti i realnih uzoraka snimljeni su korištenjem FTIR-ATR spektrofotometra Shimadzu IRSpirit-T s dijamantnim detektorom prikazanog na slici 15. Osnovni dijelovi infracrvenog spektrometra su izvor zračenja, interferometar i detektor. Primjena infracrvene spektroskopije vrlo je raširena, a uključuje forenzičke analize, istraživanja u industriji, istraživanja na području organske i anorganske kemije, analiza i identifikacija pigmenata i boja, mjerenje stupnja polimerizacije materijala i brojne druge.



**Slika 14.** Prikaz općenitog infracrvenog spektra



**Slika 15.** Fotografija FT-IR-ATR spektrofotometra IR Spirit-T s dijamantnim detektorom (Shimadzu, Kyoto, Japan)

#### 4. REZULTATI I RASPRAVA

Lurasidon hidroklorid je djelatna tvar korištena prilikom liječenja psihičkih poremećaja te ujedno predmet promatranja ovog eksperimentalnog istraživanja. Gledano s kemijske strane, može se smjestiti u grupu višesupstituiranih aromata s prisustvom dušika i dvije karbonilne skupine unutar aromatskog prstena. S obzirom na BCS klasifikaciju, kategorizirana je unutar skupine II što znači da ima lošu topivost, ali vrlo dobru permeabilnost. Upravo loša topivost djelatne tvari za sobom vuče slabiju bioraspoloživost lijeka i njegovo lošije djelovanje.

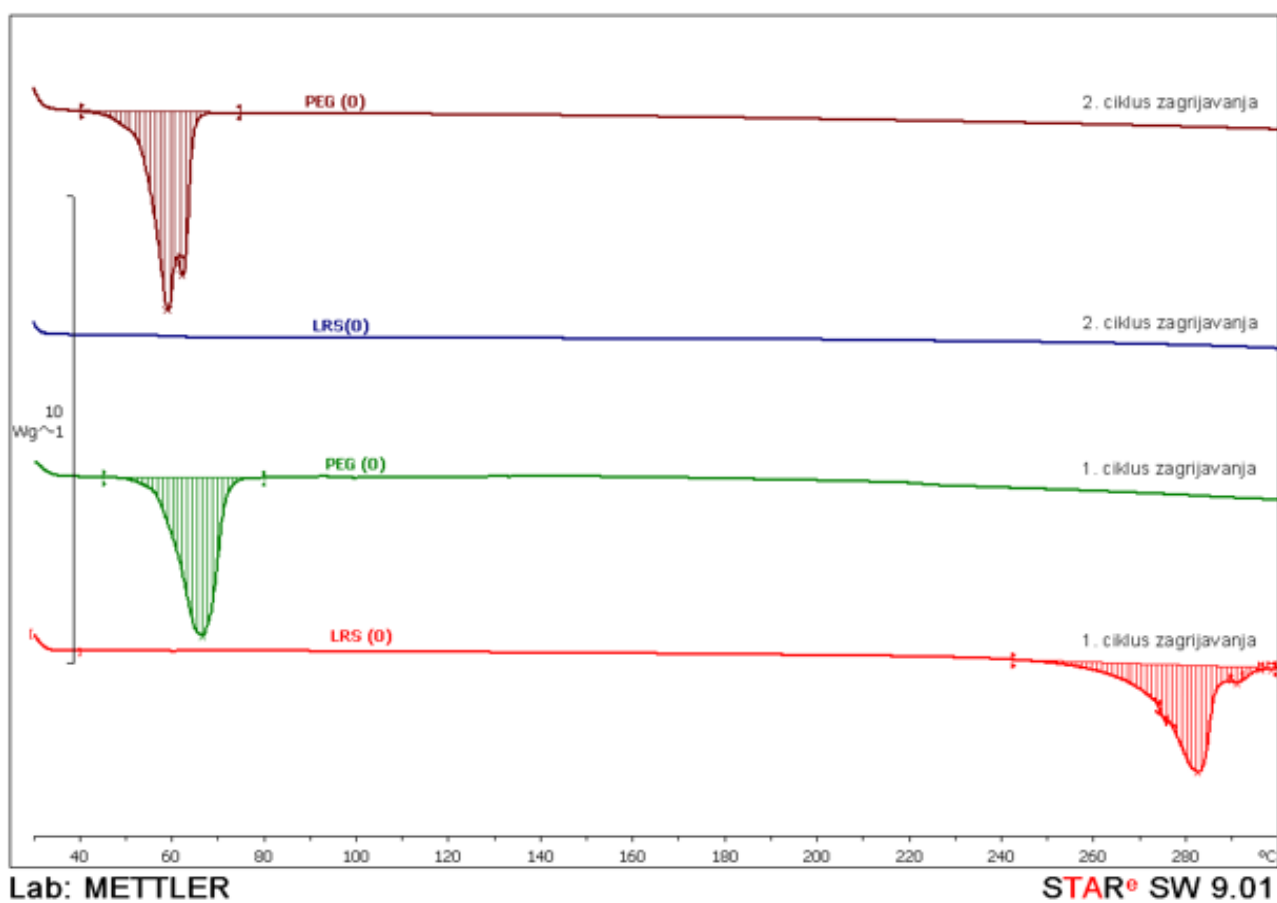
Zbog nabrojanih razloga, cilj ovog eksperimentalnog rada bio je pripremiti čvrstu disperziju djelatne tvari na polimernom nosaču kako bi se povećala topivost API-ja. Unutar čvrste disperzije, djelatna tvar se nalazi u amorfnom obliku što znači da je potrebna manja količina energije za njezino otapanje. Uloga pomoćne tvari u disperznom sustavu nije samo poboljšati topivost djelatne tvari nego i spriječiti njenu rekristalizaciju. Korištena pomoćna tvar bila je polietilen glikol (PEG 4000).

Pripravu čvrstog disperznog sustava realizirali smo kroz metodu sušenja s raspršivanjem. Bila su pripremljena pet disperzna sustava s različitim masenim udjelima sadržanih komponenti, odnosno LRD HCl-a i PEG-a 4000 (15:85, 25:75, 50:50, 85:15). Najznačajnije prepreke na koje smo naišli tijekom procesa sušenja bile su loša topivost LRD HCl-a u vodi i vrlo niska temperatura taljenja PEG-a 4000. Naime, pri temperaturama od 53 °C-58 °C PEG prelazi u vrlo viskoznu talinu stvarajući tanak film na stjenkama procesne jedinice gdje, potencijalno, može doći do lijepljenja suhih čestica disperznog sustava. S obzirom na situaciju, logično rješenje je bilo smanjiti procesnu temperaturu, no onda se javio drugi problem. Kao otapalo čvrstih početnih komponenata koristila se demi voda. Cilj metode sušenja s raspršivanjem bio je dobiti potpuno suhe čestice disperznog sustava točno određenih karakteristika, što znači da bi temperatura tijekom procesa sušenja trebala iznositi 100 °C (temperatura vrelišta vode) kako bi cijela količina vode iz raspršenih kapljica isparila. Ovaj problem dao se riješiti uvođenjem etanola u sustav otapala u omjeru 50:50. Uvođenjem organskog otapala smanjili smo temperaturu vrelišta cjelokupnog otapala što nam je omogućilo provođenje procesa pri nižim temperaturama. Volumni omjer destilirane vode i etanola unutar sustava otapala morao je iznositi 50:50 zbog načina rada procesne jedinice koja nije dovoljno opremljena za rad s organskim otapalima. Nadilaženjem ovih prepreka, postavili smo optimalne uvjete za rad u svrhu dobivanja suhih čestica čvrstog disperznog sustava lurasidon hidroklorida i polietilen glikola.

Dobiveni čvrsti disperzni sustav metodom sušenja s raspršivanjem okarakteriziran je analitičkim i toplinskim tehnikama. Dobiveni rezultati prikazani su u ovom poglavlju.

#### 4.1. REZULTATI DOBIVENI DIFERENCIJALNOM PRETRAŽNOM KALORIMETRIJOM

Ispitivanja toplinskih svojstava ulazne struje materijala provedena su na DSC uređaju. U ovom eksperimentalnom radu istraživana su svojstva ishodnog LRD HCl i PEG 4000 te njihovih mješavina sastava 15:85, 25:75, 50:50, 85:15. Praćene su promjene u vrijednosti temperature tališta i entalpije taljenja. Dobiveni termogrami ishodnih uzoraka i dobivenih čvrstih disperzija prikazani su na slikama 16., 17. i 18., a vrijednosti temperature tališta i entalpije taljenja prikazane su u tablici 8.



Slika 16. Dobiveni DSC termogrami 1. i 2. ciklusa zagrijavanja ishodnog LRD HCl i PEG 4000

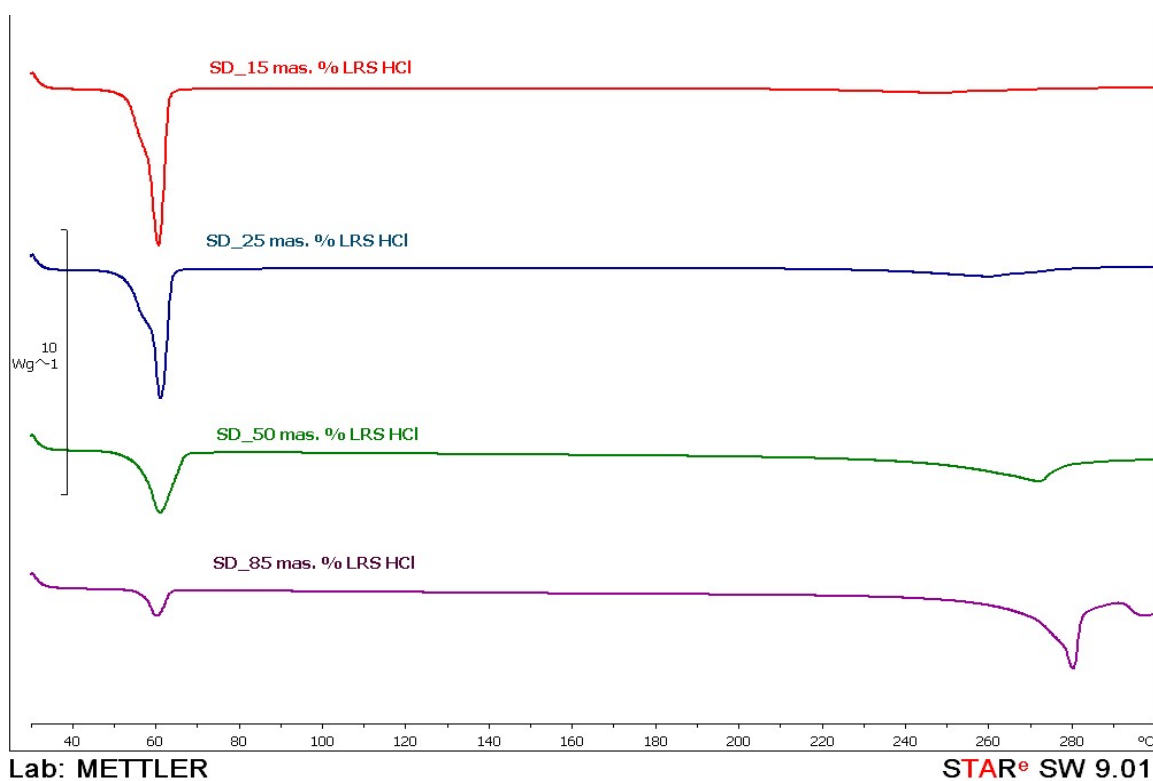
Na dobivenom termogramu (prikaz na slici 15.) za 1. ciklus zagrijavanja uočen je oštar jednostruki endotermni prijelaz u području temperatura od 50 °C do 70 °C s minimumom kod 66,4 °C. Taj endotermni prijelaz odgovara procesu taljenja početnog PEG-a. DSC krivulja lurasidon hidroklorida nešto je drugačija. Uočen je širi višestruki endotermni prijelaz u području viših temperatura od 250 °C do 300 °C s minimumom kod 282,3 °C.

Nadalje, u ciklusu hlađenja nema izraženih i vidljivih faznih prijelaza tj. kristalizacije LRD HCl i PEG 4000 što može upućivati na sporu kristalizaciju oba uzorka.

U 2. ciklusu zagrijavanja, za uzorak PEG-a uočen je endotermni fazni prijelaz s dva minimuma kod temperatura 58,9 °C i 62,1 °C što je rezultat nastajanja kristalita različitih veličina prilikom ciklusa hlađenja. Za uzorak LRD HCl-a primijećeno je da nema vidljivih faznih prijelaza u 2. ciklusu zagrijavanja što upućuje na nastajanje amorfne strukture nakon ciklusa hlađenja.

**Tablica 8.** Prikaz vrijednosti temperature tališta i entalpija taljenje dobivenih DSC analizom za ishodne materijale PEG 4000 i LRD HCl

UZORAK	$T_{m1}$ (PEG) (°C)	$\Delta H_{m1}$ (PEG) (J g <sup>-1</sup> )	$T_{m3}$ (LRD) (°C)	$\Delta H_{m3}$ (LRD) (J g <sup>-1</sup> )
<b>LRD HCl</b> (čista komponenta)	—	—	282,3	177,4
<b>PEG 4000</b> (čista komponenta)	66,5	190,4	—	—

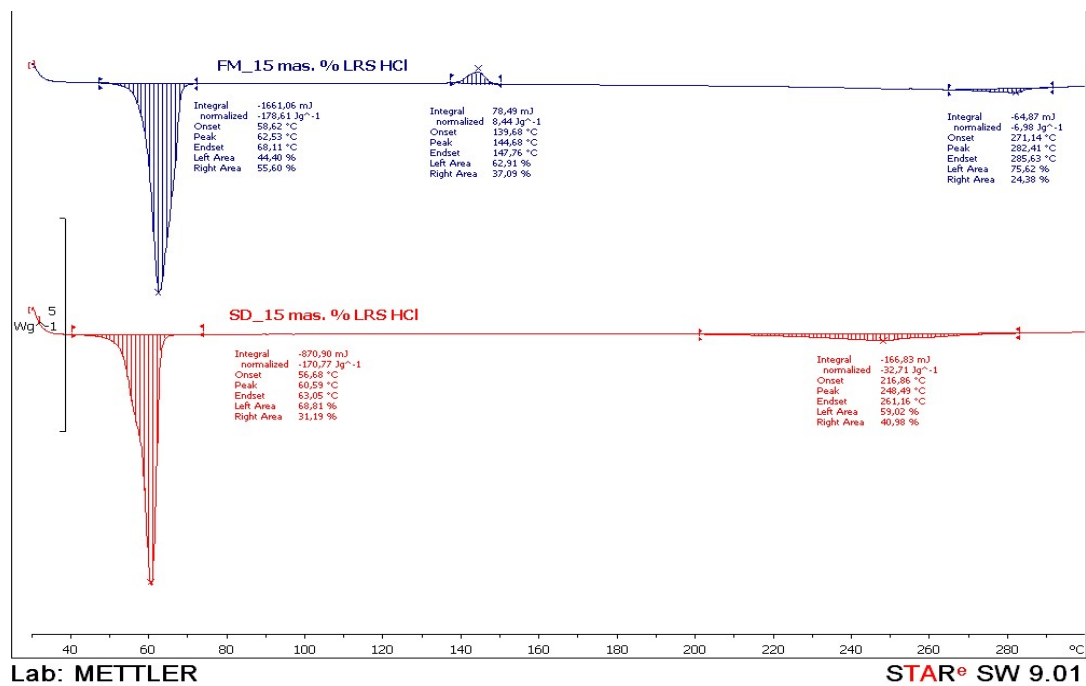


**Slika 17.** Prikaz termograma 1. ciklusa zagrijavanja čvrstih disperznih sustava dobivenih sušenjem s raspršivanjem različitih masenih udjela dviju komponenta

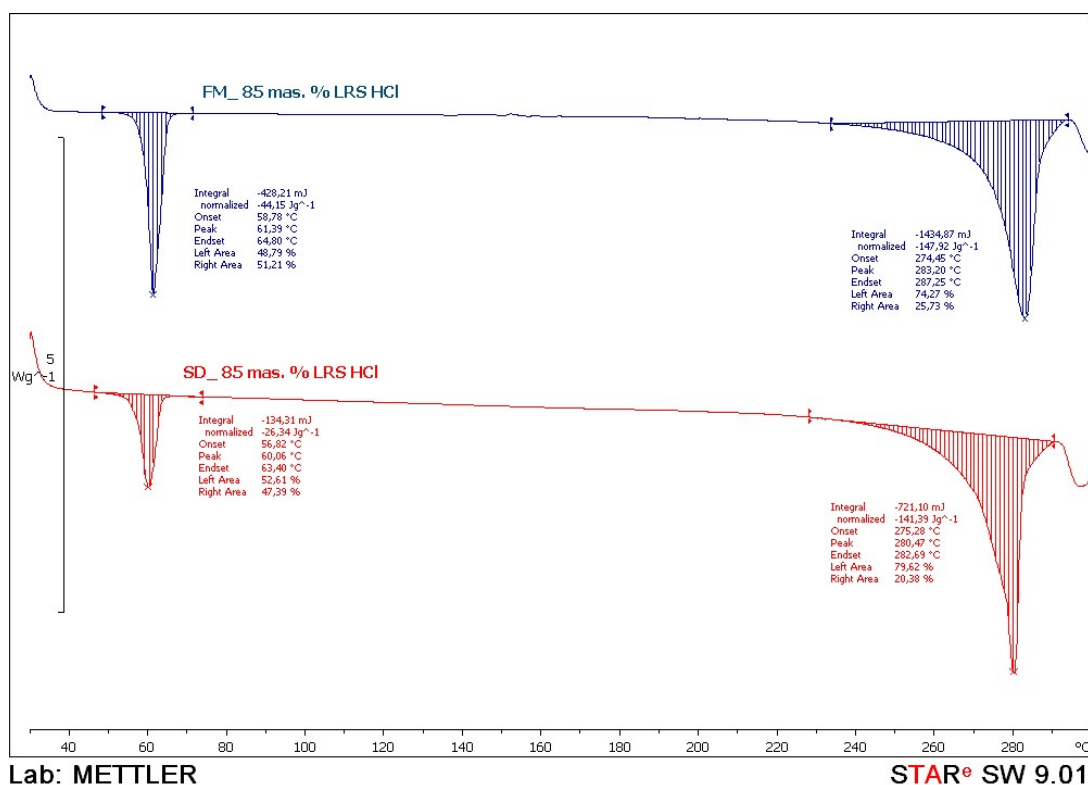
**Tablica 8.** Prikaz vrijednosti temperature taljenja i entalpije taljenja dobivenih DSC analizom fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija u različitim masenim udjelima

UZORAK	$T_{m1}$ (PEG) (°C)	$\Delta H_{m1}$ (PEG) (J g <sup>-1</sup> )	$T_{m3}$ (LRD) (°C)	$\Delta H_{m3}$ (LRD) (J g <sup>-1</sup> )
FM15	62,53	178,61	282,41	6,98
SD15	60,59	170,77	248,49	32,71
FM50	62,90	101,10	265,40/281,40	101,3
SD50	61,06	97,94	271,99	86,61
FM85	61,39	44,15	283,20	147,92
SD85	60,06	26,34	280,47	141,39

Sa slike 17. koja prikazuje termogram DSC krivulja za fizikalnu mješavinu i čvrstu disperziju LRD HCl-a i PEG-a u masenom omjeru 15:85 moguće je iščitati temperature taljenja i entalpije taljenja za dani sustav. U 1. ciklusu zagrijavanja evidentno je da se kod čvrste disperzije talište PEG-a i LRD-a pomiče prema nižim temperaturama. Talište PEG-a u fizikalnoj mješavini iznosi 62,53 °C, dok u čvrstoj disperziji 60,59 °C. Talište LRD-a se, također, smanjilo i to za 34 °C. Ostatak informacija prikupljenih tijekom DSC analize prikazani su u tablici 8.



**Slika 18.a).** Usporedba DSC termograma 1. ciklusa zagrijavanja fizikalne mješavine i čvrste disperzije LRD-a i PEG-a u omjeru 15:85



**Slika 18.b).** Usporedba DSC termograma 1. ciklusa zagrijavanja fizikalne mješavine i čvrste disperzije LRD-a i PEG-a u omjeru 85:15

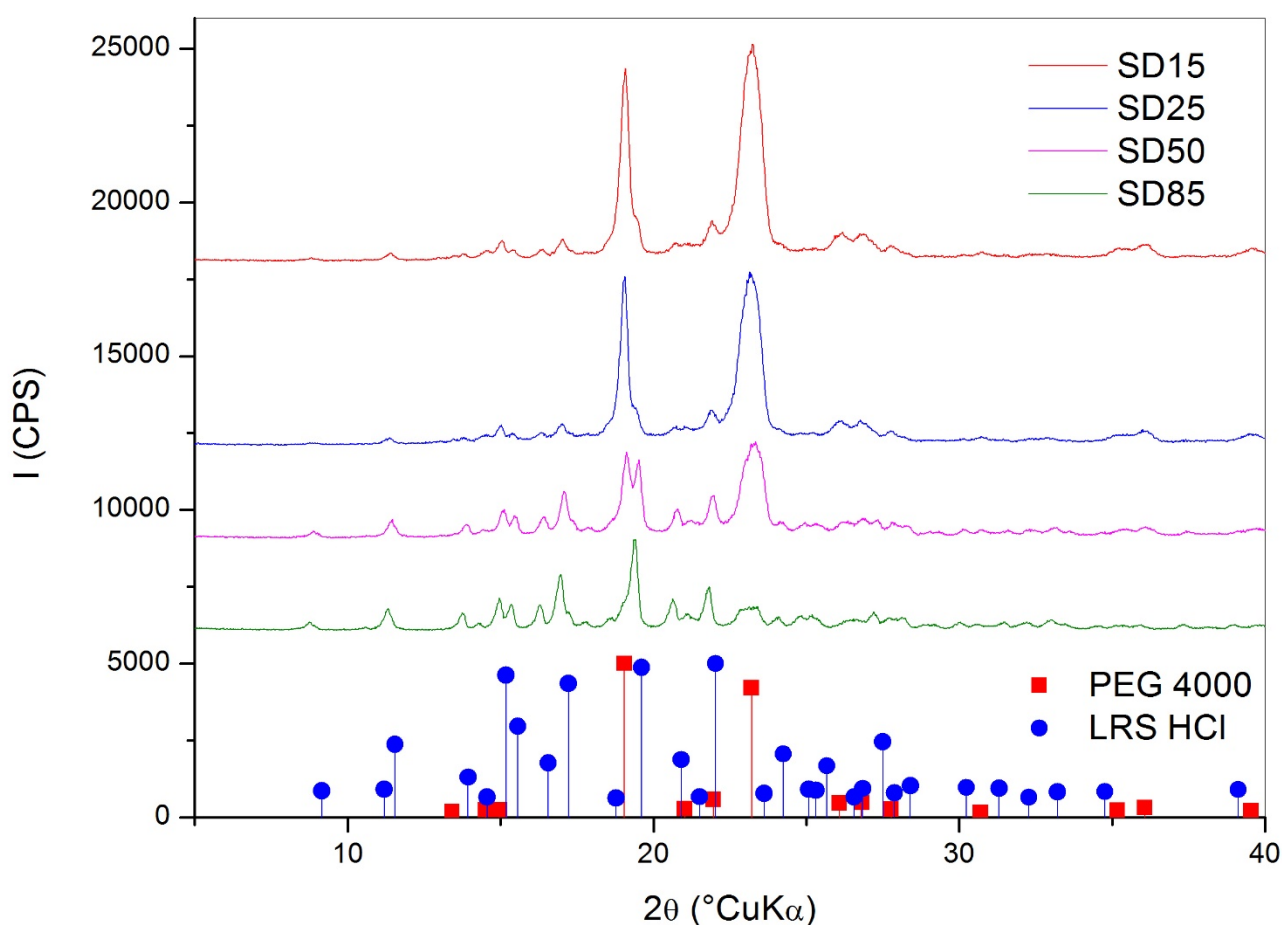
Smanjenjem vrijednosti temperature taljenja i entalpije taljenja, može se zaključiti da je došlo do interakcija između dvije glavne komponente sustava, lurasidon hidroklorida i polietilen glikola. Novonastale fizikalne interakcije dovode do promjena u strukturi sustava, odnosno do sniženja kristalnosti kao posljedica moguće amorfizacije LRD HCl-a. S obzirom na čiste komponente, DSC analize disperznih sustava svih masenih udjela pokazuju manje vrijednosti entalpije taljenja i tališta.

Zaključno, DSC toplinskom analizom potvrđene su fizikalne interakcije unutar čvrstih disperznih sustava dobivenih metodom sušenja s raspršivanjem. Navedeni zaključak proizlazi iz vidljivo manjih temperatura tališta i entalpija taljenja novih sustava u odnosu na fizikalne mješavine. Metoda, time što potvrđuje interakcije unutar sustava, potvrđuje i ispravan način rada procesne instrumentalne jedinice – sušionika bez koje ne bi bilo moguće dobiti amorfnu strukturu djelatne tvari.



## 4.2. REZULTATI DOBIVENI RENDGENSKOM DIFRAKCIJOM PRAHA

Rendgenska difrakcija praha je metoda kojom su se ispitivale strukturne karakteristike čvrstih disperzija. Na zbirnom difraktogramu (prikaz na slici 19.) prikazuju se karakteristični difrakcijski maksimumi za ishodne čiste komponente LRD HCl i PEG 4000 te za čvrste disperzije različitih masenih udjela. Širina difrakcijskog maksimuma može ukazivati na finoću istog kristalita. S difraktograma prikazanog na slici 19. možemo uočiti da nema pomaka u faznom sastavu i kristaliničnosti, odnosno da su čvrsti disperzni sustavi svih mješavina u kristaliničnom obliku.



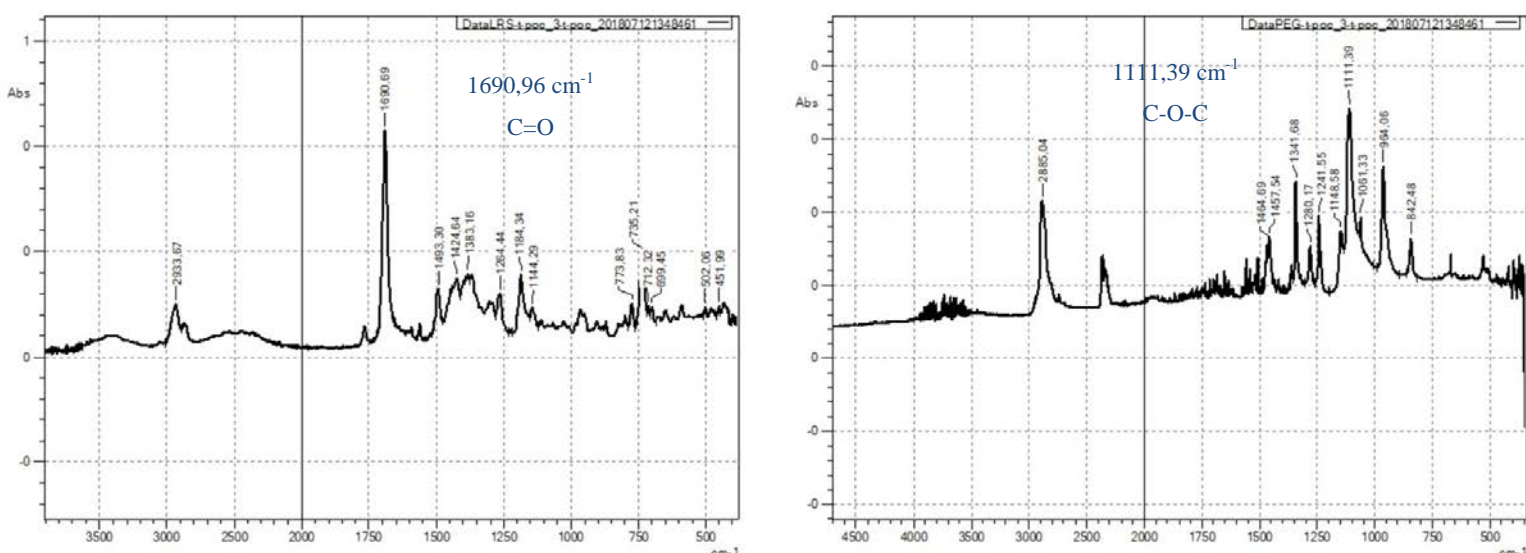
**Slika 19.** Zbirni difraktogram na kojem su prikazani karakteristični difrakcijski maksimumi za ishodne čiste komponente LRD HCl i PEG te za čvrste disperzije dobivene metodom sušenja s raspršivanjem u masenim udjelima komponenata 15:85, 25:75, 50:50, 85:15

Međutim, intenziteti karakterističnih difrakcijskih maksimuma odgovaraju udjelu pojedine komponente u sustavu. Naime, intenzitet difrakcijskog maksimuma za komponentu

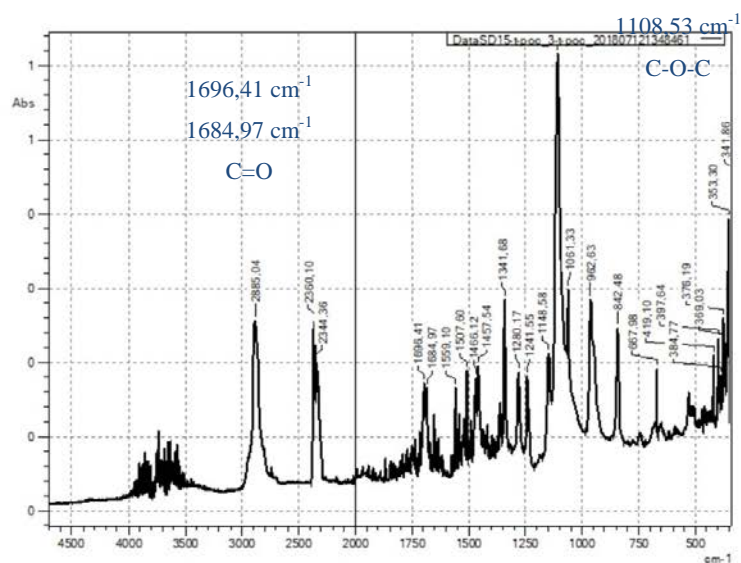
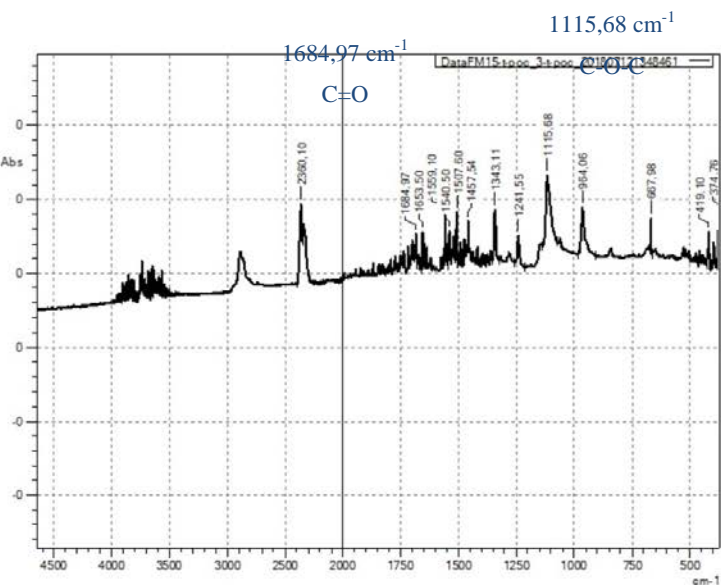
LRD HCl postepeno se pojačava što odgovara povećanju udjela ove komponente u čvrstim disperznim sustavima. Tako se intenziteti difrakcijskih maksimuma za komponentu PEG-a postepeno smanjuju kako se smanjuje njegov udio u sustavu. Ovime se potvrđuju udjeli pripremljenih čvrstih disperzija te ispravnost načina rada operatora i procesne jedinice.

### 4.3. REZULTATI DOBIVENI INFRACRVENOM SPEKTROSKOPIJOM

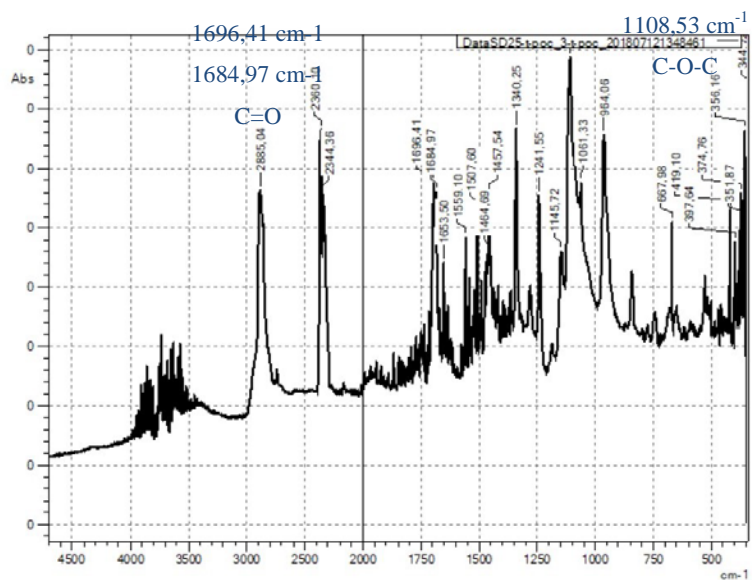
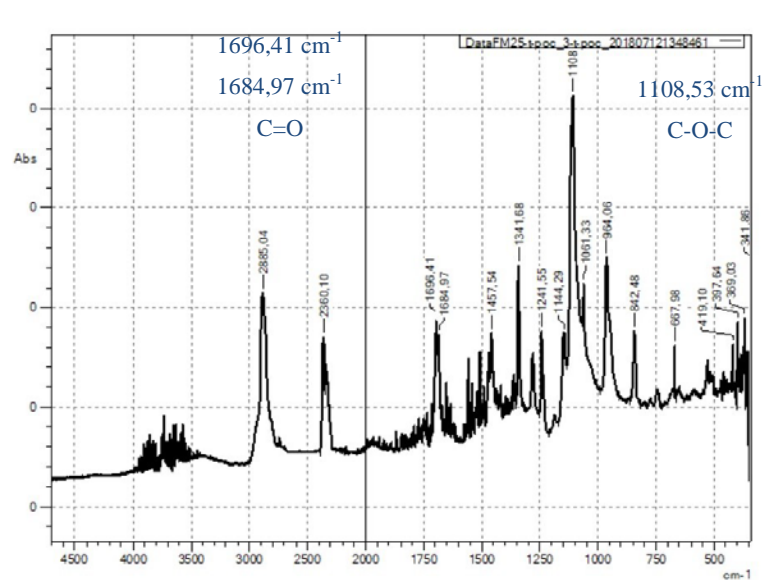
U ovom eksperimentalnom istraživanju, FTIR spektroskopija korištena je s ciljam detektiranja potencijalnih interakcija između djelatne tvari, lurasidon hidroklorida (LRD HCl), i polietilen glikola (PEG 4000). Ukoliko interakcije postoje, pomak apsorpcijskih vrpce specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u dotičnoj interakciji bi trebao biti vidljiv. Na slici 20. je prikazan FTIR spektar čiste komponente LRD HCl-a te pokazuje karakteristične apsorpcijske vrpce na  $1690,69\text{ cm}^{-1}$  (odgovara rastezanju C=O veze) te  $1493,30\text{ cm}^{-1}$  i  $1561,1\text{ cm}^{-1}$  (odgovara rastezanju C=C veze u aromatskom prstenu). Iz spektra PEG-a 4000 očitavaju se karakteristične vrpce na  $2885,04\text{ cm}^{-1}$  (odgovara rastezanju C-H veze unutar O-CH<sub>2</sub> skupine) i  $1111,39\text{ cm}^{-1}$  (odgovara rastezanju C-O-C veze).



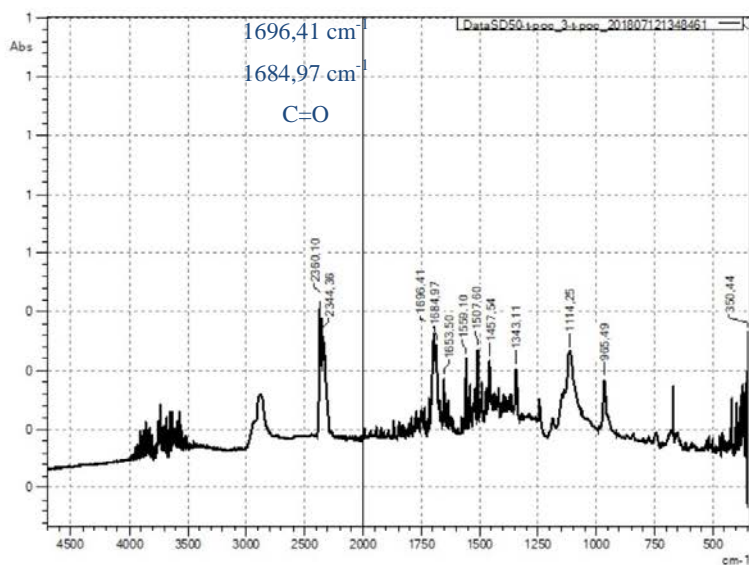
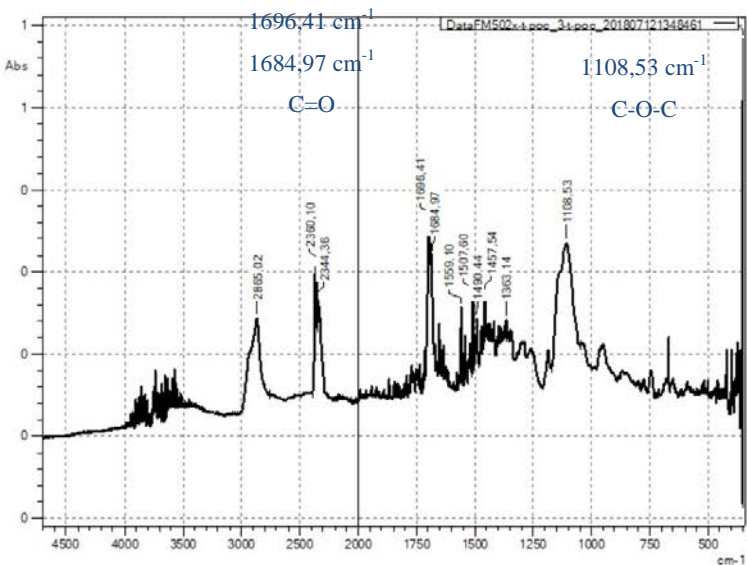
**Slika 20.** FTIR spektri čistih komponenti korištenih za pripremu čvrstih disperzija: a) lurasidon hidroklorid (LRS HCl); b) polietilen glikol 4000 (PEG 4000)



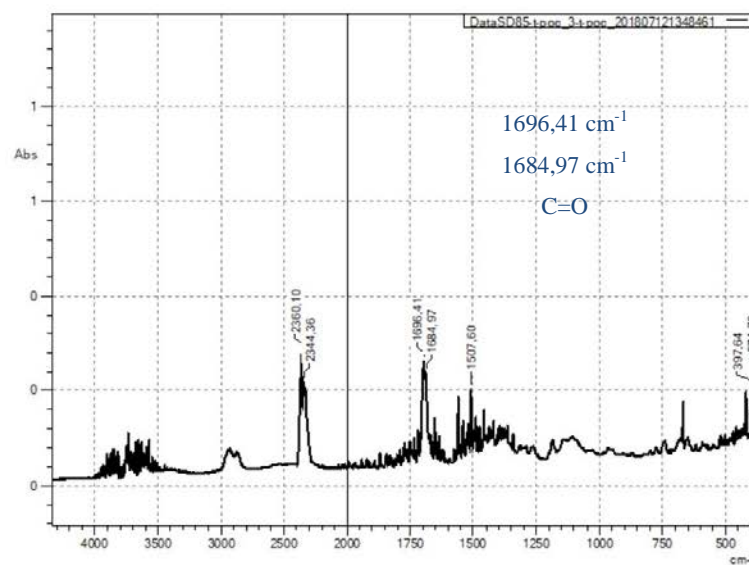
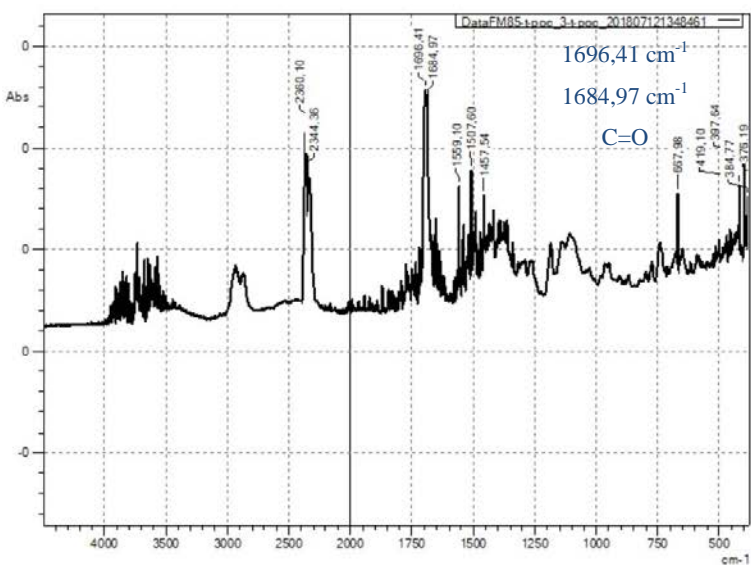
Slika 21. FTIR spektri mješavina s 15 mas. % LRS HCl:  
a) fizikalna mješavina; b) čvrsta disperzija



Slika 22. FTIR spektri mješavina s 25 mas. % LRS HCl:  
a) fizikalna mješavina; b) čvrsta disperzija



Slika 23. FTIR spektri mješavina s 50 mas. % LRS HCl:  
a) fizikalna mješavina; b) čvrsta disperzija



Slika 24. FTIR spektri mješavina s 85 mas. % LRS HCl:  
a) fizikalna mješavina; b) čvrsta disperzija

Kao što je prije rečeno, na FTIR spektru čiste komponente LRD HCl-a uočen je izraziti pik kod  $1690,69\text{ cm}^{-1}$  koji odgovara piku karbonilne skupine, odnosno rastezanju C=O veze.

Upravo taj pik će se pratiti prilikom uspoređivanja dobivenih FTIR spektara između fizikalnih mješavina i čvrstih disperznih sustava, jer ukoliko je došlo do interakcije između LRD HCl-a i PEG-a 4000 očekuje se pomak apsorpcijske vrpce koja odgovara karbonilnoj skupini. Karakteristični pik kod čiste komponente PEG-a koji se pratio prilikom uspoređivanja spektara odgovarao je apsorpcijskoj vrpici na  $1111,39\text{ cm}^{-1}$  tj. rastezanju C-O-C veze.

U spektrima svih pripremljenih fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija vidljiva je pojava dva nova apsorpcijska maksimuma na  $1696,41\text{ cm}^{-1}$  i  $1684,97\text{ cm}^{-1}$  karakteristična za simetrične karbonilne skupine koje lurasidon posjeduje u svojoj strukturi. Očigledno dolazi do promjene u jačini vibracija rastezanja karbonilne skupine unutar amidne veze što potencijalno može ukazati na uspostavljanje interakcija između dviju komponenti. Ukoliko je karbonilna skupina stupila u vodikovu vezu, potrebno je utrošiti više energije za njeno rastezanje što rezultira većom vrijednošću valnog broja ( $1696,41\text{ cm}^{-1}$ ). S druge strane, drugi novonastali apsorpcijski maksimum pri nižoj vrijednosti valnog broja ( $1684,97\text{ cm}^{-1}$ ) može biti posljedica tzv. asimetričnog rastezanja dviju simetričnih karbonilnih skupina unutar strukture lurasidon hidroklorida za koje je vjerojatno potrebna manja energija. Jednostavnijim riječima, prilikom nastanka čvrstih disperzija postoji mogućnost da je došlo do interakcija između jedne od karbonilnih skupina na lurasidonu i hidroksilne skupine na polimeru, što se očituje u cijepanju apsorpcijske vrpce čistog lurasidona na dvije apsorpcijske vrpce različitih vrijednosti valnog broja od početnog. Apсорpcijska vrpca s većim valnim brojem od početnog broja ( $1690,7\text{ cm}^{-1}$ ) prikazuje rastezanje C=O veze one karbonilne skupine koja je stupila u moguću interakciju s polimernim materijalom. Vrijedni i obratno za apсорpcijsku vrpcu s manjim valnim brojem od početnog broja.

Uz pojavljivanje oštih apсорpcijskih vrpca na FTIR spektrima, pojavljuje se i široka apсорpcijska vrpca u rasponu od  $4000\text{ cm}^{-1}$  do  $3000\text{ cm}^{-1}$ . To područje je karakteristično za hidroksilnu funkcionalnu skupinu, -OH. Porastom udjela LRD HCl-a u fizikalnim mješavinama i čvrstim disperzijama, široka apсорpcijska vrpca ne mijenja svoje karakteristike (intenzitet pika i površina ispod pika). Može ukazivati na stvaranje vodikove veze između karbonilne skupine lurasidon hidroklorida i hidroksilne skupine polimera, ali i vlagu koju je uzorak s vremenom navukao na sebe. Iz ovog razloga, puno je pouzdanije pratiti promjenu valnih brojeva apсорpcijskih vrpca koje su karakteristične za karbonilne skupine kako bi se mogli donositi zaključci o mogućim postignutim interakcijama unutar čvrstih disperzija.

## 5. ZAKLJUČAK

Ovim radom pripremljene su čvrste disperzije djelatne i pomoćne tvari u različitim masenim omjerima postupkom sušenja s raspršivanjem u svrhu povećane topljivosti djelatne tvari i povećane bioraspoloživost lijeka. Kao djelatna tvar korišten je lurasidon hidroklorid, a kao pomoćna tvar polietilen glikol 4000 Da. Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom (DSC), rendgenskom difrakcijskom analizom praha (XRPD) i infracrvenom spektroskopijom (FTIR).

Diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom uočeno je da u čvrstim disperzijama u odnosu na fizikalne mješavine dolazi do smanjenja temperatura taljenja lurasidon hidroklorida što se može pojasniti smanjenjem veličine kristalita samog lurasidon hidroklorida. To bi za posljedicu trebalo imati bolju topivost i veću bioraspoloživost djelatne tvari pripremljenih čvrstih disperzija. Navedeno je naročito vidljivo u čvrstoj disperziji manjeg udjela djelatne tvari.

Nadalje, temeljem difraktograma rendgenske difrakcije analize na praškastom uzorku može se zaključiti da su i djelatna i pomoćna tvar u svim pripremljenim čvrstim disperzijama u kristalnoj fazi te da nema traga amorfnom faznom sastavu.

U FT-IR spektrima svih pripremljenih fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija vidljiva je pojava dvaju novih apsorpcijskih maksimuma. Uočava se promjena u jačini vibracija rastezanja karbonilne skupine unutar amidne veze što potencijalno može ukazati na uspostavljanje interakcija između dviju komponenti.

Toplinske analitičke i spektroskopske tehnike imaju značajnu ulogu u karakterizaciji interakcija čvrstog stanja i ranom otkrivanju kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari. Odgovarajuća primjena tih analitičkih tehnika daje vrijedne informacije koje pomažu u odabiru odgovarajućih pomoćnih tvari za stabilan i učinkovit čvrsti dozirni oblika lijeka.

## 6. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_06\\_76\\_1522.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html) (pristup 24. srpnja 2018.)
2. M. Gibson, *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial*, CRC Press, Florida, SAD, 2001.
3. A.R. Rajabi-Siahboomi, *Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing*, Springer, SAD, 2017.
4. N.K. Sachan, A. Bhattacharya, S. Pushkar, A. Mishra, Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology, *Asian J. Pharm.* 3(2) (2009) 76-80
5. R. Swami, G. Singh, P. Bhasin, H. Dureja, In vitro dissolution profile comparison: a tool for biowaiver based on BCS, *J. Pharm. Res.* 10(2) (2011) 73-76
6. Mrežna stranica <https://hrcak.srce.hr/53629> (pristup 3. rujna.2018.)
7. Y. Huang, W.G. Dai, Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs, *Acta Pharm.* 4(1) (2014) 18-25
8. Mrežna stranica <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/119521-Developing-Amorphous-Pharmaceuticals-Opportunity-and-Necessity/> A. Kavanagh, I. McConvey, J. McCabe, H. Blade, S. Cosgrove, Developing amorphous pharmaceuticals: opportunity and necessity (pristup 7. rujna 2018.)
9. J. Swarbrick, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Taylor & Francis Group, LLC, SAD, 2005
10. K. Cal, K. Sollohub, Spray drying technique I: Hardware and process parameters, *Poland* (2009) 1-11 objavljen online Wiley InterScience ([www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)). DOI 10.1002/jps.21886
11. [https://www.researchgate.net/publication/253243897\\_Spray\\_Drying\\_in\\_Pharmaceutical\\_Industry\\_A\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/253243897_Spray_Drying_in_Pharmaceutical_Industry_A_Review) S.J. Manu, B. Lohare Ganesh, M. Bari Manoj, B.C. Randhir, D. Barhate Shashikant, B. Shah Chirag, Spray drying in pharmaceutical industry: a review, (2011) 74-79
12. A. Klobučić, 2016. Sušenje aktivne farmaceutske supstance u sušioniku s raspršivanjem, Diplomski rad, Zagreb, Republika Hrvatska.
13. Mrežna stranica <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4381388/> (pristup 10.9.2018.)
14. Mrežna s. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb2532268kske0010> (pristup 10. rujna 2018.)
15. E.G. Bajsić, Toplinska analiza, Interna skripta, Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb.

## 7. SIMBOLI

$m$  - masa (kg)

$T_g$  - temperatura staklastog prijelaza (K)

$t_{iz}$  - procesna temperatura na izlazu (K)





$t_{ul}$  - procesna temperaturu na ulazu (K)

$\theta$  - kut difrakcije ( $^\circ$ )

$\lambda$  - valna duljina zračenja (m)



## ŽIVOTOPIS

Ime i prezime	Iva Andrić
	
	
Obrazovanje	2002.-2010. Osnovna škola Jure Kaštelana 2010.-2014. VII. gimnazija, Zagreb 2014.-danas Sveučilišni preddiplomski studij Primijenjena kemija Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu
Jezici	engleski, talijanski
Osobne vještine	samostalnost, savjesnost, timski duh, komunikativnost, pedantnost