

# Mehanokemijska aktivacija djelatne tvari

---

**Baždarić, Luka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:365618>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-12**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ**

**Luka Baždarić**

# **DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, srpanj 2022.**

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

**Luka Baždarić**

## **MEHANOKEMIJSKA AKTIVACIJA DJELATNE TVARI**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada:

izv. prof. dr.sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek  
prof. dr. sc. Mirela Leskovic  
prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko

Zagreb, srpanj 2022.

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

*Karakterizacija čvrstih disperzija provedena je u  
Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala,  
Zavodu za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju i  
Zavodu za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale  
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

*Karakterizacija tableta provedena je u  
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo  
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

*Zahvala*

*Zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na mentorstvu i asistentici Katarini Sokač, mag. ing. cheming. na savjetima u provođenju eksperimentalnog dijela ovog diplomskog rada.*

*Htio bih se zahvaliti roditeljima i prijateljima koji su bili uz mene u svim izazovima tijekom studija.*

*Hic mihi parvus gradus est, sed magnus humanitati!*

## SAŽETAK

### MEHANOKEMIJSKA AKTIVACIJA DJELATNE TVARI

Lurasidon-hidroklorid je antipsihotik koji se koristi za liječenje shizofrenije i bipolarnog poremećanja. Karakterizira ga slaba topljivost u intestinalnim fluidima, a time i slaba apsorpcija djelatne tvari u organizmu. Povećanje topljivosti lurasidon-hidroklorida, te samim time i bioraspoloživosti lijeka, znači bolje farmakološko djelovanje u liječenju psihičkih bolesti. Stoga, u ovom istraživanju, nastoji se mehanokemijski aktivirati ova djelatna tvar.

Obećavajući pristup povećanju topljivosti, slabo topljivih, djelatnih tvari je priprava amorfnih čvrstih disperzija. U ovom radu, čvrste disperzije hidrofobnog lurasidon-hidroklorida, u hidrofilnom, polimernom nosaču poli(vinil-pirolidonu), pripremaju se u različitim omjerima principima mehanokemije.

Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha i infracrvenom spektroskopijom.

U pripravi minitableta promjera 8 mm korištene su čvrste disperzije i granulirane mješavine pomoćnih tvari: manitol, natrijeva kroskarmeloza te mikrokristalna celuloza. Karakterizacija tableta uključivala je ispitivanje ujednačenosti masa te testiranje njihove raspadljivosti.

Profili oslobađanja ukazuju na poboljšanu topljivost i brže oslobađanje djelatne tvari iz tableta pripremljenih iz mehanokemijskih tretiranih uzoraka u odnosu na one koje sadrže čisti netretirani lurasidon-hidroklorid (LRS HCl).

Ključne riječi:

lurasidon-hidroklorid, poboljšanje topljivosti lijeka, čvrsta disperzija, mehanokemijska aktivacija, tableta, oslobađanje djelatne tvari

## **ABSTRACT**

### **DRUG MECHANOCHEMICAL ACTIVATION**

Lurasidone hydrochloride is an antipsychotic drug used for the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. It is characterized by low solubility in intestinal fluids and thus poor absorption of drug in the organism. Solubility improvement of lurasidone hydrochloride and thus the bioavailability of drug, means its better pharmacological response in the treatment of psychotic disorders. Therefore, in this research, there is an effort to mechanochemically activate this drug.

Promising approach for drug solubility enhancement of poorly soluble drugs is preparation of amorphous solid dispersions. In this research, solid dispersions of hydrophobic lurasidone-hydrochloride in a hydrophilic polymer carrier poly(vinyl-pirolidone), are to be made, in different ratios, by using principles of mechanochemistry.

Obtained solid dispersions were characterized by differential scanning calorimetry, X-ray powder diffraction analysis and infrared spectroscopy.

Solid dispersions and granulated mixtures of excipients: mannitol, sodium croscarmellose and microcrystalline cellulose were used in the preparation of tablets with 8 mm in diameter. Characterization of tablets involved testing the mass uniformity and its disintegration.

Release profiles indicate improved solubility and faster drug release from tablets prepared from mechanochemically treated samples in comparison to those containing pure untreated lurasidone hydrochloride (LRS HCl).

#### **Keywords:**

lurasidone hydrochloride, drug solubility improvement, solid dispersion, mechanochemical activation, tablet, drug release

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	2
<b>3. OPĆI DIO</b> .....	3
3.1. Opći nazivi .....	3
3.2. Topljivost djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima - važnost i načini poboljšanja .....	3
3.3. Čvrste disperzije .....	5
3.4. Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija .....	7
<b>4. METODIKA</b> .....	8
4.1. Ispitivani sustav .....	8
4.1.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka .....	8
4.1.2. Makromolekulna tvar – polimer .....	9
4.1.3. Pomoćne tvari .....	9
4.2. Provedba ispitivanja .....	10
4.2.1. Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija u planetarnom kugličnom mlinu .....	11
4.2.2. <i>In-situ</i> granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju .....	13
4.2.3. Tabletiranje .....	16
4.3. Karakterizacija čvrstih disperzija .....	18
4.3.1. Diferencijala pretražna kalorimetrija .....	18
4.3.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama .....	20
4.3.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha .....	22
4.4. Karakterizacija tableta .....	25
4.4.1. Ujednačenost masa tableta .....	25
4.4.2. Testovi raspadljivosti .....	25
4.4.3. Sadržaj djelatne tvari u dozirnom obliku .....	26
<b>5. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	29
5.1. Rezultati ispitivanja svojstava čvrste disperzije .....	29
5.1.1. Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza .....	29
5.1.2. Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR analiza .....	33
5.1.3. Podatci spektroskopske analize tvari – XRPD analiza .....	34
5.2. Rezultati karakterizacija tableta .....	36
5.2.1. Ujednačenost masa tableta .....	36
5.2.2. Raspadljivost tableta .....	37
5.2.3. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama .....	38
5.2.4. Oslobođanje lurasidon-hidroklorida iz tableta .....	42
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	44
<b>7. LITERATURA</b> .....	45
<b>8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA</b> .....	47



## 1. UVOD

Shizofrenija i bipolarnost s maničnim ili depresivnim epizodama su ozbiljni psihički poremećaji današnjice. Nisu izlječivi, ali se uspješno mogu tretirati redovitim uzimanjem propisane terapije. Dobro i individualno propisana terapija omogućuje oboljelom pacijentu normalno funkcioniranje u društvu čime mu se ne narušava kvaliteta života. U terapiji koriste se antipsihotici prve i druge, odnosno novije, generacije. U ovom radu, istražuje se lurasidon-hidroklorid, antipsihotik druge generacije koji je komercijalno dostupan kao čvrsti oralni dozirni oblik Latuda<sup>®</sup> (Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd).

Za dobru apsorpciju lijeka iz gastrointestinalnog trakta čovjeka, nužna je dobra topljivost djelatne tvari u gastrointestinalnim fluidima odnosno u vodenom mediju. Kako je više od 40 % novih kemijskih entiteta pripremljenih u farmaceutskoj industriji praktički netopivo u vodi, često se pribjegava različitim tehnikama fizičke i kemijske pretvorbe djelatnih tvari u cilju poboljšanja topljivosti slabo topivih ili netopivih djelatnih tvari.<sup>1</sup> Veća topljivost djelatne tvari u vodenom mediju rezultira boljom i bržom apsorpcijom djelatne tvari te posljedično i povećanom bioraspoloživosti lijeka.

Lurasidon-hidroklorid, djelatna tvar u ovom istraživanju pokazuje svojstvo slabe topljivosti u vodenom mediju. Niska bioraspoloživost ovog lijeka (9-19 %) rezultat je njegove slabe topljivosti i slabe apsorpcije djelatne tvari iz gastrointestinalnog trakta što u konačnici dovodi do usporenog farmakološkog djelovanja i nedovoljne efikasnosti pri liječenju ovih psihičkih poremećaja.<sup>1</sup> Stoga, u ovom istraživanju, nastoji se povećati topljivost djelatne tvari (lurasidon-hidroklorida) pripremom čvrstih disperzija s hidrofilnom polimernom matricom.

U pripravi binarnih čvrstih disperzija koristit će se mehanokemijska sinteza te pogodan polimer kao inertan nosioc lijeka – poli(vinil-pirolidon). Tako pripravljene čvrste disperzije karakterizirat će se metodama analize koje mogu potencijalno ukazati i objasniti pomak u topljivosti djelatne tvari, ali i detektirati potencijalne interakcije između djelatne tvari i polimerne matrice.

Pripravljene disperzije koristit će se u pripravi konačnog dozirnog oblika djelatne tvari, tableta za usta. Dobivene tablete analizirat će se metodama karakterizacije karakterističnim za ovakav tip tableta. *In vitro* ispitivanjima testirat će se topljivost djelatne tvari te utvrditi profili njezina oslobađanja iz tableta.

Očekuju se tablete s povećanom topljivosti djelatne tvari koje će doprinijeti boljoj apsorpciji lurasidon-hidroklorida u organizmu i na taj način biti pogodnije u ovakvom dozirnom obliku za liječenje poremećaja bipolarnosti i shizofrenije.

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

### **HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

Pripravom čvrstih disperzija u hidrofilnom polimeru moguće je povećati topljivost i brzinu oslobađanja djelatne tvari i potencijalno doprinijeti njenoj boljoj apsorpciji u organizmu.

Mehanokemijska priprava može značajno doprinijeti topljivosti i osigurati brže oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika.

### **CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Mehanokemijski pripremiti disperzije čvrste djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida (LRS HCl), u čvrstom polimeru, poli(vinil-pirolidonu) (PVP).

Pripremiti tablete za usta s povećanom topljivošću djelatne tvari i bržim oslobađanjem lurasidon-hidroklorida iz konačnog dozirnog oblika.

### **3. OPĆI DIO**

#### **3.1. Opći nazivi**

Lijek je svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, prilagodbe ili ispravljanja fizioloških funkcija farmakološkim, metaboličkim imunološkim djelovanjem ili se koristi za postavljanje medicinske dijagnoze. Djelatna farmaceutska tvar (eng. *Active Pharmaceutical Ingredient, API*) je djelatni sastojak svakog lijeka.

Pomoćna tvar je sastojak lijeka koji nije djelatna tvar niti materijal spremnika, a služi za poboljšanje tecivosti, raspada, kao mazivo, punilo i vezivo, te kao sredstvo za raspadanje i stabilizator.<sup>2</sup>

Bioraspoloživost lijeka je onaj udio lijeka koji ulazi u krvotok nakon unošenja dozirnog oblika s ciljem pozitivnog djelovanja na određeni simptom.

#### **3.2. Topljivost djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima - važnost i načini poboljšanja**

Topljivost se, prema IUPAC-u, definira kao analitički sustav zasićene otopine prikazan omjerom određene tvari otopljene u određenom otapalu. Ona se može iskazati različitim mjernim jedinicama, a jedne od njih su molalnost i koncentracija.<sup>3</sup> Ona je važan parametar za postizanje željene koncentracije djelatne tvari u sistemske cirkulaciji za postizanje željenih farmaceutskih učinaka. Slaba topljivost djelatnih tvari u vodenom mediju predstavlja veliki problem pri razvoju formulacija isto tako i genetričkom razvoju novih kemijskih entiteta. Iz tog razloga potrebno je povećati dozu djelatne tvari u tableti da bi se postigla željena terapijska koncentracija nakon oralne primjene, što u krajnjem slučaju dovodi do neadekvatne i varijabilne bioraspoloživosti i toksičnog djelovanja na gastrointestinalnu sluznicu.<sup>1</sup> Lurasidon-hidroklorid (LRS HCl), djelatna tvar korištena u okviru ovog istraživanja, primjer je lijeka niske topljivosti u vodenom mediju. Klasificiran je kao lijek II klase farmaceutika, prema BCS klasifikaciji (*Biopharmaceutical Classification System*) koju karakterizira niska topljivost u vodenom mediju i visoka gastrointestinalna propusnost što u krajnjem slučaju dovodi do male bioraspoloživosti lijeka (9-19%).



**Slika 1.** Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova

Mala bioraspoloživost, novih kemijskih entiteta, nastoji se povećati porastom njihove topljivosti u vodenom mediju pri čemu tehnike takvog povećanja možemo podijeliti u tri skupine:

- I.) Fizikalna modifikacija – smanjenje veličine čestica, modifikacijom kristalnosti, disperzijama djelatne tvari u nosačima (čvrstim disperzijama, čvrstim otopinama)
- II.) Kemijske modifikacije – promjena pH, korištenje pufera, derivatizacija, kompleksacija i formacija soli.
- III.) Miješane metoda – korištenje dodataka kao što su sufraktanti, stabilizatori, itd.

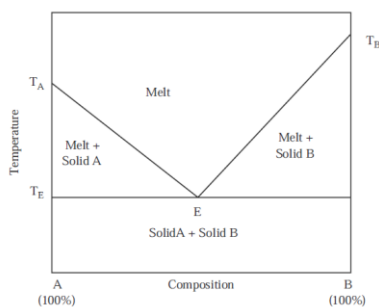
U ovom istraživanju, povećanje topljivosti djelatne tvari provodi se fizikalnom modifikacijom djelatne tvari odnosno pripravom čvrstih disperzija djelatne tvari u hidrofilnom polimernom nosaču.

### 3.3 Čvrste disperzije

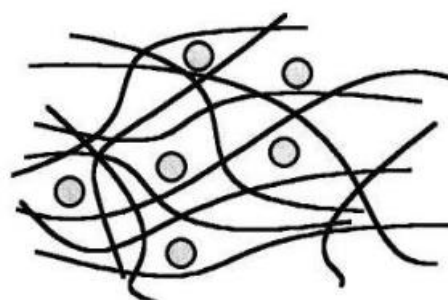
Čvrste disperzije predstavljaju grupu čvrstih sustava sastavljenih od najmanje dvije različite komponente najčešće su to hidrofobna djelatna tvar i hidrofilni polimerni nosač.

Čvrste disperzije podijeljene su u više vrsta:

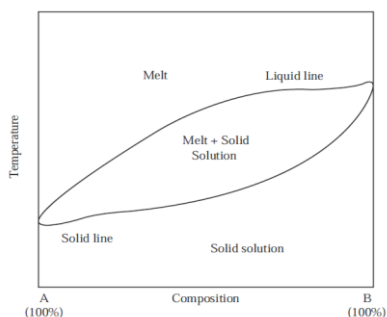
- I) Eutektičke smjese – jednostavne smjese dviju komponenti koje su potpuno mješljive u tekućem stanju, dok u čvrstom stanju pokazuju mješljivost u limitiranim omjerima koncentracija komponenata. (slika 2.)
- II) Amorfno taloženje u kristalnoj matrici – vrlo slične eutektičkim smjesama no razlika je u tome što je u ovom slučaju djelatna tvar istaložena u amorfnoj formi.(slika 3.)
- III) Čvrste otopine – jednofazni sustavi neovisno o broju komponenata. Klasificirane su prema mješljivosti komponenata (kontinuirane i diskontinuirane, slika 4. i 5.) ili prema načinu otapanja otopljene tvari u otapalu (intersticijske i supstitucijske, slika 6. i 7.)
- IV) Staklaste otopine i suspenzije – staklaste otopine su homogeni staklasti sustavi u kojima je djelatna tvar otopljena u nosaču u staklastom stanju dok su staklaste.<sup>4</sup> suspenzije smjese u kojima su istaložene čestice suspendirane u staklastom polimernom nosaču.



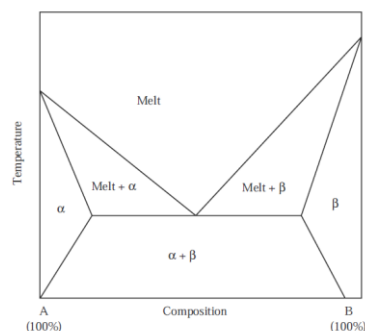
Slika 2. Fazni dijagram stanja dvokomponentne eutektičke smjese<sup>4</sup>



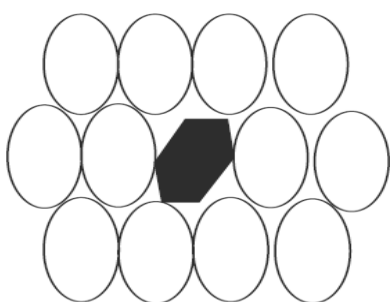
Slika 3. Shematski prikaz amornog taloženja u kristalnoj matrici<sup>4</sup>



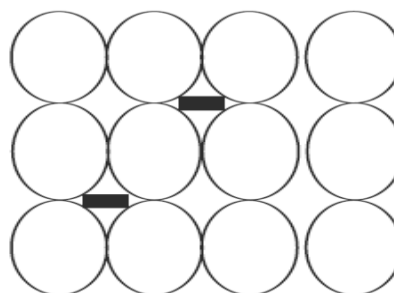
**Slika 4.** Fazni dijagram stanja dvokomponentnog sustava kontinuiranih čvrstih otopina<sup>4</sup>



**Slika 5.** Fazni dijagram stanja dvokomponentnog sustava diskontinuiranih čvrstih otopina<sup>4</sup>



**Slika 6.** Shematski prikaz suspcitucijskih čvrstih otopina<sup>4</sup>

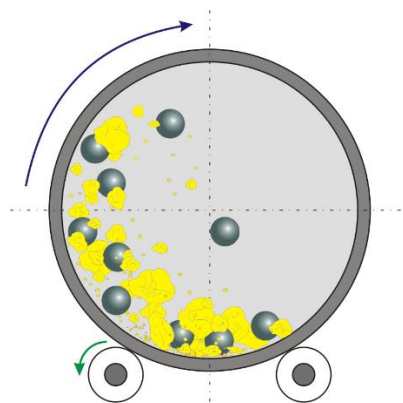


**Slika 7.** Shematski prikaz intersticijskih čvrstih otopina<sup>4</sup>

Priprava čvrstih disperzija rezultira česticama manjih veličina čime se povećava površina djelovanja, a time i brzina oslobađanja djelatne tvari. Konačni rezultat je bolja bioraspoloživost. Isto tako na taj način poboljšava se sposobnost vlaženja (*wettability*), a time i topljivosti. Veća je poroznost čestica u čvrstoj disperziji, što ubrzava oslobađanje djelatne tvari. U čvrstim disperzijama, djelatne tvari, su prezasićene otopine koje se smatraju metastabilnim polimornim oblikom, a tako pripremljene djelatne tvari u amorfnom stanju povećavaju topljivost čestica jer nije potrebno nadvladati energiju kristalne rešetke.<sup>4</sup> Primjena čvrstih disperzija u farmaceutskoj industriji je razna. Najčešće se koristi, pored poboljšanja apsorpcije, za osiguravanje homogene distribucije mele količine djelatne tvari u polimernom nosaču, stabilizaciji nestabilne djelatne tvari i za formuliranje čvrstih dozirnih oblika s ubrzanim oslobađanjem djelatne tvari. Čvrste disperzije pripravljaju se na više načina, a neke od njih su metode otapanja, taljenja, elektroispredanja i mehanokemijska priprava čvrstih disperzija koja je odabrana kao metoda od interesa u okviru ovog istraživanja.

### 3.4. Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija

Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija zasniva se na fizikalnim pretvorbama tvari koje su potaknute mehaničkom energijom prenesenom uslijed mljevenja, u ovom slučaju, u planetarnom kugličnom mlinu. Ovakvom pripravom čvrstih disperzija, ne koriste se otapala. Prema tome se, mehanokemijska priprava, smatra „zelenom kemijom“ iz razloga što je ekološki prihvatljivija odnosno „zelenija“ alternativa drugim metodama priprave čvrstih disperzija. Mljevenjem u planetarnom mlinu, dolazi do prenašanja mehaničke energije, kolizijom između kuglica za mljevenje ili između kuglica i stjenke posude mlina, na čvrstu tvar koja se u tom trenutku nalazi na mjestu kolizije. Time dolazi do smanjenja veličine čestica, čega je posljedica velika specifična površina tih čestica. Na taj način nastoje se potaknuti intramolekulske interakcije među kemijskim entitetima, kao što su vodikove veze i Van der Waals-ova elektrostatska privlačenja, koje bi mogle povećati topljivost djelatne tvari u vodenom mediju. Isto tako kolizijom dolazi i do stvaranja metastabilnih struktura, preslagivanjem atoma u kristalnoj rešetci, čime se mijenja duljina i kut veze, u kristalnoj rešetci, a nekada dolazi i do pobuđivanja elektrona u elektronskom oblaku. To dovodi do lokalnog, kvazi-adijabatskog, akumuliranja energije koja se mora osloboditi da bi se kristalna rešetka vratila u stabilnu formu, pri određenim uvjetima. Prema tome tako dodatno destabiliziramo kristalnu strukturu (plošni i točkasti defekti) te je potrebno puno manje energije da bi se ona narušila prilikom otapanja, u ovom slučaju čvrste disperzije LRS HCl u poli(vinilpirolidonu), u vodenom mediju. S makroskopskog gledišta relaksacija energije odvija se u tri mehanizma: toplina, plastična deformacija i puknuće kemijskih veza (mehanokemijska reakcija). Mehanokemijska aktivacija prema tome znači akumulacija defekata (amorfizacija), formacija polimorfa i pojava kemijske reakcije, dok dodatak aktivacija označuje intrinzični potencijal sistema za promjenom stanja.<sup>5-14</sup>



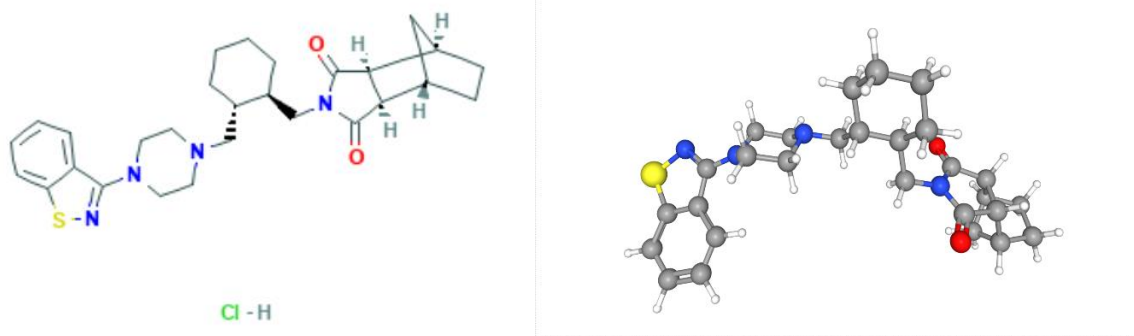
Slika 8. Prikaz mehanokemijske priprave čvrstih disperzija u kugličnom mlinu<sup>15</sup>

## 4. METODIKA

### 4.1. Ispitivani sustav

#### 4.1.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka

Lurasidon-hidroklorid, aktivni je sastojak oralnog dozirnog oblika, komercijalnog naziva, Latuda<sup>®</sup>. Struktura i trodimenzionalni model LRS HCl-a prikazani su na slici 9. Njegova molekulska formula je C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, a Anatomsko Terapijsko Kemijska (ATK) klasifikacija je N05AE05. On je atipičn antipsihotik druge generacije jer postoji malen rizik od pojave ekstrapiramidalnih simptoma kao što su tremor, distonija i Parkinsonova bolest. Koristi se u liječenju psihijatrijskih pacijenata s bipolarnim poremećajem i shizofrenijom na način da djeluje na D<sub>2</sub> (dopamin) i 5HT<sub>2A</sub> (5 hydroxytryptamine 2A, serotonin) receptore što kao posljedicu daje poboljšanje negativnih simptoma psihoze.<sup>16</sup> LRS HCl karakterizira mala topljivost u vodenom mediju koja iznosi 0,244 mg l<sup>-1</sup> te je zbog toga i njegova bioraspoloživost, procjenjena na 9-19 %, mala.<sup>17</sup> Zbog svoje slabe topljivosti i velike permeabilnosti svršten je u drugi razred farmaceutika prema biofarmaceutskom sustavu klasifikacije (*eng. Biopharmaceutical classification system, BCS*).

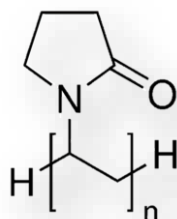


Slika 9. Strukturalna formula i trodimenzionalni model LRS HCl<sup>18</sup>



#### 4.1.2. Makromolekulna tvar – polimer

Poli(vinil-pirolidon) (PVP) (New Jersey, SAD, Geel, Belgija) je polimer dobiven slobodnom radikalskom polimerizacijom iz vinil-pirolidona. Zbog svoje strukture (slika 10) i steričkih smetnji uzorkovanih 1-vinil-2-pirolidon grupama u potpunosti je amorfan. Higroskopan je i dobro topljiv u vodi i vodi i drugim polarnim otapalima kao što su metanol i etanol te se iz tog razloga koristi farmaceutskoj industriji za poboljšanje topljivosti, slabo topljivih, djelatnih tvari. Dostupan je u više različitih molekulskih masa ovisno o stupnju polimerizacije. Molekulska masa većinom je iskazana s vrijednosti K koja je definirana kao relativan odnos vodene otopine polimera i vode, a poprima vrijednosti 10-120. PVP s K vrijednostima manjim ili jednakim 30 proizvedeni su metodom sušenja raspršivanjem s česticama obliku sfera, dok su oni s K-vrijednostima većim od 30 dobiveni metodom sušenja u bubnju s česticama u obliku pločica.<sup>19</sup>



Slika 10. Prikaz strukturne formule poli(vinil-pirolidona) (PVP)

#### 4.1.3. Pomoćne tvari

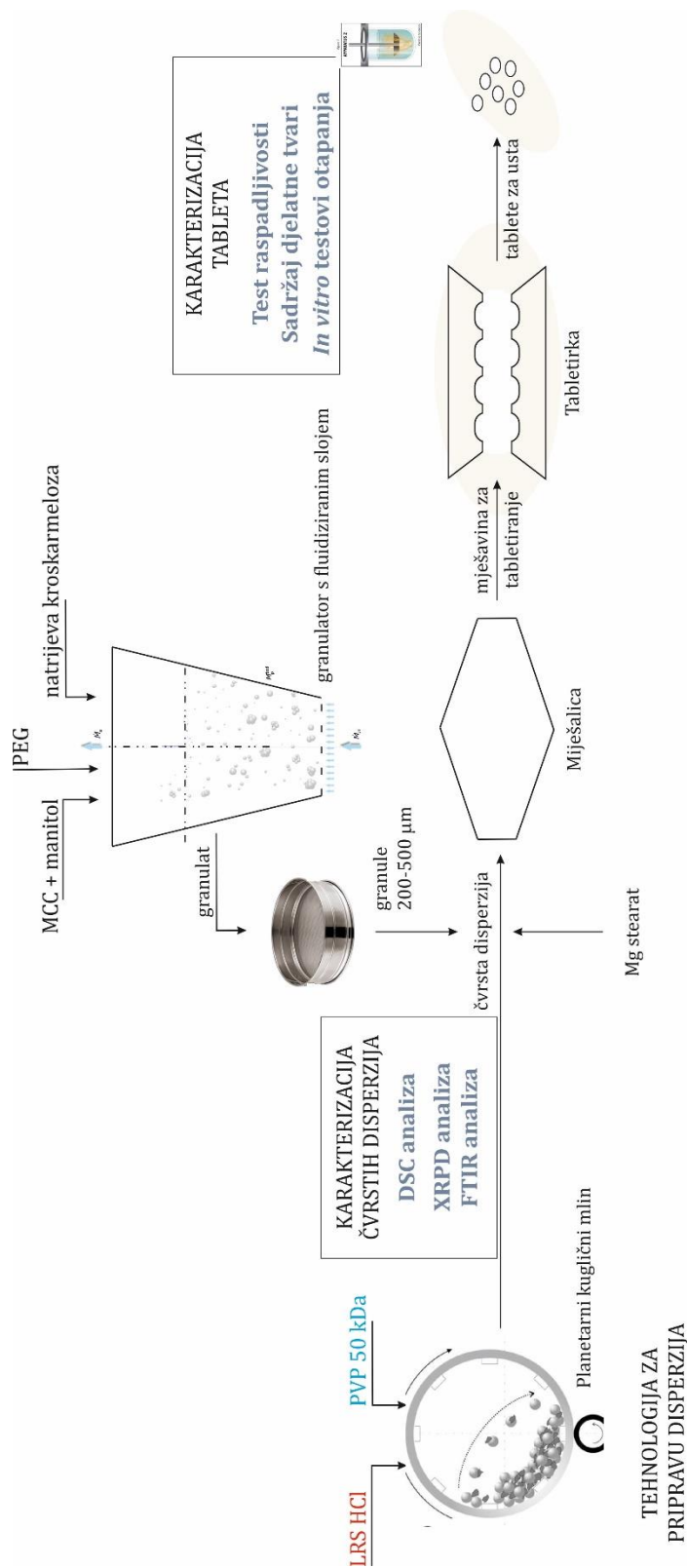
U tablici 1. navedene su pomoćne tvari korištene u ovom istraživanju te njihova uloga.

Tablica 1. Pomoćne tvari i njihova uloga.

Naziv	Grupacija	Uloga
Manitol	Punilo	Osiguravanje dostatne voluminoznosti matrice tablete
Mikrokristalna celuloza		
Poli(etilen-glikol)	Vezivo	Doprinosi u vezivanju jedinki u matricama tablete
Natrijeva kroskarmeloza	Sredstvo za raspadanje	Doprinosi učinkovitom raspadanju tablete
Magnezijev stearat	Lubrikant	Sprječavanje neželjenog lijepljenja mješavine partikulativne tvari za elemente procesne jedinice
Poli(vinil-pirolidon)	Matrica	Nosač djelatne tvari, doprinosi povećanju topljivosti djelatne tvari

## 4.2. Provedba ispitivanja

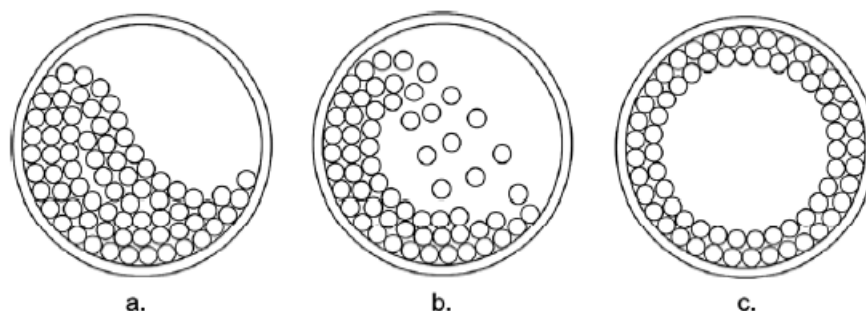
Metodologija istraživanja prikazuje se slikom 11. Prva faza istraživanja podrazumijeva pripremu i karakterizaciju čvrstih disperzija. Druga faza istraživanja podrazumijeva pripremu i karakterizaciju tableta za usta kao konačni dozirni oblik lurasidon-hidroklorida.



Slika 11. Shematski prikaz metodologije istraživanja

#### 4.2.1 Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija u planetarnom kugličnom mlinu

Mljevenje u planetarnom kugličnom mlinu jedan je od postupaka mehanokemijske priprave čvrstih disperzija djelatne tvari u hidrofilnom polimernom nosaču. U planetarnom kugličnom mlinu posuda s kugličnim zrcima pričvršćena je za disk koji okreće se oko centralne osi diska, dok se istovremeno i posuda s kugličnim zrcima okreće oko svoje osi. Visoka brzina okretanja obe komponente mlina dovodi do velike energije sudara kugličnih zrnaca unutar posude za mljevenje čime se postiže efektivno mljevenje uzorka. Prema tome, većinom praškasti, uzorak unutar posude za mljevenje, melje se na kontaktnoj površini energijom sudara kugličnih zrnaca i/ili pod utjecajem trenja uzrokovano kolizijom zrnaca. Režim gibanja zrnaca u kugličnom mlinu prilikom mljevenja, kompleksan je, i mijenja se ovisno o procesnim parametrima. Prema tome izmjenom omjera mase kuglica i uzorka te brzine okretanja režim gibanja kuglica mijenja se između kaskadnog gibanja, gibanja u slapu i kotrljajućeg gibanja. Shema režima gibanja kugličnih zrnaca unutar posude za mljevenje planetarnog kugličnog mlina prikazana je na slici 12.<sup>20</sup>



**Slika 12.** Shema režima kretanja kugličnih zrnaca u posudi za mljevenje:  
a) kaskadno, b) gibanje u slapu, c) kotrljanje<sup>20</sup>

U okviru ovog istraživanja 3 g smjese za pripravu čvrstih disperzija u različitim udjelima djelatne tvari i polimera PVP-a, prikazanih u tablici 1., stavljeni su u posudu mlina od cirkonijeva oksida (ZrO). U istu posudu stavljeno je deset zrna cirkonijevog dioksida kuglastog oblika i približno istih veličina u masenom omjeru 10:1 u odnosu na masu smjese djelatne tvari i polimera. Serija uzoraka melje sat vremena se pri  $600 \text{ min}^{-1}$  u planetarnom kugličnom mlinu prikazanom na slici 13.

**Tablica 2.** Mase komponenata za pripremu uzoraka čvrstih disperzija

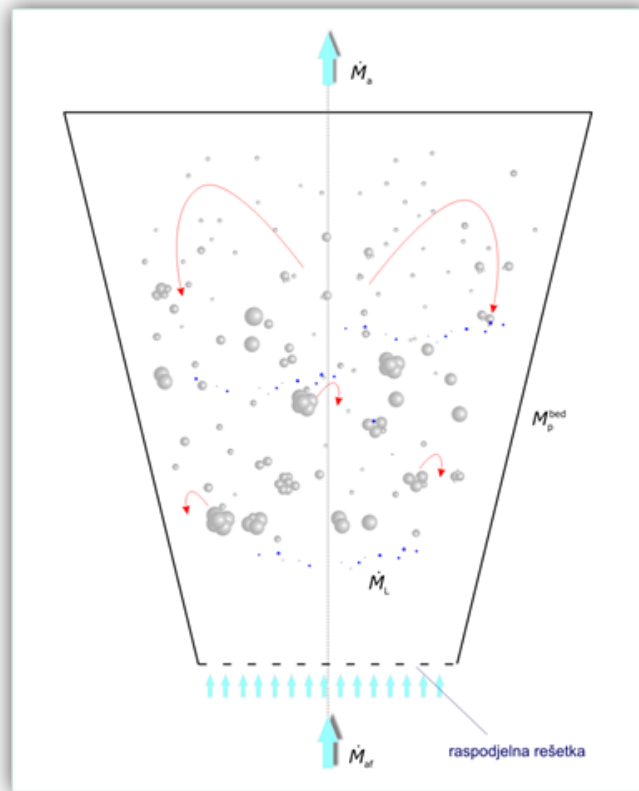
Uzorak	Polimerni nosač	$m$ (LRS HCl)/g	$m$ (polimer)/g	$m$ (ukupno)/g
MILL PVP 25	PVP	0,75	2,25	3,00
MILL PVP 50		1,50	1,50	
MILL PVP 75		2,25	0,75	



**Slika 13.** Planetarni kuglični mlin Pulversitte 6 (Fritsch GmbH, Weimar, Savezna Republika Njemačka)<sup>21</sup>

#### 4.2.2. *In-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju

Granuliranje je proces okrupnjivanja praškaste tvari u formulacije potaknut napravnim, stohastičkim, gibanjem praškaste tvari. Granuliranje se dijeli na suho i mokro granuliranje. Suho granuliranje provodi se na praškastim uzorcima s vrlo finom raspodjelom veličina čestica. Za rast takvih čestica potrebna je samo njihova izrazita kohezivnost, pri čemu među jedinkama unutar granulata postoje samo čvrsta premošćenja. U ovakvom načinu pripreme granulata, u većini slučajeva, potrebno je vezivo koje osigurava otpornost granulata na usitnjavanje prilikom daljnje kolizije čestica granulata. Kod mokrog granuliranja potrebno je dodati vezivnu tvar koja će osigurati kapljevita premoštenja. U ovom istraživanju koristi se *In-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju (eng. *Fluid-bed melt granulation, FBMG*) shematski prikazanom na slici 14. Stohastičko gibanje čestica prilikom granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem osigurava se strujom komprimiranog, predgrijanog zraka. Prednost ove metode granuliranja je u tome što ne zahtijeva organska ni vodena otapala, već se u koriste rastaljena veziva koja osiguravaju optimalnu čvrstoću okrupnjene tvari. Nedostatak ove metode je korištenje relativno visokih temperatura taljenja koje mogu uzrokovati degradaciju, toplinski osjetljivih, komponenti sustava. Iz tog razloga se kod ove metode granuliranja, kao vezivo, koristi poli(etilen-glikol) (PEG). PEG ima relativno nisko talište koje iznosi 63°C, što je određeno prethodnom DSC analizom. Na taj način, osigurani, temperaturni uvjeti procesa niži su od kritičnih temperatura degradacije svake pojedine komponente pripremanog sustava.



**Slika 11.** Prikaz procesnog prostora u tehnologiji granuliranja taljenjem u fluidiziranom sloju



**Slika 2.** Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka)

*In-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju provedeno je na uređaju prikazanom na slici 15. Smjesa sastojaka, pomoćnih tvari, iz tablice 3. dodana je pri sobnoj temperaturi u procesni prostor granulatora konusnog oblika. Ukupna masa smjese je 300 g iz razloga što je pri toj masi osigurana uspješna fluidizacija. S donje strane konusne cijevi upuhuje se komprimirani zrak predgrijan na 90°C volumnim protokom  $4 \times 10^{-2} \text{ m}^3\text{s}^{-1}$ . Time se osigurava fluidizacija smjese i dovoljno visoka temperatura za uspješno taljenje veziva PEG, u svakom djelu procesnog prostora. Nakon postizanja te temperature, snizi se temperatura upuhivanog zraka čime započinje proces hlađenja smjese. Smjesa granulata hladi se do 25°C, odnosno temperature pri kojoj je osigurano potpuno skrućivanje veziva. Dobiveni granulati, nakon toga, prosijani su mehaničkim sitima, pri čemu je iskorišten uzorak granulata raspodijele veličina čestica, u veličinskom razredu 200 – 500  $\mu\text{m}$ .

**Tablica 3.** Ulazni procesni tok - sastav

Pomoćna tvar	Masa/ g
Manitol	218,19
Mikrokristalna celuloza	54,55
Poli(etilen-glikol)	13,63
Natrijeva kroskarmeloza	13,63

### 4.2.3. Tabletiranje

Granulat i pripremljene čvrste disperzije fizikalno su pomiješane do postizanja homogene smjese s masenim udjelima prikazanim u tablici 4. Na taj način nastoji se osigurati mješavina za tabletiranje s 10 %-tnim udjelom djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida, koja je tabletirana na uređaju za tabletiranje (slika 16) s procesnim uvjetima danim u tablici 5. Tablete uzorka MIL 25 PVP nije bilo moguće uspješno tabletirati.

**Tablica 4.** Sastav tableta

Uzorak	Komponente	Teor. maseni udio / %
<b>MIL 75 PVP</b>	Lurasidon - hidroklorid	10,00
	Poli(vinil-pirolidon)	3,00
	Manitol	62,55
	Mikrokristalna celuloza	15,64
	Poli(etilen-glikol)	3,91
	Natrijeva kroskarmeloza	3,91
	Magnezijev stearat	1,00
<b>MIL 50 PVP</b>	Lurasidon - hidroklorid	10,00
	Poli(vinil-pirolidon)	10,00
	Manitol	57,46
	Mikrokristalna celuloza	14,36
	Poli(etilen-glikol)	3,59
	Natrijeva kroskarmeloza	3,59
	Magnezijev stearat	1,00
<b>MIL 25 PVP</b>	Lurasidon - hidroklorid	10,00
	Poli(vinil-pirolidon)	30,00
	Manitol	42,91
	Mikrokristalna celuloza	10,73
	Poli(etilen-glikol)	2,68
	Natrijeva kroskarmeloza	2,68
	Magnezijev stearat	1,00



**Tablica 5.** Procesni parametri tabletirke TDP-5T

Maksimalni pritisak, kN	50
Maksimalni promjer tableta, mm	20
Maksimalna dubina punjenja, mm	18
Kapacitet, tableta/h	4500
Snaga motora, kW	0,47

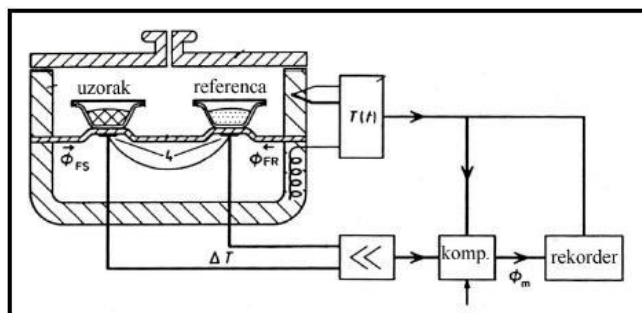


**Slika 16.** Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T  
(Zhejiang Wisely Machinery Co., NR Kina)

### 4.3. Karakterizacija čvrstih disperzija

#### 4.3.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (eng. *Differential scanning calorimetry, DSC*) je toplinska metoda analize kojom se mjeri razlika toplinskog toka između uzorka i referentnog materijala tijekom izlaganja materijala kontroliranom temperaturnom programu i atmosferi. Drugim riječima mjeri apsorbiranu odnosno otpuštenu toplinu iz materijala kao funkciju temperature ili vremena (izotermno) tj. omogućuje određivanje važnih toplinskih karakteristika kao što su talište ( $T_m$ ) i vrelište ( $T_v$ ), te druge temperature prijelaza, staklište ( $T_g$ ) i kristalište ( $T_c$ ). Također omogućava kvantitativno određivanje specifičnog toplinskog kapaciteta ( $c_p$ ), specifične topline isparavanja ( $h^v$ ), polimerizacije i taljenja ( $h^f$ ).<sup>22</sup> Shematski prikaz DSC uređaja prikazan je na slici 17.

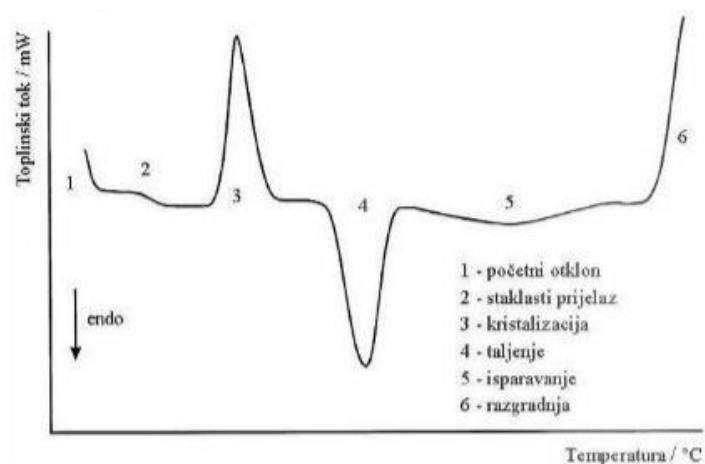


Slika 17. Shematski prikaz DSC uređaja s toplinskim tokom<sup>22</sup>

Kao rezultat DSC analize dobiva se DSC termogram odnosno krivulja ovisnosti toplinskog toka o temperaturi. (Slika 18.). Iz termograma se, u slučaju kada negativan toplinski tok označava endotermnu reakciju, mogu iščitati temperatura uzorka, egzotermni ili endotermni toplinski tok. Talište i kristalište odgovaraju minimumu endoternog odnosno maksimumu egzoternog pika, a površina ispod pika definira entalpiju reakcije. Staklište uzorka opaža se kao diskontinuirana promjena specifičnog toplinskog kapaciteta, odnosno određuje se kao temperatura na polovini visine ukupnog specifičnog toplinskog kapaciteta u prijelaznom području.<sup>23</sup> Relativni stupanj kristalnosti (*Relative Drug Crystallinity, RDC*), omjer je specifične entalpije taljenja čistog lurasidon-hidroklorida, umnoženog s njegovim djelom u čvrstoj disperziji, i specifične entalpije taljenja te čvrste disperzije. Računa se prema formuli 1 :

$$RDC = \frac{h^f(LRS\ HCl) \times w(LRS\ HCl, \text{čvr. disperzija})}{h^f(\text{čvr. disperzija})} \quad (1)$$

Prednost ove metode je njena jednostavnost ponovljivost i brzina kojom mogu biti uočene promjene kroz koje materijal prolazi.<sup>24</sup>



**Slika 18.** Opći DSC termogram<sup>23</sup>

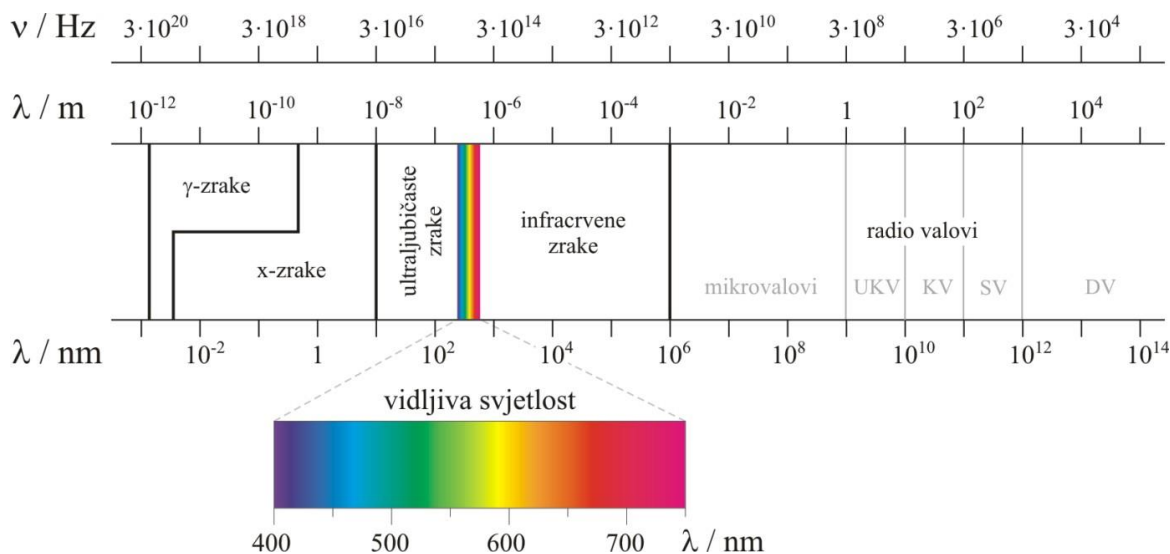
U okviru ovog istraživanja DSC metoda analize provodila se za približno 5 mg uzorka pripremljenih čvrstih disperzija kao i čistih komponenti u temperaturnom rasponu 0-360 °C s brzinom zagrijavanja 10 °C min<sup>-1</sup>. Analiza se provodi na diferencijalnom pretražnom kalorimetru Mettler Toledo 822<sup>e</sup> (Mettler Toledo GmbH, Griefensee, Švicarska) prikazanom na slici 19.



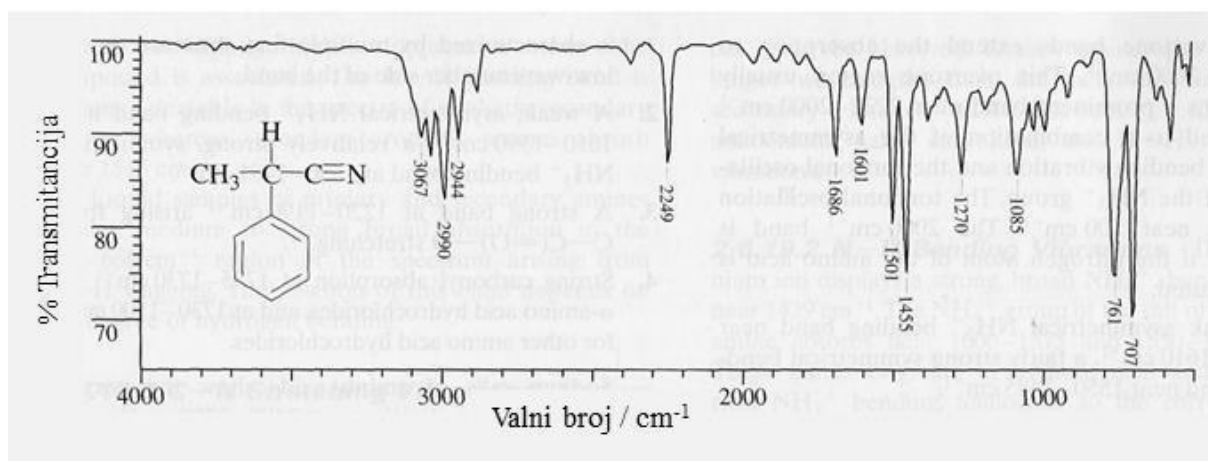
**Slika 19.** Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822<sup>e</sup> (Mettler Toledo GmbH, Griefensee, Švicarska)

#### 4.3.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama

Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama (engl. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FTIR*) je instrumentalna metoda koja se koristi za detekciju, odnosno identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekuli. Elektromagnetski spektar (slika 19.) obuhvaća raspon svih frekvencija ( $\nu$ ), od nule do beskonačne. Infracrveni dio spektra obuhvaća valne duljine ( $\lambda$ ) od oko  $8 \times 10^{-3}$  m do  $1 \times 10^{-4}$  m. Infracrveni spektar je snimka apsorbiranog svjetlosnog zračenja kao funkcija valne duljine. Zračenje infracrvenog spektra nema dovoljnu energiju za elektronske prijelaze, ali mogu uzrokovati vibracije veza Molekule apsorbiraju samo one frekvencije odnosno valne duljine infracrvenog zračenja koje se podudaraju s frekvencijama vibracija veza u molekuli. To znači da frekvencije upadnog zračenja moraju biti iste frekvencijama vibracija molekulskih veza u molekuli kako bi došlo do apsorpcije zračenja od strane molekule što se manifestira pojavom maksimuma na apsorpcijskoj vrpce infracrvenog spektra. Frekvencija pri kojoj dolazi do apsorpcije upadnog zračenja ovisi o energiji veze, relativnoj atomskoj masi atoma i vrsti vibracije. Nelinearna molekula koja ima  $n$  atoma ima  $3n-6$  načina vibracije, a neke od njih su simetrično i asimetrično rastezanje (*symmetrical and antisymmetrical stretching*), svijanje (scissoring), ljuljanje (rocking), mahanje (wagging), uvijanje (twisting) itd. Dobiveni infracrveni spektar (slika 20.) pokazuje karakteristične vrpce funkcijskih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva. Na osi apscisa uvijek je valni broj ( $\text{cm}^{-1}$ ), a na osi ordinata apsorbancija ili transmitancija (%). Prema karakterističnim maksimumima funkcijskih skupina koje obično apsorbiraju pri otprilike istoj frekvenciji bez obzira na molekule u kojima se nalaze, moguće je odrediti tip molekule i vrsta veze koja postoji u promatranoj molekuli. Međutim interpretacija IR spektra je često višeznačna jer apsorpcija pri istoj frekvenciji moguća je za više različitih funkcijskih skupina te u nekim slučajevima bez dodatnih informacija koje se obično dobivaju drugim spektroskopskim metodama ne može se potpuno sigurno govoriti o prisutnosti točno određene funkcijske skupine. Prema tome prednosti IR spektroskopije su u tome što upućuje na funkcijske skupine spoja, pokazuje odsutnost ostalih funkcijskih skupina koje, kad su prisutne, uzrokuju jaku apsorpciju i mogućnost primjene za dokazivanje strukture spoja na temelju usporedbe s spektrom poznatog uzorka.<sup>25</sup>



**Slika 20.** Prikaz spektra elektromagnetskog zračenja



**Slika 21.** Primjer infracrvenog spektra.

FTIR spektroskopija, u okviru ovog istraživanja, korištena je za analizu potencijalnog nastanka novih interakcija među molekulskim entitetima, kao što su vodikove veze. U tom slučaju pomak apsorpcijskih vrpca specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji trebao bi biti vidljiv. FTIR spektri čistih komponenti i realnih uzoraka snimljeni su pomoću FTIR spektrometra PerkinElmer Spectrum One (GmbH, Waltham, Massachusetts, SAD) (Slika 22.). u rasponu valnih brojeva od 600 do 4500 cm<sup>-1</sup> uz spektralnu rezoluciju 4 cm<sup>-1</sup> i kristal od cink selen (ZnSe).



**Slika 22.** Fotografija FTIR spektrofotometra PerkinElmer Spectrum One (GmbH, Waltham, Massachusetts, SAD)

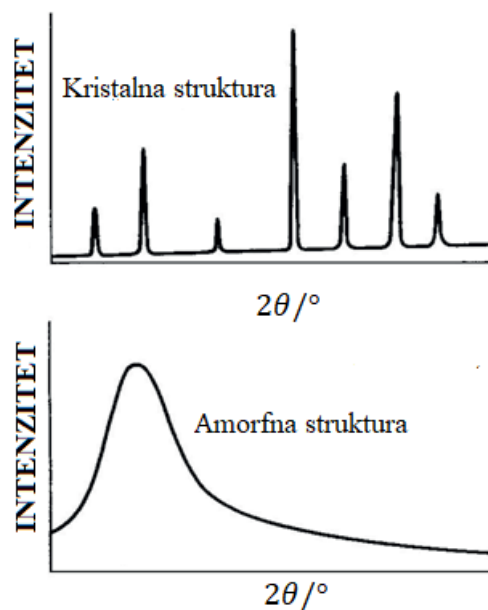
### 4.3.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha

Rendgenska difrakcijska analiza praha (eng. *x-Ray Powder Diffraction, XRPD*) može se definirati kao metoda za analizu i karakterizaciju polikristalnih materijala. Na osnovu ove metode mogu se dobiti podaci o materijalu koji se odnose na: fazni sastav, zastupljenost prisutnih faza, strukturu kao i mikronaprezanja.<sup>26</sup>  $x$  – zrake imaju vrijednosti valnih duljina između ultraljubičastog i  $\gamma$  – zračenja i imaju frekvenciju  $3 \times 10^{16} - 3 \times 10^{19} \text{ Hz}$  što odgovara valnim duljinama 0,01 – 10 nm. Kako je valna duljina rendgenskog zračenja približna veličini atoma, primjena ovog zračenja je pogodna za određivanje strukturnog uređenja atoma i molekula u različitim materijalima.  $x$  – zrake nastaju na način da se elektroni otpušteni s užarene niti katode od wolframa ubrzavaju u elektromagnetskom polju čime dobivaju dovoljno veliku energiju da prilikom sudara s anodom izbace elektron iz K ljuske elektronskog omotača pri čemu na tom mjestu ostaje vakancija. Zbog stabilizacije elektronskog omotača nakon izbacivanja elektrona iz K ljuske dolazi do popunjavanja nastale vakancije elektronima iz L i M ljuske pri čemu dolazi do emisije  $x$  – zraka, pri tome nastaju karakteristične linije zračenja  $K_{\alpha}$ , za prelazak elektrona iz L u K ljusku, odnosno  $K_{\beta}$  linija pri prelasku elektrona iz M u K ljusku. Za dobivanje ovakvih karakterističnih linija najčešće se koriste anode elemenata s većim atomskim brojem, primjerice od bakra i molibdena. Prilikom XRPD analize tako nastale  $x$ -zrake prolaze kroz divergentni prorez i padaju na praškasti uzorak koji je postavljen na nosač koji se zakreće oko svoje osi. Nakon difrakcije zrake prolaze kroz prijemne proreze, potom na detektor koji se isto tako konstantno kreće po difraktometarskom krugu oko osi zakretanja uzorka. Na praškastom uzorku odnosno na kristalnim ravninama dolazi do difrakcije  $x$  – zraka

nakon čega dolazi do konstruktivne ili destruktivne interferencije istih. Ukoliko dođe do konstruktivne interferencije zraka pojaviti će se signal na detektoru. Uvjeti pri kojim dolazi do konstruktivne interferencije određuju se Bragg-ovom jednažbom:

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad (2)$$

Gdje je  $n$  cjelobrojni višekratnik valne duljine rendgenskog zračenja  $\lambda$ ,  $d$  je međuplošni razmak između ekvidistantnih ravnina i  $\theta$  je Braggov kut. Prema jednažbi konstruktivno interferiraju samo one x – zrake koje na uzorak upadnu pod Bragg-ovim kutem. Iz dobivenog difraktograma, odnosno položaja i intenziteta pikova, ako su faze kristalne i ako se njihova trodimenzionalna struktura nije narušila, može se idnetificirati određena faza ili faze, njihova zastupljenost kao i striuktura. Širina pika difraktograma funkcija je stupnja kristalnosti. Kod amorfnihi materijala javljaju se široki pikovi na difraktogramu praha, dok povećanjem stupnja kristalnosti širina pika se smanjuje. Položaj maksimuma pikova u funkciji je uvjeta danih Bragg-ovom jednažbom, dok intenzitet istih ovisi o nizu različitih faktora.



**Slika 23.** Primjer difraktograma praškastih uzoraka s kristalnom i amorfnom strukturom



**Slika 24.** Difraktometar Shimadzu XRD 6000 (Shimadzu, Kyoto, Japan)



#### 4.4. Karakterizacija tableta

##### 4.4.1. Ujednačenost masa tableta

Masa tableta definirana je dimenzijama matrice i volumenom punjenja matrice te neznatno varira uz pretpostavku ispravnosti procesa tabletiranja. Ujednačenost masa uzoraka tableta MIL 50 PVP i MIL 75 PVP ispitivana je na uzorku od 10 tableta na analitičkoj vagi KERN ALJ 220-4NM (slika 25.).



**Slika 25.** Analitička vaga KERN ALJ 220-4NM  
(KERN, Balingen, Savezna Republika Njemačka)

##### 4.4.2. Testovi raspadljivosti

Ispitivanjem raspadljivosti nastoji se odrediti vrijeme raspadanja oralnih dozirnih oblika u definiranom vodenom mediju i pri definiranim uvjetima raspadanja. Vrijeme raspadanja je ono vrijeme u kojem se tableta nakon uranjanja u vodeni medij raspadne u toliko male dijelove da oni prođu kroz očiće sita. Mjerenja su provedena u skladu s Ph.Eur.2.9.1. Uređaj za raspadljivost (slika 26) 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.<sup>28</sup>



**Slika 26.** Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta BJ 2 (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)

#### **4.4.3. Sadržaj djelatne tvari u dozirnom obliku**

Lurasidon-hidroklorid ima specifične apsorpcijske maksimume na valnim duljinama od približno 230,0 nm i 315,0 nm. Prema tim svojstvima djelatne tvari odrediti će se srednji sadržaj djelatne tvari u pripremljenim tabletama na UV-1280 spektrofotometru (slika 27) spektrofotometrijskom metodom pri valnoj duljinu od 230,0 nm. Kako bi se odredila količina djelatne tvari u ispitivanim tabletama potrebno je napraviti baždarni pravac ovisnosti apsorpcije o koncentraciji djelatne tvari. Iz tog razloga priprema se temeljna standardna otopina (TSO) koncentracije 0,4 g/l djelatne tvari, dodatkom 20 mg djelatne tvari, u 50 ml metanola. Temeljna standardna otopina se potom filtrira kroz PTFE membranski filter s porama  $0,45 \mu\text{m}$ . Iz temeljne standardne otopine pripremaju se razrjeđenja, odnosno radne standardne otopine (RSO), s koncentracijama 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 i 50 mg/l. Prema tablici 6. određeni volumen temeljne standardne otopine dodaje se u tikvicu od 10 ml i nadopunjava metanolom do oznake. Svaka od 10 nasumično odabranih tableta uzorka MIL 50 PVP i 10 tableta uzorka

MIL 75 PVP izvagana je i usitnjena u tarioniku s tučkom te otopljene u metanolu, u tikvici od 50 ml, uz pomoć ultrazvučne kupelji. Nakon otapanja iz svake tikvice uzet je alikvot od 1 ml i razrijeđen s metanolom u tikvici od 10 ml kako bi se mjerenje provodilo u razrijeđenju u kojem je kalibracijska krivulja linearna, odnosno gdje je ovisnost apsorbancije ( $A$ ) o koncentraciji LRS HCl-a linearna. Uz svaku pripremljenu otopinu priprema se i slijepa proba koja se sastoji od svih komponenti tablete osim analita, u ovom slučaju LRS HCl-a. Pripremljene otopine tableta u metanolu pročišćene su kroz PTFE membranski filter s promjerom pora  $0,45 \mu\text{m}$  i stavljene u kivetu spektrofotometra te im je izmjerena apsorbancija na temelju koje se proračunom iz baždarnog pravca dobije realna koncentracija LRS HCl u tableti.

**Tablica 6.** Podatci za baždarni pravac

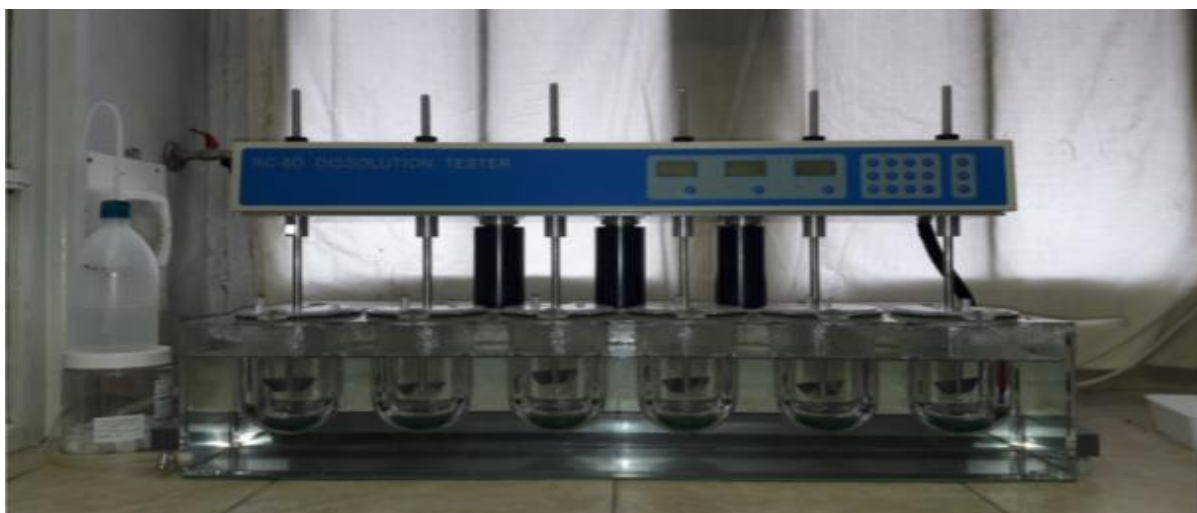
$c$ (RSO)/ $\text{mg l}^{-1}$	$V$ (TSO)/ $\mu\text{l}$
0	0
5	125
10	250
15	375
20	500
25	625
30	750
40	1000
50	1250



**Slika 27.** Fotografija spektrofotometra UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

#### 4.4.4. Oslobađanje djelatne tvari iz dozirnog oblika

Testovi otapanja tableta prate proceduru koju propisuje Američka agencija za lijekove i hranu (engl. *Food and Drug Administration, FDA*). Dakle, testovi otapanja provode se u laboratorijskom okruženju (*in vitro*), prema metodi USP Apparatus II Paddle, u McIlvaine puferu (900 mL, pH = 3,8) pri temperaturi  $37,0 \pm 0,5$  °C uz broj okretaja miješala s lopaticama od 50 min<sup>-1</sup> na uređaju prikazanom na slici 25. Svakih 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 min uzima se uzorak alikvota od 5 mL pomoću šprice. Alikvot se filtrira korištenjem membranskih filtera s promjerom pora 0,45 µm u malene kivete, a preostala količina alikvota se vraća u posudu. Prikupljenim uzorcima u svakom pojedinom vremenu testiranja, određena je apsorbancija i koncentracija otopljenog lurasidon-hidroklorida pomoću UV-Vis spektrofotometrije na uređaju prikazanom na slici 27. Programskim dodatkom *DDSolver* analizirani su profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta. Također, programskim dodatkom *DDSolver* anulirana je pogreška mjerenja koncentracije djelatne tvari, koja je nastala promjenom volumena otopine, u reaktoru uzimanjem uzoraka za analizu koncentracije u vremenu.



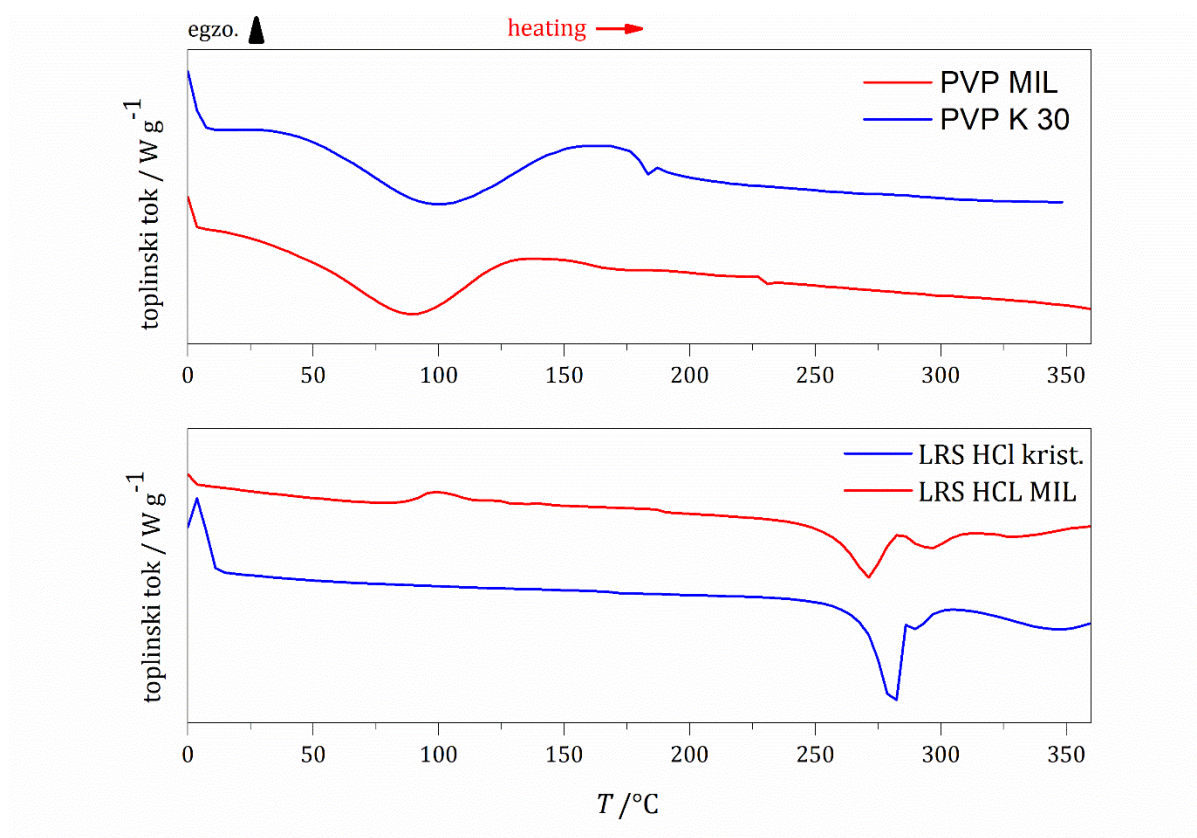
**Slika 28.** Fotografija uređaja za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)

## 5. REZULTATI I RASPRAVA

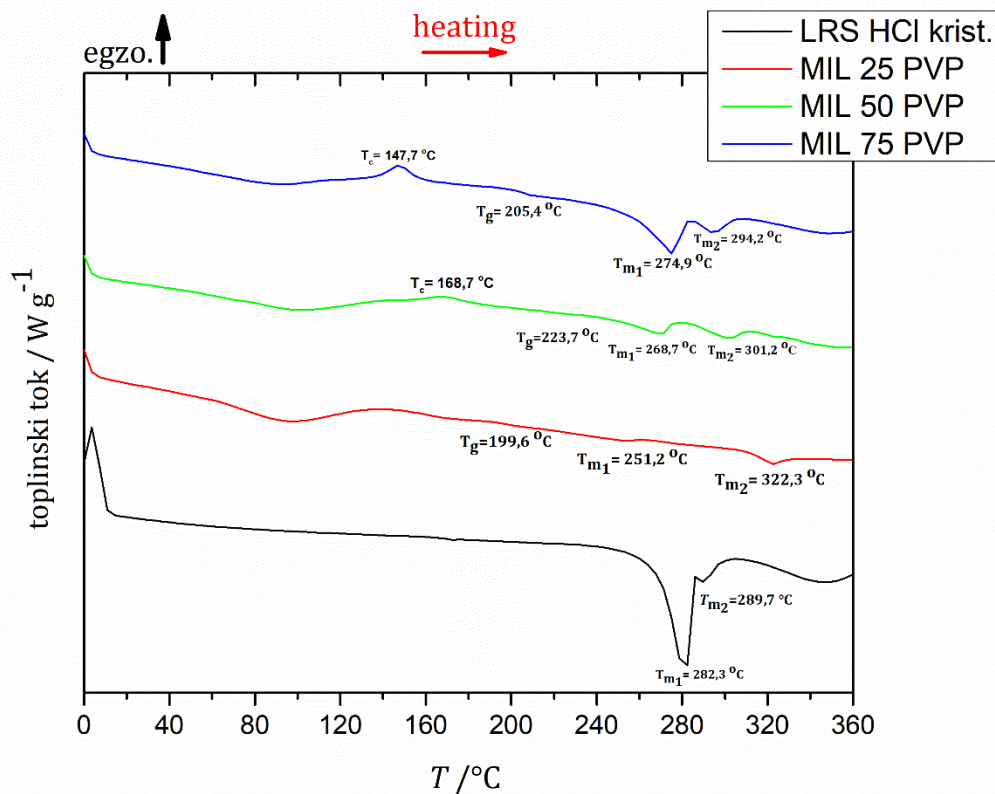
### 5.1. Rezultati ispitivanja svojstava čvrste disperzije

#### 5.1.1. Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza

Toplinska svojstva pripremljenih čvrstih disperzija, lurasidon-hidroklorida u polimeru poli(vnil-pirolidonu) te čistih komponenti ispitana su na diferencijalnom pretražnom kalorimetru. Na slikama 29. i 30. prikazani su rezultati analize kao DSC termogrami uzoraka čvrstih disperzije s omjerom djelatne tvari 3:1, 1:1 i 1:3 u odnosu na polimerni nosač PVP, kristalnog LRS HCl i mehanokemijski tretiranog LRS HCl, te čistog polimera PVP-a K30 i mehanokemijski tretiranog PVP K30 polimera.



**Slika 29.** DSC termogrami ishodnog lurasidon-hidroklorida i mehanokemijski tretiranog lurasidon-hidroklorida te ishodnog i mehanokemijski tretiranog poli(vinil-pirolidona)



**Slika 30.** DSC termogrami ishodnog lurasidon-hidroklorida i čvrstih disperzija s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača

Dva endotermna pika DSC termograma LRS HCl-a kod temperatura od približno 280 °C – 300 °C odgovaraju dvama kristalnim fazama različite uređenosti i stabilnosti. Ti karakteristični minimumi, fazni su prijelazi, taljenja, tih dviju kristalnih faza. Endotermni prijelaz na temperaturama višim od 300 °C ukazuje na termičku degradaciju LRS HCl-a, što je dokazano termogravimetrijskom analizom u prijašnjim istraživanjima. Na DSC termogramima amornog polimera poli(vinil-pirolidona) vidljivo je karakteristično temperaturno područje staklastog prijelaza sa staklištem pri 168,8 °C (Slika 29.). Dodatno, na krivulji zagrijavanja PVP-a (Slika 29) vidljiv je širok endotermni prijelaz u rasponu temperatura od približno 80 °C do 130 °C koji odgovara gubitku vlage uslijed zagrijavanja uzorka. Prisutnost vlage posljedica je izrazite higroskopnosti amornog poli(vinil-pirolidona). Na termogramima čvrstih disperzija LRS HCl-a i PVP-a vidljivo je sve veće razdvajanje karakterističnih pikova taljenja, porastom udjela PVP-a u čvrstoj disperziji, koji ukazuju na stvaranje novouređenih kristalnih struktura (Slika 30.). Isto tako razmicanje pikova taljenja može ukazati i na povećanu razliku u veličina kristala što kao posljedicu u konačnici može imati povećanu brzinu oslobađanja i porast topljivosti djelatne tvari u vodenom mediju. Na DSC krivuljama čvrstih disperzija, MIL 50 PVP i MIL 75

PVP, pojavljuje se i egzoterman pik na temperaturama 147,7 °C i 168,7 °C. Ti pikovi odgovaraju hladnoj kristalizaciji uzoraka što je dokazano usporedbom čistog, kristalnog LRS HCl-a i mehanokemijski tretiranog, čistog LRS HCl-a, te čistog i mehanokemijski tretiranog polimera PVP (Slika 29) što je potkrijepljeno i literaturnim podacima.<sup>29</sup> Isto tako amorfizacija se može primijetiti i u površini iznad pika *DSC* krivulja ishodnog i mehanokemijski tretiranog LRS HCl-a, gdje se može vidjeti da nakon mljevenja LRS HCl-a u planetarnom kugličnom mlinu dolazi do smanjenja površine iznad pikova karakterističnih faznih prijelaza taljenja, koje odgovaraju udjelu kristalne faze u uzorku. Hladna kristalizacija uzoraka prilikom *DSC* analize dokazuje amorfizaciju uzoraka prilikom mljevenja što je jedan od ključnih mehanizama za povećanje topljivosti djelatne tvari, mehanokemiskom aktivacijom u planetarnom kugličnom mlinu.<sup>29</sup> Čvrste disperzije, LRS HCl-a i PVP-a, pokazuju staklište pri temperaturi koja odgovara staklištu PVP-a, što ukazuje na posjedovanje svojstava amornog polimera i kristalnog LRS HCl-a. Temperature staklastog prijelaza čistog PVP-a kao i čvrstih disperzija LRS HCl-a s PVP-om odgovaraju literaturnim podacima.<sup>30</sup> Razmicanje pikova, faznog prijelaza, taljenja kod čvrstih disperzija s PVP-om kvantitativno je prikazano i u tablici 7.

**Tablica 7.** Temperature taljenja kristalnih faza

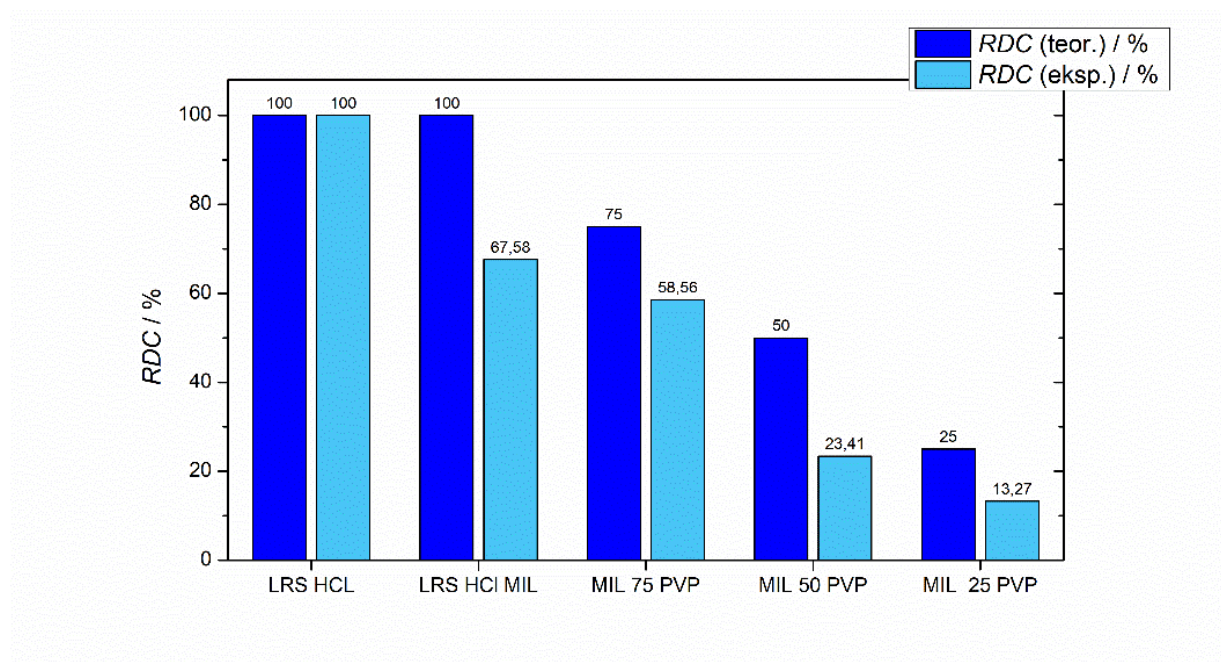
UZORAK	TALIŠTE	
	1. stupanj taljenja	2. stupanj taljenja
LRS HCl	282,3 °C	289,7 °C
MIL PVP 75	274,9 °C	294,2 °C
MIL PVP 50	268,7 °C	301,2 °C
MIL PVP 25	251,2 °C	322,3 °C

Analizom specifičnih entalpija dobivenih integracijom površine pikova faznih prijelaza taljenja, čvrstih disperzija određeni su relativni stupnjevi kristalnosti i dani su u tablici 8. Porastom udjela PVP-a detektiran je značajan pad specifične entalpije taljenja a time i *RDC*-a, što ukazuje na inhibicijsko djelovanje PVP-a na kristalizaciju LRS HCl-a u čvrstim disperzijama. Isto tako vidljiva je i posljedica amorfizacije mljevenjem u planetarnom kugličnom mlinu kod uzorka čistog LRS HCl-a nakon mljevenja. Pri čemu je *RDS* pao za više

od 30 % u odnosu na tretirani LRS HCl. Odnos teorijskih i eksperimentalno dobivenih relativnih stupnjeva kristalizacije prikazan je stupčastim dijagramom na slici 31.

**Tablica 8.** Specifične entalpije taljenja i relativni stupnjevi kristalnosti čistog lurasidon-hidroklorida i pripremljenih čvrstih disperzija

UZORAK	$h^f$ (taljenje) <sub>teor.</sub> /J g <sup>-1</sup>	RDC (teor.)/%	$h^f$ (taljenje) <sub>eksp.</sub> /J g <sup>-1</sup>	RDC (eksp.)/%
LRS HCL	-185,84	100,00	-185,84	100,00
LRS HCl MIL	-185,84	100,00	-125,59	67,58
MIL 75 PVP	-139,38	75,00	-108,82	58,56
MIL 50 PVP	-92,92	50,00	-43,50	23,41
MIL 25 PVP	-46,46	25,00	-24,67	13,27

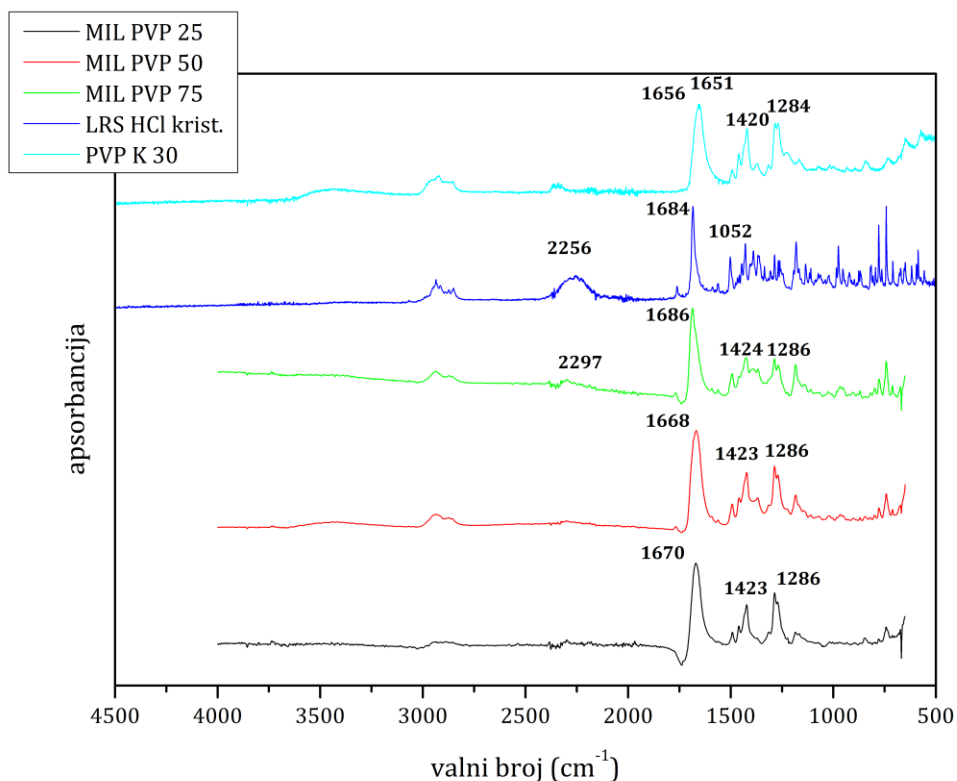


**Slika 31.** Stupčasti dijagram ovisnosti teoretskog stupnja kristalnosti u slučaju u kojem mehanokemijska priprava ne djeluje na promjenu stupnja kristalnosti sustava i eksperimentalno dobiven udio kristalnosti nakon mehanokemijske priprave odabranih sustava



### 5.1.2. Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR analiza

Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama korištena je kako bi se detektirale potencijalne interakcije između djelatne tvari i polimera. Pomak apsorpcijskih vrpca specifičnih za funkcionalne skupine ukazivao bi na postojanje interakcija. Na slici 32. prikazani su FTIR spektri čiste djelatne tvari i polimera, kao i pripremljenih čvrstih disperzija.

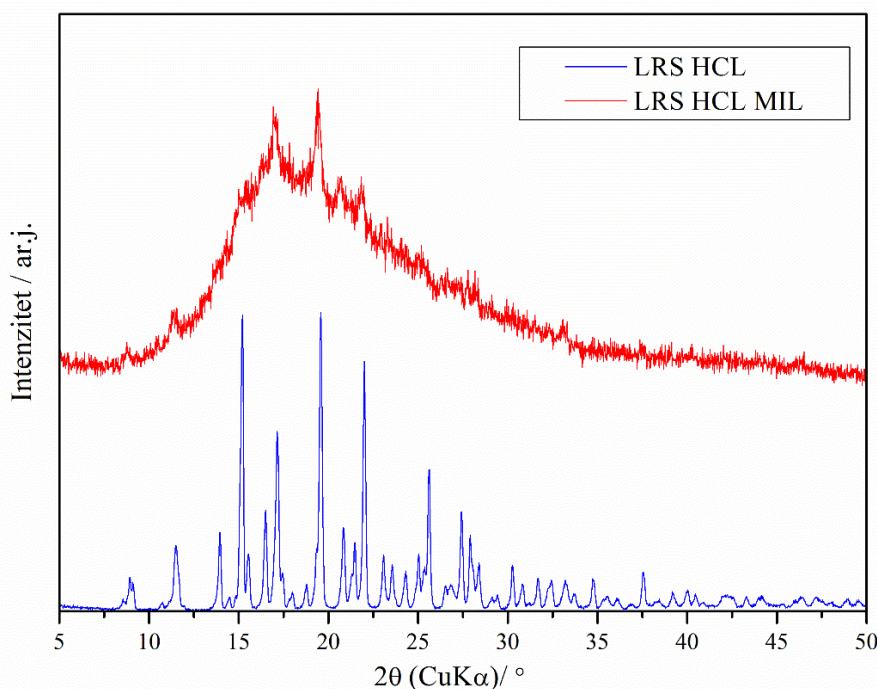


**Slika 32.** FTIR spektri ishodnog lurasidon-hidroklorida, poli(vinil-pirolidona) i čvrstih disperzija s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača

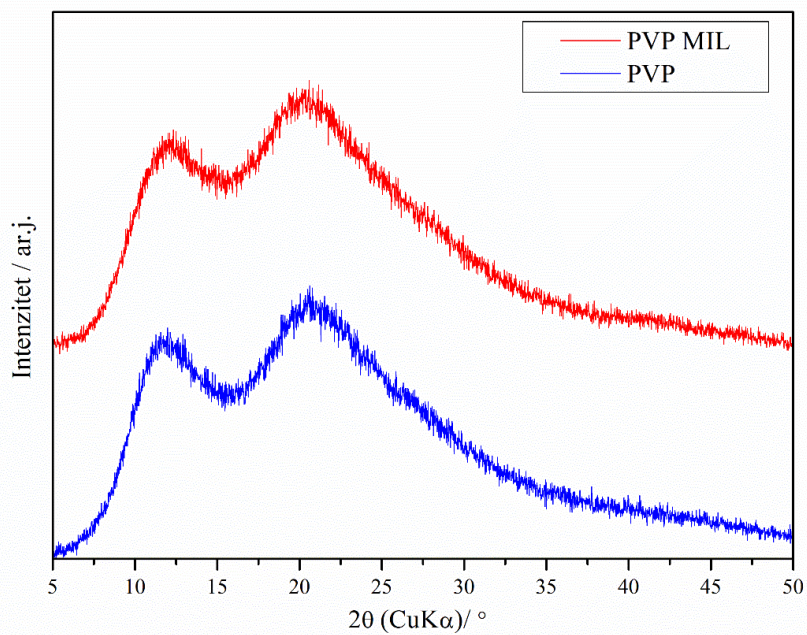
Na FTIR spektru ishodnog kristalnog LRS HCl uočavaju se karakteristične apsorpcijske vrpce na  $1684\text{ cm}^{-1}$  (C=O rastezanje) i  $2257\text{ cm}^{-1}$  (N<sup>+</sup>- H rastezanje) te na  $1502\text{ cm}^{-1}$  (C=C rastezanje u aromatskom prstenu). Budući da PVP u svojoj strukturi također sadrži karbonilnu skupinu, detektiran je apsorpcijski maksimum u području valnih brojeva  $1651\text{--}1656\text{ cm}^{-1}$ . Njegov potencijalni pomak kao i pomak maksimuma svojstvenog vibraciji rastezanja N<sup>+</sup>- H veze u molekuli LRS HCl ukazao bi na moguće interakcije (vodikove veze) djelatne tvari i polimera. Na spektrima čvrstih disperzija LRS HCl-a s PVP-om nisu detektirani navedeni pomaci te time interakcije nisu dokazane. U rasponu valnih brojeva od  $3000\text{ do }4000\text{ cm}^{-1}$  uočava se široka apsorpcijska vrpca karakteristična za -OH skupinu.

### 5.1.3. Podatci spektroskopske analize tvari – XRPD analiza

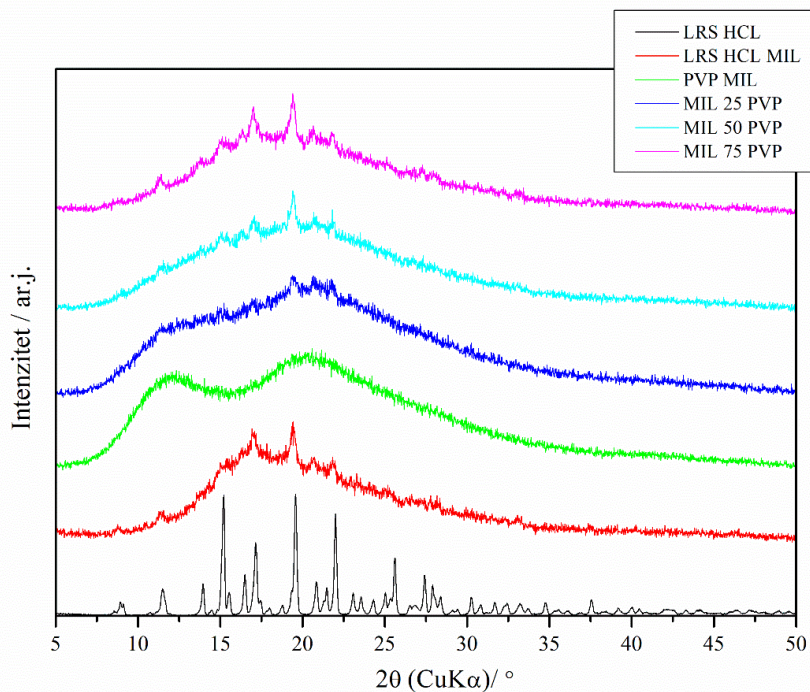
Na slikama 33. – 35. prikazani su rezultati *XRPD* analize uzoraka čvrstih disperzije s omjerom djelatne tvari 3:1, 1:1 i 1:3 u odnosu na polimerni nosač PVP, kristalnog LRS HCl i mehanokemijski tretiranog LRS HCl, te čistog polimera PVP-a K30 i mehanokemijski tretiranog PVP K30 polimera. Na difraktogramu čistog netretiranog LRS HCl uočavaju se oštri difrakcijski maksimumi pri vrijednostima kuta difrakcije ( $2\theta$ ) od  $15,20^\circ$ ,  $17,18^\circ$ ,  $19,58^\circ$  i  $22,00^\circ$  (Slika 33.) čime je potvrđena kristaliničnost njegove strukture, dok je difraktogramom čistog netretiranog PVP-a (slika 34) utvrđena njegova amorfna struktura.. Nakon mljevenja čistog LRS HCl-a u planetarnom kugličnom mlinu primjećuje se amorfizacija uzorka (slika 33) koja se manifestira stapanjem maksimuma u jedan veći signal s pikovima koji ukazuju na zaostalu kristalnu fazu. Isto tako u mehanokemijski pripremljenim čvrstim disperzijama pojavljuje se izraženiji signal koji ukazuje na amorfnu fazu s maksimumima koji su sve izraženiji što je veći udio LRS HCl-a u uzorku čvrste disperzije što ukazuje na povećanje udjela kristalnosti u uzorcima s većim udjelom djelatne tvari (slika 35) što je i očekivano s obzirom da je polimer PVP u potpunosti amorfan što se može vidjeti na njegovom difraktogramu (slika 34). Na difraktogramima čvrstih disperzija vidljiv je utjecaj komponenti LRS HCl-a i PVP-a što može ukazati na to da čvrste disperzije posjeduju i svojstva obje komponenti.



**Slika 33.** Difraktogram čistog lurasidon-hidroklorida prije (LRS HCl) i poslije mljevenja u planetarnom kugličnom mlinu (LRS HCl MIL)



**Slika 34.** Difraktogram čistog poli(vinil-pirolidona) prije (PVP) i poslije mljevenja u planetarnom kugličnom mlinu (PVP MIL)



**Slika 35.** Difraktogrami uzoraka disperzija te netretiranih i mehanokemijski tretiranih čistih LRS HCl-a i PVP-a

## 5.2. Rezultati karakterizacija tableta

### 5.2.1. Ujednačenost masa tableta

Ispitivanje ujednačenosti masa provedeno je na uzorku od deset nasumično odabranih tableta uzoraka, a rezultati su prikazani u tablici 9.

**Tablica 9.** Rezultati ispitivanja ujednačenosti masa

Tableta	<i>m</i> (LRS HCL MIL)/ mg	<i>m</i> (PVP MIL 50)/ mg	<i>m</i> (PVP MIL 75)/ mg
1.	214,8	221,7	221,4
2.	217,8	214,2	223,2
3.	209,8	223,1	224,9
4.	216,9	214,6	222,0
5.	211,7	206,0	227,2
6.	214,6	208,5	219,6
7.	223,1	214,6	224,0
8.	211,0	207,2	223,0
9.	213,7	213,2	230,5
10.	214,2	206,0	219,9
<i>m</i> <sub>sr.</sub> / mg	<b>214,8</b>	<b>212,9</b>	<b>223,6</b>
<i>s</i> / mg	<b>3,8</b>	<b>6,1</b>	<b>3,3</b>

Uzorak MIL 50 PVP ima najveću standardnu devijaciju odnosno najveće odstupanje masa tableta iako im je srednja vrijednost mase tablete najbliža ciljanoj. Jedan od mogućih razloga tome je količina uzorka koja je pripravljena za tabletiranje. Naime uzorka čvrste disperzije MIL 50 PVP bilo je najmanje nakon odrađenih analiza karakterizacije čvrstih disperzija prema čemu je i smjesa za tabletiranje bila najmanje mase, u odnosu na uzorke MIL 75 PVP i LRS HCL MIL. Kako doziranje pojne smjese ovisi o ukupnoj masi pojne smjese koja je dozirana silom gravitacije, i smanjena tecivost uzorka pojne smjese mogu dovesti do povećanja udjela tableta nezadovoljavajućih masa na početku i kraju serije tabletiranja. Masa smjesa za tabletiranje uzoraka MIL 75 PVP i LRS HCL MIL bila je dosta veća prema čemu je i udio tableta povećane mase na početku, i smanjene mase na kraju, serije tabletiranja bio manji te je standardna devijacija vrijednosti oko srednje vrijednosti mase iz tog razloga manja kod tih uzoraka.

### 5.2.2. Raspadljivost tableta

Raspadljivost tableta određena je na temelju šest nasumično odabranih tableta s čvrstim disperzijama MIL 50 PVP, MIL 75 PVP i čistim mehanokemijski tretiranim LRS HCl. U tablici 10. dana su vremena raspadanja ispitivanih uzoraka. Tablete s mehanokemijski tretiranim lurasidon-hidrokloridom, bez polimernog nosača, raspale su se unutar 3 minute odnosno 240 sekundi što znači da ih možemo nazvati raspadljivim tabletama za usta. Tablete s 50 %-tnim i 75% -tnim udjelom lurasidon-hidroklorida u odnosu na polimerni nosač PVP nisu se raspale unutar vremenskih granica za raspadljivost pa ih kao takve ne možemo nazvati raspadljivim tabletama za usta. Mogući uzrok ovakvog ishoda tomu je prevelika sila pritiska prilikom tabletiranja koja je komprimirala tablete s čvrstoćom većom od sile bubrenja sredstva za raspadanje. Dokaz tome je slojevito otapanje tableta uzoraka MIL 50 PVP i MIL 75 PVP, dok se tableta LRS HCl MIL vidljivo raspadala na manje dijelove.

**Tablica 10.** Rezultati ispitivanja raspadljivosti tableta

Uzorak	LRS HCL MIL	MIL 50 PVP	MIL 75 PVP
Tableta	<i>t</i> / s	<i>t</i> / s	<i>t</i> / s
1.	100	892	585
2.	119	990	595
3.	135	995	647
4.	144	1008	652
5.	162	1039	664
6.	166	1071	675
<i>t</i> <sub>sr.</sub> / s	138	999	636
s / s	25	61	37

### 5.2.3. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama

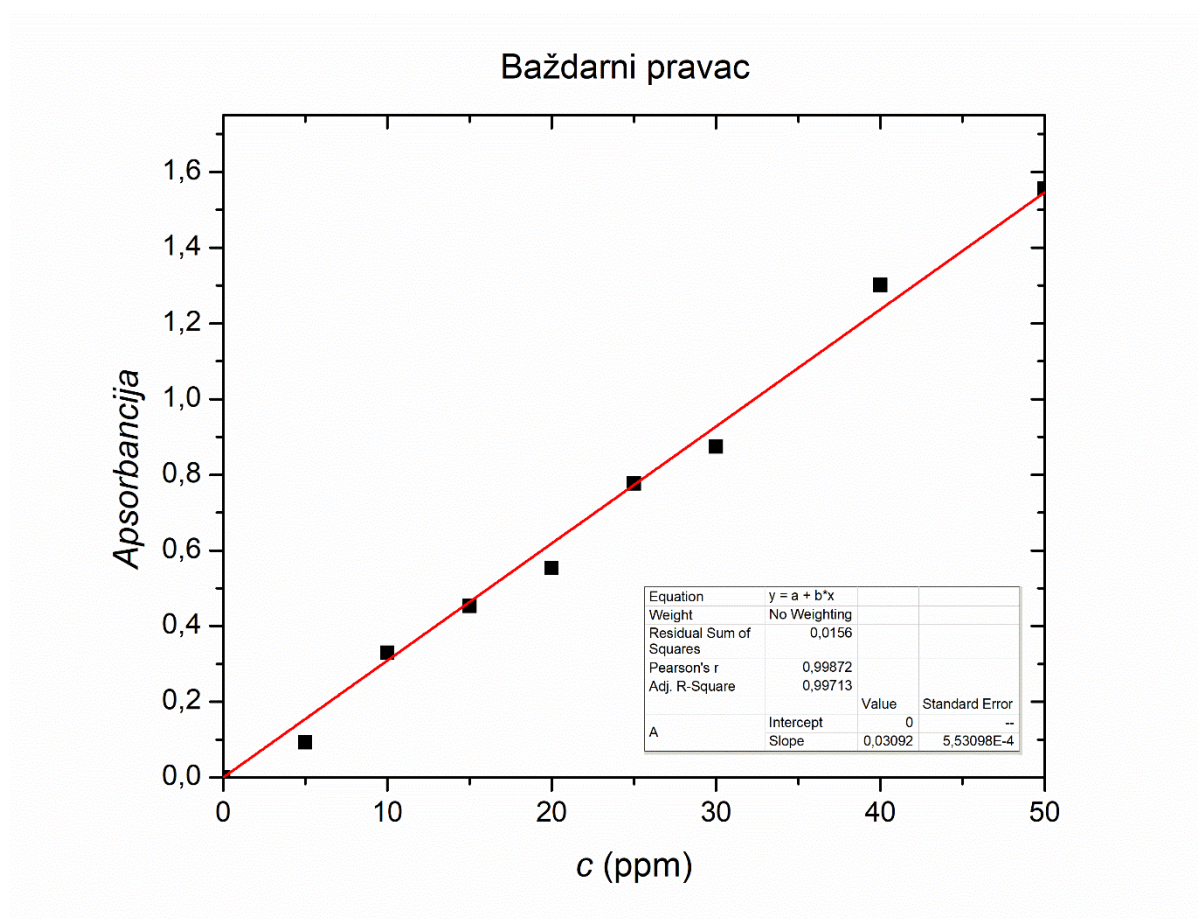
Sadržaj djelatne tvari određen je na temelju deset nasumično odabranih tableta. Ciljana masa djelatne tvari u tableti je 20 mg uz maksimalno dozvoljeno odstupanje  $\pm 15\%$  koje je određeno Europskom farmakopejom.<sup>31</sup> Iz tablica 13. – 15. vidimo da kod većine tableta uzoraka MIL 50 PVP i MIL 75 PVP masa LRS HCl odstupa od očekivane, neke i do 30 %. Loša homogeniziranost fizikalne mješavine čvrstih disperzija s granulatom pomoćnih tvari pripremljenih tableta i neujednačenost veličina čestica granulata i čvrstih disperzija mogu dovesti do segregacije čestica prilikom vibracija spremnika, za doziranje pojne smjese, tabletirke što je mogući razlog za dobivanje ovakvih rezultata. Pri tome su sitnije čestice, čvrstih disperzija, zaostale unutar sustava za doziranje pojne smjese i uzrokovale detektirano smanjenje udjela djelatne tvari u konačnim dozirnim oblicima. Kod tableta uzorka LRS HCl MIL samo jedna tableta ima masu LRS HCl izvan granica propisanih europskom farmakopejom. Kvalitativna slika odstupanja masa LRS HCl od očekivanih vrijednosti prikazana su na slikama 36. – 38.

**Tablica 11.** Rezultati UV/VIS spektrofotometrijske analize

Uzorak	Apsorbancija		
	LRS HCl MIL	MIL 50 PVP	MIL 75 PVP
SP	0,000	0,000	0,000
1	1,176	1,246	1,126
2	1,315	1,103	1,016
3	1,101	0,956	1,084
4	1,451	1,03	1,151
5	1,057	1,118	1,155
6	1,18	0,982	1,151
7	1,189	1,031	1,202
8	1,162	0,92	1,136
9	1,172	1,248	1,154
10	1,423	1,064	1,310

**Tablica 12.** Podatci za baždarni pravac

Baždarni dijagram	
c, ppm	A
0	0,000
5	0,093
10	0,330
15	0,453
20	0,554
25	0,777
30	0,874
40	1,301
50	1,556



**Slika 36.** Ovisnost aporbancije o koncentraciji lurasidon-hidroklorida u metanolu

**Tablica 13.** Masa tablete te masa i udio lurasidon-hidroklorida u uzorku tablete LRS HCl MIL

<i>m</i> (tablete) / mg	<i>m</i> (LRS HCl) / mg	<i>w</i> (LRS HCl) / %	<i>odstupanje</i> / %
216,6	19,03	8,79	12,15
216,2	21,28	9,84	1,58
209,0	17,82	8,52	14,76
211,6	23,48	11,10	10,96
213,9	17,10	8,00	20,04
207,9	19,09	9,18	8,16
220,9	19,24	8,71	12,90
214,6	18,80	8,76	12,38
223,0	18,96	8,50	14,96
214,8	23,03	10,72	7,20

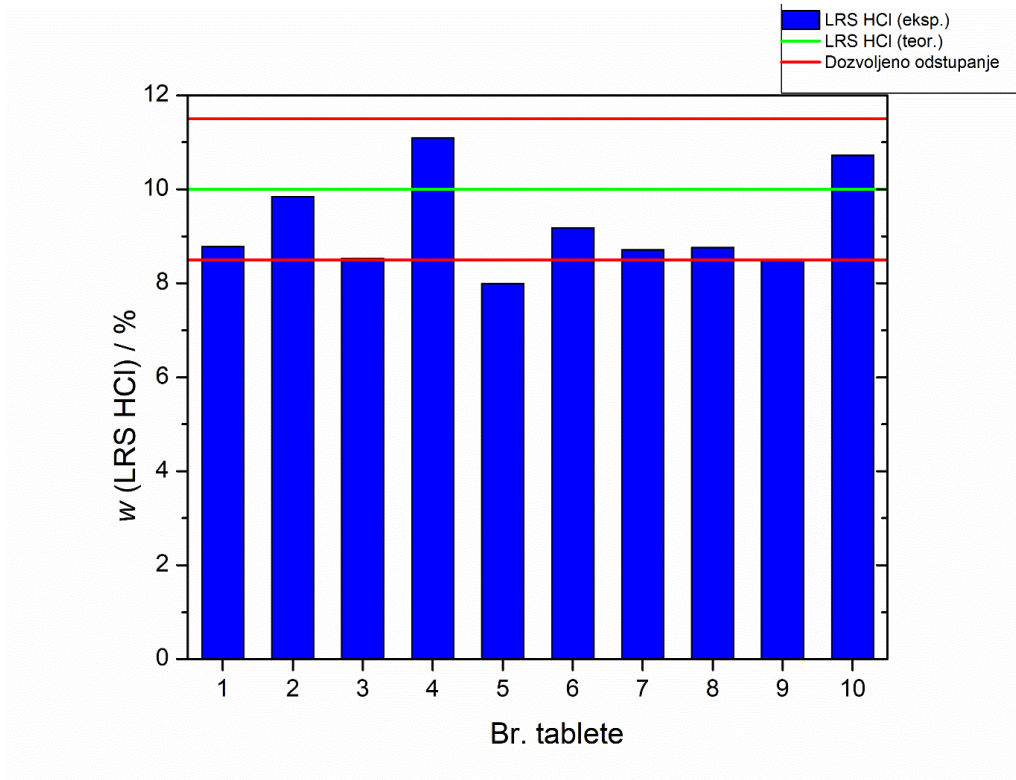
**Tablica 14.** Masa tablete te masa i udio lurasidon-hidroklorida u uzorku tablete MIL 50 PVP

<i>m</i> (tablete) / mg	<i>m</i> (LRS HCl) / mg	<i>w</i> (LRS HCl) / %	<i>odstupanje</i> / %
213,1	20,16	9,46	5,39
222,3	17,85	8,03	19,71
199,6	15,47	7,75	22,50
207,9	16,67	8,02	19,83
209,9	18,09	8,62	13,81
214	15,89	7,43	25,75
218,1	16,68	7,65	23,51
213,6	14,89	6,97	30,31
211,9	20,19	9,53	4,70
207,5	17,22	8,30	17,03

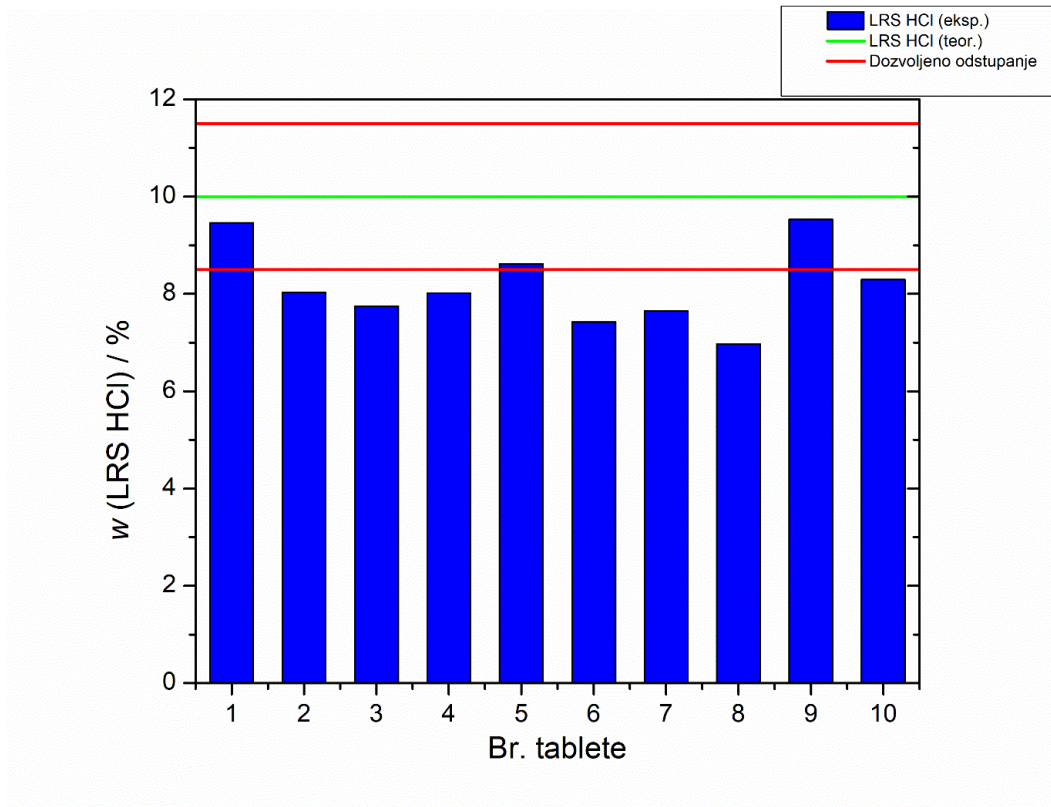
**Tablica 15.** Masa tablete te masa i udio lurasidon-hidroklorida u uzorku tablete MIL 75 PVP

<i>m</i> (tablete) / mg	<i>m</i> (LRS HCl) / mg	<i>w</i> (LRS HCl) / %	<i>odstupanje</i> / %
227,1	18,22	8,02	19,77
219,9	16,44	7,48	25,24
222,8	17,54	7,87	21,27
222,9	18,62	8,36	16,44
219,7	18,69	8,51	14,93
224,7	18,62	8,29	17,11
220,5	19,45	8,82	11,79
221,5	18,38	8,30	17,01
223,5	18,67	8,35	16,45
230,8	21,20	9,18	8,16

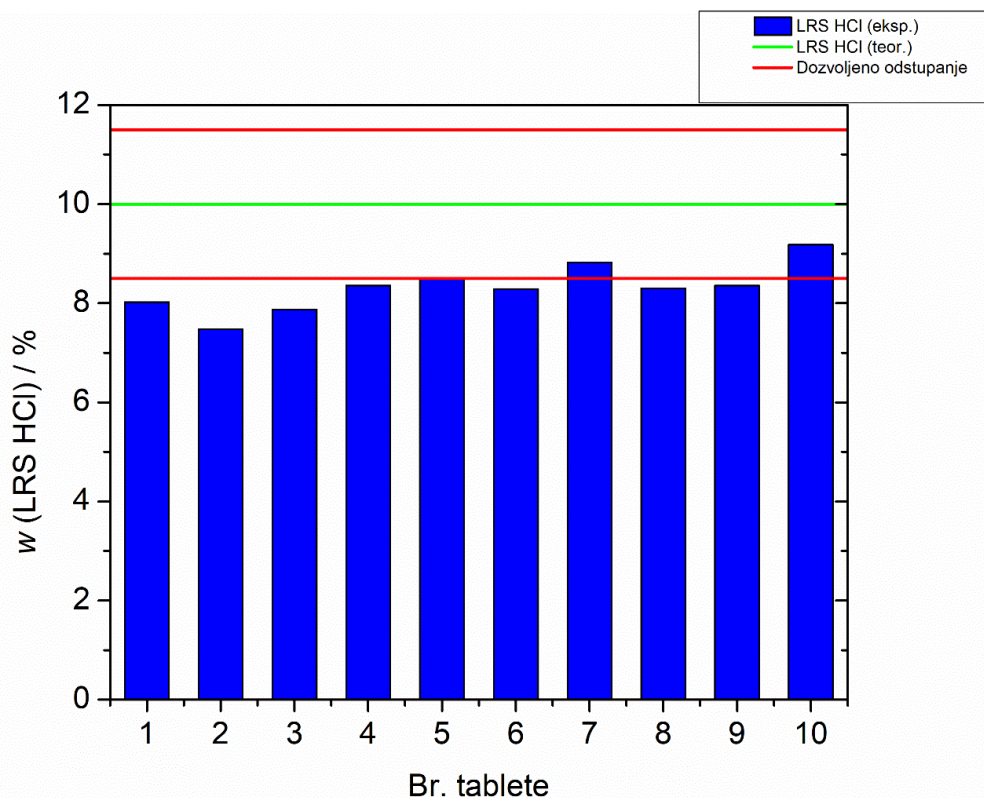




**Slika 37.** Stupčasti dijagram sadržaja lurasidon-hidroklorida u tabletama uzorka LRS HCl MIL



**Slika 38.** Stupčasti dijagram sadržaja lurasidon-hidroklorida u tabletama uzorka MIL 50 PVP



**Slika 39.** Stupčasti dijagram sadržaja lurasidon-hidroklorida u tabletama uzorka MIL 75 PVP

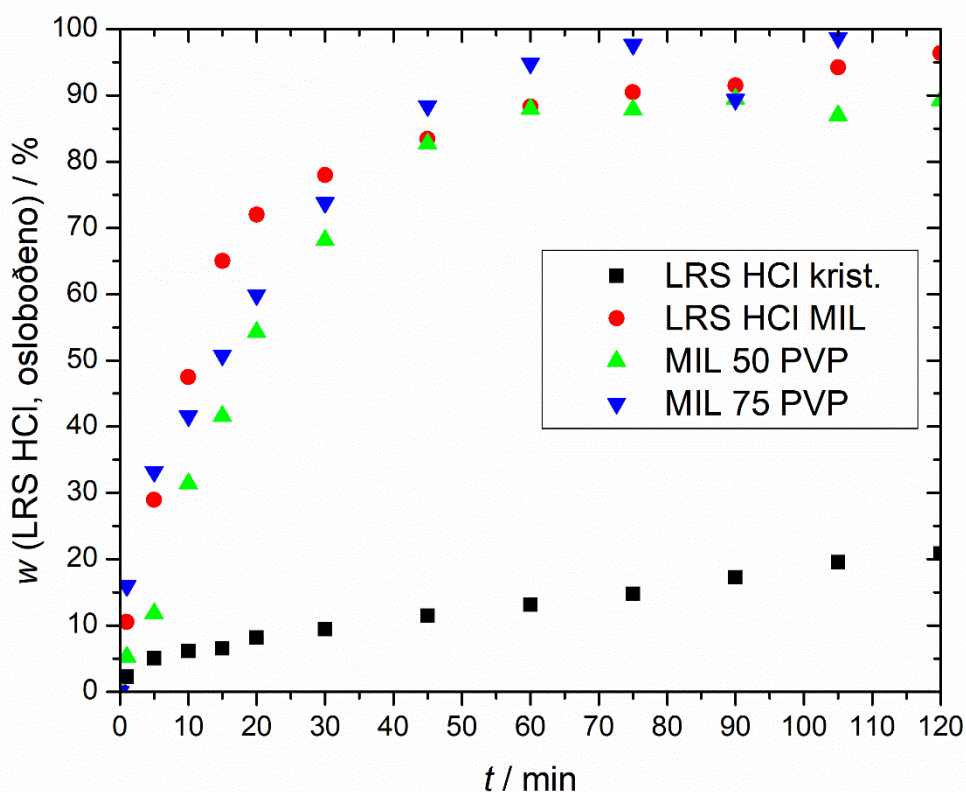
#### 5.2.4. Oslobađanje lurasidon-hidroklorida iz tableta

Profili oslobađanja djelatne tvari iz pripremljenih tableta prikazuju se na slici 40. Profil oslobađanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže čisti, netretirani lurasidon-hidroklorid, nije dobiven u okviru ovog istraživanja već je preuzet iz prijašnjih istraživanja topljivosti ove djelatne tvari i u ovom istraživanju služi samo kao usporedbeni profil oslobađanja.

Grafički prikaz (slika 40) potvrđuje hipotezu istraživanja. Naime, svi uzorci koji su mehanokemijski tretirani (uključujući i čisti LRS HCl bez prisustva polimera) pokazuju povećanu topljivost. Tablete koje sadrže čvrstu disperziju odnosno mehanokemijski pripravljenu čvrstu mješavinu pokazuju svojstva boljeg otapanja djelatne tvari, LRS HCl u odnosu na one mješavine koje sadrže samo čistu kristalnu i netretiranu djelatnu tvar, bez polimerne matrice (LRS HCl krist.). Kako je i očekivano, priprava čvrstih disperzija mehanokemijskom sintezom dovodi do povećanja topljivosti djelatne tvari te bržeg oslobađanja LRS HCl.

Profili oslobađanja djelatne tvari LRS HCl iz krajnjih dozirnih oblika pokazuju znatan utjecaj mehanokemijske aktivacije djelatne tvari na topljivost i brzinu oslobađanja LRS HCl u vodenom mediju. Tableta s čvrstom disperzijom s udjelom LRS HCl-a 3:1 pokazala je najbolji

profil oslobađanja. Već nakon 50 minuta od trenutka doziranja oslobodila je više od 90 % LRS HCl-a. Iznenađujuće dobar profil oslobađanja pokazala je tableta s mehanokemijski tretiranim LRS HCl-om, ona je pokazala najveći udio oslobođenog LRS HCl-a unutar 30 minuta od doziranja tablete. Nakon 30 minuta udio oslobođene djelatne tvari iz tablete s udjelom LRS HCl 3:1 prelazi udio oslobođene djelatne tvari iz tablete s čistim, mehanokemijski tretiranim LRS HCl. Razlog povećane brzine oslobađanja djelatne tvari iz tablete s čistim, mehanokemijski tretiranim LRS HCl-om u odnosu na tablete s mehanokemijski pripravljenim čvrstim disperzijama može biti sama raspadljivost tableta s čistim LRS HCl-om. Samim raspadom tableta povećava se specifična površina kontakta s vodenim medijem što povećava brzinu oslobađanja. Prema vremenima raspada u tablici 10. vidi se da se tablete s mehanokemijski pripravljenim čvrstim disperzijama raspadaju unutar 10, odnosno 17 minuta što je dovoljna odgoda za brže oslobađanje LRS HCl-a iz tableta s čistim mehanokemijski tretiranim LRS HCl.



**Slika 40.** Usporedni prikaz profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida za tablete koje sadrže disperzije MIL 50 PVP i MIL 75 PVP te čistu djelatnu tvar LRS HCl MIL. i LRS HCl krist.

## 6. ZAKLJUČCI

Principima zelene kemije mehanokemijski su pripravljene čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) u različitim masenim odnosima. Pripravljene disperzije karakteriziraju se metodama analize koje potencijalno mogu ukazati i objasniti pomak u topljivosti djelatne tvari.

Diferencijalna pretražna kalorimetrija ukazuje na promjenu u kristalnoj uređenosti sustava, isto tako i na razliku u veličini kristala koje povećavaju topljivost i brzinu oslobađanja djelatne tvari ugrađene u polimerni nosač. Dodatno, mehanokemijskom pripravom čvrstih disperzija postiže se dodatna amorfizacija uzorka, što je jedan od ključnih mehanizama za povećanje topljivosti djelatne tvari. Dokaz tome je pojava egzotermnih pikova hladne kristalizacije na, mehanokemijski pripremljenim, uzorcima čvrstih disperzija te na uzorku čistog lurasidon-hidroklorida nakon mehanokemijskog tretmana.

Infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama ne dokazuje se prisutnost interakcija između djelatne tvari i polimerne matrice. Dodatna amorfizacija uzoraka, mehanokemijskim tretmanom, dokazana je i rendgenskom difrakcijskom analizom uzoraka. Svi uzorci čvrstih disperzija kao i čisti uzorak lurasidon-hidroklorida većinom su amorfni, nakon mehanokemijskog tretmana u planetarnom kugličnom mlinu.

Dobivene su tablete primjetne neujednačenosti masa i sadržaja djelatne tvari. Tablete s čistim mehanokemijski tretiranim lurasidon-hidrokloridom po testu raspadljivosti udovoljavaju smjernicama *Ph. Eur.* te se mogu klasificirati kao raspadljive tablete za usta. Ostali dozirni oblici nisu zadovoljili potrebne kriterije za raspadljivost.

Ostvaren je značajan porast topljivosti i brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida u tabletama koje sadrže čvrstu disperziju (MIL) u odnosu na tablete kod kojih je prisutna kristalna i netretirana djelatna tvar. Svi mehanokemijski pripremljeni sustavi pokazuju poboljšanu topljivost i oslobađanje djelatne tvari u odnosu na tablete koje sadrže kristalni i netretirani lurasidon-hidroklorid.

## 7. LITERATURA

1. Ketan T.Savjani, Anuradha K. Gajjar, and Jignasa K. Savjani, Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques, Review Article, International Scholarly Research Network, ISRN Pharmaceutics, Volume 2012, Article ID 195727, 10 str.
2. Zakon o lijekovima. (NN 76/2013, 90/2014, 100/2018)
3. IUPAC Gold Book, Mrežna stranica:  
<https://goldbook.iupac.org/terms/view/S05740> (pristup 5. lipnja 2022.)
4. Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd edition, 2006, 775-777
5. I Colombo, G Grassi, M. Grassi, Drug Mechanochemical Activation, Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 98, NO. 11, November 2009.
6. I. Ivančić. 2016., Priprava i profil oslobađanja timolola uklopljenog u micelle neionskih površinski aktivnih tvari, Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu
7. S. Gurunath, S. P. Kumar, N. K. Basavaraj, P. A. Patil, Amorphous Solid Dispersion Method For Improving Oral Bioavailability of Poorly Water-soluble Drugs, J. Pharm. Res. 6 (2013) 477-479
8. Vasconcelos, T., Sarmiento, B. and Costa, P., 2007. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. Drug Discovery Today, 12(23-24), pp.1068-1075.
9. Y. Huang, W.G. Dai, Fundamental Aspects of Solid Dispersion Technology For Poorly Soluble Drugs, Acta Pharm. 4(1) (2014) 18-21
10. Konno, H. and Taylor, L.S. (2006) Influence of different polymers on the crystallization tendency of molecularly dispersed amorphous felodipine. J. Pharm. Sci. 95, 2692–2705
11. James, S., Adams, C., Bolm, C., Braga, D., Collier, P., Friščić, T., Grepioni, F., Harris, K., Hyett, G., Jones, W., Krebs, A., Mack, J., Maini, L., Orpen, A., Parkin, I., Shearouse, W., Steed, J. and Waddell, D., 2012. Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. Chem. Soc. Rev., 41(1), pp.413-447.
12. Friščić, T., 2012. Supramolecular concepts and new techniques in mechanochemistry: cocrystals, cages, rotaxanes, open metal–organic frameworks. Chemical Society Reviews, 41(9), p.3493.
13. Xiong, X., Zhang, M., Hou, Q., Tang, P., Suo, Z., Zhu, Y. and Li, H., 2019. Solid dispersions of telaprevir with improved solubility prepared by co-milling: formulation, physicochemical characterization, and cytotoxicity evaluation. Materials Science and Engineering: C, 105, p.110012.
14. Rathore A., Rathore A., Dahima R., Solid dispersions using Mechanochemical Activation: An Approach to Enhance Solubility of Poorly Water Soluble Drugs, International Journal of Latest Technology in Engineering, Management & Applied Science
15. Mrežna stranica:  
<https://glossary.periodni.com/glossary.php?en=ball+mill> (pristup 20. veljače 2022.)

16. Mrežna stranica:  
<https://go.drugbank.com/drugs/DB08815> (pristup 20. veljače 2022.)
17. Findlay LJ, El-Mallakh RS, Management of bipolar I depression: clinical utility of lurasidone, Therapeutic and CLinical Risk Management 2015; 11:75-81
18. Mrežna stranica:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurasidone> (pristup 20. veljače 2022.)
19. Praveen Hiremath, Kalyan Nuguru, Vivek Agrahari, Material Attributes and Their Impact on Wet granulation Process Performance, Chapter 8, Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation, Elsevier, 2019, 263-315
20. Christine F. Burmeister, Arno Kwade, Process engineering with planetary ball mills, Review Article, Chem Soc Rev, The Royal Society of Chemistry, 2013
21. Mrežna stranica:  
<https://www.directindustry.com/prod/fritsch-gmbh-milling-sizing/product-15376-418411.html> (pristup 20. veljače 2022.)
22. Monika Šuman, Toplinske analize polimernih materijala, Završni rad, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet Kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, rujan 2015.
23. Tonka Kovačić, Struktura i svojstva polimera, Sveučilišni udžbenik, Sveučilište u Splitu, Kemijsko tehnološki fakultet u Splitu, 2010.
24. Differential Scanning Calorimetry (DSC), A Beginner`s Guide, PerkinElmer Inc.
25. Leroy G. Wade Jr, Infrared Spectroscopy and Mass Spectrometry, Organic chemistry, eight edition, 513-562
26. Lj. Karanović, Primjenjena kristalografija. Univerzitet u Beogradu, Beograd, 1996.
27. V. Pavkov, V. Maksimovic, g. Bakic, B. Matovic, Rendgenska difraktometrija praha – XRPD, Conference Paper, January 2019, DOI:10.15308/Sinteza-2019-341-348
28. Ph.Eur. 2.9.1. Metoda A
29. Benjamin Schammé, Xavier Monnier, Nicolas Couvrat, Laurent Delbreilh, Valérie Dupray, Eric Dargent, and Gérard Coquerel, Insights on the Physical State Reached by an Active Pharmaceutical Ingredient upon High-Energy Milling, The Journal of Physical Chemistry, 21 Apr 2017
30. Turner, D. and Schwartz, A., 1985. The glass transition temperature of poly(N-vinyl pyrrolidone) by differential scanning calorimetry. Polymer, 26(5), pp.757-762.
31. European Pharmacopoeia, 5th ed., Council of Europe, 2006

## 8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli u radu:

$h^f$	– specifična toplina taljenja ( $J g^{-1}$ )
$h^v$	– specifična toplina isparavanja ( $J g^{-1}$ )
$m$	– masa (g)
$RDC$	– relativni stupanj kristalnosti (%)
$T_g$	– staklište ( $^{\circ}C$ )
$T_m$	– talište ( $^{\circ}C$ )
$T_v$	– vrelište ( $^{\circ}C$ )
$\lambda$	– valna duljina (m)
$\bar{\nu}$	– valni broj ( $cm^{-1}$ )
$\nu$	– frekvencija (Hz)

Akronimi u radu:

API	– <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar
ATK	– anatomske terapijske kemijske klasifikacije djelatnih tvari
BCS	– <i>Biopharmaceutical Classification System</i> , Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari
DSC	– <i>Differential Scanning Calorimetry</i> , diferencijalna pretražna kalorimetrija
FBMG	– <i>Fluidised Bed Melt Granulation</i> , granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju
FTIR	– <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> , infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama
IR	– <i>Infrared</i> , infracrveno
LRS	– Lurasidon-hidroklorid
HCl	
MIL	– <i>Milling</i> , mljevenje
PVP	– poli(vinil-pirolidon)
RDC	– <i>Relative Drug Crystallinity</i> , relativni stupanj kristalnosti
RSO	– radna standardna otopina
TSO	– temeljna standardna otopina