

# HPLC metoda za ispitivanje sadržaja lurasidon-hidroklorida u minitabledama

---

**Priselec, Paula**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*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:149:273120>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-17**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Paula Priselec**

# **ZAVRŠNI RAD**

**Zagreb, rujan 2021.**

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

**Paula Prišlec**

**HPLC METODA ZA ISPITIVANJE SADRŽAJA  
LURASIDON-HIDROKLORIDA U MINITABLETAMA**

**ZAVRŠNI RAD**

Voditelj rada:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Doc. dr. sc. Marin Kovačić

Prof. dr. sc. Danijela Ašperger

Zagreb, rujan 2021.

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

*Kromatografska analiza uzoraka provedena je u  
Zavodu za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju  
na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

## **SAŽETAK**

### **HPLC METODA ZA ISPITIVANJE SADRŽAJA LURASIDON-HIDROKLORIDA U MINITABLETAMA**

Istraživanje se provodi na raspadljivim minitabledama lurasidon-hidroklorida dobivenim različitim postupcima pripreme u prethodnom istraživanju. U pripravi minitableda promjera 3 mm korišteni su liofilizati i granulirane mješavine s ugrađenom djelatnom tvari. Korišteni su manitol, natrijeva kroskarmeloza te mikrokristalna celuloza kao pomoćne tvari.

U određivanju sadržaja djelatne tvari u minitabledama korištene su usporedno dvije metode, kapljevinska kromatografija visoke djelotvornosti i UV/Vis-spektrofotometrija. Istraživanje podrazumijeva pronalaženje pogodnih uvjeta provedbe procesa kromatografije koji će rezultirati uspješnom kvantitativnom analizom lurasidon-hidroklorida u ovom novom ponešto drugačijem dozirnom obliku. Uspoređuju se rezultati sadržaja djelatne tvari dobiveni različitim metodama.

Ključne riječi:

lurasidon-hidroklorid, liofilizacija, granuliranje, minitableda, sadržaj djelatne tvari, UV/Vis-spektrofotometrija, kapljevinska kromatografija visoke djelotvornosti

## **ABSTRACT**

### **HPLC METHOD FOR THE STUDY OF LURASIDONE HYDROCHLORIDE CONTENT IN MINI-TABLETS**

Study is carried on disintegrating mini-tablets of lurasidone hydrochloride obtained by different preparation procedures in previous research. Lyophilisates and granulated mixtures with incorporated drug were used in the preparation of mini-tablets with 3 mm in diameter. Mannitol, sodium croscarmellose and microcrystalline cellulose were used as excipients.

Two methods, high performance liquid chromatography and UV/Vis-spectrophotometry, were used at the same time to detect the drug content in mini-tablets. Research connotes finding the proper conditions for running chromatography process that will result in successful quantitative analysis of lurasidone hydrochloride in this new somewhat different dosage form. Results of drug content are compared for different methods used.

Keywords:

lurasidone hydrochloride, lyophilization, granulation, mini-tablet, drug content, UV/Vis-spectrophotometry, high performance liquid chromatography

## ZAHVALA

*Veliko hvala mentoru izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na svom prenesenom znanju i velikoj pomoći tokom izrade ovog rada.*

*Također, hvala doc. dr. sc. Marinu Kovačiću na pomoći tokom provedbe eksperimentalnog dijela ovog rada.*

*Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima, Lovri, Josipu i prijateljima na velikoj podršci i potpori tokom dosadašnjeg studiranja.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	2
3. OPĆI DIO .....	3
3.1. Lijek – opći pojmovi .....	3
3.2. Podjela lijeka prema dozirnim oblicima .....	3
3.3. Podjela pomoćnih tvari .....	5
3.4. Čvrsti oralni dozirni oblici lijeka .....	6
3.4.1. Višejedinični dozirni oblici .....	6
3.4.2. Minitablete .....	7
3.4.3. Raspadljive tablete i raspadljive minitablete: novi dozirni oblici za ciljane skupine bolesnika .....	9
3.5. Kromatografija .....	13
3.6. Kapljevinska kromatografija visoke djelotvornosti .....	15
4. METODIKA .....	18
4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak tvari .....	18
4.2. Makromolekularna tvar - polimer .....	19
4.3. Pomoćne tvari - ekscipijenti .....	20
4.4. Provedba ispitivanja .....	21
4.4.1. Priprava raspadljivih minitableta za usta .....	21
4.4.2. Određivanje sadržaja lurasidon – hidroklorida u raspadljivim minitabletama ....	23
4.4.2.1. UV/Vis – spektrofotometrija .....	23
4.4.2.2. Kapljevinska kromatografija visoke djelotvornosti .....	25
5. REZULTATI I RASPRAVA .....	27
5.1. Sadržaj lurasidon – hidroklorida u raspadljivim minitabletama .....	27
5.1.1. Podatci spektroskopske analize tvari – UV/Vis - spektrofotometrija .....	27
5.1.2. Podatci kromatografske analize tvari – kapljevinska kromatografija visoke djelotvornosti .....	29
5.1.3. Usporedni rezultati – komparativna istraživanja sadržaja .....	46
6. ZAKLJUČAK .....	50
7. LITERATURA .....	51
8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA .....	53



## 1. UVOD

Lurasidon-hidroklorid je djelatna tvar izrazito male topljivosti u vodenom mediju što otežava njegovu primjenu u liječenju psihičkih poremećaja. S ciljem povećanja njegove topljivosti i ukupnog farmakoterapijskog učinka lijeka te bolje prilagodljivosti pacijentima pripravljene su prethodnim istraživanjem minitablete promjera 3 mm s čvrstim disperzijama liofilizata i granuliranim mješavinama. Potpuna karakterizacija minitableta nužno podrazumijeva i precizno određivanje sadržaja djelatne tvari u dozirnom obliku pogodnom analitičkom tehnikom. U ovom istraživanju, nastoji se po prvi puta koristiti kapljevinska kromatografija visoke djelotvornosti u određivanju koncentracije lurasidon-hidroklorida u ovakvom dozirnom obliku za dostavu lijeka, raspadljivim minitabletama.

Kapljevinska kromatografija visoke djelotvornosti je kromatografska metoda i uspješno se koristi u karakterizaciji i kontroli kvalitete farmaceutskih pripravaka. Nalazi se u literaturi da je ova tehnika karakterizacije korištena u ispitivanju sadržaja lurasidon-hidroklorida u farmaceutskim pripravcima. No, za sada ova analitička metoda nije korištena za ispitivanje sadržaja lurasidon-hidroklorida na uzorku minitableta. To dodatno daje na važnosti i atraktivnosti istraživanja.

Budući da se radi o novom sustavu, minitabletama kao formulaciji relativno nove djelatne komponente i pomoćnih tvari te medija za otapanje ovo istraživanje uključivat će nužno razvoj HPLC metode za ovaj specifičan slučaj karakterizacije. Razvoj HPLC metode podrazumijeva pomno i temeljito pronalaženje onih makroskopskih svojstava (izbor punila kolone, sastav i koncentracija mobilne faze, i dr.) koji će rezultirati da se različiti spojevi kreću različitim brzinama kroz kolonu, imaju dovoljno različita retencijska vremena i na taj način razdvajaju te koji će u konačnici omogućiti uspješnu detekciju sadržaja ove specifične djelatne tvari.

U određivanju sadržaja djelatne tvari u minitabletama koristi se usporedno i UV/Vis-spektrofotometrija, ranije već korištena u karakterizaciji ovakvih farmaceutskih pripravaka. Uspoređuju se rezultati sadržaja djelatne tvari dobiveni različitim metodama.

Očekuje se pronaći one uvjete provedbe procesa kromatografije koji će rezultirati uspješnom kvantitativnom analizom lurasidon-hidroklorida u ovom novom ponešto drugačijem dozirnom obliku.

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

### **HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

HPLC metodom moguće je uspješno odrediti sadržaj lurasidon-hidroklorida u minitabledama.

### **CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Razviti HPLC metodu za ovaj specifičan slučaj karakterizacije.

HPLC i UV/Vis-spektrofotometrijom ispitati sadržaj lurasidon-hidroklorida u raspadljivim minitabledama.

### 3. OPĆI DIO

#### 3.1. Lijek – opći pojmovi

Lijek (*eng. Drug Product*) je svaka tvar ili kombinacija tvari, odnosno konačan dozirni oblik sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi. Te tvari mogu biti ljudskog, životinjskog, biljnog i kemijskog podrijetla. Lijek se sastoji od djelatne tvari i pomoćnih tvari. Djelatna tvar (*eng. Active Pharmaceutical Ingridient, API*) je djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze. Ona je nositelj djelovanja gotovog lijeka. Pomoćna tvar (*eng. Excipient*) je sastojak lijeka koji nije djelatna tvar, ali pospješuje djelovanje lijeka. Pomoćne tvari pridonose boljim svojstvima lijeka na način da poboljšavaju njegovu biološku raspoloživost i stabilnost. Pri izradi lijeka one mu daju boju, okus i tvrdoću pod uvjetom da su terapijski inaktivne, netoksične i kompatibilne s djelatnom tvari.<sup>1</sup>

#### 3.2. Podjela lijeka prema dozirnim oblicima

Ovisno o načinu primjene lijeka, odnosno putu dostave ili aplikacije lijeka u organizam razlikujemo šest dozirnih oblika.

- oralni dozirni oblici
- parenteralni dozirni oblici
- oftamološki dozirni oblici
- nazalni dozirni oblici
- transdermalni dozirni oblici
- dozirni oblici za inhalaciju

Oralni dozirni oblici su čvrsti dozirni oblici čija primjena započinje u usnoj šupljini te dalje prolazi kroz gastrointestinalni trakt ljudskog organizma. Primjeri ove vrste lijekova su razne tablete, kapsule, pastile i granule.

Parenteralni dozirni oblici podrazumijevaju metode primijene lijeka koje mimoilaze probavni trakt na način da se unose direktno u tkiva u prikladnim ljekovitim oblicima kao što su ampule i infuzijske otopine. Unositi se mogu injektiranjem (ubrizgavanjem) u venu, odnosno intravenski. Zatim, u mišić (intramuskularno) ili pod kožu (subkutano). Ova vrsta dozirnih oblika lijekova primjenjuje se kada se želi postići brzi učinak lijeka. Upravo to je

prednost ovog dozirnog oblika – brzo i potpuno djelovanje. Primjer ovakvog lijeka je inzulin.

2

Oftalmološki dozirni oblici koriste se kod liječenja očnih poremećaja i bolesti. Njihov put dostave je kroz oči kapanjem ili mazanjem, ovisno radi li se o kapima ili mastima. Koriste se pri liječenju upala oka, ublažavanja simptoma alergija i drugo.

Nazalni dozirni oblici dostavljaju se u organizam udisanjem različitih kapi i sprejeva kroz nosnu šupljinu. Koriste se za ublažavanje tegoba kao što je začepljenje nosne šupljine.

Transdermalni dozirni oblici u organizam se unose preko kože, a u ovu grupu spadaju razne kreme, masti, gelovi i ulja. Oni djeluju lokalno, odnosno samo na područje na koje su naneseni. Primjer su gelovi za ublažavanje reume i bolova.

Dozirni oblici za inhalaciju u organizam se u unose pomoću inhalatora, a koriste se za liječenje različitih plućnih oboljenja. Primjer je pumpica za astmu gdje pritiskom na gumb pumpice dolazi do otpuštanja lijeka u usnu šupljinu.



**Slika 3.1.** Dozirni oblici lijekova

### 3.3. Podjela pomoćnih tvari

Pomoćna tvar (*eng. Excipient*) je sastojak lijeka koji nije djelatna tvar niti materijal spremnika.<sup>1</sup> One u lijekovima imaju veći udio u usporedbi s djelatnom tvari. Općenito, nemaju nikakvu medicinsku funkciju. Pomoćne tvari doprinose lakšem tabletiranju i u konačnici olakšavaju fiziološku apsorpciju lijeka. Također, poboljšavaju mazivost, tecivost, raspadljivost, okus te mogu imati neki oblik antimikrobne funkcije. Odabir odgovarajuće pomoćne tvari predstavlja važan korak u procesu proizvodnje lijeka jer se na taj način mogu smanjiti troškovi proizvodnje. Također, poboljšavaju kod pacijenta samo iskustvo uzimanja lijekova jer im zamaskiraju neugodan okus. Odgovarajuće pomoćne tvari imat će idealna farmakokinetička svojstva za odabranu farmaceutsku primjenu.<sup>3</sup>

**Tablica 3.1.** Pregled pomoćnih tvari i njihova uloga u formulacijama lijeka za oralnu primjenu

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

### 3.4. Čvrsti oralni dozirni oblici lijeka

Oralni dozirni oblici koriste se za enteralnu primjenu lijeka. Neke od prednosti čvrstih oralnih dozirnih oblika su: točnost doziranja lijeka, konvencionalni načini pripreme i razvoja tableta i kapsula uz već postojeća postrojenja za proizvodnju te kratko vrijeme proizvodnje s visokim prinosima.

Dijele se na monojedinične dozirne oblike (*eng. Single unit dosage forms/SUFDs*), u koje se ubrajaju kapsule i tablete, i na višejedinične dozirne oblike (*eng. Multiple unit dosage forms/MUFDs*) u koje se ubrajaju granule, pelete i minitablete.

#### 3.4.1. Višejedinični dozirni oblici

Višejedinični dozirni oblici imaju široku primjenu u farmaceutskoj industriji. Za razliku od monojediničnih, sastoje od puno malih diskretnih jedinica za dostavu lijeka. Veličine takvih dozirnih oblika variraju u širokom rasponu. Veličine najmanjih oblika kreću od 150  $\mu\text{m}$ , dok najveće mogu biti 2-3 mm.<sup>4</sup> Mogu sadržavati jednu djelatnu tvar ili kombinaciju djelatnih tvari koje se mogu otapati, odnosno raspadati u ustima ili u raznim formulacijama s kontroliranim otpuštanjem djelatne tvari. Općenito, ovakvi dozirni oblici imaju jedinstvene prednosti, a to su: prilagodljivost izboru završnog oblika dozirnog oblika (kapsule, vrećice, komprimiranje u tablete), prilagodljivost u modifikaciji otpuštanja lijeka s različitim premazima za različite profile otpuštanja djelatne tvari, lakša proporcionalnost doze. Nakon što se unesu u organizam, višejedinični dozirni oblici oslobađaju se u želudac, odlaze u tanko crijevo i u ostatak gastrointestinalnog trakta što rezultira konzistentnom dostavom djelatne tvari i smanjenim rizikom lokalnih iritacija.<sup>5</sup>

Imaju i mnoge prednosti u usporedbi s monojediničnim sustavima:

- bolja raspodjele djelatne tvari kroz gastrointestinalni trakt
- smanjen je rizik od toksičnosti i lokalne iritacije gastrointestinalnog sustava
- lakše kontroliranje ciljanog sadržaja djelatne tvari
- povećana bioraspoloživost
- izrada dvofaznih sustava
- kombiniranje fiksnih doza
- znatno manja varijabilnost u promatranom svojstvu na razini jedne tablete i među tabletama u populaciji

- mogu se miješati s hranom kako bi se omogućilo lakše gutanje
- pogodni su za najmlađu i najstariju populaciju, psihijatrijske bolesnike te one koji boluju od disfagije (otežano gutanje)

Imaju značajnu praktičnu primjenu, a to je kombiniranje fiksnih doza koje se koriste za isporuku dviju ili više djelatnih tvari u jednom dozirnom obliku.<sup>4</sup>



a) tablete

b) granule



c) kapsule

d) minitablete

**Slika 3.2.** Različiti čvrsti oralni dozirni oblici lijekova

### 3.4.2. Minitablete

Minitablete se ubrajaju se u grupu čvrstih višejedinичnih dozirnih oblika. U literaturi se prvi put spominju 1980. godine i od tada se njihova primjena postupno povećava. Njihova veličina nije striktno definirana, no obično se kreće između 1 i 5 mm. Prve komercijalne minitablete proizvedene su 1985. godine od strane tvrtke Nordmark Arzneimittel GmbH, a lijek je bio *Panzytrat*<sup>®</sup>.



**Slika 3.3.** Usporedba različitih veličina minitabeta s komercijalnim tabletama<sup>6</sup>

Minitablete kombinacija su i čvrstih i tekućih formulacija. One omogućuju točno i individualno doziranje lijeka ovisno o čovjekovoj dobi, težini te zahtjevima same terapije. Njihova proizvodnja relativno je jednostavna. Još neke od prednosti minitabeta su uniformnost, pravilan oblik te glatka površina koja omogućuje prekrivanje tableta s polimernim membranama kako bi se modificiralo otpuštanje djelatne tvari. Minitablete omogućuju prilagođenu dostavu lijeka, odnosno koriste se za ciljano otpuštanje djelatne tvari u razne dijelove gastrointestinalnog trakta. Jedan dozirni oblik može sadržavati nekoliko minitabeta gdje će svaka imati drugačiji profil otpuštanja djelatne tvari. Profili otpuštanja djelatne tvari su: trenutno (*immediate release, IR*), odgođeno (*delayed release, DR*), produženo (*extended release, ER*) otpuštanje i raspadanje u ustima (*orally disintegrating*).<sup>4</sup>

Priprava minitabeta uobičajenom tehnikom tabletiranja atraktivna je alternativa proizvodnji peleta metodama ekstruzije i sferonizacije jer je izbjegnuta upotreba kapljevine i sušenje. Dodatna prednost je proizvodnja minitabeta čija veličina je dobro definirana uz mala odstupanja u šaržama i između šarži.

Proizvode se korištenjem ekscentričnih ili rotacijskih tabletnih strojeva, odnosno tabletirki. Međutim, potrebne su određene modifikacije na tabletirki i/ili instrumentu. Naime, proizvodnja minitabeta zahtjeva specijalizirana pomagala koja su skuplja od onih koja se koriste u proizvodnji komercijalnih tableta. Ti alati moraju ispunjavati specijalne zahtjeve u pogledu preciznosti i mehaničke stabilnosti kako bi se zaštitili od mogućih oštećenja čiji uzrok je veće trenje između zida matrice i minitabete. Ako alati nisu pravilno podešeni, može doći do pojave abrazije. Svi veći proizvođači alata u ponudi imaju *stepped tooling* gdje alat ima kraću osnovu čime se ojačava čvrstoća vrha alata i smanjuje mogućnost potencijalnog oštećenja. U početku su se za proizvodnju minitabeta koristili alati s jednim vrhom, no kasnije su za proizvodnju većih količina razvijeni alati s više vrhova čime se ubrzala



produkcija. Pri korištenju ovih alata potrebno je oprezno rukovanje jer se uslijed primjene prevelike sile oni mogu deformirati, a čak i puknuti.<sup>4</sup>



**Slika 3.4.** Alati za tabletiranje s a) jednim vrhom i b) više vrhova.

Kod pripreme minitableta važne su karakteristike mješavine za tabletiranje, odnosno njihova raspodjela veličine čestica i površinska svojstva, i karakteristike kompresibilnosti mješavine, odnosno nasipna i potresna gustoća. Važni parametri su i dimenzije cilindričnog otvora (dubina i širina) te svojstva okoline uređaja tijekom proizvodnje (temperatura, vlaga i statičko opterećenje). Kako bi se dobile ujednačene tablete dobrih svojstava potrebno je da je mješavina za tabletiranje dobre tečnosti kako bi tablete imale dobra mehanička svojstva. To se može osigurati odabirom pomoćnih tvari.<sup>5</sup>

### **3.4.3. Raspadljive tablete i raspadljive minitablete: novi dozirni oblici za ciljane skupine bolesnika**

Raspadljive tablete za usta (*Orally disintegrating tablets, ODT's*) definirane su kao čvrsti dozirni oblici koji se brzo otapaju i razgrađuju u usnoj šupljini. Poznate su i kao lako topljive tablete koje imaju jedinstveno svojstvo trenutnog raspadanja u ustima bez žvakanja i bez potrebe za uzimanjem vode. Prema Europskoj farmakopeji (EP) raspadljive tablete za usta opisane su kao neobložene tablete čija namjena je brzo raspadanje u usnoj šupljini, prije nego

se progutaju, a trebale bi se raspasti unutar 3 minute. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) definirala ih je kao čvrste dozirne oblike koji sadrže djelatnu tvar koji se, nakon što se stave na jezik, raspadnu u roku od nekoliko sekundi. Bolja su opcija za razliku od konvencionalnih oralnih dozirnih oblika (tableta i kapsula) jer njihovo korištenje ponekad predstavlja problem kod pedijatrijskih pacijenata, pacijenata starije životne dobi, pacijenata koji su vezani za krevet, psihijatrijskih pacijenata, pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti, multiple skleroze i cerebralne paralize te onih koji boluju od poremećaja disfagije i fagofobije. Disfagija je otežano gutanje koje zahvaća oko 35 % ukupne populacije. Uz to, zahvaća 30-40 % starijih psihijatrijskih pacijenata. Razlozi zbog kojih pacijenti prihvaćaju upravo ovaj dozirni oblik su:<sup>7</sup>

- Dobar osjećaj u ustima
- Lako gutanje
- Nema potrebe za vodom
- Efektivno prikrivanje okusa

Formulacija tableta raspadljivih u ustima proučava se kao jedan od načina na koji bi se poboljšala bioraspoloživost tableta koje su teško topive u vodi.<sup>7</sup>

**Tablica 3.2.** Prednosti i nedostaci raspadljivih tableta.<sup>8</sup>

Prednosti	Nedostaci
Moguća fleksibilnost i uniformnost doziranja	Nedostatak mehaničke čvrstoće, porozne su
Prihvaćaju ih pedijatrijski pacijenti	Zahtijevaju posebno pakiranje za zadržavanje stabilnost
Nema problema kod gutanja	Higroskopna svojstva, moraju se čuvati na suhom
Visoka stabilnost	Nisu pogodne kada su u pitanju gorki lijekovi
Povećana bioraspoloživost	
Dobra kemijska stabilnost	

Kriteriji za formulaciju idealnih raspadljivih tableta kako bi bile terapijski efektivne:<sup>8</sup>

- Masa djelatne tvari u jednoj tableti mora biti manja od 50 mg
- Ne smiju imati loš okus i miris
- Ne smiju zaostajati u ustima nakon raspadanja
- Moraju se otopiti u usnoj šupljini bez vode u roku od 3 minute
- Moraju biti otporne na vanjske uvjete kao što su vlaga i temperatura



**Slika 3.5.** Prikaz raspadanja tableta.<sup>8</sup>

**Tablica 3.3.** Razlike između raspadljivih tableta i raspadljivih minitabela i konvencionalnih tableta.<sup>8</sup>

Svojstvo	Konvencionalne tablete	Raspadljive tablete i minitabele
<b>Vrijeme raspadanja</b>	Max. 15 minuta za neobložene tablete	Max. 3 minute
<b>Jednostavnost korištenja</b>	Potrebna je voda	Nije potrebna voda
<b>Bioraspoloživost</b>	Manja	Veća
<b>Pakiranje</b>	Jednostavnije	Složenije
<b>Stabilnost</b>	Manji utjecaj okolišnih faktora	Veći utjecaj okolišnih faktora
<b>Sredstvo za raspadanje</b>	Nepotreban	Potreban
<b>Okus formulacije</b>	Mogu imati gorak okus	Trebale bi imati dobar okus
<b>Količina djelatne tvari</b>	Veće količine	Max. 50 mg

Ključnu ulogu u ovim dozirnim oblicima imaju pomoćne tvari jer mnoge mogu uzrokovati razlike u raspadanju i močenju raspadljivih tableta. Općenito, pomoćne tvari se odabiru uz savjetovanje Europske agencije za sigurnost hrane (*European Food Safety Agency, EFSA*). Raspadljive tablete i raspadljive minitabele razvijene su uz dodatke pomoćnih tvari:

- Sredstva za raspadanje kao što su derivati celuloze te natrijev škrob glikolat koji daje svojstvo da se tablete u dodiru sa slinom raspadnu bubrenjem.
- Punila (polidekstroza, laktitol, manitol) poboljšavaju teksturu
- Sredstva za emulgaciju (lecitin, alkilni sulfati) imaju ulogu u olakšavanju i ubrzanju raspadanja tableta u usnoj šupljini te povećavaju stabilnost i bioraspoloživost nemješljivih tvari u formulacijama
- Zasladivači (aspartam, natrijev saharin) koji daju bolji okus tabletama

Za proizvodnju raspadljivih tableta i raspadljivih minitabela koriste se iste tehnologije. No, kako se raspadljive minitabele češće koriste kod djece, važnost se pridaje tehnikama kojima se bolje prikriva neugodan okus tableta. Razlikuju se dviju kategorije: konvencionalne i patentirane tehnologije. Konvencionalne tehnologije uključuju procese kalupljenja (*moulding*), sublimacije, sušenja raspršivanjem (*spray-drying*), proces šećerne vate (*cotton candy process*), izravne kompresije te liofilizacije (*freeze drying*). Razvijene su i mnoge patentirane tehnologije kao što su *Zydis®*, *Orasolv®*, *Durasolv®*, *Flashtab®* i druge.<sup>9</sup>

Kako bi se postigle željene karakteristike (brzo raspadanje), raspadljive tablete uključuju ove mehanizme:<sup>9</sup>

1. Voda mora brzo ulaziti u matricu tablete kako bi se na taj način uzrokovalo brzo raspadanje i trenutačno otapanje tableta.
2. Sjedinjavanje odgovarajućih sredstva za raspadanje i/ili jako dobro topivih pomoćnih tvari u formulaciji tablete.
3. Postoje mehanizmi kojima se tablete usitnjavaju, a kao rezultat dobije se otopina ili suspenzija djelatne tvari: veliko bubrenje, kemijska reakcija, kapilarnost.

### **3.5. Kromatografija**

Kromatografija je analitička tehnika kojom se odjeljuju, identificiraju, kvantificiraju i kvantitativno određuju kemijski sastojci koji su prisutni u složenim smjesama. Sastojci se odjeljuju različitim brzinama, ovisno o tome koliko brzo ih pokretna/mobilna faza nosi kroz nepokretnu/stacionarnu fazu. Mobilna faza nalazi se u plinovitom ili kapljevitom agregatnom stanju i ona nosi sastojke smjese i kreće se iznad stacionarne faze. Tokom svog putovanja, molekule se neprestano sobiraju i desorbiraju. Važna karakteristika stacionarne faze je selektivno zadržavanje kako bi se različiti sastojci uspješno odvojili jedni od drugih. Kao rezultat kromatografije dobije se grafički prikaz-kromatogram.<sup>10</sup>

Procesi kromatografije dijele se na plošnu kromatografiju i kromatografiju u koloni/stupcu. Kod plošne kromatografije stacionarna faza nanosi se na ravnu površinu ili u pore papira, a mobilna faza pod utjecajem kapilarnih sila i gravitacije prolazi kroz stacionarnu. Razlikujemo:

- Tankoslojnu kromatografiju-stacionarna faza nanosi se na ravnu površinu i u dodiru s mobilnom fazom, koju čini otapalo, dolazi do razdvajanja
- Papirnu kromatografiju-radi na istom principu kao i tankoslojna, a razlika je u tome što stacionarnu fazu čini papir (celuloza)
- Elektrokromatografija-do razdvajanja dolazi uslijed djelovanja električnog potencijala

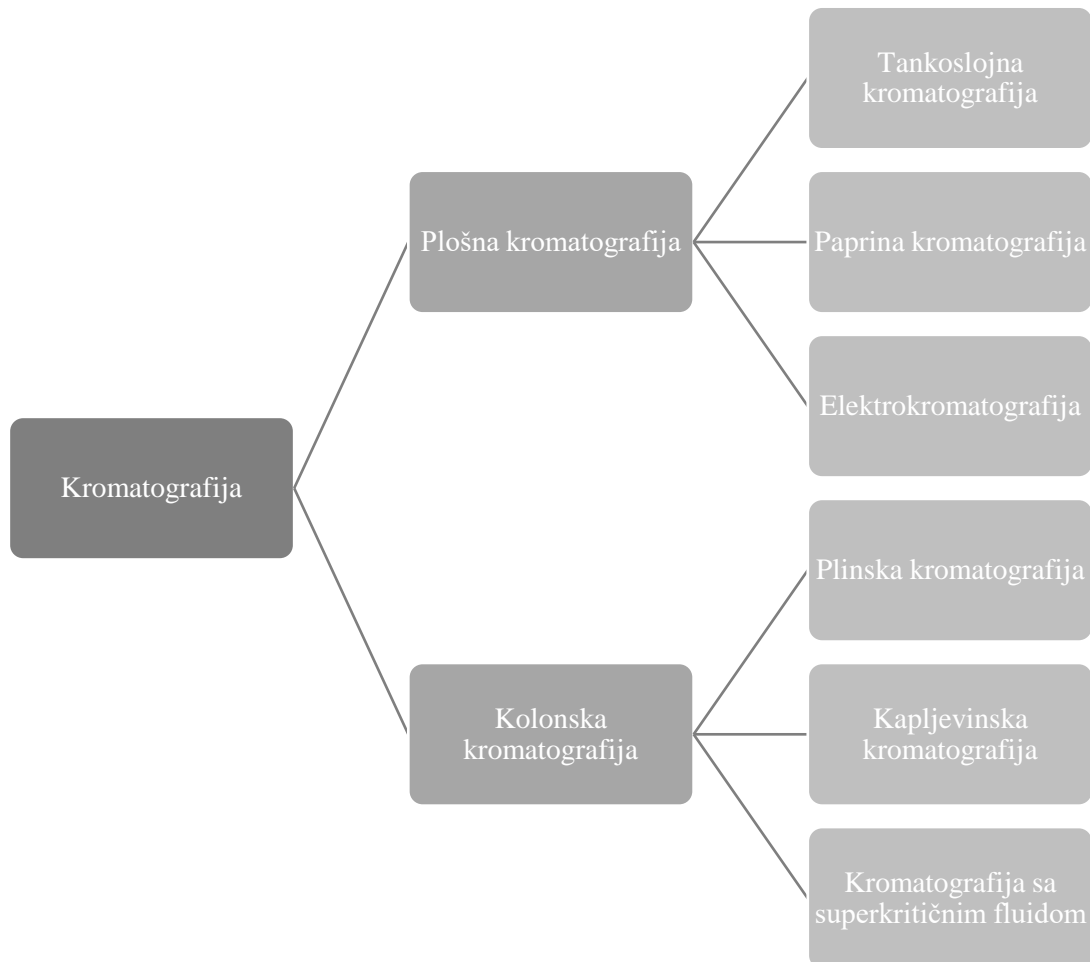
Kod kolonske kromatografije stacionarna faza ispunjava usku cijev kroz koju se, pod utjecajem tlaka ili gravitacije, kreće mobilna faza. Ona se može provesti na tri načina:

- Eluiranje ili ispiranje-struja inertne mobilne faze nosi sastojke koji se zatim razdvajaju na nepokretnoj fazi

- Frontalna analiza-mobilnu fazu čini smjesa koju razdvajamo
- Istiskivanje-mobilna faza ima najveću moć adsorpcije od bilo kojeg sastojka u smjesi koja se razdvaja i na taj način istiskuje sastojke s adsorbensa

Dijeli se na:<sup>10</sup>

- Plinsku kromatografiju-mobilnu fazu čini inertni plin (helij, dušik, vodik i drugi), a stacionarna faza je čvrsta tvar ili čvrsta tvar presvučena slojem kapljevine. Ona se još dijeli na plinsko-adsorpcijsku i plinsko-kapljevinsku kromatografiju.
- Kapljevinsku kromatografiju-mobilna faza je kapljevina (eluent) koja prolazi kroz kolonu koja je punjena stacionarnom fazom u čvrstom stanju
- Kromatografiju sa supekritičnim fluidima



**Slika 3.6.** Podjela kromatografskih tehnika

### 3.6. Kapljevinska kromatografija visoke djelotvornosti

Kapljevinska kromatografija visoke djelotvornosti (eng. *high performance liquid chromatography*, HPLC) spada u kategoriju kolonske kapljevinske kromatografije i danas je najrazvijeniji oblik kromatografije. Neke od tehničkih karakteristika kojima se razlikuje od ostalih kromatografskih metoda su:

- Mali promjer čestica punila (3-50  $\mu\text{m}$ ),
- Mali promjer kolone i mogućnost višekratnog korištenja,
- Relativno visoki radni tlak,
- Kontrolirani protok mobilne faze,
- Precizno injektiranje malih volumena uzorka,
- Osjetljivi detektori za detekciju malih količina analita,
- Automatizirani standardizirani instrumenti,
- Visok stupanj razdvajanja,
- Brza analiza.

Prije razvitka HPLC metode, većina separacija provodila se tehnikama kromatografije s otvorenim kolonama te papirne i tankoslojne kromatografije. No, te metode bile su neprikladne za kvantifikaciju komponenata i razdvajanje molekula sličnih fizikalnih i kemijskih svojstava. Ova je kromatografska tehnika najprije bila poznata pod nazivom visokotlačna kapljevinska kromatografija (eng. *high pressure liquid chromatography*, HPLC). Prednosti te tehnike bile su brzi razvoj materijala za punjenje kolona i pogodnih *on – line* detektora. Kasnije je došlo do razvitka kapljevinske kromatografije s reverznom fazom (eng. *reverse phase liquid chromatography*) koja je omogućila poboljšanu separaciju sličnih komponenata u smjesi. Nove metode doprinijele su poboljšanju razdvajanja, identifikacije i kvantifikacije. S pojavom mikrokolona i afinitetnih kolona došlo je do poboljšanja ponovljivosti mjerenja.<sup>10</sup>

Kapljevinska kromatografija analitička je tehnika koja je otkrivena početkom 20. stoljeća te se prvotno koristila za razdvajanje obojenih mješavina. Ovu tehniku među prvima počeo je koristiti ruski botaničar Mikhail S. Tswett kako bi izdvojio biljne pigmente te joj je dao naziv kromatografija (eng. *chromatography*). Grč. *chroma* znači boja, a grč. *graphe* znači pisanje. Biljni pigmenti bili su separirani na temelju interakcija sa stacionarnom fazom koju su činili kreda ili aluminij u prahu. Mobilna faza bila je otopina. Stacionarnom fazom bile su napunjene duge, šuplje staklene cijevi, odnosno kolone. Preko stacionarne faze u kolonama

prelijana je bila otopina koja je sadržavala biljne pigmente, odnosno mobilna faza. Zatim se dodalo još otopine u kolonu sve dok uzorci nisu eluirali na dno kolone. Kao rezultat, Mikhail je dobio „trake“ čistih separiranih pigmenata. Upravo u ovom prvom obliku kapljevinske kromatografije leže korijeni današnje moderne kapljevinske kromatografije visoke djelotvornosti.<sup>11</sup>

Odmah na početku primjene ove metode, znanstvenici su bili upoznati s činjenicom da je za uspješnu separaciju potrebna kombinacija visokog tlaka i uska raspodjela čestica. Tek 30 godina kasnije došlo je većeg razvitka ove tehnike. Počele su se koristiti bolje pumpe koje su pumpale tekuću fazu i mješavine kroz stacionarnu fazu. Visoki tlak bio je potreban za bolji prolazak čestica kroz stacionarnu fazu, a samim time i za bolju i bržu separaciju tvari. To je razlog zbog kojeg je ova metoda ranije nosila naziv visokotlačna kapljevinska kromatografija.<sup>12,13</sup>

Napretku metode, uz povišeni radni tlak, pridonio je razvitak punila koji je uključivao manje dimenzije čestica, užu raspodjelu čestica i jednoliku veličinu pora. Zatim, razvoj kolona, napredak u tehnici punjenja kolona, pojava preciznih injektora, razvoj osjetljivih detektora i boljih pumpi. Kada se to sve uzelo u obzir, usvojen je ispravniji naziv- kapljevinska kromatografija visoke djelotvornosti, čija skraćenica je također HPLC.

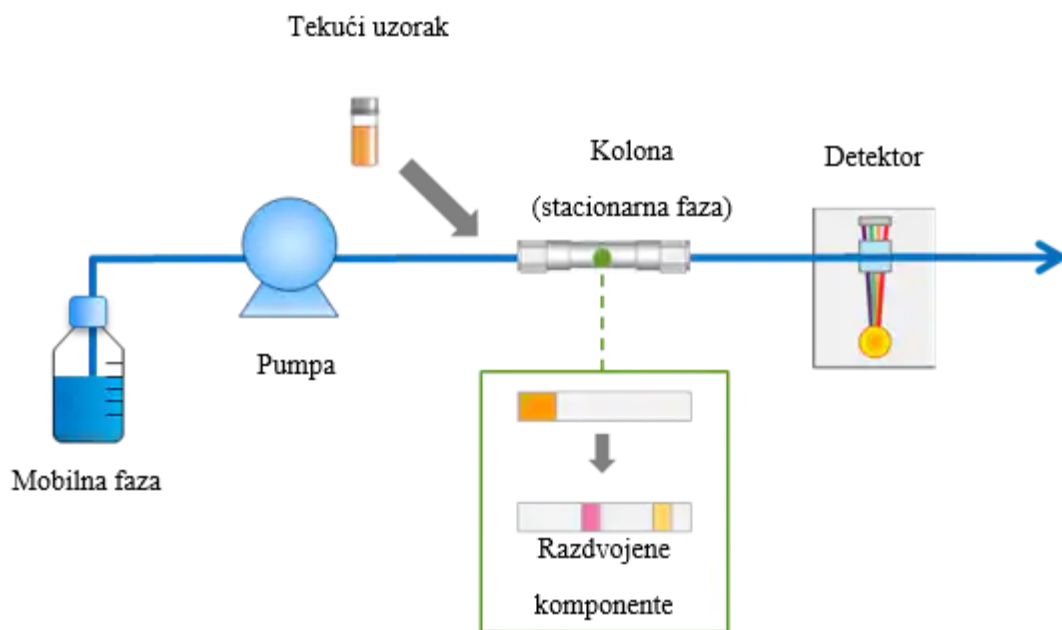
Kao i kod svakog kromatografskog procesa, u sustavu se razlikuju mobilna i stacionarna faza. Stacionarna faza sastoji se od finih čvrstih čestica promjera 3-50  $\mu\text{m}$ . One su ravnomjerno raspoređene unutar kromatografske kolone, odnosno metalne, staklene ili plastične cijevi. Mobilnu fazu čini kapljevina koja služi kao otapalo za prenošenje otopljenog uzorka kroz kolonu. Uslijed fizikalno-kemijskih interakcija između sastojaka i tih dviju faza, dolazi do razdvajanja sastojaka smjese. Spojevi koji imaju mali afinitet prema stacionarnoj fazi i dobru topljivost u mobilnoj fazi, brzo će se isprati iz kolone. Obratno, spojevi koji imaju veći afinitet, odnosno vezanje, prema stacionarnoj fazi i slabu topljivost u mobilnoj fazi kroz kolonu se kreću sporije. Razvoj metode uključuje pronalaženje kombinacija ranije navedenih procesnih parametara koji će omogućiti da se različiti spojevi kroz kolonu kreću različitim brzinama i na taj način separiraju.<sup>13,14</sup>

Prolaskom mobilne faze kroz kolonu, dolazi do narušavanja ravnoteže raspodjele sastojaka između dviju faza. Kada svježa mobilna faza dođe u kontakt sa stacionarnom fazom koja sadrži vezani svoj, uspostaviti će se nova ravnoteža. Različiti sastojci smjese uzorka imaju različite ravnotežne raspodjele između mobilne i stacionarne faze te je svaka



komponenta vremenski različito vezana na stacionarnoj fazi. Područja koja su bogata različitim sastojcima kroz kolonu se pomiču različitim brzinama. To rezultira odvajanjem sastojaka u koloni. Nakon toga razdvojene tvari eluiraju s kolone u različitim vremenima od trenutka injektiranja. Tada se na detektoru detektiraju kromatografski pikovi koji su povezani s karakterističnim koncentracijskim profilima. Iz toga se zatim mogu odrediti kvalitativna i kvantitativna svojstva ispitivanog detektiranog uzorka.<sup>10</sup>

Mobilnu i stacionarnu fazu povezuje distribucijska konstanta,  $K_C$ . Ona daje omjer aktiviteta nekog reaktanta A ili tvari koja se razdvaja i u stacionarnoj i u mobilnoj fazi. U većini separacija koje sadrže male koncentracije tvari koja se mora razdvojiti, aktivitet te tvari u obje faze približno je jednak njenoj koncentraciji. Distribucijska konstanta pokazuje koliko vremena je potrebno da se tvar adsorbira na stacionarnu fazu, odnosno koliko vremena tvari treba da se otopi u mobilnoj fazi. Odnos između ta dva vremena određuje koliko će biti potrebno da ta tvar prođe kroz cijelu dužinu kolone. Što se ona duže adsorbira na stacionarnu fazu, više vremena će joj trebati da prođe kroz cijelu kolonu. Vrijeme koje je prošlo od injektiranja uzorka do njegovog izlaska iz kolone naziva se retencijsko vrijeme,  $t_R$ .<sup>11</sup>

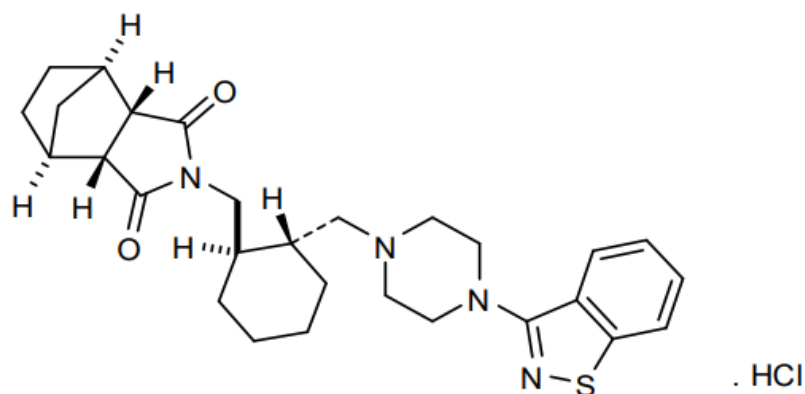


**Slika 3.7.** Shematski prikaz kapljevine kromatografije visoke djelotvornosti.<sup>15</sup>

## 4. METODIKA

### 4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka

Lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) je djelatna tvar koja pripada skupini atipičnih antipsihotika. To je bijeli prah molekulske formule  $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$ .<sup>16</sup> Ova djelatna tvar pripada II. skupini BSC klasifikacije, odnosno Biofarmaceutskom sustavu klasifikacije. To znači da su karakteristike LRS HCl-a niska topljivost u vodenom mediju i visoka propusnost kroz gastrointestinalni trakt.<sup>17</sup> Uz to ga karakteriziraju niska bioraspoloživost i visoko vezanje proteina. Bioraspoloživost ovog lijeka može se povećati ukoliko se konzumira zajedno s hranom.<sup>5</sup> Komercijalno dostupan oblik ovog lijeka je konvencionalna tableta Latuda® koju je razvila japanska tvrtka *Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.*<sup>18</sup> Tablete mogu sadržavati 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg ili 120 mg LRS HCl-a. Lurasidon je terapija odobrena od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) te se koristi za liječenje shizofrenije i depresivnih epizoda koje su povezane s bipolarnim poremećajem. Pokazao se korisnim u liječenju gubitka kognitivnih sposobnosti i pamćenja koji su česti kod pacijenata koji boluju od shizofrenije.<sup>16</sup> Na slici je 4.1 prikazana je struktura lurasidon-hidroklorida, dok je na slici 4.2. prikazan njegov komercijalni dozirni oblik.



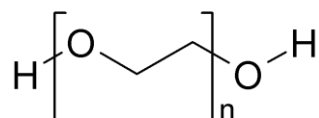
Slika 4.1. Struktura lurasidon-hidroklorida<sup>16</sup>



**Slika 4.2.** Komercijalno dostupan oblik lijeka - Latuda<sup>19</sup>

#### 4.2. Makromolekularna tvar – polimer

Polimer poli(etilen-glikol) ili PEG je kruti, hidrofilni polieterski spoj koji ima čestu primjenu u medicini, u farmaceutskoj industriji gdje se koristi kao vezivno sredstvo te u drvnoj, tekstilnoj i drugim industrijama.<sup>5</sup> PEG je polimer polukristalne strukture i bijele boje. Njime se povećava kohezivnost praša čime se dobije kompaktna masa za stvaranje tableta, odnosno minitabeta. Također, kao vezivo, osigurava dobra mehanička svojstva i smanjuje mogućnost mrvljenja gotovog proizvoda. Kako ima sposobnost vezanja vode, pogodan je za pripravu čvrstih disperzija, a to omogućava dobro kvašenje djelatne tvari te u konačnici njezino brže otpuštanje. Temperatura staklastog prijelaza mu je na 62 °C pri čemu dolazi do potpunog faznog prijelaza iz čvrstog u kapljevit oblik. Slika 4.2 prikazuje strukturnu formulu poli(etilen-glikola).<sup>18</sup>



**Slika 4.3.** Struktura poli(etilen-glikola)<sup>20</sup>

### 4.3. Pomoćne tvari – ekscipijenti

Pomoćne tvari su tvari koje se koriste u formulacijama lijekova za oralnu primjenu. One čine većinski udio lijeka, a obično nemaju medicinsku funkciju, već poboljšavaju svojstva samog lijeka. U Tablici 4.1. navedene su pomoćne tvari koje su sastavni dio minitableta korištenih u ovom istraživanju.

**Tablica 4.1.** Pomoćne tvari u raspadljivim minitabletama

Grupacija	Granuliranje		Tabletiranje	
	Pomoćna tvar	Masa, g	Pomoćna tvar	Masa, g
<b>Mazivo sredstvo (lubricant)</b>	-	-	Magnezijev stearat	0,1
<b>Punilo (filler/diluent/bulk-up agent)</b>	Manitol	200,0		
	Mikrokristalna celuloza	50,0		
<b>Veživo (binder)</b>	Poli(etilen – glikol) (4 kDa; 90 – 125 µm)	12,5		
<b>Sredstvo za raspadanje (disintegrant)</b>	Natrijeva kroskarmeloza	12,5		

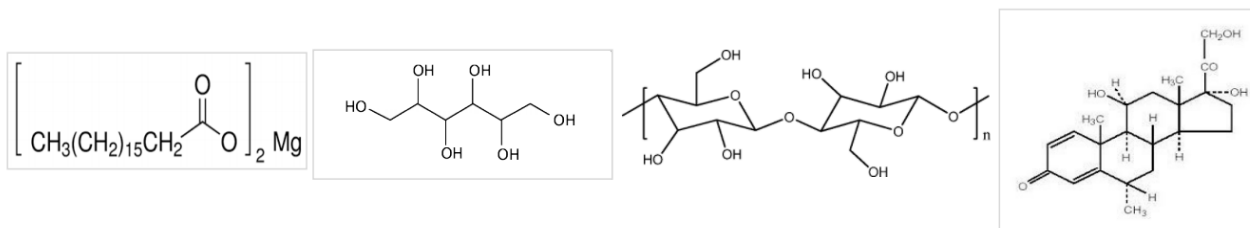
Magnezijev stearat je bijeli prah koji se u tabletama i kapsulama koristi kao mazivno sredstvo. On sprječava neželjeno lijepljenje mješavine za tabletiranje za elemente procesne jedinice.

Manitol je nehigroskopi, bijeli ili bezbojni prah. To je šećerni alkohol koji, osim što prirodno zaslađuje tablete, sprječava zgrudnjavanje i služi kao punilo. Ima duplo manju slatkoću od saharoze te ne povisuje razinu glukoze u krvi. Osim u farmaceutskoj, primjenjuje se i u prehrambenoj industriji.<sup>5</sup>

Mikrokristalna celuloza (MCC) je praškasta tvar, odnosno rafinirana drvena pulpa. Često se koristi u farmaceutskoj industriji te kao pomoćna tvar može biti u službi punila, veživa, maziva ili sredstva za raspadanje. Hidrofilna je tvar pa je pogodna za procese

granuliranja. Također, zbog tog se svojstva koristi u medicini kao prirodni lijek koji omogućuje čišćenje tijela ili kao pomoć pri mršavljenju.<sup>22</sup>

Natrij kroskarmeloza također je prašak bijele do prljavobijele boje. Koristi se kao sredstvo za raspadanje jer u doticaju tableta s vodom olakšava njihovo raspadanje. To je higroskopna tvar, netopiva u vodi, no u dodiru s vodom brzo bubri što pospješuje ne samo raspadanje tablete, već i ubrzano oslobađanje lijeka.<sup>5</sup>



**Slika 4.4.** Strukturne formule pomoćnih tvari (s lijeva na desno):  
magnezijev stearat, manitol, mikrokristalna celuloza, natrij kroskarmeloza

## 4.4. Provedba ispitivanja

### 4.4.1. Priprava raspadljivih minitabela za usta

Priprava raspadljivih minitabela sastoji se od dvije faze. Prva faza podrazumijeva pripremu i karakterizaciju čvrstih disperzija, odnosno upotrebu različitih analitičkih tehnika kojima se detektiraju svojstva dokazanog utjecaja na topljivost tvari te kako bi se dokazala uspješna disperzija. Analitičke tehnike kojima se karakteriziraju uzorci disperzija su: diferencijalna pretražna kalorimetrija, rendgenska difrakcijska analiza praha i Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija. Uz to se, pomoćnu odgovarajućih testova, testira i prividna topljivost disperzija. Karakteristična svojstva minitabela na koja se one testiraju su: ujednačenost masa, raspadljivost, sadržaj i oslobađanje djelatne tvari.

Druga faza podrazumijeva pripremu raspadljivih minitabela. Započinje se pripravom otopina djelatne tvari i polimera. Kako lurasidon-hidroklorid pokazuje slabu topljivost u vodi, za njegovo otapanje korišten je etanol jer je u njemu topljivost puno veća. Polimer poli(etilen-glikol) otopljen je u demineraliziranoj vodi.

Za dobivanje čvrstih disperzija korišten je postupak liofilizacije, odnosno sušenje smrzavanjem. Uzorci koji su prethodno dobiveni hladili su se u zamrzivaču na  $-69\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a nakon toga su stavljeni u liofilizator *Labconco FreeZone 1*. Postupak liofilizacije trajao je 72

sata, uz niske vrijednosti temperature i tlaka. Postupak liofilizacije završen je kada je postignuta stalna i nepromjenjiva vrijednost tlaka.

Provodi se *in-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju. Vezivo se u čvrstoj formi unese u procesni prostor zajedno s pomoćnom i djelatnom tvari. Proces granuliranja stohastički gibanog materijala započinje onda kada temperatura unutar procesnog prostora postane dovoljno visoka da se osigura potpuno taljenje veziva. Vezivo prelazi iz čvrstog u kapljevitosti oblik prilikom čega stvara međučestične mostove. Naknadnim hlađenjem sustava vezivo očvrstne i na taj način formira granule, odnosno okrupnjene čestice. *In-situ* podrazumijeva da se taljenje i granuliranje odvijaju u istom procesnom prostoru čime se omogućuje lakša kontrola procesa.

U ovom istraživanju korištene su dvije vrste mješavina za tabletiranje. Prva su čvrste disperzije koje su dobivene postupkom liofilizacije. One sadrže djelatnu tvar i polimer te se miješaju s granuliranim pomoćnim tvarima – manitolom, mikrokristalnom celulozom i natrijevom kroskarmelozom. Druga mješavina za tabletiranje pripravljena je granuliranjem pomoćnih tvari i djelatne tvari. Pripremljenim mješavinama za tabletiranje dodaje se 0,1 g magnezijeva stearata te se tako pripremljeni sustavi čvrstog tabletiraju na uređaju za tabletiranje. U postupku tabletiranja koristi se okrugla matrica promjera 3 mm. Ciljana masa minitableta iznosi 20 mg.<sup>18</sup>



**Slika 4.5.** Uređaj za tabletiranje TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co., NR Kina)



**Slika 4.6.** Prikaz gotovog proizvoda – minitabete<sup>18</sup>

#### **4.4.2. Određivanje sadržaja lurasidon – hidroklorida u raspadljivim minitabletama**

##### **4.4.2.1. UV/Vis – spektrofotometrija**

Sadržaj djelatne tvari u minitabletama određen je spektrofotometrijskom metodom. Korišten je uređaj prikazan na slici 4.7. LRS HCl pokazuje dva specifična apsorpcijska maksimuma na valnim duljinama od 230 nm i 315 nm. Odabir valne duljine spektrofotometrijskog mjerenja ovisi o osjetljivosti metode. Temeljna standardna otopina LRS HCl pripremljena je vaganjem 10 mg minitabeta na analitičkoj vagi te otapanjem odvage u 100 mL metanola (otopina, HPLC grade, J.T.Baker, Avantor Performance Materials, Gliwice, Poland).

Prije otapanja tablete su usitnjene u tarioniku. Daljnjim razrjeđivanjem pripravlja se ostale radne standardne otopine koncentracija 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 i 50 ppm ( $\text{mg L}^{-1}$ ) radi određivanja mjernog pravca na osnovu kojeg je u uzorcima određena koncentracija LRS HCl-a. Pripremljeni uzorci stavljeni su u ultrazvučnu kupelj s ciljem osiguravanja potpunog otapanja čestica djelatne tvari. Uzorci su nakon sat vremena filtrirani pomoću PTFE membranskih filtera s promjerom pora 0,45  $\mu\text{m}$ . Uzorci se stave u kivetu koja se zatim stavlja u spektrofotometar. Kiveta se između pojedinih uzoraka mora ispirati s metanolom kako LRS HCl ne bi zaostao od prethodnog uzorka. Sadržaj djelatne tvari ispitan je na 10 nasumično odabranih tableta s očekivanim udjelom djelatne tvari od 10 %. Na sličan način

provedeno je i određivanje sadržaja LRS HCl – a u čvrstim disperzijama tako što je prethodno izvagano 40 mg čvrste disperzije koja je zatim otopljena u 50 mL metanola. Nakon toga je otopina filtrirana i razrijeđena do 40 ppm-a.

Iz mjernog pravca izračunate su stvarne koncentracije LRS HCl-a u navedenim uzorcima. Stvarna koncentracija LRS HCl-a služi za izračunavanje korekcijskog faktora koji se koristi za korekciju mase čvrstih disperzija prilikom pripreme mješavine za tabletiranje. Upravo je time omogućeno da se masa LRS HCl-a u pripremljenim tabletama približi ciljanoj vrijednosti 10 % mase tablete.<sup>21</sup> Koristi se spektrofotometar UV-1280 proizveden od strane tvrtke Shimadzu, Kyoto, Japan.



**Slika 4.7.** Fotografija spektrofotometra UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan)



#### 4.4.2.2. Kapljevinska kromatografija visoke djelotvornosti

Sadržaj djelatne tvari određen je kapljevinskom kromatografijom visoke djelotvornosti. Za provedbu ove analize korišten je kromatografski sustav LC-10 (Shimadzu, Kyoto, Japan). Sustav čini SCL-10AVp kontroler, dvije LC-10ADvp pumpe, SPD-M10ADvp UV/DAD detektor te DGU-20AR otplinjača mobilne faze. Korištena je Nucleosil C18 RP kolona (Macherey Nagel, Njemačka) dimenzija 250 mm x 4,6 mm i veličine punila 5  $\mu\text{m}$ .

Temeljna standardna otopina pripravljena je otapanjem LRS HCl-a u metanolu (otopina, HPLC grade, J.T.Baker, Avantor Performance Materials, Gliwice, Poland), pri čemu koncentracija LRS HCl-a iznosi 46 ppm. Daljnjim razrjeđivanjem standardne otopine pripremaju se uzorci. Njihove koncentracije moraju iznositi 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 i 50 ppm-a. Prije otapanja, tablete su usitnjene u tarioniku i filtrirane pomoću PTFE membranskih filtera čiji promjer pora je 0,45  $\mu\text{m}$ . Pripremljeni uzorci stavljeni su u ultrazvučnu kupelj s ciljem osiguravanja potpunog otapanja čestica djelatne tvari.

Budući da se radi o novom sustavu, minitabledama kao formulaciji relativno nove djelatne komponente i pomoćnih tvari te medija za otapanje ovo istraživanje nužno uključuje razvoj HPLC metode za ovaj specifičan slučaj karakterizacije. Razvoj HPLC metode podrazumijeva pomno i temeljito pronalaženje onih makroskopskih svojstava (izbor punila kolone, sastav i koncentracija mobilne faze, i dr.) koji će rezultirati da se različiti spojevi kreću različitim brzinama kroz kolonu, imaju dovoljno različita retencijska vremena i na taj način razdvajaju te koji će u konačnici omogućiti uspješnu detekciju sadržaja ove specifične djelatne tvari. Stoga, prije same analize potrebno je bilo pronaći pogodnu mobilnu i stacionarnu fazu, njihov volumni omjer te način eluiranja (gradijentno ili izokratno). Nadalje, potrebno je bilo detektirati pogodan protok mobilne faze te volumen injektiranja i tlaka u sustavu.

Za provedbu analize korištena je mobilna faza koja se sastojala od vodene otopine fosforne kiseline ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ , W = 85 %, čistoća p.a., Fluka Analytical, St.Gallen, Švicarska) volumnog udjela 0,5 % i acetonitrila (otopina, HPLC grade, J.T.Baker, Avantor Performance Materials, Gliwice, Poland). Volumni omjer dviju faza iznosio je 0,5:0,5. Za pripremu vodene faze korištena je ultračista voda dobivena Direct-Q3 UV uređajem (Merck Millipore, SAD). Ukupan protok mobilne faze iznosio je 1,0 mL  $\text{min}^{-1}$ . Tlak se u sustavu tijekom analize kretao od 93 do 95 bara. Volumen injektiranja uzoraka iznosio je 100  $\mu\text{L}$  za sve uzorke.

Prije injektiranja uzoraka, napravljen je baždarni dijagram. Za kalibraciju je korištena metoda vanjskog standarda. Otopine za baždarni dijagram pripravljene su razrjeđenjem temeljne standardne otopine u kojoj je koncentracija LRS HCl-a iznosila 46 ppm. Pripravljene su 4 otopine čija razrjeđenja su iznosila 5, 20 i 50 % temeljne standardne otopine te zadnja od 100 %, odnosno ona nije bila razrijeđena. Nakon toga injektirani su uzorci, a ranije je, tokom razvitka metode, određeno da će kromatografska analiza trajati 17 minuta.



**Slika 4.8.** Fotografija jedinice za kromatografiju LC-10 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

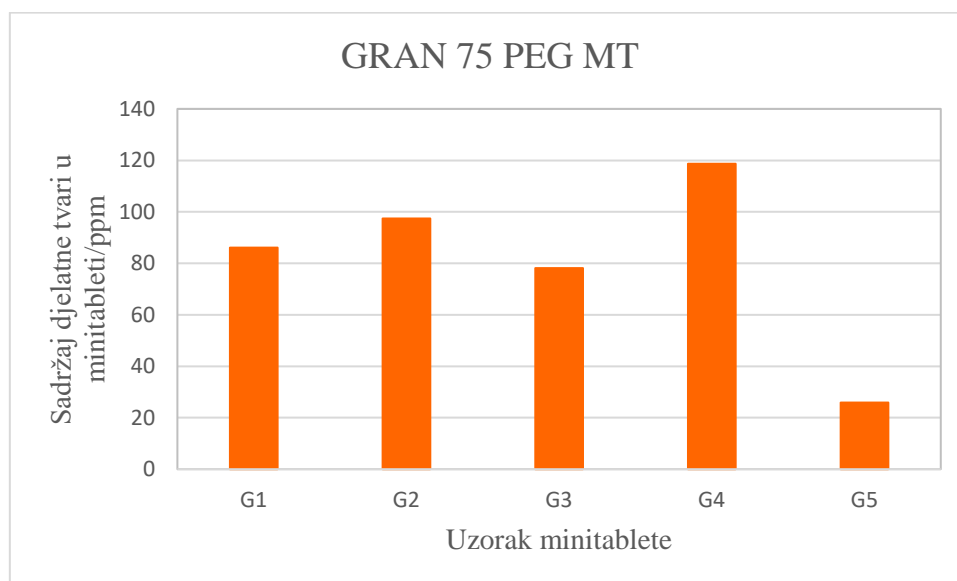
## 5. REZULTATI I RASPRAVA

### 5.1. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u raspadljivim minitabledama

#### 5.1.1. Podatci spektroskopske analize tvari – UV/Vis-spektrofotometrija

**Tablica 5.1.** Sadržaj djelatne tvari u minitabledama; rezultati dobiveni UV/Vis-spektrofotometrijom za GRAN 75 PEG MT uzorke

Uzorak minitablete	c/ppm
SP	-
G1	86,08
G2	97,48
G3	78,13
G4	118,69
G5	25,85

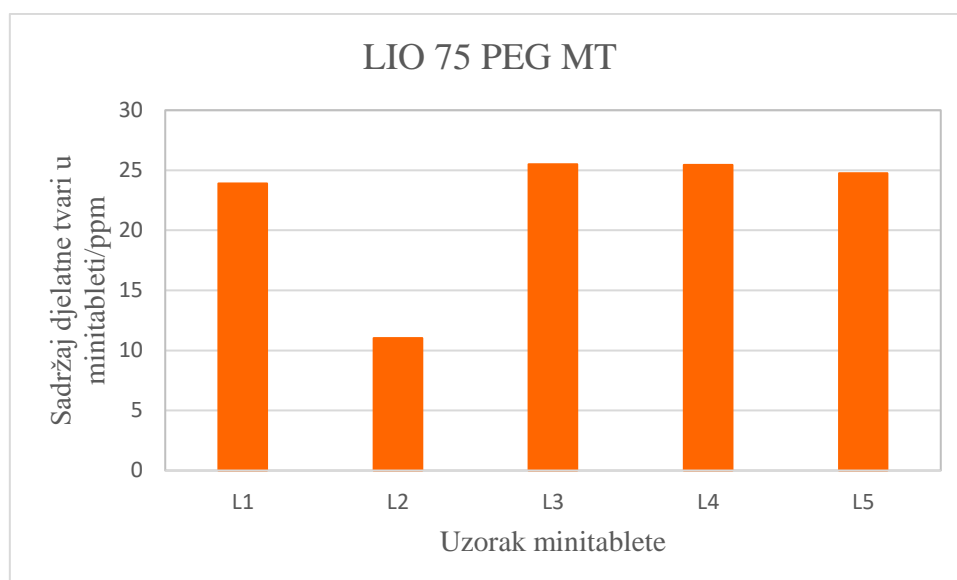


**Slika 5.1.** Grafički prikaz sadržaja djelatne tvari; rezultati UV/Vis-spektrofotometrije za GRAN 75 PEG MT uzorke

UV/Vis-spektrofotometrijom određen je sadržaj djelatne tvari LRS HCl-a u minitabledama koje su pripravljene procesom granuliranja. Najveći sadržaj djelatne tvari od 118,69 ppm zabilježen je u uzorku G4, dok je najmanji sadržaj djelatne tvari od 25,85 ppm zabilježen u uzorku G5.

**Tablica 5.2.** Sadržaj djelatne tvari u minitabletama; rezultati dobiveni UV/Vis-spektrofotometrijom za LIO 75 PEG MT uzorke

Uzorak minitablete	c/ppm
SP	-
L1	23,89
L2	11,04
L3	25,49
L4	25,46
L5	24,75



**Slika 5.2.** Grafički prikaz sadržaja djelatne tvari; rezultati UV/Vis-spektrofotometrije za LIO 75 PEG MT uzorke

Osim za minitablete pripravljene procesom granuliranja, sadržaj djelatne tvari UV/Vis-spektrofotometrijom određen je u minitabletama pripremljenim procesom liofilizacije. Dobiveni rezultati razlikuju se od onih za minitablete pripravljene procesom granuliranja. Naime, najveći sadržaj djelatne tvari od 25,49 ppm ima uzorak L3, a najmanji sadržaj djelatne tvari je u uzorku L2 i on iznosi 11,04 ppm. Sadržaj djelatne tvari kod uzoraka L1, L2, L4 i L5 se razlikuje jako malo, dok kod GRAN 75 PEG MT uzoraka nema takvog podudaranja između istih. Kod uzoraka GRAN 75 PEG MT prisutan je veći sadržaj djelatne tvari nego što je to kod uzoraka LIO 75 PEG MT.

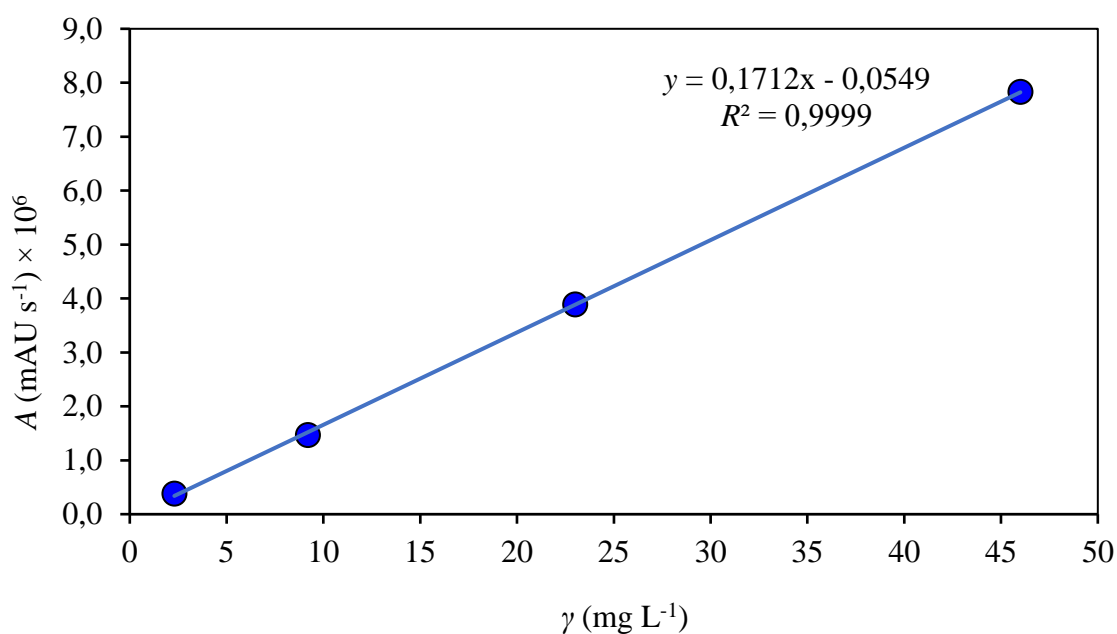
### 5.1.2. Podatci kromatografske analize tvari – kapljevinska kromatografija visoke djelotvornosti

Kromatografska analiza tvari provedena je na deset uzoraka minitableta s različitim koncentracijama djelatne tvari. Prije samog određivanja sadržaja bilo je potrebno razviti metodu analize koja će rezultirati uspješnom separacijom ovog specifičnog analita u danom okruženju pomoćnih tvari. Razvoj metode podrazumijevao je odabir HPLC sustava, određivanje mobilne i stacionarne faze kao i njihove volumne udjele. Mobilna faza sastojala se od fosforne kiseline i acetonitrila čiji je volumni udio bio 0,5:0,5, a pH je bio oko 3. Tokom razvijanja metode izokratno eluiranje je odabrano kao najpogodnije za ovu separaciju, što znači da je sastav faza tokom cijele analize bio nepromijenjen. Zatim, bilo je potrebno odrediti tlak u sustavu koji se kretao od 93 do 95 bara, protok mobilne faze koji je iznosio 1,0 mL min<sup>-1</sup> i volumen injektiranja uzorka od 100 µL za sve uzorke. Kao rezultat analize dobiveni su kromatogrami. Na kromatogramu *x*-os je vrijeme *t* izraženo u minutama, a *y*-os je intenzitet signala izražen u mAU (eng. *mili-absorbance units*). Analiza se provodi pri dvjema valnim duljinama-230 nm i 315 nm koje su ranije određene UV/Vis-spektrofotometrijom. Pet uzoraka bile su minitablete pripravljene granuliranjem (GRAN PEG 75 MT), a drugih pet uzoraka bile su minitablete pripravljene liofilizacijom (LIO PEG 75 MT). Određeno je da separacija svakog uzorka traje 17 minuta.

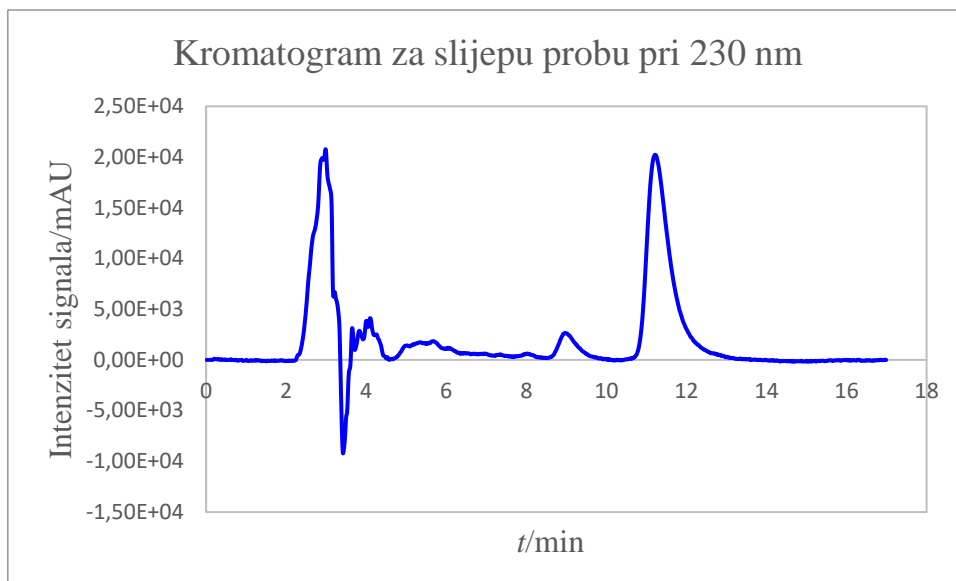
Prije injektiranja samih uzoraka izrađen je umjerni pravac korištenjem metode vanjskog standarda. Temeljna standardna otopina u kojoj koncentracija LRS HCl-a iznosi 46 ppm razrijeđena je s metanolom. Koncentracije koje su dobivene razrjeđenjem iznosile su 5, 20, 50 i 100 % od početne koncentracije temeljne standardne otopine. Slika 5.3. prikazuje dobiveni umjerni pravac.

**Tablica 5.3.** Vrijednosti apsorbancije lurasidon-hidroklorida pri određenim masenim koncentracijama

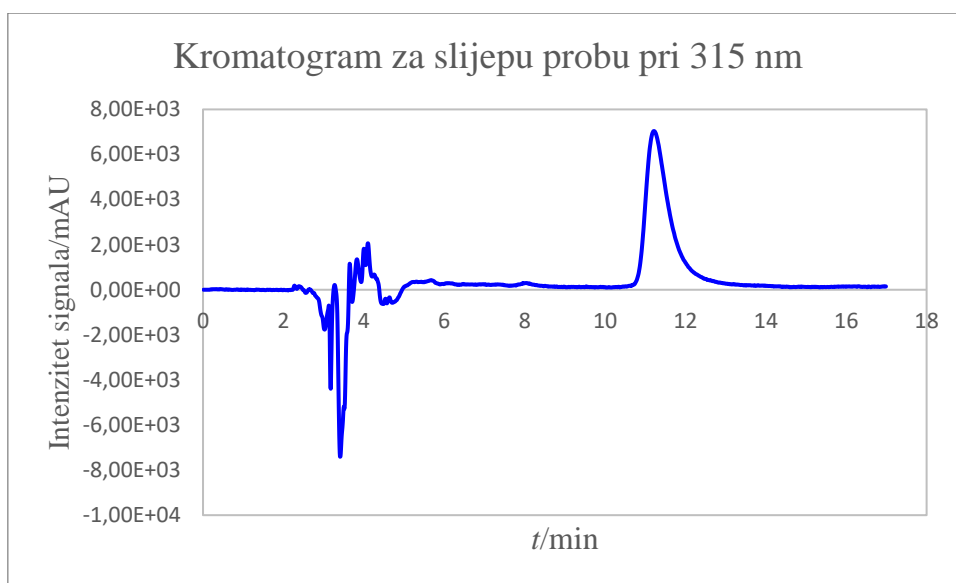
$\gamma(\text{LRSD HCl})_{230 \text{ nm}}, \text{ mg L}^{-1}$	$A(\text{mAU s}^{-1})$	$A(\text{mAU s}^{-1}) \cdot 10^6$
2,3	379166	0,37
9,2	1468525	1,46
23	3890525	3,89
46	7827258	7,82



**Slika 5.3.** Prikaz umjernog pravca



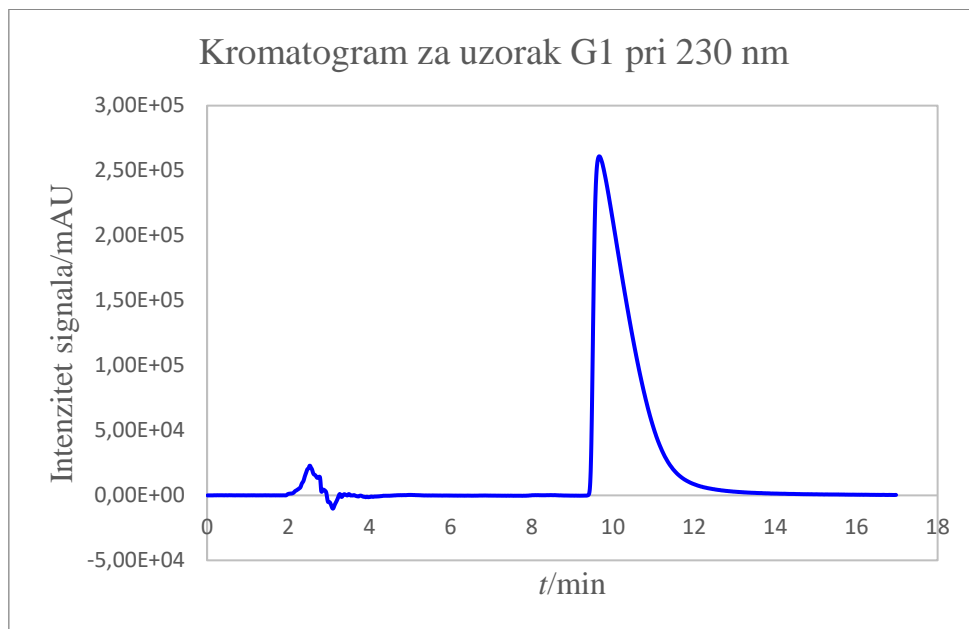
**Slika 5.4.** Kromatogram za slijepu probu dobiven HPLC metodom pri 230 nm



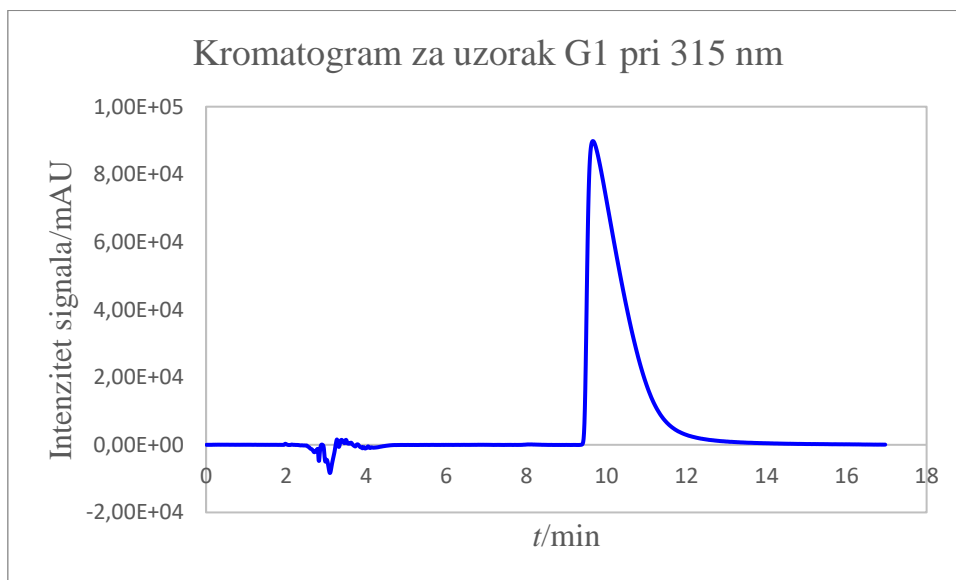
**Slika 5.5.** Kromatogram za slijepu probu dobiven HPLC metodom pri 315 nm

Kromatografskom analizom slijepu probe za GRAN 75 PEG MT uzorke prvi pikovi detektirani su već nakon dvije minute analize. Usporedbom kromatograma pri 230 nm i 315 nm, vidljivo je kako su se na 230 nm prije pojavili pikovi koji su bili veći od onih na 315 nm. Mogući razlog pojave tih pikova je separacija pomoćnih tvari minitablete. Također, analiza slijepu probe daje sadržaj LRS HCl-a od 4,71 ppm na valnoj duljini od 230 nm te 4,89 ppm na 315 nm, što inače kao rezultat analize slijepu probe ne očekujemo. Kao što je ranije navedeno u tablicama 5.1. i 5.2. spektrofotometrijska analiza slijepu probe nije pokazala prisutnost

djelatne tvari. Razlog tome mogao bi biti u većoj osjetljivosti i selektivnosti HPLC metode u odnosu na UV/Vis-spektrofotometriju. Intenzitet signala veći je na valnoj duljini od 230 nm.

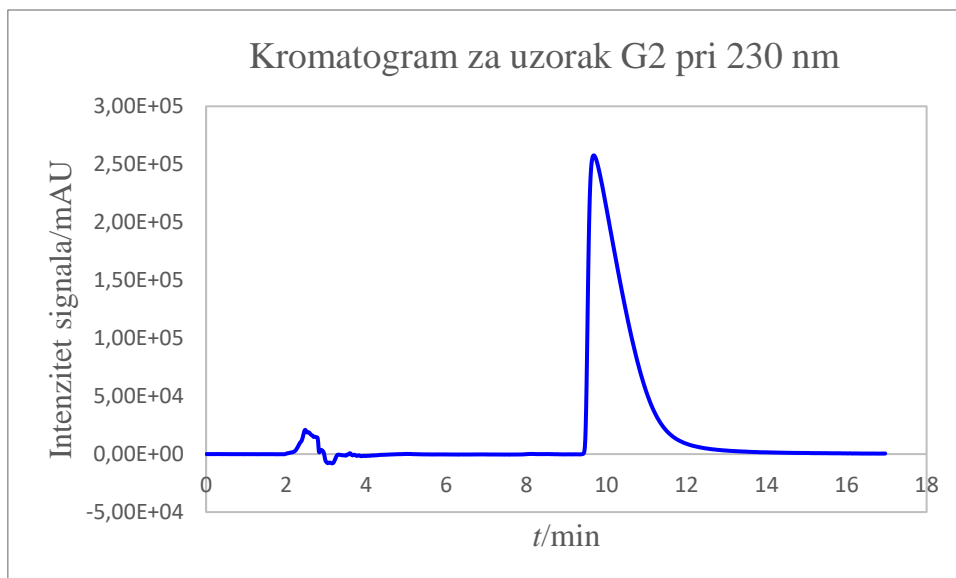


**Slika 5.6.** Kromatogram za uzorak G1 dobiven HPLC metodom pri 230 nm

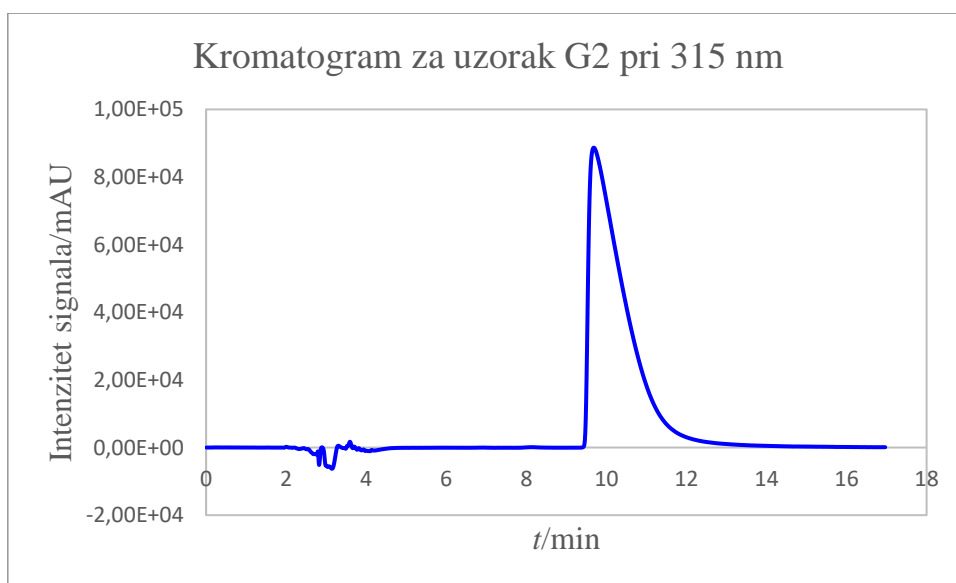


**Slika 5.7.** Kromatogram za uzorak G1 dobiven HPLC metodom pri 315 nm

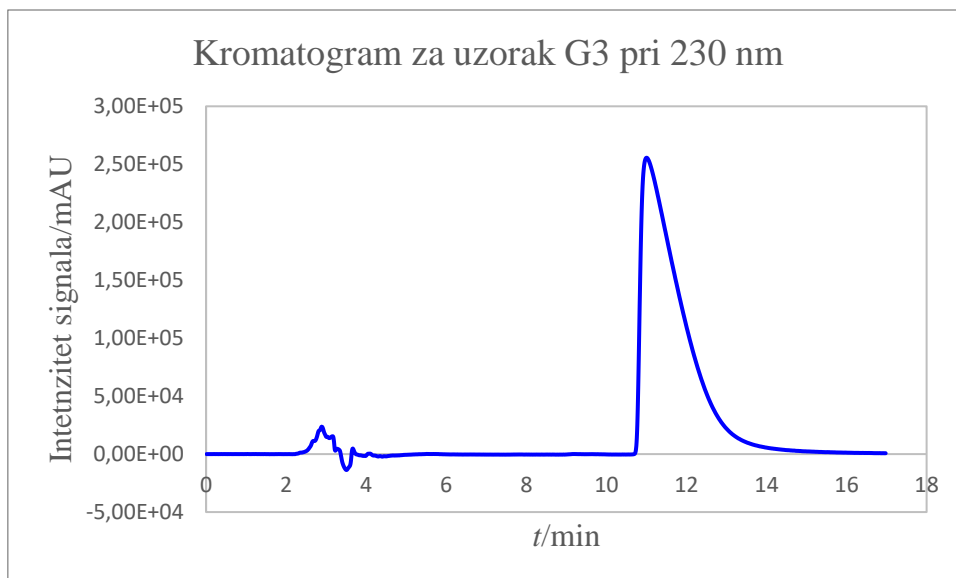




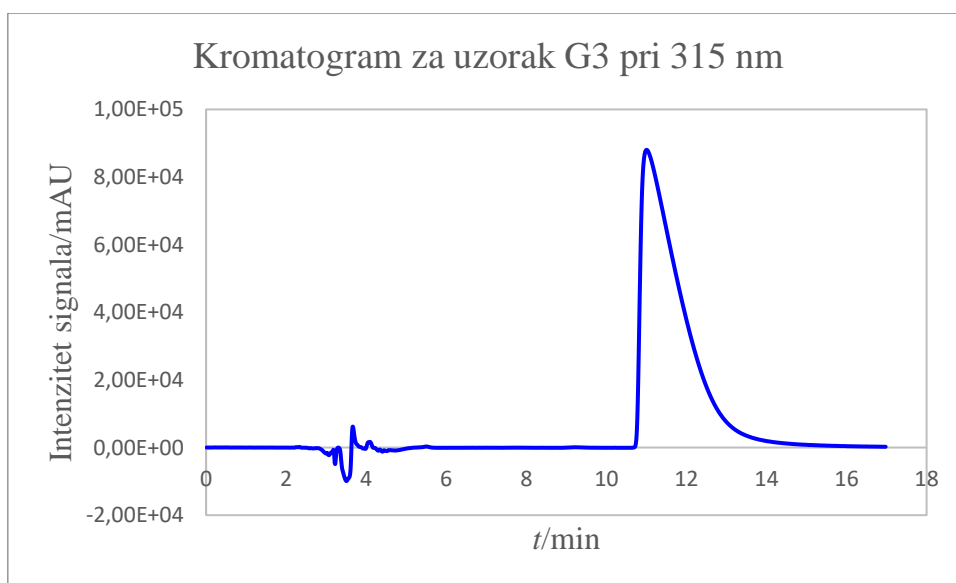
**Slika 5.8.** Kromatogram za uzorak G2 dobiven HPLC metodom pri 230 nm



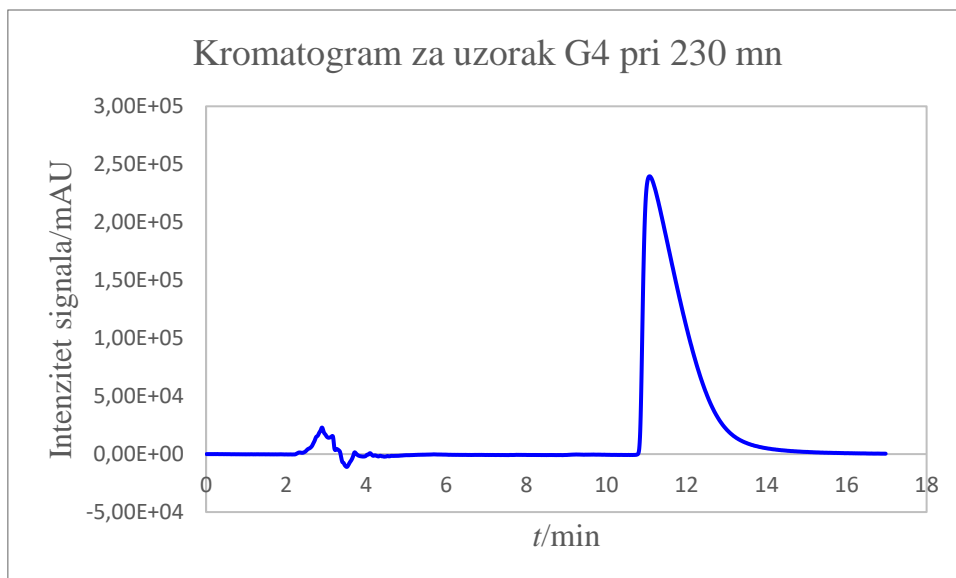
**Slika 5.9.** Kromatogram za uzorak G2 dobiven HPLC metodom pri 315 nm



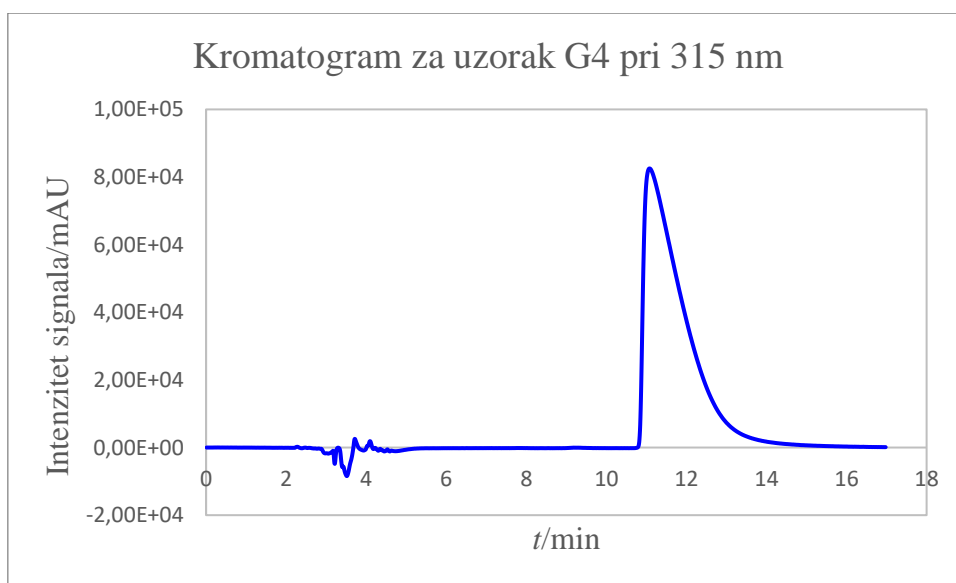
**Slika 5.10.** Kromatogram za uzorak G3 dobiven HPLC metodom pri 230 nm



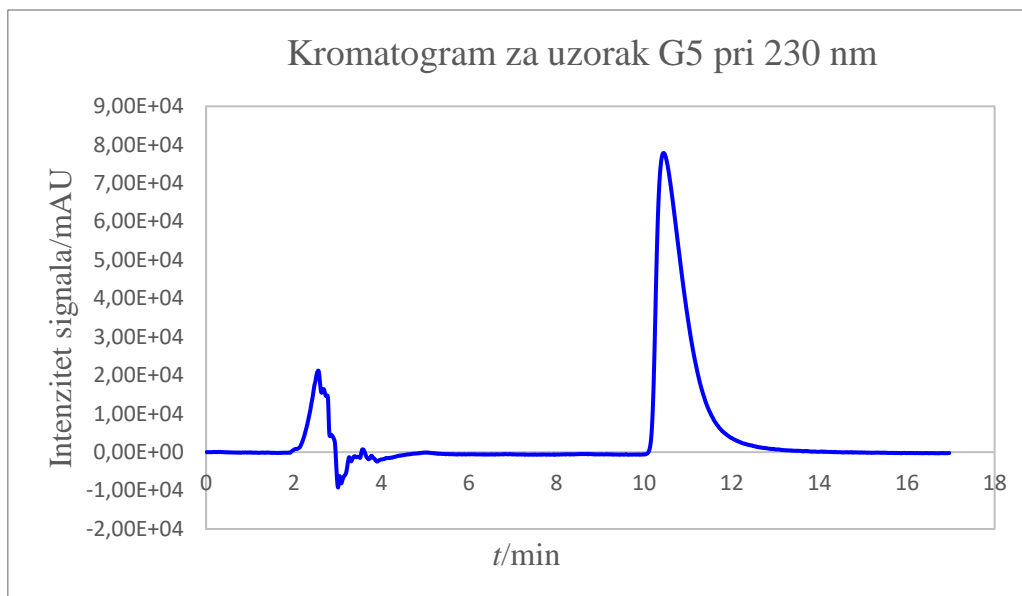
**Slika 5.11.** Kromatogram za uzorak G3 dobiven HPLC metodom pri 315 nm



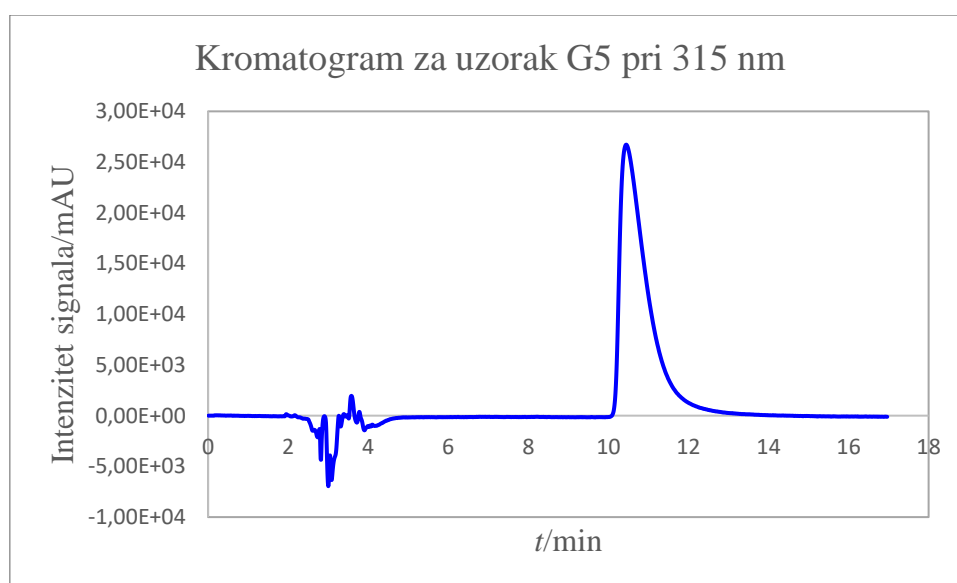
**Slika 5.12.** Kromatogram za uzorak G4 dobiven HPLC metodom pri 230 nm



**Slika 5.13.** Kromatogram za uzorak G4 dobiven HPLC metodom pri 315 nm



**Slika 5.14.** Kromatogram za uzorak G5 dobiven HPLC metodom pri 230 nm



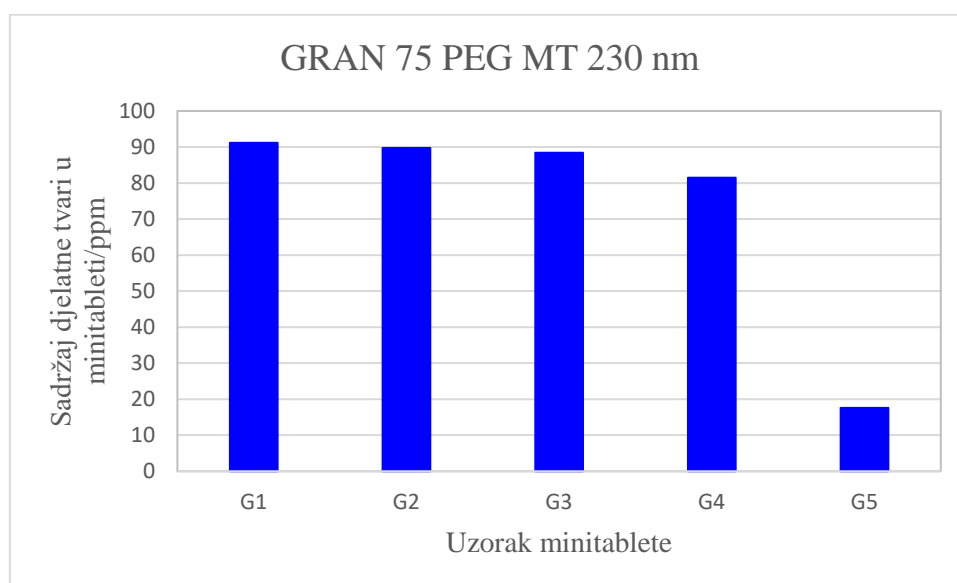
**Slika 5.15.** Kromatogram za uzorak G5 dobiven HPLC metodom pri 315 nm

Kromatografskom analizom GRAN 75 PEG MT uzorka dobiveni su kromatogrami za svaki uzorak pri valnim duljinama od 230 nm i 315 nm. Za sve uzorke do pojave prvih manjih pikova došlo je nakon druge minute analize. Za razliku od slijepe probe, ti prvi pikovi na uzorcima su puno manji. Pri 230 nm mali pikovi imaju pozitivan intenzitet signala, dok pri 315 nm imaju negativan intenzitet signala. Kromatogram za uzorak G5 se razlikuje od ostalih jer su prvi pikovi nešto veći. Do separacije djelatne tvari LRS HCl došlo je nakon devete minute analize. Separacija je trajala oko 4 minute. Ne dolazi do interferencije pikova te su

pikovi koji odgovaraju LRS HCl-u jasno razlučivi. Retencijsko vrijeme jednako je za sve uzorke i nalazi se u intervalu između 8,9 i 9,5 minuta. Cijela kromatografska analiza trajala je 17 minuta za svaki uzorak.

**Tablica 5.4.** Rezultati dobiveni HPLC analizom za GRAN 75 PEG MT uzorke pri 230 nm

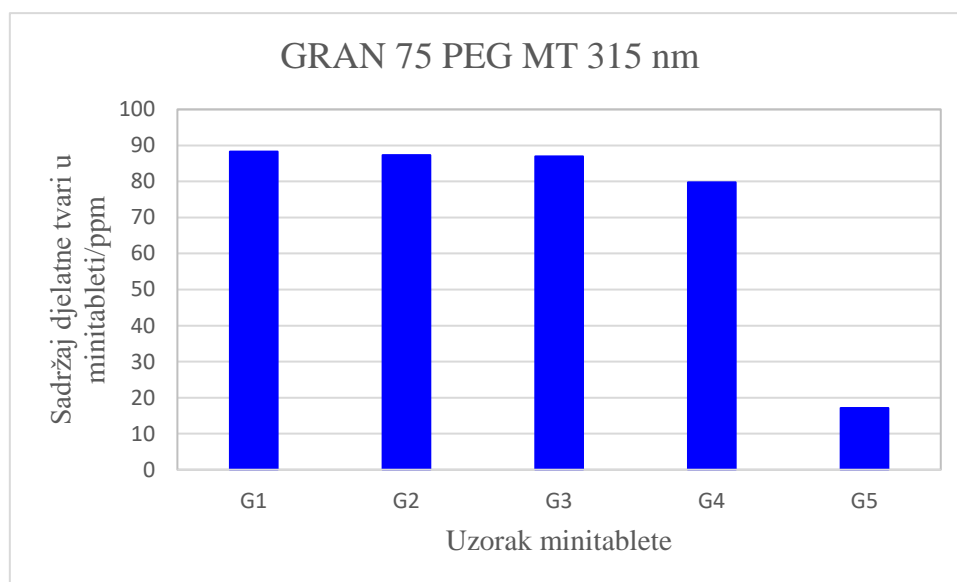
Uzorak minitablete	Sadržaj djelatne tvari u minitableti/ppm
<b>SP</b>	4,71
<b>G1</b>	91,17
<b>G2</b>	89,75
<b>G3</b>	88,39
<b>G4</b>	81,46
<b>G5</b>	17,55



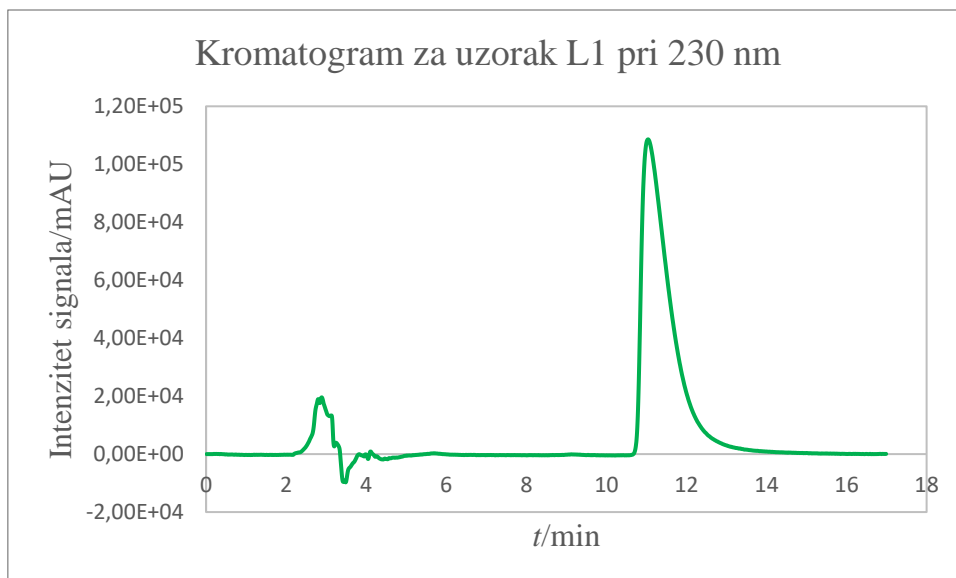
**Slika 5.16.** Grafički prikaz rezultata HPLC analize za GRAN 75 PEG MT uzorke pri 230 nm

**Tablica 5.5.** Rezultati dobiveni HPLC analizom za GRAN 75 PEG MT uzorke pri 315 nm

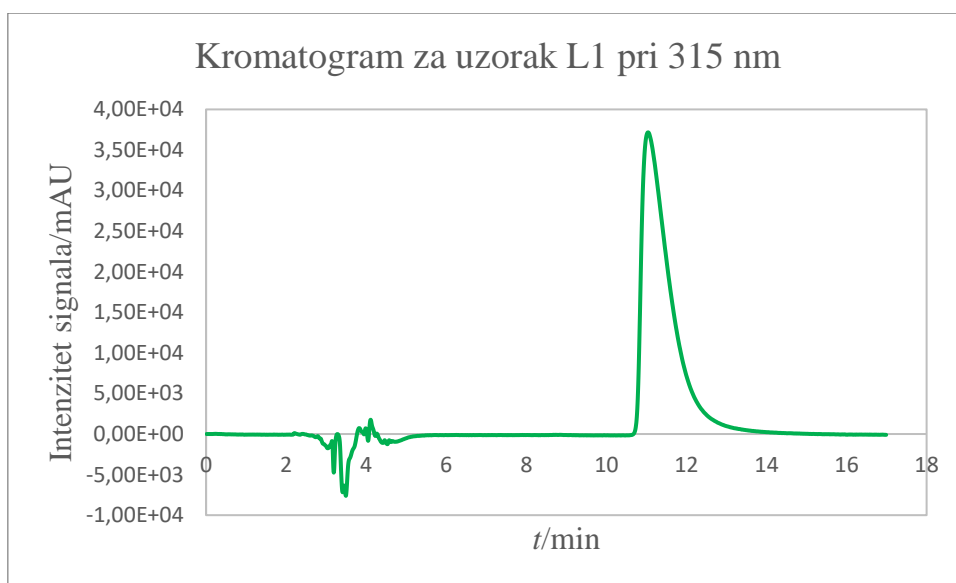
Uzorak minitablete	Sadržaj djelatne tvari u minitableti/ppm
<b>SP</b>	4,89
<b>G1</b>	88,27
<b>G2</b>	87,32
<b>G3</b>	86,92
<b>G4</b>	79,75
<b>G5</b>	17,11

**Slika 5.17.** Grafički prikaz rezultata HPLC analize za GRAN 75 PEG MT uzorke pri 315 nm

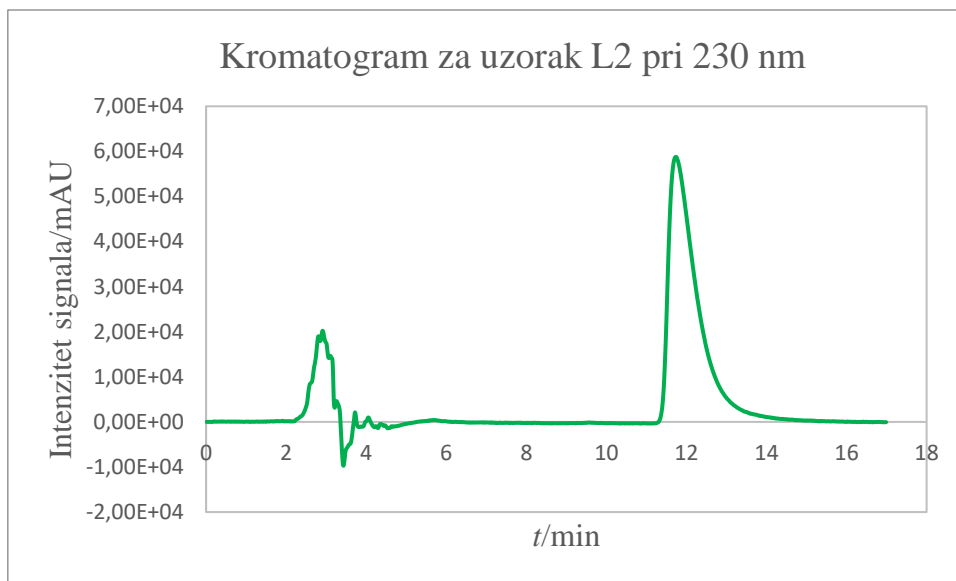
Nakon provedene kromatografske analize kojom su dobiveni prethodno prikazani kromatogrami, bilo je moguće odrediti sadržaj djelatne tvari u minitabletama. Najveći sadržaj djelatne tvari nalazi se u uzorku G1. Na 230 nm on iznosi 91,17 ppm, a na 315 nm iznosi 88,27 ppm. Najmanji sadržaj djelatne tvari ima uzorak G5. On na valnoj duljini od 230 nm iznosi 17,55 ppm, a na onoj od 315 nm 17,11 ppm. Također, detektiran je i manji sadržaj djelatne tvari u slijepoj probi, čega kod UV/Vis-spektrofotometrije nije bilo. Mogući razlog je veća preciznost i osjetljivost HPLC analize. Na obje valne duljine rezultati za uzorke G1, G2, G3 i G4 su slični, dok sadržaj djelatne tvari najviše odstupa za uzorak G5. Također, odstupanja između rezultata istog uzorka na obje valne duljine su jako mala.



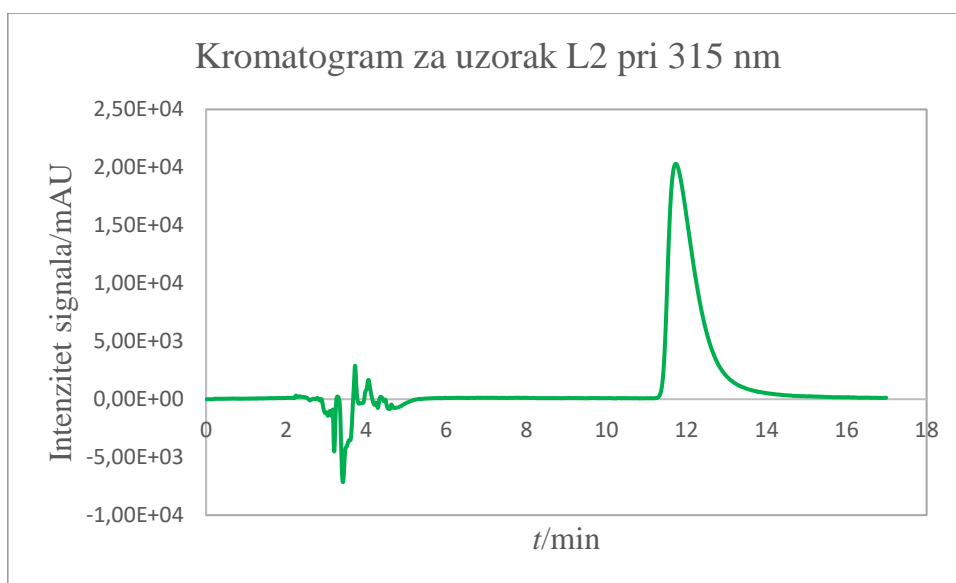
**Slika 5.18.** Kromatogram za uzorak L1 dobiven HPLC metodom pri 230 nm



**Slika 5.19.** Kromatogram za uzorak L1 dobiven HPLC metodom pri 315 nm

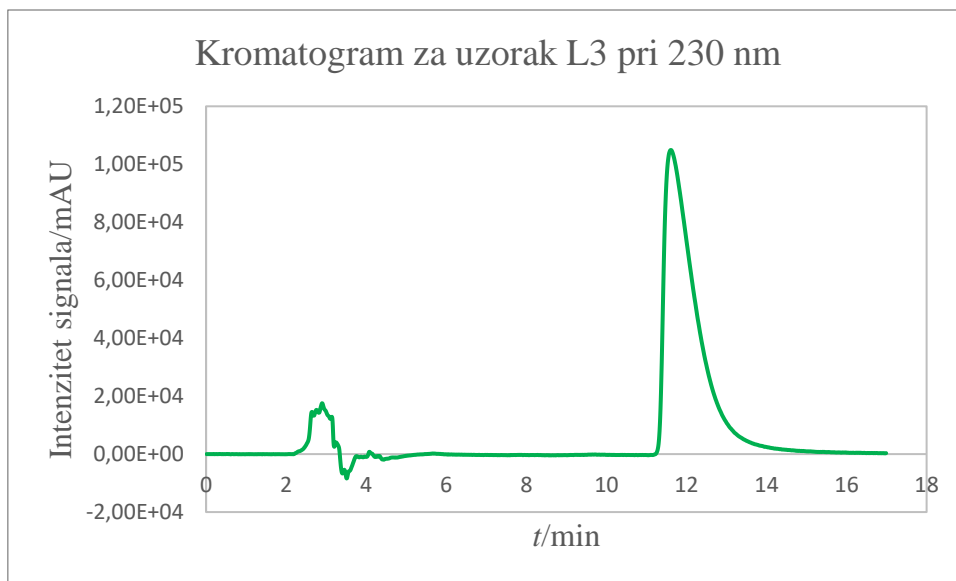


**Slika 5.20.** Kromatogram za uzorak L2 dobiven HPLC metodom pri 230 nm

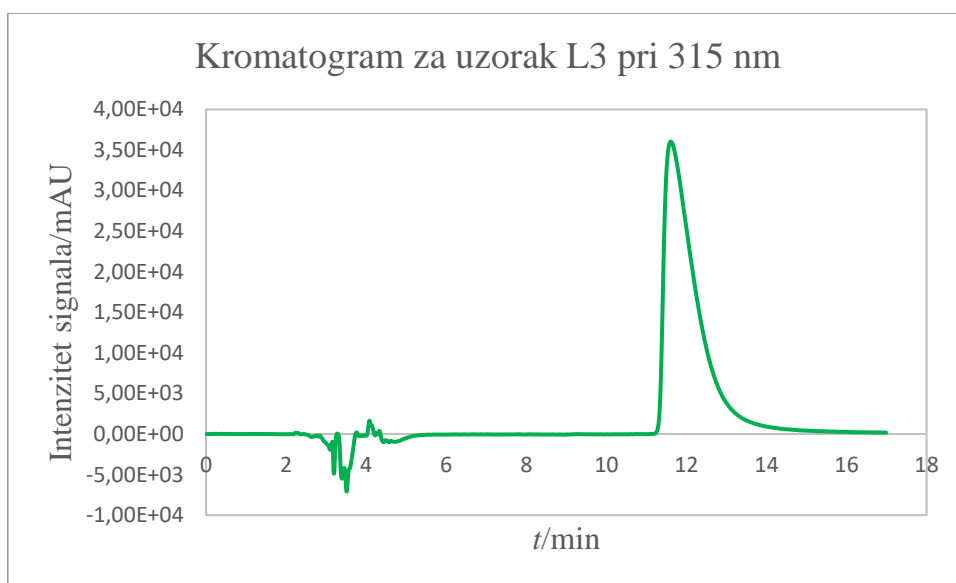


**Slika 5.21.** Kromatogram za uzorak L2 dobiven HPLC metodom pri 315 nm

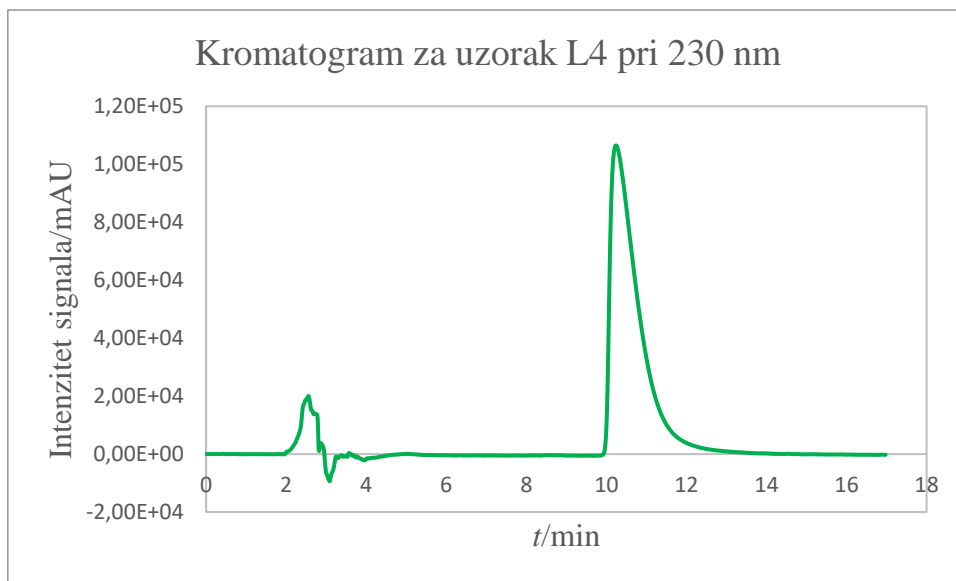




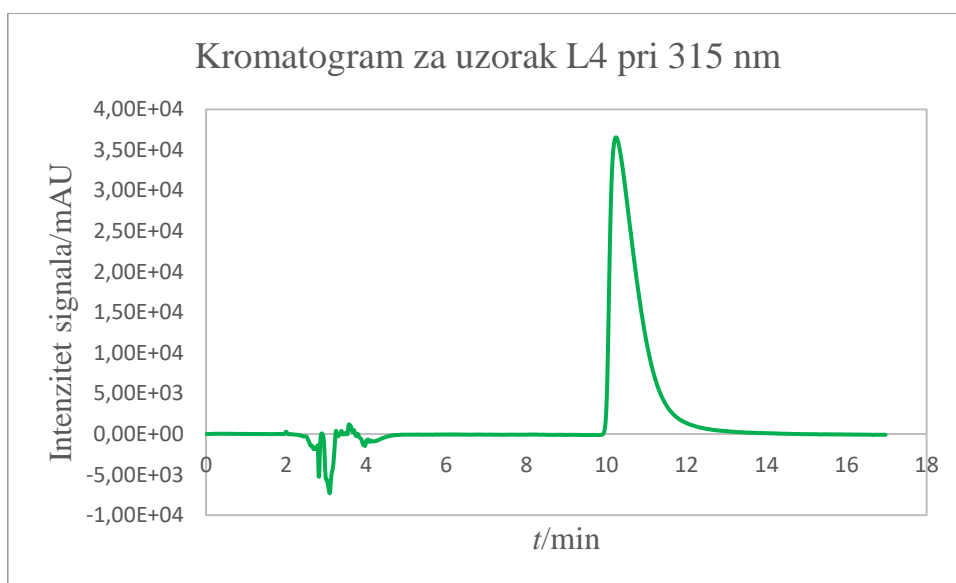
**Slika 5.22.** Kromatogram za uzorak L3 dobiven HPLC metodom pri 230 nm



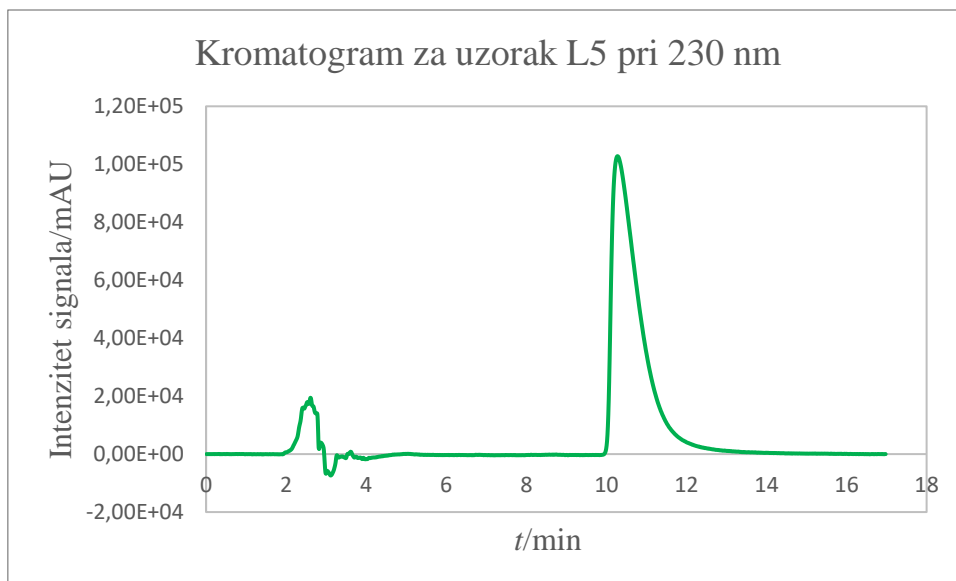
**Slika 5.23.** Kromatogram za uzorak L3 dobiven HPLC metodom pri 315 nm



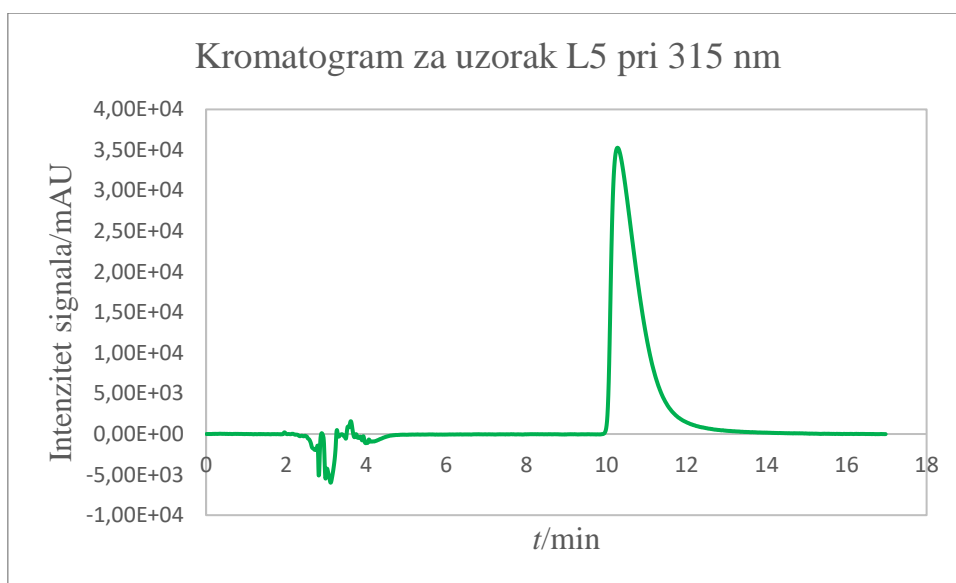
Slika 5.24. Kromatogram za uzorak L4 dobiven HPLC metodom pri 230 nm



Slika 5.25. Kromatogram za uzorak L4 dobiven HPLC metodom pri 315 nm



**Slika 5.26.** Kromatogram za uzorak L5 dobiven HPLC metodom pri 230 nm



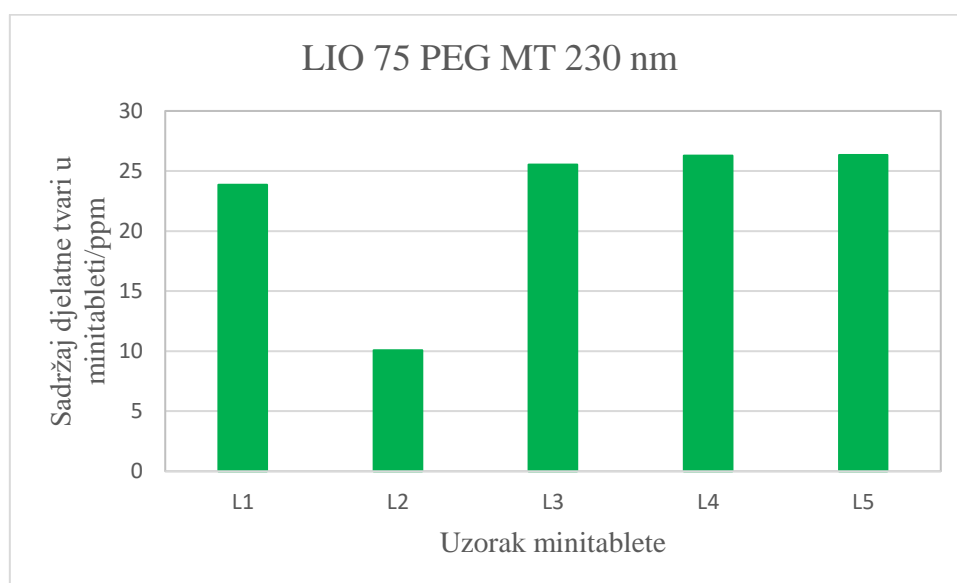
**Slika 5.27.** Kromatogram za uzorak L5 dobiven HPLC metodom pri 315 nm

Kao i za GRAN 75 PEG MT uzorke, kromatografskom analizom dobiveni su kromatogrami i za LIO 75 PEG MT uzorke na valnim duljinama od 230 nm i 315 nm. Na ovim kromatogramima primjećuju se nešto veći prvi pikovi. Vrijeme retencije je između 9,5 i 11 minuta i nešto je duže nego kod GRAN 75 PEG MT uzoraka. Kao posljedica toga, pikovi koji odgovaraju LRS HCl-u u ovom su slučaju nešto su uži i viši. Vrijeme trajanja analize za sve uzorke iznosi 17 min za svaki uzorak. Također, ne dolazi do interferencije pikova te su pikovi koji odgovaraju LRS HCl-u jasno razlučivi.

Pikovi na kromatogramu mogu imati jedan od tri faktora simetrije. U ovom slučaju, na kromatogramima je vidljivo kako pikovi koji odgovaraju LRS HCl-u za sve uzorke imaju profil povlačenja pika (eng. *peak tailing*).

**Tablica 5.6.** Rezultati dobiveni HPLC analizom za LIO 75 PEG MT uzorke pri 230 nm

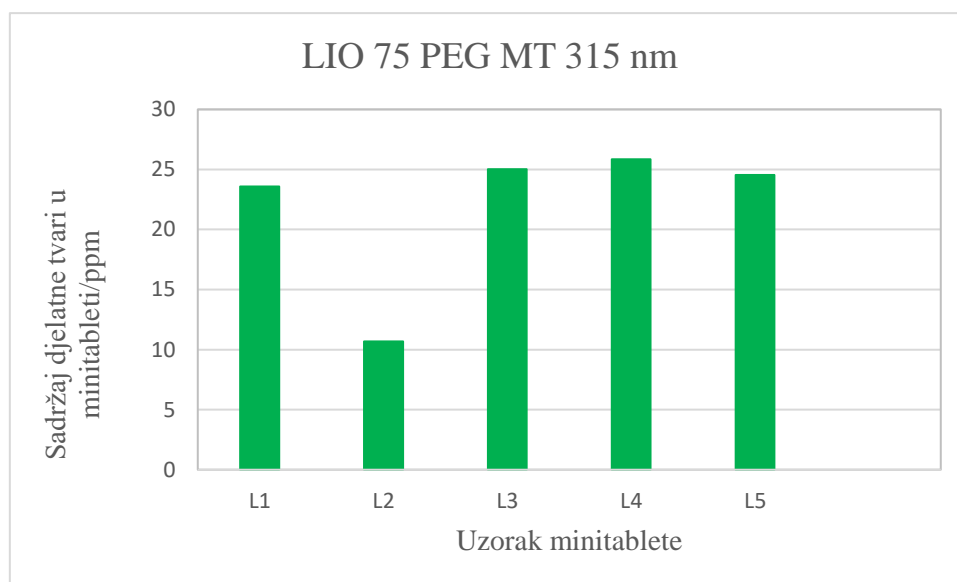
Uzorak minitablete	Sadržaj djelatne tvari u minitableti/ppm
<b>SP</b>	4,71
<b>L1</b>	23,86
<b>L2</b>	10,08
<b>L3</b>	25,52
<b>L4</b>	26,29
<b>L5</b>	25,32



**Slika 5.28.** Grafički prikaz rezultata HPLC analize za LIO 75 PEG MT uzorke pri 230 nm

**Tablica 5.7.** Rezultati dobiveni HPLC analizom za LIO 75 PEG MT uzorke pri 315 nm

Uzorak minitablete	Sadržaj djelatne tvari u minitableti/ppm
<b>SP</b>	4,71
<b>L1</b>	23,59
<b>L2</b>	10,68
<b>L3</b>	25,03
<b>L4</b>	25,85
<b>L5</b>	24,54

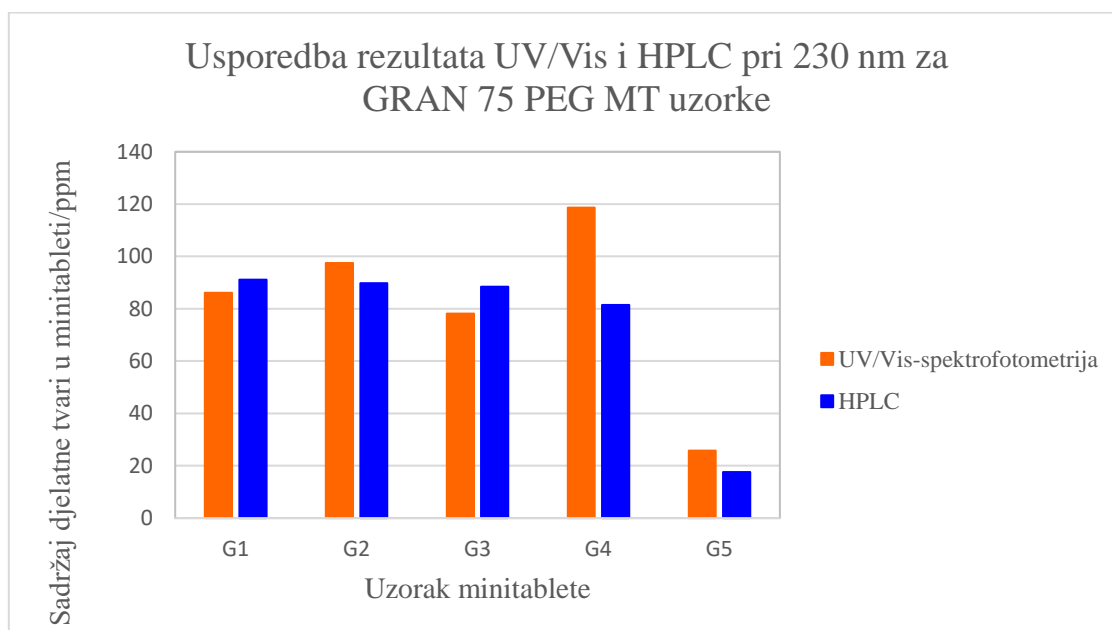
**Slika 5.29.** Grafički prikaz rezultata HPLC analize za LIO 75 PEG MT uzorke pri 315 nm

Nakon provedene kromatografske analize kojom su dobiveni prethodno prikazani kromatogrami, bilo je moguće odrediti sadržaj djelatne tvari u minitabletama koje su dobivene procesom liofilizacije. Najveći sadržaj djelatne tvari nalazi se u uzorku L4. Na valnoj duljini od 230 nm on iznosi 26,29 ppm, a na onoj od 315 nm iznosi 25,85 ppm. Najmanji sadržaj djelatne tvari ima uzorak L2. On na valnoj duljini od 230 nm iznosi 10,08 ppm, a na onoj od 315 nm 10,68 ppm. Na obje valne duljine rezultati za uzorke L1, L3, L4 i L5 su slični, dok sadržaj djelatne tvari najviše odstupa za uzorak L2. Kod ovih uzoraka odstupanja između rezultata istog uzorka na obje valne duljine također su jako mala. Općenito, sadržaj djelatne tvari u LIO 75 PEG MT uzorcima znatno je manji od onog u GRAN 75 PEG MT uzorcima.

### 5.1.3. Usporedni rezultati – komparativna istraživanja sadržaja

**Tablica 5.8.** Usporedni rezultati UV/Vis-spektrofotometrijske analize i HPLC analize pri 230 nm za GRAN 75 PEG MT uzorke

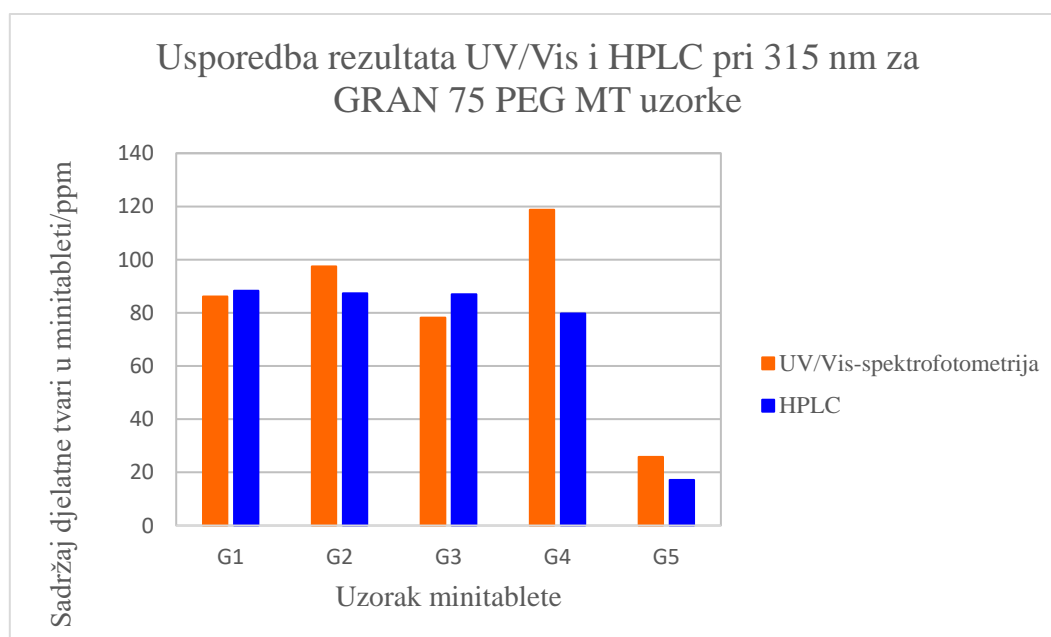
Uzorak minitablete	Sadržaj djelatne tvari UV/Vis-spektrofotometrija/ppm	Sadržaj djelatne tvari HPLC pri 230 nm/ppm
<b>SP</b>	-	4,77
<b>G1</b>	86,08	91,17
<b>G2</b>	97,48	89,75
<b>G3</b>	78,13	88,39
<b>G4</b>	118,69	81,46
<b>G5</b>	25,85	17,55



**Slika 5.30.** Grafički prikaz usporedbe rezultata dobivenih UV/Vis-spektrofotometrijskom analizom i HPLC analizom pri 230 nm za GRAN 75 PEG MT uzorke

**Tablica 5.9.** Usporedni rezultati UV/Vis-spektrofotometrijske analize i HPLC analize sadržaja djelatne tvari pri 315 nm za GRAN 75 PEG MT uzorke

Uzorak minitablete	Sadržaj djelatne tvari UV/Vis-spektrofotometrija/ppm	Sadržaj djelatne tvari HPLC pri 315 nm/ppm
<b>SP</b>	-	4,89
<b>G1</b>	86,08	88,27
<b>G2</b>	97,48	87,32
<b>G3</b>	78,13	86,92
<b>G4</b>	118,69	79,75
<b>G5</b>	25,85	17,11

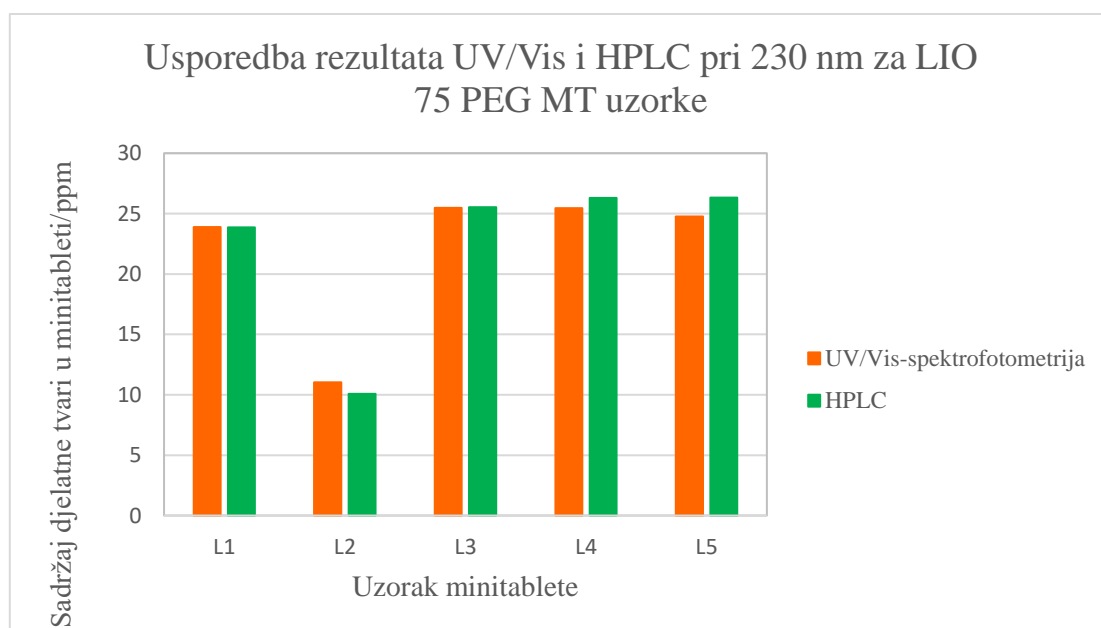


**Slika 5.31.** Usporedni prikaz sadržaja djelatne tvari dobivenih UV/Vis-spektrofotometrijskom analizom i HPLC analizom pri 315 nm za GRAN 75 PEG MT uzorke

Usporedbom rezultata kromatografske analize i spektrofotometrijske analize za uzorke GRAN 75 PEG MT uočena su primjetna odstupanja. Pošto ne dolazi do preklapanja rezultata ove dvije metode, moglo bi se zaključiti da kromatografska analiza nije najpoželjniji odabir za ovaj tip minitableta. Odstupanja u rezultatima najveća su kod uzorka G4 na obje valne duljine, dok su kod ostalih uzoraka nešto manja.

**Tablica 5.10.** Usporedni rezultati UV/Vis-spektrofotometrijske analize i HPLC analize sadržaja djelatne tvari pri 230 nm za LIO 75 PEG MT uzorke

Uzorak minitablete	Sadržaj djelatne tvari UV/Vis-spektrofotometrija/ppm	Sadržaj djelatne tvari HPLC pri 230 nm/ppm
SP	-	4,71
L1	23,89	23,86
L2	11,04	10,08
L3	25,49	25,52
L4	25,46	26,29
L5	24,75	25,32

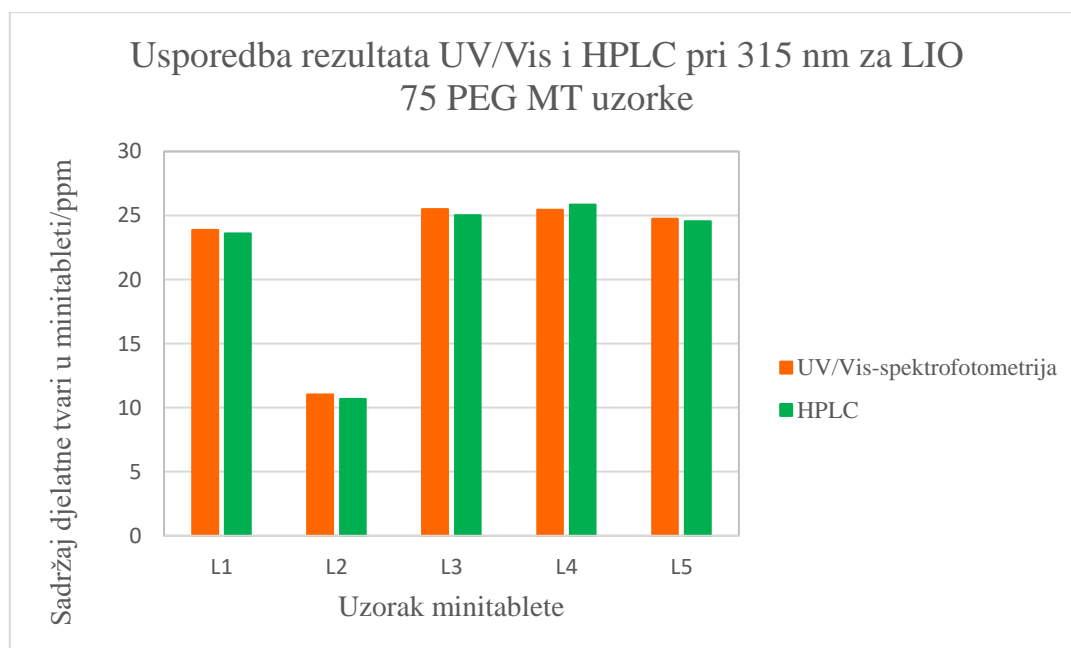


**Slika 5.32.** Usporedni prikaz sadržaja dobivenih UV/Vis-spektrofotometrijskom analizom i HPLC analizom pri 230 nm za LIO 75 PEG MT uzorke



**Tablica 5.11.** Usporedni rezultati UV/Vis-spektrofotometrijske analize i HPLC analize sadržaja djelatne tvari pri 315 nm za LIO 75 PEG MT uzorke

Uzorak minitablete	Sadržaj djelatne tvari UV/Vis-spektrofotometrija/ppm	Sadržaj djelatne tvari HPLC pri 315 nm/ppm
SP	-	4,71
L1	23,89	23,59
L2	11,04	10,68
L3	25,49	25,03
L4	25,46	25,85
L5	24,75	24,54



**Slika 5.33.** Usporedni prikaz sadržaja dobivenih UV/Vis-spektrofotometrijskom analizom i HPLC analizom pri 315 nm za LIO 75 PEG MT uzorke

Usporedbom rezultata kromatografske analize i spektrofotometrijske analize za uzorke LIO 75 PEG MT primjećuje se da su odstupanja među njima mala za obje valne duljine. Na valnoj duljini od 230 nm rezultati analize za uzorke L1 i L3 približno su jednaki. Odstupanja su manja za razliku od onih kod granuliranih uzoraka. Mogući razlog tog malog odstupanja je upravo u pripravi minitableta postupkom liofilizacije. Samim time što dolazi do preklapanja rezultata ove dvije metode, može se zaključiti da je kromatografija u ovom specifičnom slučaju poželjna metoda analize.

## 6. ZAKLJUČAK

Kapljevinskom kromatografijom visoke djelotvornosti ispitan je sadržaj lurasidon-hidroklorida u minitabledama dobivenim različitim postupcima pripreve u prethodnom istraživanju. U pripravi dozirnog oblika korištene su procesne tehnologije liofilizacije, granuliranja i minitablediranja te manitol, natrijeva kroskarmeloza te mikrokristalna celuloza kao pomoćne tvari.

Detektirani su uvjeti provedbe uspješne kromatografske analize farmaceutskih pripravaka lurasidon-hidroklorida. Ključnim se pokazao sastav mobilne faze. Razvijena je HPLC metoda za ovaj specifičan slučaj karakterizacije.

Analiza svakog uzorka trajala je 17 minuta, dok se vrijeme zadržavanja kretalo između 8,9 i 11 minuta. Analizom kromatograma detektirani su sadržaji lurasidon-hidroklorida u raspadljivim minitabledama. Rezultati analize uspoređeni su s rezultatima UV/Vis-spektrofotometrije dobivenim prethodnim istraživanjem.

Usporedbom rezultata dviju analitičkih tehnika vidljivo je da dolazi do većih odstupanja u sadržaju djelatne tvari kod uzorka minitableda dobivenih procesom granuliranja (GRAN PEG 75 MT). Kod minitableda dobivenih procesom liofilizacije (LIO 75 PEG MT) primjećuje se dobro slaganje rezultata dobivenih spektrofotometrijskom i kromatografskom analizom.

## 7. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18  
Mrežna stranica: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_06\\_76\\_1522.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html) (pristup 13. 6. 2021.)
2. Mrežna stranica: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/16102/Kako-lijek-djeluje-i-kako-se-unosi-u-organizam.html> (pristup 13. 6. 2021.)
3. Mrežna stranica: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/25335-Pharmaceutical-Raw-Materials-and-APIs/25283-Pharmaceutical-Excipients/?search=excipient> (pristup 14. 6. 2021.)
4. A.R. Rajabi-Siahboomi, Multiparticulate Drug Delivery, *Advances in Delivery Science and Technology*, Springer (2017) 95 – 104
5. I. Gavran, Priprema raspadljivih tableta za usta primjenom liofilizacije – diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu (2018.) 5 – 8
6. Mrežna stranica: <https://www.mystylone.com/newsfeed/transcript-rd-mini-tablets-stylone-evo-part-1/> (pristup 25. 6. 2021.)
7. B. P. Badgujar, A. S. Mundada, The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review, *Acta Pharm.* 61 (2011) 117–139, 117
8. T. Comoglu, E. D. Ozyilmaz, Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets – novel dosage forms for pediatric use, Taylor and Francis Group (2019.) 904 – 909
9. I. Chauhan, N. Gupta, A. Khan, P. Nagar, R. Sharma, K. Singh, M. Verma, M. Yasir, Orally disintegrating tablets : formulation, preparation techniques and evaluation, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01 (04); 2011: 35-45
10. B. Neseck, Razvoj matematičkog modela gel-filtracije u kromatografskoj koloni – diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu (2004.) 5 – 10
11. Mrežna stranica: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical\\_Chemistry/Supplemental\\_Modules\\_\(Analytical\\_Chemistry\)/Instrumental\\_Analysis/Chromatography/High\\_Performance\\_Liquid\\_Chromatography](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Supplemental_Modules_(Analytical_Chemistry)/Instrumental_Analysis/Chromatography/High_Performance_Liquid_Chromatography) (pristup 1. 8. 2021.)
12. Mrežna stranica: <https://www.labmanager.com/laboratory-technology/evolution-of-hplc-systems-19579> (pristup 1. 8. 2021.)
13. V. R. Meyer, *Practical High – Performance Liquid Chromatography*, John Wiley and Sons (2010.) 1 – 3
14. Mrežna stranica: <https://www.iconsci.com/brief-history-of-liquid-chromatography/> (pristup 9. 8. 2021.)
15. Mrežna stranica: [https://www.shimadzu.com/an/service-support/technical-support/analysis-basics/basic/what\\_is\\_hplc.html](https://www.shimadzu.com/an/service-support/technical-support/analysis-basics/basic/what_is_hplc.html) (pristup 9. 8. 2021.)
16. Ch. Deva Dasu, G. Rajyalakshmi, P. Ravisakar, P. Srinivasa Babu, P. Venkateswar Reddy, Novel analytical method development and validation for the quantitative analysis of lurasidone hydrochloride in bulk and pharmaceutical dosage forms by RR-HPLC, *World Journal of Pharmaceutical Research* (2014.)
17. T. Murk, Procjena ravnoteže topljivosti djelatne tvari u amorfnom polimeru primjenom toplinske analize i termodinamičkog modeliranja – završni rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu (2020.) 3, 13
18. T. Jozinović, D. Jurić Kačunić, N. Karlović, Priprava i karakterizacija minitabeta – završno izvješće za Kemijsko inženjerske vježbe, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologija Sveučilišta u Zagrebu (2021.)

19. Mrežna stranica: <https://www.consumeralertnow.com/dangerous-drugs/latuda> (pristup 17. 7. 2021.)
20. Mrežna stranica: <https://hr.weblogographic.com/difference-between-ethylene-glycol> (pristup 17. 7. 2021.)
21. UV/VIS spektrofotometrija
22. Mrežna stranica: <https://www.pharmaexcipients.com/microcrystalline-cellulose-mcc-pharma/> (pristup 10. 8. 2021.)

## 8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

$c$  - množinska koncentracija ( $\text{mol L}^{-1}$ )

$m$  - masa (g)

$t$  - vrijeme (min)

$V$  - volumen (L)

$W$  - maseni udio (%)

Grčki simboli korišteni u radu:

$\gamma$  - množinski udio ( $\text{mg L}^{-1}$ )

Akronimi korišteni u radu:

API - *Active Pharmaceutical Ingredient*, djelatna tvar

BSC - *Biopharmaceutics Classification System*, Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari

EFSA - *European Food Safety Authority*, Europska agencija za sigurnost hrane

EP - *European Pharmacopoeia*, Europska farmakopeja

FDA - *Food and Drug Administration*, Američka agencija za hranu i lijekove

GRAN - granulirani uzorci

HPLC - *High Performance Liquid Chromatography*, kapljevinska kromatografija visoke djelotvornosti

LIO - liofilizirani uzorci

LRS HCl - lurasidon-hidroklorid

mAU - *mili-absorbance units*, mili apsorpcijska jedinica

MCC	- <i>Microcrystalline cellulose</i> , mikrokristalna celuloza
MT	- minitableta
MUFD	- <i>Multiple Unit Dosage Forms</i> , višejedinični dozirni oblici
ODT	- <i>Orally Disintegrating Tablets</i> , tablete raspadljive u ustima
ODMT	- <i>Orally Disintegrating Mini-Tablets</i> , minitablete raspadljive u ustima
PEG	- poli(etilen-glikol)
ppm	- <i>parts per milion</i>
SUFD	- <i>Single Unit Dosage Forms</i> , monojedinični dozirni oblici