

Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija s poboljšanom topljivosti djelatne tvari

Devčić, Jakša

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:344090>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-09**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Jakša Devčić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Jakša Devčić

**MEHANOKEMIJSKA PRIPRAVA ČVRSTIH DISPERZIJA
S POBOLJŠANOM TOPLJIVOSTI DJELATNE TVARI**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada:

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek
prof. dr. sc. Stanislav Kurajica
doc. dr. sc. Zvonimir Katančić

Zagreb, rujan 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 se mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na vodstvu i pomoći prilikom izrade rada. Također zahvaljujem asistentici Katarini Sokač, mag. ing. cheming. na pomoći pri izvedbi eksperimentalnog dijela rada.

Hvala obitelji, djevojci i svim prijateljima koji su mi uvijek bili podrška tijekom studiranja.

SAŽETAK

MEHANOKEMIJSKA PRIPRAVA ČVRSTIH DISPERZIJA S POBOLJŠANOM TOPLJIVOSTI 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 hidroksipropil-metil-celulozi 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.

Ključne riječi:

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

ABSTRACT

MECHANOCHEMICAL PREPARATION OF SOLID DISPERSIONS WITH IMPROVED DRUG SOLUBILITY

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 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 hydroxypropyl methylcellulose, 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.

Keywords:

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

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 3 |
| 3. OPĆI DIO | 4 |
| 3.1. Lijek – opći pojmovi..... | 4 |
| 3.1.1. Pomoćne tvari – podjela | 4 |
| 3.2. Dozirni oblici lijeka | 5 |
| 3.3. Važnost topljivosti djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima | 6 |
| 3.4. Čvrste disperzije | 7 |
| 3.4.1 Priprava čvrstih disperzija | 9 |
| 3.5. Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija | 9 |
| 4. METODIKA | 11 |
| 4.1. Ispitivani sustav | 11 |
| 4.1.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka..... | 11 |
| 4.1.2. Makromolekulna tvar – polimer | 11 |
| 4.1.3. Pomoćne tvari | 12 |
| 4.2. Provedba ispitivanja | 12 |
| 4.2.1 Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija u planetarnom kugličnom mlinu. | 14 |
| 4.2.2. <i>In-situ</i> granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju | 16 |
| 4.2.3. Tabletiranje | 19 |
| 4.3. Karakterizacija čvrstih disperzija | 21 |
| 4.3.1. Diferencijala pretražna kalorimetrija | 21 |
| 4.3.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama | 22 |
| 4.3.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha..... | 24 |
| 4.4. Karakterizacija tableta | 27 |
| 4.4.1. Ujednačenost masa tableta | 27 |
| 4.4.2. Test raspadljivosti | 27 |
| 4.4.3. Određivanje sadržaja djelatne tvari u dozirnom obliku | 28 |
| 5. REZULTATI I RASPRAVA | 30 |
| 5.1. Rezultati ispitivanja svojstava čvrste disperzije | 30 |
| 5.1.1. Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza | 30 |
| 5.1.2. Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR analiza | 34 |
| 5.1.3. Podatci spektroskopske analize tvari – XRPD analiza | 35 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 5.2. | Rezultati karakterizacija tableta..... | 37 |
| 5.2.1. | Ujednačenost masa tableta..... | 37 |
| 5.2.2. | Raspadljivost tableta..... | 38 |
| 5.2.3. | Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama..... | 39 |
| 5.2.4. | Oslobađanje lurasidon-hidroklorida iz tableta..... | 43 |
| 6. | ZAKLJUČCI..... | 45 |
| 7. | LITERATURA..... | 46 |
| 8. | POPIS SIMBOLA I AKRONIMA..... | 48 |

1. UVOD

Shizofrenija i bipolarni poremećaj s maničnim ili depresivnim epizodama su česte psihičke bolesti današnjice. Redovito uzimanje propisane terapije omogućuje oboljelim pacijentima normalno funkcioniranje u društvu čime im 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® (Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd).

Na apsorpciju djelatne tvari iz oralnog dozirnog oblika lijeka u sistemsku cirkulaciju čovjeka, a time i na farmakološki učinak lijeka značajno utječe topljivost djelatne tvari u vodenom mediju. Dobra topljivost djelatne tvari u vodenom mediju je nužna za njezinu dobru i brzu apsorpciju u sistemsku cirkulaciju čovjeka, a time i za brz farmakološki odgovor i visoku bioraspoloživost lijeka. Kako je više od 40 % novih kemijskih entiteta pripremljenih u farmaceutskoj industriji praktički netopivo u vodi, nužno se u formulaciji lijekova pribjegava različitim tehnikama fizičke pretvorbe djelatnih tvari u cilju poboljšanja njihovih topljivosti. Prema tome, veća topljivost djelatne tvari u vodenom mediju posljedično znači i povećanu te bržu apsorpciju djelatne tvari u organizmu. Na taj način povećava se i bioraspoloživost lijeka odnosno udio date doze lijeka koji dopijeva u sistemsku cirkulaciju čovjeka i pogodan je za djelovanje.

Lurasidon-hidroklorid, djelatna tvar u ovom istraživanju, pokazuje svojstvo slabe topljivosti u vodenom mediju. Niska bioraspoloživost lijeka (9-19 %) posljedica 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 psihičkih bolesti.¹

Priprava čvrstih disperzija hidrofobnog lijeka s hidrofilnom polimernom matricom obećavajući je pristup poboljšavanja topljivosti djelatne tvari zbog jednostavnosti pripreme, optimizacije te ponovljivosti metode. Iz toga razloga, ovaj pristup je često korišten u farmaceutskoj industriji za povećanje topljivosti slabo topljivih ili netopivih djelatnih tvari.

U ovom istraživanju, pripravit će se čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) i polimernog nosača hidroksipropil-metil-celuloze (HPMC) u svrhu povećanja topljivosti djelatne tvari. Čvrste disperzije nastojat će se pripremiti principima zelene kemije odnosno postupkom mehanokemijske pripreme. Na taj način moguće je potaknuti međusobnu interakciju kemijskih entiteta kroz različite međumolekulske veze koje mogu doprinijeti topljivosti

djelatne tvari. Tako pripravljene čvrste disperzije karakterizirat će se metodama analize koje potencijalno mogu ukazati i objasniti pomak u topljivosti djelatne tvari.

Dobivene čvrste disperzije koristit će se u pripravi konačnog dozirnog oblika djelatne tvari, odnosno tableta za usta. Konačan dozirni oblik analizirat će se metodama karakterizacije karakterističnim za ovakav tip tableta. Detektirat će se i analizirat profili oslobađanja djelatne tvari i utvrditi dolazi li do povećanja topljivosti lurasidon-hidroklorida ovim postupkom pripreve disperzija.

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, hidroksipropil-metil-celulozi (HPMC).

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

3. OPĆI DIO

3.1. Lijek – opći pojmovi

Lijek je prema *Zakonu o lijekovima (NN 76/2013)* svaka tvar ili kombinacija tvari prikazana sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi ili svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze. Tvar može biti ljudskog podrijetla, životinjskog, biljnog te kemijskog. Lijek čine djelatna i pomoćna tvar koji su također definirani istim zakonom. Djelatna tvar (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) je tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja postaje djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze. Pomoćna tvar je sastojak lijeka koji nije djelatna tvar niti materijal spremnika.²

Bioraspoloživost predstavlja količinu lijeka koji ulazi u krvotok nakon unošenja dozirnog oblika. Prema definiciji kada se lijek unosi intravenozno njegova bioraspoloživost iznosi 100% no prilikom unošenja drugih dozirnih oblika, bioraspoloživost može biti i znatno manja.³

3.1.1. Pomoćne tvari – podjela

U idealnom slučaju, pomoćna tvar je farmakološki neaktivna, netoksična tvar. Njihova uloga je da pomognu proizvodnom procesu, povećanju stabilnosti i bioraspoloživosti također mogu služiti u poboljšanju sigurnosti te održavanju kvalitete prilikom skladištenja. Pomoćne tvari koje se koriste u formulacijama za oralne dozirne oblike mogu se podijeliti u 6 skupina:⁴

1. Punilo (*engl. diluents/filler/bulk-up agent*): osigurava dostatnu volumioznost matrice tablete,
2. Mazivo (*engl. lubricant*): sprječava neželjeno lijepljenje mješavine partikulativne tvari za elemente procesne jedinice,
3. Sredstvo za poboljšanje tecivosti (*engl. glidant*): poboljšava tecivosti/reološka svojstva mješavine za tabletiranje,
4. Sredstvo za raspadanje (*engl. disintegrant*): doprinosi učinkovitim raspadanju matrice tablete,

5. Stabilizator (*engl. stabilister*): doprinosi stabilnosti aktivne tvari djelujući na sadržane ravnoteže i
6. Vezivo (*engl. binder*): doprinosi vezivanju jedinki u matricama tablete.

3.2. Dozirni oblici lijeka

Lijekovi se na razne načine unose u organizam, a s obzirom na način dostave lijeka mogu se podijeliti u šest skupina: parenteralni dozirni oblici, dozirni oblici za inhalaciju, oftalmološki, nazalni i transdermalni dozirni oblici. Pri čemu parenteralni podrazumijevaju unos u obliku injekcija. Dozirni oblici za inhalaciju se unose u obliku inhalatora gdje dolazi do oslobađanja lijeka u usnu šupljinu. Oftalmološki oblici se unose u organizam kroz oči u vidu masti ili kapi. Nazalni dozirni oblici dopijevaju u organizam kroz nosnu šupljinu te obično podrazumijevaju kapi i sprejeve. Transdermalni oblici djeluju lokalno na područje kože gdje se nanese mast, flaster, krema ili gel.

Oralni dozirni oblici se unose kroz usnu šupljinu, a djelatna tvari prolazi dalje kroz gastrointestinalni trakt ljudskog organizma. Upravo su oralni dozirni oblici i dalje zlatni standard za upravljanje i liječenje kroničnih i iscrpljujućih stanja.⁵ Navedeni dozirni oblici lijekova prikazani su na slici 1.



a) parenteralni



b) inhalacijski



c) oftalmološki



d) nazalni



e) transdermalni



f) oralni

Slika 1. Dozirni oblici lijekova

3.3. Važnost topljivosti djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima

Topljivost je svojstvo tvari da se otapa u pogodnom otapalu te time daje homogenu smjesu: otopinu. Topljivost tvari u nekom otapalu ovisi o svojstvima otapala, faznom sastavu uzorka, hidrofilnosti uzorka, raspodijeli veličina čestica, prisutnosti površinski aktivnih tvari, o temperaturi i tlaku i drugim čimbenicima. Izražava se najčešće kao masena ili molarna koncentracija.¹

Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari (eng. *Biopharmaceutics Classification System*; BCS) je znanstveni okvir klasifikacije djelatnih tvari na osnovu njihove topljivosti i propusnosti. Djelatne tvari I. BCS skupine su visoko topljive i visoko propusne. Takve djelatne tvari brzo se i kvantitativno otapaju i apsorbiraju preko barijera gastrointestinalnog sustava. Djelatne tvari II. BCS skupine posjeduju visoku propusnost, ali imaju slabu topljivost u tekućinama gastrointestinalnog sustava. Djelatne tvari III. BCS skupine su dobro topljive, ali loše propusnosti preko barijera gastrointestinalnog trakta pa za njih postoji opasnost od izlučivanja iz organizma bez apsorpcije i farmakološkog učinka. Djelatne tvari IV. BCS skupine predstavljaju najveći problem pri razvoju formulacija jer su posjeduju nisku topljivost i propusnost.⁶



Slika 2. Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova

Lurasidon-hidroklorid pripada II. BCS skupini, prema tome povećanje topljivosti u vodenom mediju uzrokovalo bi povećanje bioraspoloživosti. Metode kojima se povećava topljivost djelatne tvari mogu se podijeliti u 3 skupine:

1. Fizikalne modifikacije: smanjenje veličine čestica, modifikacije kristalnosti, disperzije djelatne tvari u nosaču (čvrste disperzije)

2. Kemijske modifikacije: promjena pH vrijednosti, upotreba pufera, kompleksiranje, priprava soli
3. Razne modifikacije: procesi superkritičkih fluida, upotreba surfaktanata, stabilizatora i ostalih pomoćnih tvari¹

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

3.4 Čvrste disperzije

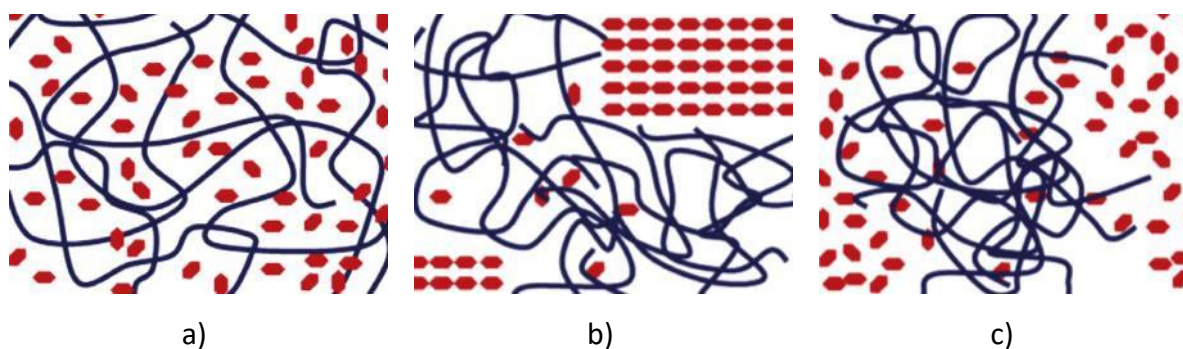
Korištenje čvrstih disperzija za povećanje otapanja i oralne apsorpcije od slabo topljivih u vodi lijekova prvi su predložili Sekiguchi i Obi 1961. godine, dok su prvi upotrijebili Mayersohn i Gibaldi 1966. godine. Čvrste disperzije (*engl. solid dispersions*) su čvrste smjese koje se sastoje od najmanje dvije komponente u kojima je jedna, djelatna tvar, bolje ili lošije raspodijeljena u drugoj tvari, inertnom polimernom nosaču, odnosno polimernoj matrici.⁷ U Biofarmaceutskom sustavu klasifikacije (*Biopharmaceutical Classification System*) Skupini II pripadaju djelatne tvari niske topljivosti i visoke propusnosti i stoga su čvrste disperzije naročito pogodne za poboljšanje apsorpcije i bioraspoloživost lijekova te skupine.⁸

Navedene su najvažnije prednosti korištenje čvrstih disperzija:

- Priprava čvrstih disperzija rezultira česticama manjih veličina čime se povećava površina djelovanja, a time i brzina oslobađanja djelatne tvari te bioraspoloživost .
- Poboljšanje sposobnosti vlaženja (*wettability*), a time i topljivosti.
- Veća poroznost čestica u čvrstoj disperziji, što ubrzava oslobađanje djelatne tvari.
- Djelatne tvari u čvrstim disperzijama 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.⁹

Postoji više mogućih struktura čvrstih disperzija djelatne tvari i polimerni matrice. U slučaju kada je djelatna tvar otopljena u nosaču u koncentraciji manjoj od ravnotežne, postiže se

disperzija na molekularnoj razini koja je homogena i termodinamički stabilna. Upravo takav sustav je najpoželjniji no on se ostvaruje pri visokim temperaturama i vrlo malim koncentracijama djelatne tvari (Slika 3.a) . Moguća je i pojava precipitacije djelatne tvari pri čemu nastaju sitni kristali koji su dispergirani u polimernom nosaču, tada se radi o ravnotežnoj koncentraciji djelatne tvari (Slika 3.b). Budući da kristalizacija zahtjeva dodatnu energiju moguća je pojava metastabilne strukture u kojoj su amorfni agregati djelatne tvari dispergirani u polimernoj matrici (Slika 3.c).¹⁰



Slika 3. Moguće strukture čvrstih disperzija djelatne tvari i polimerni matrice.¹⁰

Konno i sur.¹¹ odredili su sposobnost polimera, među kojima je i hidroksipropil-metil-celuloza za inhibiciju kristalizacije felodipina, djelatne tvari koja se koristi u lijekovima za snižavanje krvnog tlaka. Međutim, amorfne čvrste disperzije mogu biti termodinamički nestabilne te mogu rekristalizirati tijekom skladištenja lijekova. Ispitani polimeri inhibiraju kristalizaciju felodipina smanjenjem brzine nukleacije. Pretpostavlja se kako polimeri utječu na kinetiku nukleacije povećavajući kinetičku barijeru nukleacije, proporcionalno koncentraciji polimera i neovisno o fizikalno kemijskim svojstvima polimera. Treća generacija čvrstih disperzija fokusira se na suzbijanje rekristalizacije djelatne tvari, koja je uostalom i najveća prepreka široj primjeni čvrstih disperzija.⁹

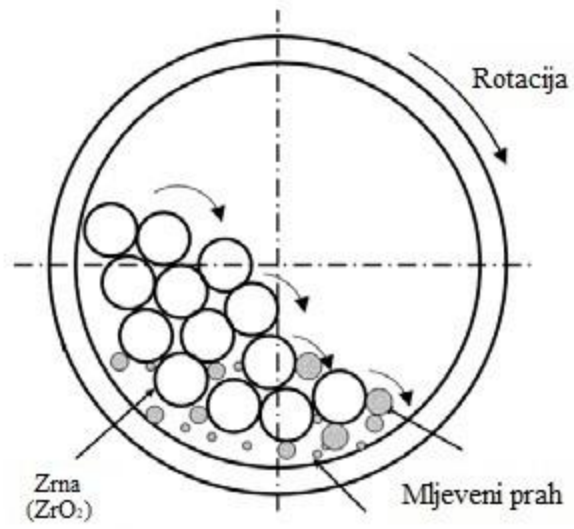
3.4.1 Priprava čvrstih disperzija

Čvrste disperzije mogu se pripremiti:

1. Metodama taljenja: ekstruzija, ekstruzija s taljenjem, granuliranje s taljenjem,
2. Metodama uklanjanja otapala: liofilizacija, sušenje raspršivanjem, ekstruzija s otopinom, parno granuliranje,
3. Mehanokemijski i
4. Elektroispredanjem.¹²

3.5. Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija

Mehanokemija obuhvaća kemijske reakcije koje su potaknute i/ili održavane primjenom mehaničke sile.¹³ Moderna mehanokemija obuhvaća tri glavna područja u kojima se mehanička sila koristi za provođenje ili pomaganje nastanka promjena na kemijskim vezama – mljevenje, sonokemijske reakcije i jednomolekulske manipulacije.¹⁴ Porastom potražnje održivih i ekološki prihvatljivih metoda pripreme u farmaceutskoj industriji mehanokemijska priprava čvrstih disperzija slabo topljivih djelatnih tvari se pokazuje kao obećavajuća jer ne zahtjeva uporabu organskih otapala. Pri mehanokemijskoj pripremi čvrstih disperzija moguća je pojava međumolekulskih interakcija poput vodikovih veza te Van der Waals-ovih veza između djelatne tvari i stabilizatora odnosno polimera. Planetarni kuglični mlin prikladan je za mehanokemijski aktivaciju kao i za fino usitnjavanje čestica.¹⁵ U navedenom procesu mehanička energija se prenosi na površinu čvrstog materijala, što rezultira dovoljnim intenzitetom za stvaranje lokalno nakupljane energije na mikro razini. To stvara metastabilnu strukturu koja mora osloboditi dio akumulirane energije kako bi dosegla stabilniji termodinamički stupanj što rezultira procesima poput propagacije, fazne transformacije i mehanokemijske reakcije poput pucanja kemijskih veza. Glavni dio dovedene energije pretvara se u toplinu, ali koncentracija deformacija na pojedinim kristalnim mjestima uzrokuje drobljenje kristala i stvaranje novih površina. Dovedena energija dovodi do nakupljanja defekata u kristalu što konačno dovodi do potpune amorfizacije.¹⁶ Time mehanokemijska priprava čvrstih disperzija predstavlja svestran i vrijedan alat za poboljšanje biorasploživosti lijeka, naročito lijekova II. BCS kategorije koji imaju lošu topljivost u vodi i visoku gastrointestinalnu permeabilnost.¹⁷



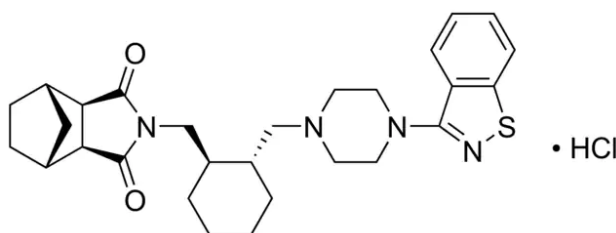
Slika 4. Prikaz mehanokemijske priprave čvrstih disperzija u kugličnom mlinu¹⁸

4. METODIKA

4.1. Ispitivani sustav

4.1.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka

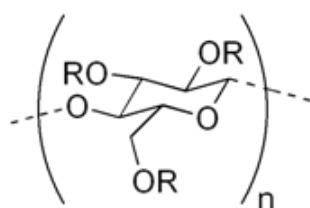
Lurasidon-hidroklorid, aktivni je sastojak oralnog dozirnog oblika, komercijalnog naziva, Latuda[®]. Struktura LRS HCl-a prikazana je na slici 5. Njegova molekulska formula je C₂₈H₃₆N₄O₂S. Djeluje na receptore dopamina smanjujući njihovu razinu u živčanom sustavu, zbog čega se koristi u liječenju psihijatrijskih pacijenata s bipolarnim poremećajem i/ili shizofrenijom. On je atipičan antipsihotik druge generacije jer postoji malen rizik od pojave ekstrapiramidalnih simptoma kao što su tremor, distonija i Parkinsonova bolest. LRS HCl karakterizira mala topljivost u vodenom mediju koja iznosi 0,244 mg l⁻¹ te je zbog toga i njegova bioraspodjeljivost, procijenjena na 9-19 %, mala.¹⁹ Zbog svoje slabe topljivosti i velike permeabilnosti svrstan je u II. skupinu farmaceutika prema biofarmaceutskom sustavu klasifikacije (eng. *Biopharmaceutical classification system, BCS*).



Slika 5. Strukturna formula LRS HCl²⁰

4.1.2. Makromolekulna tvar – polimer

Hidroksipropil-metil-celuloza (HPMC) često se koristi kao pomoćna tvar u izradi farmaceutskih formulacija u kojima ima ulogu sredstva zgušnjavanja, veziva te sredstva za stvaranje filma i hidrofilnog matričnog materijala. Kemijski je inertan polimer, a dolazi u obliku bijelog praška bez mirisa i okusa. Čista celuloza kao takva je netopiva u hladnoj ili toploj vodi zbog jakih vodikovih veza. Iz tog razloga se celuloza prevodi u celulozne etere i ostale derivate koji su topljivi u vodi, a također su i biorazgradivi. U hladnoj vodi bubri i nastaje koloidna otopina zbog čega je pogodan za korištenje pri kontroliranom oslobađanju djelatne tvari. Kontrolirano oslobađanje djelatne tvari kroz matricu HPMC-a odvija se putem dva mehanizma, difuzijom i erozijom sloja gela.^{21,22} Sposobnost inhibicije kristalizacije djelatne tvari u amorfnim čvrstim disperzijama čini ovaj polimer vrijednim alatom u poboljšanju topljivosti lijeka.²³



Slika 6. Prikaz strukturne formule hidroksipropil-metil-celuloze.

4.1.3. Pomoćne tvari

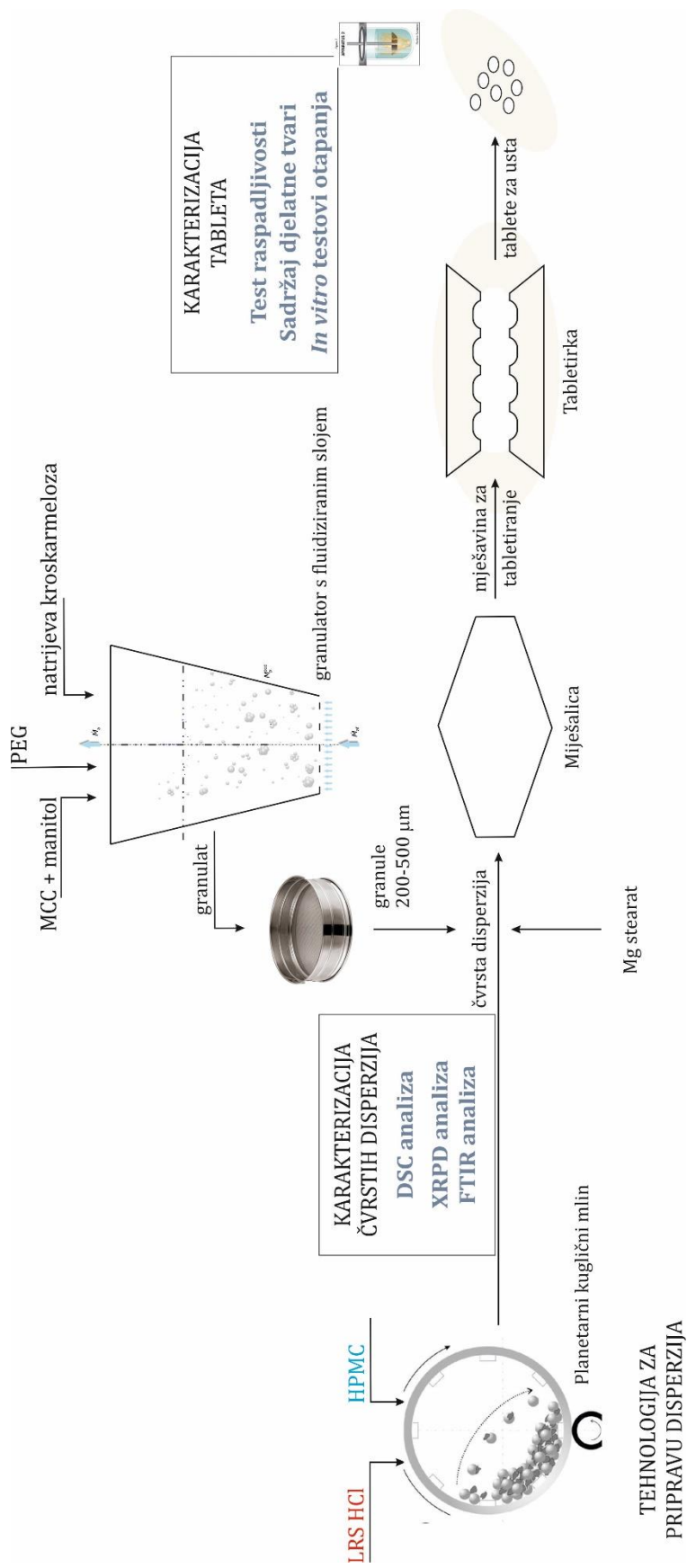
U tablici 1. navedene su pomoćne tvari korištene u ovom istraživanju te njihova uloga.

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 |
| Hidroksipropil-metil-celuloza | Matrica | Nosač djelatne tvari, doprinosi povećanju topljivosti djelatne tvari |

4.2. Provedba ispitivanja

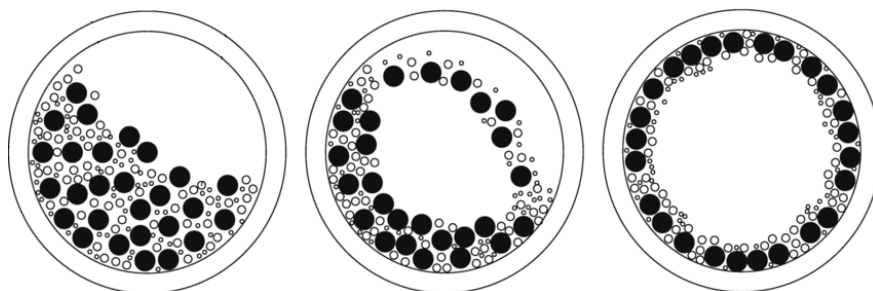
Metodologija istraživanja prikazuje se slikom 7. Prva faza istraživanja podrazumijeva pripravu i karakterizaciju čvrstih disperzija. Druga faza istraživanja podrazumijeva pripravu i karakterizaciju tableta za usta kao konačni dozirni oblik lurasidon-hidroklorida.



Slika 7. Shematski prikaz metodologije istraživanja

4.2.1 Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija u planetarnom kugličnom mlinu

Planetarni kuglični mlin koristi se za mehanokemijsku pripravu čvrstih disperzija, prilikom čega se melju djelatna tvar i hidrofilan polimerni nosač. Proces se odvija unutar posude mline koja se okreće oko centralne osi diska, ali i oko svoje osi. Unutar posude za mljevenje nalaze se kuglična zrnca koja se zbog visoke brzine okretanja sudaraju s mljevenim materijalom, obično prahom. Prilikom sudara dolazi do oslobađanja energije i nastajanja defekata, što u konačnici vodi do amorfizacije kristalne strukture. Procesni parametri poput veličine kugličnih zrnaca, omjera mase praha i zrnaca kao i broj okretaja te vrijeme trajanja mljevenja uvelike utječu na dobiveni rezultat. Prema tome mogući režimi 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 8.^{17,24}



Slika 8. Shema režima kretanja kugličnih zrnaca u posudi za mljevenje:
a) kaskadno, b) gibanje u slapu, c) kotrljanje²⁵

U okviru ovog istraživanja 3 g smjese za pripravu čvrstih disperzija u različitim udjelima djelatne tvari i polimera HPMC-a, prikazanih u tablici 1., stavljeni su u posudu mline od cirkonijeva dioksida (ZrO_2). 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 se u trajanju od sat vremena pri 600 min^{-1} u planetarnom kugličnom mlinu prikazanom na slici 9.

Tablica 2. Mase komponenata za pripremu uzoraka čvrstih disperzija

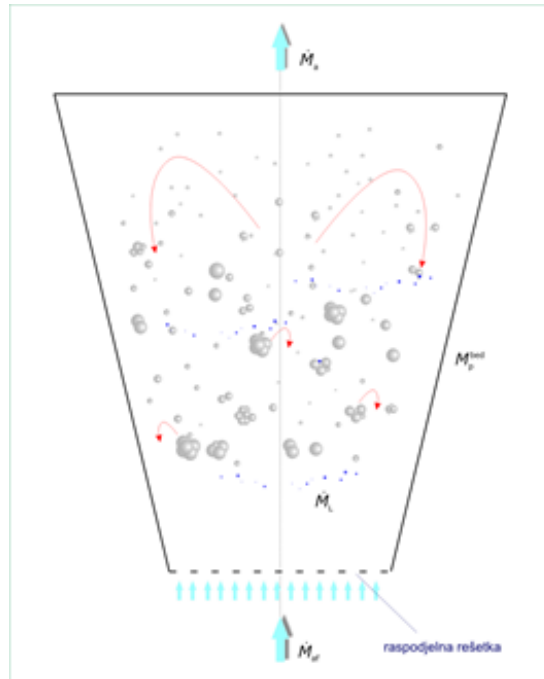
| Uzorak | Polimerni nosač | m (LRS HCl)/g | m (polimer)/g | m (ukupno)/g |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| MIL HPMC 25 | HPMC | 0,75 | 2,25 | 3,00 |
| MIL HPMC 50 | | 1,50 | 1,50 | |
| MIL HPMC 75 | | 2,25 | 0,75 | |



Slika 9. Fotografija planetarnog kugličnog mlina Pulversitte 6 (Fritsch GmbH, Weimar, Savezna Republika Njemačka)²⁶

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

Granuliranje u fluidiziranom sloju s taljenjem (*Fluidized Bed Melt Granulation*, FBMG) je tehnika u kojoj se jedinice aglomeriraju upotrebom veziva čije je talište na relativno niskim temperaturama (50-80 °C). Granuliranje se dijeli na *spray-on* i *in – situ* tehniku. U okviru ovog istraživanja korištena je *in – situ* tehnika, kod koje se vezivo u čvrstoj formi (kontinuirana faza) i tvar koja se nastoji okrupniti (disperzna faza) dodaju u procesni prostor, zajedno fluidiziraju u struji zraka i zagrijavanja iznad temperature tališta korištenog veziva. Posljednjih je godina povećan interes za granuliranje s taljenjem zbog brojnih prednosti ove tehnike u odnosu na mokro granuliranje raspršivanjem. Granuliranje s taljenjem ne zahtijeva primjenu organskih ni vodenih otapala. Nekorištenje organskih otapala eliminira mogućnost zaostajanja određene količine otapala u konačnom proizvodu, a posljedično i potrebu za njihovim sakupljanjem i recikliranjem što je značajno s aspekta zaštite okoliša. Također, odsustvo vode u ovom procesu rezultira eliminacijom vlaženja i sušenja što čini proces vremenski kraćim i energetski povoljnijim u odnosu na mokro granuliranje s raspršivanjem. Glavni nedostatak granuliranja s taljenjem je nužnost postizanja visokih temperatura unutar procesnog prostora koje mogu uzrokovati degradaciju i/ili oksidativnu nestabilnost čestica, naročito termolabilnih lijekova. Čestice se gibaju stohastički prilikom granuliranja u fluidiziranom sloju taljenjem što je osigurano strujom komprimiranog, zagrijanog zraka.²⁷⁻²⁹ Prilikom korištenja ove metode granuliranja, kao vezivo, koristi poli(etilen-glikol) (PEG) koji ima relativno nisko talište koje od 63 °C, što je određeno prethodnom DSC analizom. Na slici je prikazan procesni prostor unutar granulatora prilikom granuliranja teljenjem u fluidiziranom sloju.



Slika 10. Prikaz procesnog prostora u tehnologiji granuliranja taljenjem u fluidiziranom sloju



Slika 11. Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka)

Na slici 11. prikazan je granulador koji je korišten u ovom istraživanju. Korištenja je procesna tehnologija granuliranja taljenjem *in situ*, odnosno vezivna tvar (PEG 4kDa) i tvar koje se nastoje okrupniti direktno su dodane u procesni prostor. Smjesa sastojaka, pomoćnih tvari, iz tablice 3. dodana je pri sobnoj temperaturi u procesni prostor granuladora 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 zagrijan na 90°C volumnim protokom $4 \times 10^{-2} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$. Zagrijavanjem mase na temperaturu faznog prijelaza čvrsto-kapljevito karakterističnog za vezivnu tvar omogućuje se nastanak kapljeviti premoštenja nužnih za rast čestica. Zatim slijedi hlađenje sustava na temperaturu faznog prijelaza veziva iz kapljevito u čvrsto čime dolazi do očvršćivanja kapljeviti premoštenja veziva, odnosno nastajanja granula. Dobiveni granulad, nakon toga, prosijan je mehaničkim sitima, pri čemu je iskorišten uzorak granulata raspodijele veličina čestica, u veličinskom razredu 200 – 500 μm .

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

Čvrste disperzije i granulat fizikalno su pomiješani do postizanja homogene smjese s masenim udjelima prikazanim u tablici 4. Na taj način nastoji se osigurati željena mješavina za tabletiranje s 10 %-tnim udjelom djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida, koja je tabletirana na uređaju za tabletiranje (slika 12.) s procesnim uvjetima danim u tablici 5. Tablete uzorka MIL HPMC 25 nije bilo moguće uspješno tabletirati.

Tablica 4. Sastav tableta

| Uzorak | Komponente | Teor. maseni udio / % |
|-------------|-------------------------------|-----------------------|
| MIL HPMC 75 | Lurasidon - hidroklorid | 10,00 |
| | Hidroksipropil-metil-celuloza | 3,00 |
| | Manitol | 62,55 |
| | Mikrokristalna celuloza | 15,64 |
| | Poli(etilen-glikol) | 3,91 |
| | Natrijeva kroskarmeloza | 3,91 |
| | Magnezijev stearat | 1,00 |
| MIL HPMC 50 | Lurasidon - hidroklorid | 10,00 |
| | Hidroksipropil-metil-celuloza | 10,00 |
| | Manitol | 57,46 |
| | Mikrokristalna celuloza | 14,36 |
| | Poli(etilen-glikol) | 3,59 |
| | Natrijeva kroskarmeloza | 3,59 |
| | Magnezijev stearat | 1,00 |
| MIL HPMC 25 | Lurasidon - hidroklorid | 10,00 |
| | Hidroksipropil-metil-celuloza | 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 |



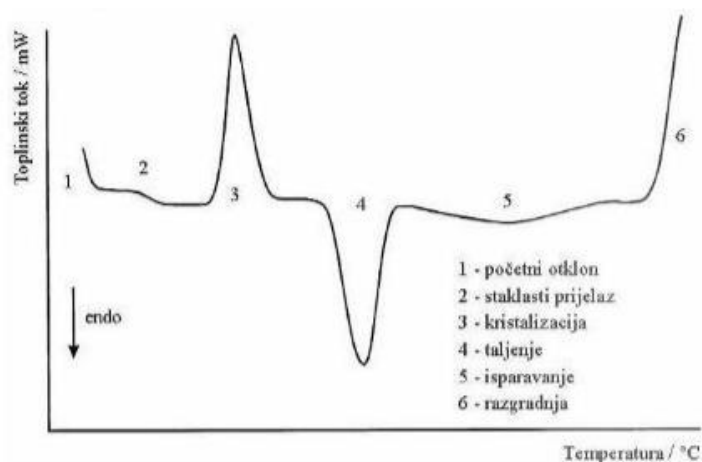
Slika 12. Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T
(Zhejiang Wisely Machinery Co., NR Kina)

4.3. Karakterizacija čvrstih disperzija

4.3.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna ili razlikovna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC) je toplinska metoda određivanja temperature i toplinskih tokova povezanih s faznim prijelazima u materijalima. Mjeri se dovedena ili oslobođena toplina u odnosu na referentni uzorak uz linearni porast temperature. Provedena mjerenja daju kvalitativne i kvantitativne podatke o fizikalnim i kemijskim procesima koji uključuju promjenu toplinskog kapaciteta te endotermne ili egzotermne promjene. Nakon vaganja referentni i ispitivani uzorak se podvrgavaju kontroliranoj temperaturi te se mjeri diferencijalna toplina potrebna za održavanje uzoraka pri istoj temperaturi. Ova metoda je primjenjivana na uzorke različitih struktura; od tekućina, praškastih materijala pa do plastike, gume, keramike i slično. Vrlo je korisna jer se njome mogu odrediti karakteristične temperature taljenja, kristalizacije i staklastog prijelaza, a koristi se i za mjerenje entalpije, specifičnih toplinskih kapaciteta, oksidacijske stabilnosti itd.³⁰ Relativni stupanj kristalnosti (*Relative Drug Crystallinity, RDC*), omjer je specifične entalpije taljenja čistog lurasidon-hidroklorida, umnoženog s njegovim dijelom u čvrstoj disperziji, i specifične entalpije taljenja te čvrste disperzije. Računa se prema formuli 1:

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



Slika 13. Opći DSC termogram

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⁻¹. Analiza se provodi na diferencijalnom pretražnom kalorimetru Mettler Toledo 822 (Mettler Toledo GmbH, Griefensee, Švicarska) prikazanom na slici 14.



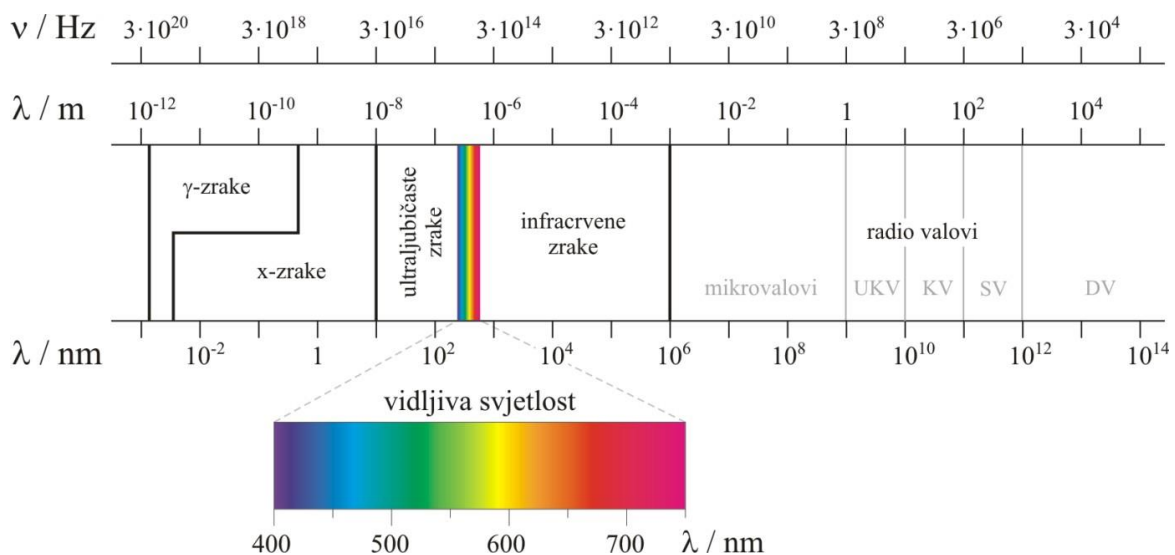
Slika 14. Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822 (Mettler Toledo GmbH, Griefensee, Švicarska)

4.3.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama

Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama (*engl. Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, FTIR) je instrumentalna analitička metoda kojom je moguće uočiti pomak apsorpcijskih vrpca karakterističnih za funkcionalne skupine koje potencijalno mogu ukazati na uspostavu interakcija između djelatne tvari i polimerne matrice u ispitivanom uzorku.

IR spektroskopija, podrazumijeva područje spektra elektromagnetskog zračenja u rasponu od 2,5-15,0 μm . Elektromagnetski spektar (slika 15.) obuhvaća raspon svih frekvencija (ν), od nule do beskonačne. Zračenje infracrvenog spektra nema dovoljnu energiju za elektronske prijelaze, ali može 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 vrpca 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 pokazuje karakteristične vrpce funkcijskih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva. Na osi apscisa uvijek je valni broj (cm^{-1}), a na osi ordinata apsorbanca 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.³¹



Slika 15. Prikaz spektra elektromagnetskog zračenja³²

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 16.) u rasponu valnih brojeva od 600 do 4500 cm^{-1} uz spektralnu rezoluciju 4 cm^{-1} i kristal od cink selen (ZnSe).



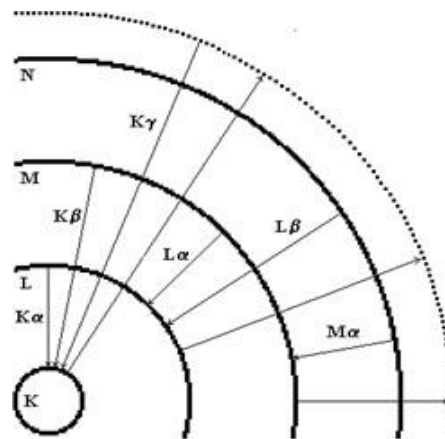
Slika 16. Fotografija FTIR spektrofotometra PerkinElmer Spectrum One (PerkinElmer, Waltham, Massachusetts, SAD)

4.3.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha

Rendgenska difrakcijska analiza praha (engl. X-ray Powder Diffraction, XRPD) je metoda koja se koristi za određivanje kristalne strukture materijala, za kvalitativnu (identifikacija kristalnih faza) i kvantitativnu (određivanje relativnih udjela različitih faza u uzorku) analizu, određivanje parametara elementarne (jedinične) ćelije, mjerenja veličine kristalita i drugo.

Rendgenske su zrake, kao i vidljiva svjetlost, elektromagnetsko zračenje, ali kraćih valnih duljina od 0,1 nm do 1 nm. To su nevidljive zrake koje izazivaju fluorescenciju, prolaze kroz materiju, zacrne fotografsku ploču, a magnet ih ne otklanja. Rendgensko zračenje nastaje u rendgenskoj cijevi kada elektroni katode, zbog velike razlike u potencijalu, ubrzavaju i udaraju u protokatodu (anodu). Prilikom sudara, brzi elektroni s katode izbijaju elektrone s anode, koji povratkom u osnovno stanje oslobađaju višak energije u obliku rendgenskog zračenja. Nadalje,

prilikom sudara, oslobađaju se dvije vrste spektra rendgenskih zraka, kontinuirani i linijski spektar. Kontinuirani spektar emitira se naglim kočenjem elektrona u metalu anode različitim valnim duljinama. Intenzitet kontinuiranog spektra ovisi o materijalu anode, a raspodjela valnih duljina ovisi o brzini elektrona. Linijski spektar nastaje kada brzi elektroni sudarom izbiju elektrone iz atoma anode koji vraćanjem u osnovno (ravnotežno) stanje oslobađaju višak energiju u vidu rendgenskih zraka. Zrake koje se tako emitiraju tvore karakteristično zračenje, odnosno linijski spektar, a njihova valna duljina ovisi i materijalu anode. Linije karakterističnog zračenja označavaju se prema ljuskama u koje se elektroni vraćaju (prikaz na slici 17.). Elektroni koji iz K ljuske skaču u L ljusku emitiraju $K\alpha$ zračenje, elektroni koji iz K ljuske skaču u M ljusku emitiraju $K\beta$ zračenje itd.



Slika 17. Primjer difraktograma praškastih uzoraka s kristalnom i amorfnom strukturom

Max von Laue difrakcijom na kristalnoj rešetci dokazao je valnu prirodu rendgenskih zraka. William Henry Bragg i njegov sin William Lawrence Bragg difrakcijom rendgenskih zraka na kristalima prvi su odredili nekoliko jednostavnih kristalnih struktura i definirali jednadžbu kojom se na jednostavan način korelira valna duljina, kut pri kojem dolazi do difrakcije i strukturalna značajka (međuplošni razmak), tzv. Braggovu jednadžbu:

$$n \lambda = 2 d \sin \theta$$

n – cijeli broj

λ – valna duljina rendgenskih zraka

d – razmak između međuplošnih ravnina (ploha na kojima se nalaze atomi)

θ - Braggov kut

Pomoću Braggove jednadžbe uz poznavanje valne duljine rendgenskih zraka, λ i eksperimentalnim određivanjem Braggova kuta, θ može se odrediti razmak među plohama atoma, d u kristalnoj rešetci. Isto tako uz poznat kut θ i razmak d , moguće je izračunati valnu duljinu upotrijebljenih zraka, λ . U slučaju rendgenske difrakcije praška, rendgensko zračenje se propušta na površinu fino usitnjenog materijala u nosaču uzorka. Uzorak se rotira goniometrom mijenjajući upadni kut, θ . Na detektoru se mjeri intenzitet rendgenskog zračenja, a dobiveni električni signal u obliku difraktograma očitava se na računalu.³³



Slika 18. Fotografija difraktometra 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 HPMC 50 i MIL HPMC 75 ispitivana je na uzorku od 10 tableta na analitičkoj vagi KERN ALJ 220-4NM (slika 19.).



Slika 19. Fotografija analitičke vage KERN ALJ 220-4NM
(KERN, Balingen, Savezna Republika Njemačka)

4.4.2. Test raspadljivosti

Prema *Ph. Eur.* 2.9.1, metoda A raspadljivost tableta određuje se po metodi prema kojoj se detektira vrijeme potrebno za potpuno raspadanje dozirnog oblika. Tableta se može karakterizirati kao raspadljiva u slučaju da se raspadanje oralnog dozirnog oblika ostvari unutar 3 minute, u usnoj šupljini bez primjene vode. Vrijeme raspadanja je ono vrijeme u kojem se tableta nakon uranjanja u vodeni medij raspadne u toliko male dijelove da oni prođu kroz očice sita. Uređaj za raspadljivost (slika 19) se sastoji od posudice sa 6 košarica, a košarica se sastoji od 6 otvorenih kiveta. Tableta se u posudi s tekućinom podiže i spušta pomoću mreže pri konstantnoj brzini, 29 – 32 ciklusa u minuti (1 ciklus = 1 dizanje i spuštanje. Ispitivanje je provedeno sa 6 tableta istovremeno. Tablete se stavljaju u kivete košarice napunjene demineraliziranom vodom pri temperaturi od 37 ± 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.³⁴



Slika 20. Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta BJ 2
(Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)

4.4.3. Određivanje sadržaja djelatne tvari u dozirnom obliku

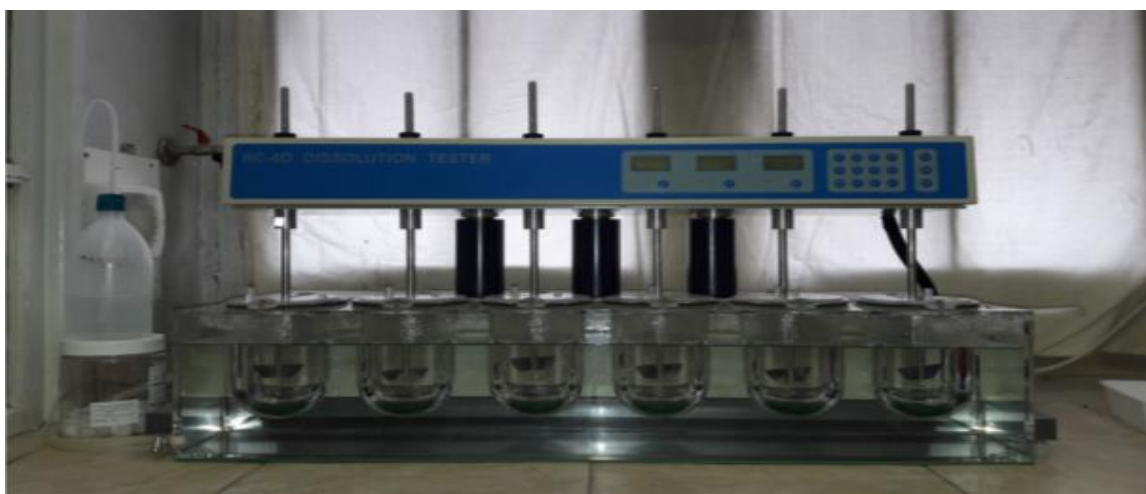
Sadržaj djelatne tvari određuje se UV/Vis spektrofotometrijom na uzorku od 10 pojedinačnih tableta. Korišteni UV/Vis spektrofotometar je prikazan na slici 21. Lurasidon-hidroklorid ima specifične apsorpcijske maksimume na valnim duljinama od približno 230,0 nm i 315,0 nm. Prema tome spektrofotometrijskom metodom pri valnoj duljini od 230,0 nm određuje se srednji sadržaj djelatne tvari u pripremljenim tabletama. Pri određivanju količine djelatne tvari u ispitivanim tabletama pripremljen je baždarni pravac ovisnosti apsorbancije o koncentraciji djelatne tvari. Pripremljena je temeljna standardna otopina (TSO) iz koje se zatim pripremaju razrjeđenja, odnosno radne standardne otopine (RSO), s koncentracijama 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 i 50 mg/l. Svaka od deset nasumično odabranih tableta uzorka MIL 50 HPMC i deset tableta uzorka MIL 75 HPMC izvagana je i usitnjena u tarioniku s tučkom te otopljena u metanolu, 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 razrijeđenu u kojem je ovisnost apsorbancije (A) o koncentraciji LRS HCl-a linearna. Iz dobivene apsorbancije preko jednadžbe baždarnog pravca određuje se realna koncentracija LRS HCl u tableti.



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

4.4.4. Oslobađanje djelatne tvari iz dozirnog oblika

Testovi otapanja tableta provede se prema proceduri koju propisuje Američka agencija za lijekove i hranu (engl. *Food and Drug Administration, FDA*). 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^{-1} na uređaju prikazanom na slici 22. Uzorci se uzimaju iz svake pojedine posude u sljedećim vremenima: 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 minuta. Alikvot se filtrira korištenjem membranskog PTFE filtera povezanog na špricu od 5 mL s promjerom pora 0,45 μm u malene kivete. UV/Vis spektrofotometrijskom metodom određene su koncentracije otopljenog lurasidon-hidroklorida u svakom pojedinom vremenu uzorkovanja. Programskim dodatkom *DDSolver* analizirani su profili oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta. U obradi podataka topljivosti (*dissolution data*) koristi se mogućnost analize s korekcijom volumena budući da se svakim uzorkovanjem mijenja volumen medija, a ne dodaje se nova količina pufera.



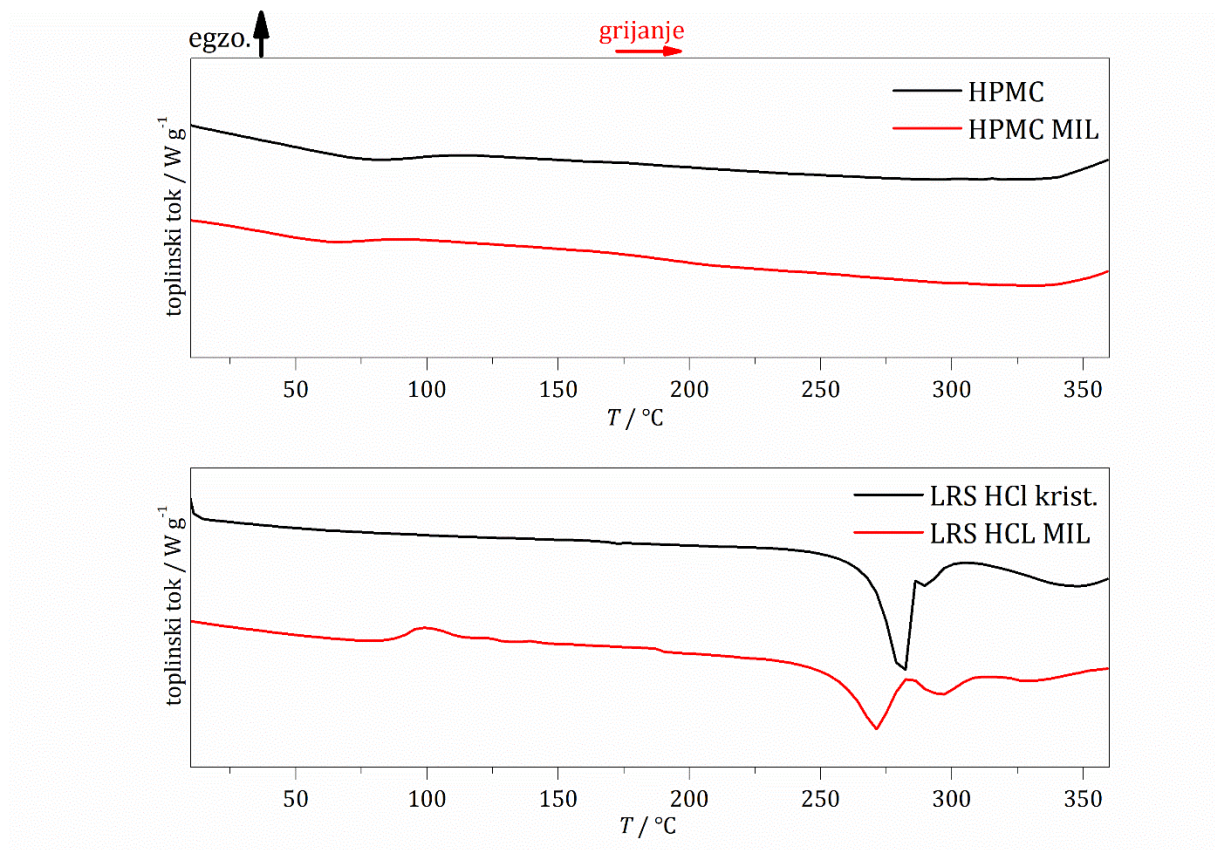
Slika 22. Fotografija uređaja za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari RC-6D
(Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)

5. REZULTATI I RASPRAVA

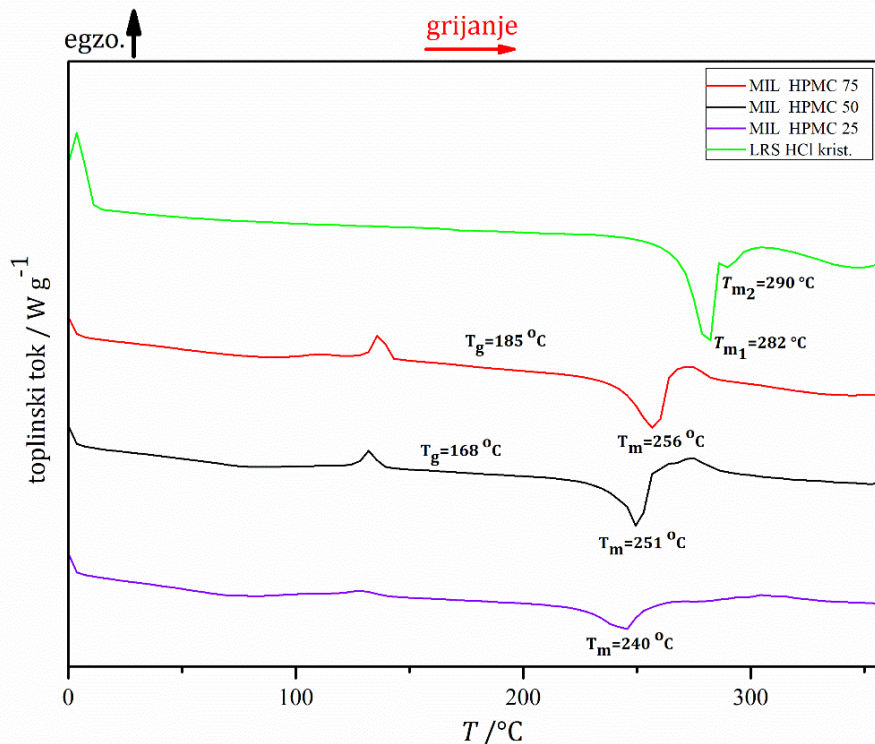
5.1. Rezultati ispitivanja svojstava čvrste disperzije

5.1.1. Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza

Toplinska svojstva pripremljenih čvrstih disperzija lurasidon-hidroklorida u polimeru hidroksipropil-metil-celulozi te čistih komponenti ispitana su na diferencijalnom pretražnom kalorimetru. Na slici 23. prikazani su rezultati analize odnosno DSC termogrami uzoraka ishodnog i mehanokemijski tretiranog LRS HCl te ishodnog i mehanokemijski tretiranog HPMC polimera. Nadalje, na slici 24. prikazani su DSC termogrami uzoraka čvrstih disperzija s omjerom djelatne tvari 25:75, 50:50 i 75:25 u odnosu na polimerni nosač HPMC.



Slika 23. DSC termogrami ishodnog i mehanokemijski tretiranog lurasidon-hidroklorida te ishodne i mehanokemijski tretirane hidroksipropil-metil-celuloze



Slika 24. DSC termogrami ishodnog lurasidon-hidroklorida i čvrstih disperzija s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača

Na termogramu čistog LRS HCl (slike 23. i 24.) uočavaju se višestruki endotermni prijelazi u temperaturnom području od približno 280 °C do 300 °C s izraženim minimumima pri 282 °C i 290 °C koji odgovaraju taljenju djelatne tvari. Navedeno odgovara dvjema kristalnim fazama različite uređenosti i stabilnosti, a minimumi odgovaraju faznom prijelazu taljena tih dviju kristalnih faza djelatne tvari. Širok endotermni prijelaz pri temperaturama većim od 300 °C ukazuje na toplinsku razgradnju LRS HCl što je potvrđeno termogravimetrijskom analizom u sklopu prijašnjih istraživanja.

Na DSC termogramu amornog polimera hidroksipropil-metil-celuloze (slika 23.) vidljivo je karakteristično temperaturno područje staklastog prijelaza pri 173 °C. Dobivena temperatura staklastog prijelaza u skladu je s literaturnim navodima.³⁵ U slučaju čvrstih disperzija, temperature endotermnih minimuma pomiču se prema nižim vrijednostima s povećanjem udjela HPMC-a. Navedeno bi moglo ukazivati na formiranje manje stabilne kristalne strukture. Dodatno, na termogramu HPMC-a vidljiv je širok endotermni prijelaz u rasponu temperatura od približno 80 °C do 130 °C koji odgovara gubitku vlage uslijed zagrijavanja uzorka.

Na termogramima čvrstih disperzija (slika 24.) uočava se staklišće (T_g) i fazni prijelaz taljenja što ukazuje na prisutnost svojstava amorfne polimernog nosača i kristalne djelatne tvari. Na termogramima svih pripremljenih čvrstih disperzija prisutni su i egzotermni maksimumi pri otprilike 135 °C koji odgovaraju hladnoj kristalizaciji uzoraka, a intenzitet maksimuma smanjuje se povećanjem udjela polimera. Navedeno je dokazano usporedbom čistog i mehanokemijski tretiranog LRS HCl, kao i čistog i mehanokemijski tretiranog HPMC polimera (slika 24.), a također je potkrijepljeno i literaturnim podacima.³⁶ Primjećuje se smanjenje površine iznad minimuma svojstvenih taljenju LRS HCl uslijed mljevenja u planetarnom kugličnom mlinu. Njihova površina ukazuje na udio kristalne faze u uzorku. Hladna kristalizacija uzoraka prilikom DSC analize ukazuje na amorfizaciju uzoraka prilikom mljevenja, što je jedan od ključnih mehanizama za povećanje topljivosti djelatne tvari mehanokemijskom aktivacijom u planetarnom kugličnom mlinu.³⁶ Promjene tališta kod čvrstih disperzija u odnosu na čisti LRS HCl kvantitativno su prikazane u tablici 7.

Tablica 7. Temperature taljenja kristalnih faza

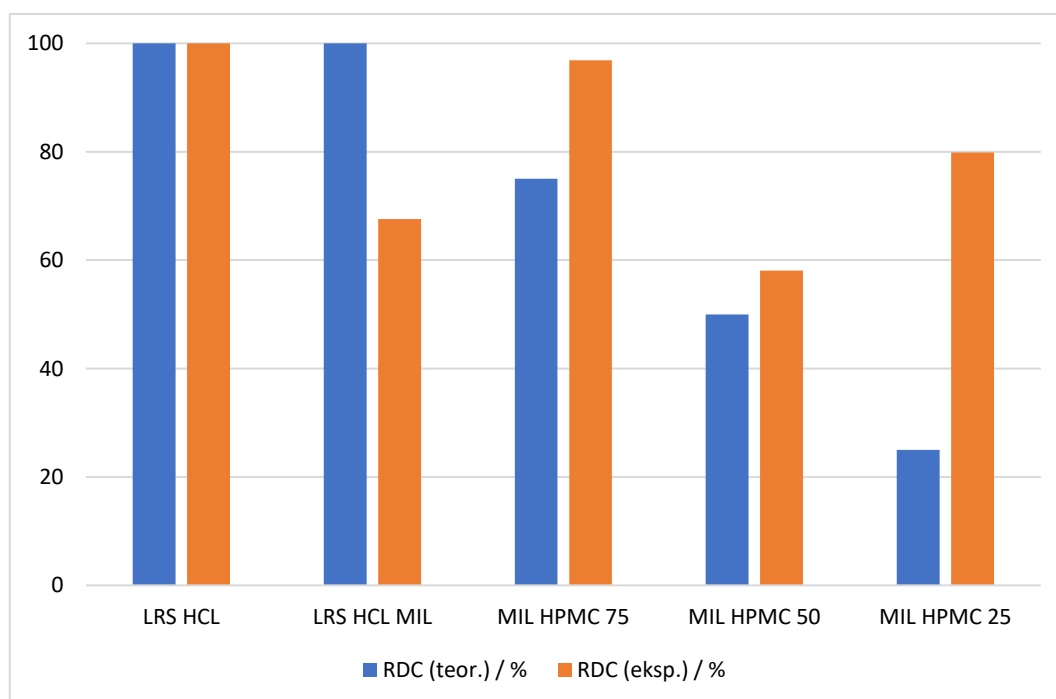
| UZORAK | TALIŠTE | |
|-------------|---------------------|---------------------|
| | 1. stupanj taljenja | 2. stupanj taljenja |
| LRS HCl | 282 °C | 290 °C |
| MIL HPMC 75 | 256 °C | - |
| MIL HPMC 50 | 251 °C | - |
| MIL HPMC 25 | 240 °C | - |

Analizom specifičnih entalpija taljenja uzoraka određeni su relativni stupnjevi kristalnosti i dani u tablici 8. Porastom udjela polimera očekivao se, logično, u čitavom području pad u relativnom stupnju kristalnosti, no za uzorak MIL HPMC 25 s više polimera detektiran je i veći udjel kristalne faze nego li za uzorak MIL HPMC 50. Dobiveni rezultati mogu ukazati na optimalni sadržaj djelatne tvari i polimera MIL HPMC 50, budući da je za taj sadržaj (50-50) ostvaren najmanji relativni stupanj kristalnosti, odnosno najveći stupanj amorfizacije. Samim mehanokemijskim tretmanom čiste djelatne tvari LRS HCl dolazi do smanjenja relativnog stupnja kristalnosti od čak 32,42 % što ukazuje na značaj ove metode. Takvo smanjenje stupnja

kristalnosti za čistu djelatnu tvar je izraženije za čistu djelatnu tvar no li za uzorke disperzija s amorfniim polimerom (slika 28.) MIL HPMC 75 i. MIL HPMC 25. 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 pripravljenih čvrstih disperzija

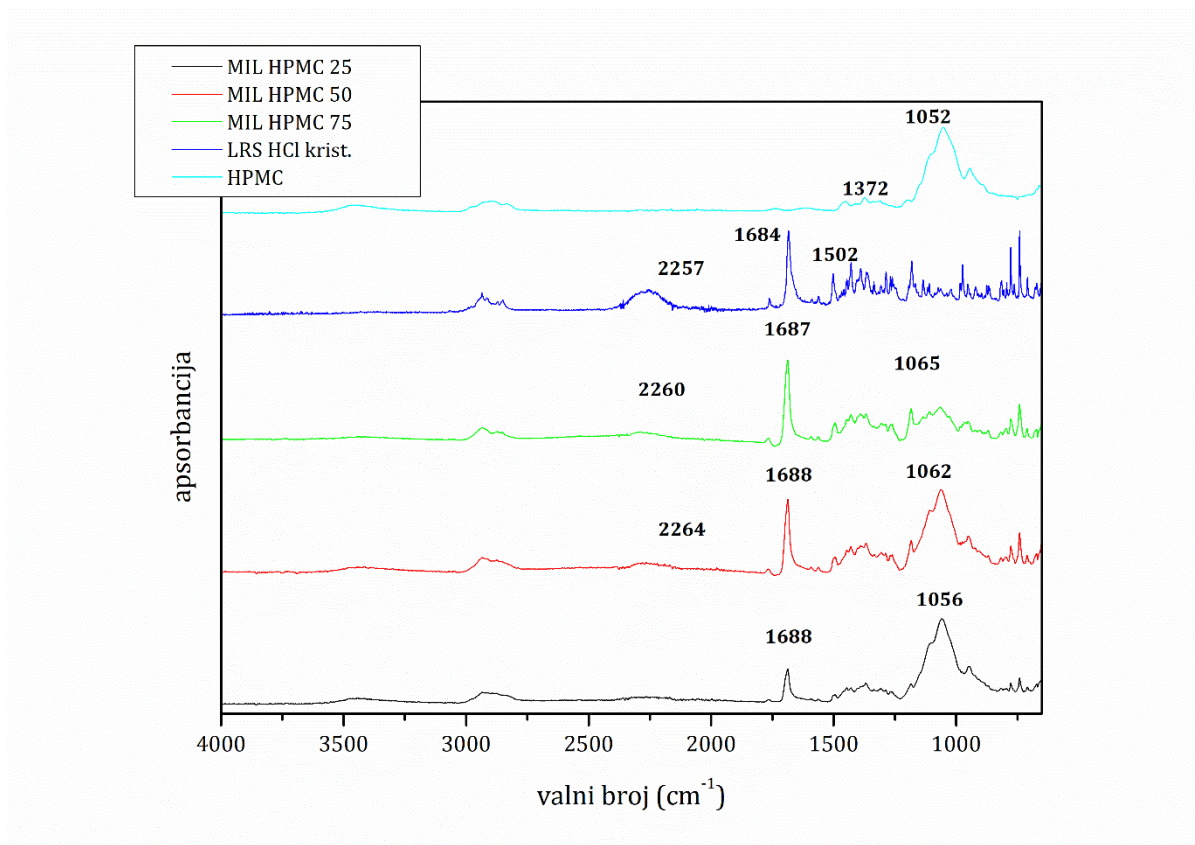
| UZORAK | h^f (taljenje) _{teor.} , /J g ⁻¹ | RDC (teor.)/% | h^f (taljenje) _{eksp.} , /J g ⁻¹ | RDC (eksp.)/% |
|-------------|---|------------------|---|---------------|
| LRS HCL | -185,84 | 100,00 | -185,84 | 100,00 |
| LRS HCI MIL | -185,84 | 100,00 | -125,59 | 67,58 |
| MIL HPMC 75 | -180,04 | 75,00 | -139,38 | 96,88 |
| MIL HPMC 50 | -107,89 | 50,00 | -92,92 | 58,06 |
| MIL HPMC 25 | -148,45 | 25,00 | -46,46 | 79,88 |



Slika 25. 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. Interakcije se očituju kao pomak apsorpcijskih vrpca specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji. Na slici 26. prikazani su FTIR spektri čiste djelatne tvari i polimera, kao i pripremljenih čvrstih disperzija.

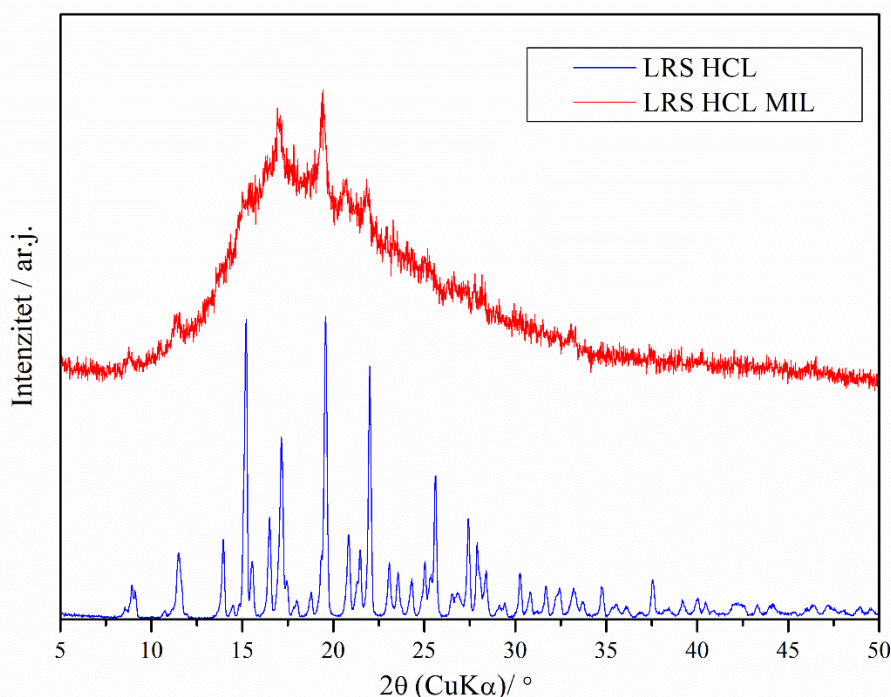


Slika 26. FTIR spektri ishodnog lurasidon-hidroklorida, hidroksipropil-metil-celuloze i čvrstih disperzija s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača

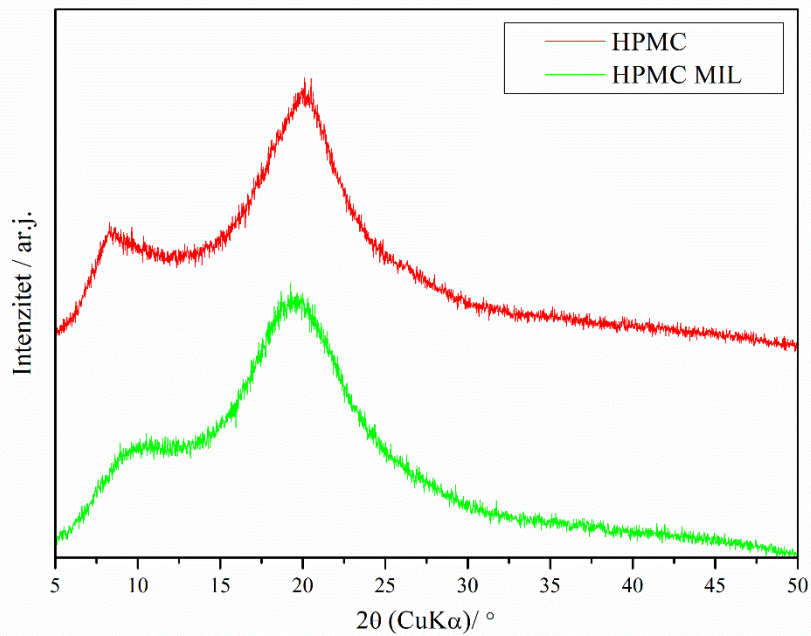
Na FTIR spektru ishodnog kristalnog LRS HCl uočavaju se karakteristične apsorpcijske vrpce na 1684 cm^{-1} (C=O rastezanje) i 2257 cm^{-1} (N^+ -H rastezanje) te na 1502 cm^{-1} (C=C rastezanje u aromatskom prstenu). Na FTIR spektru HPMC-a prikazanog na slici 20. detektiran je apsorpcijski maksimum pri 1052 cm^{-1} (C-O-C rastezanje). Pomak apsorpcijskih maksimuma koji bi ukazivao na moguće interakcije u čvrstim disperzijama LRS HCl i HPMC nije detektiran.

5.1.3. Podatci spektroskopske analize tvari – XRPD analiza

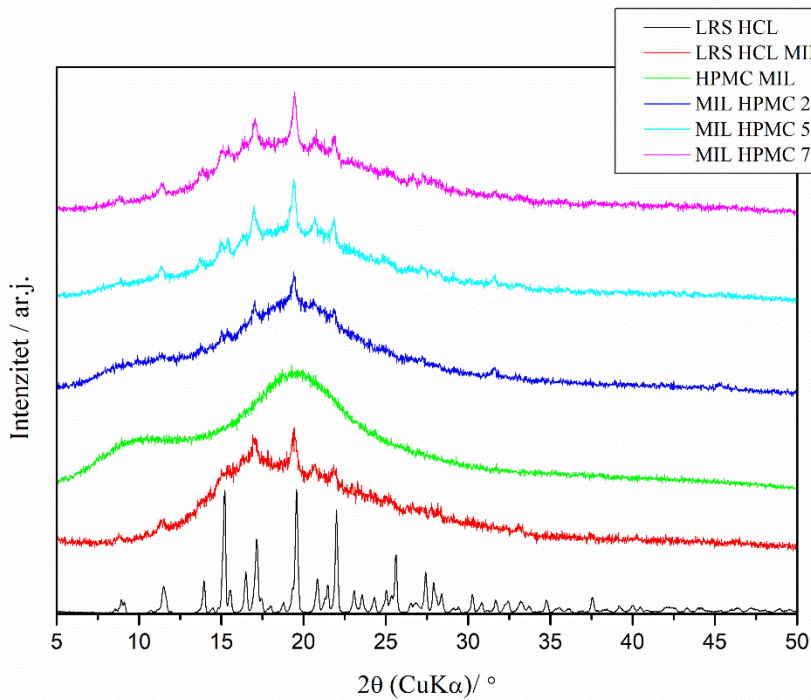
Na slikama 27.-29. prikazani su rezultati rendgenske difrakcijske analize ishodnih i mehanokemijski tretiranih polimera i djelatne tvari te pripremljenih čvrstih disperzija. Na difraktogramu ishodnog, kristalnog LRS HCl vidljivi su oštri difrakcijski maksimumi pri vrijednostima kuta difrakcije (2θ) od $15,20^\circ$, $17,18^\circ$, $19,58^\circ$ i $22,00^\circ$ (slika 27.), što ukazuje na njegovu kristalnu strukturu. Usporedno je prikazan i difraktogram mehanokemijski tretiranog LRS HCl koji ukazuje na amorfizaciju uzorka samim mljevenjem (bez primjene polimera) pri čemu su prethodno navedeni difrakcijski maksimumi odsutni, no difrakcijski maksimum na $19,58^\circ$ ukazuje na zaostalu kristalnu fazu. Iz difraktograma HPMC-a (slika 28) zaključuje se postojanje amorfne strukture koja ne ukazuje na velike promjene uslijed mehanokemijskog tretmana. Na slici 29. vidljivo je kako su kod čvrstih disperzija s većim udjelom LRS HCl (kristalna faza) difrakcijski maksimumi izraženiji, dok čvrste disperzije s većim udjelom polimera posjeduju manje izražene maksimume, odnosno ukazuju na veći udio amorfne faze. Dobiveni rezultati u skladu su s očekivanjima.



Slika 27. Difraktogram uzorka ishodnog lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) i uzorka nakon mljevenja u planetarnom kugličnom mlinu (LRS HCl MIL)



Slika 28. Difraktogram uzorka ishodne hidroksipropil-metil-celuloze (HPMC) i uzorka nakon mljevenja u planetarnom kugličnom mlinu (HPMC MIL)



Slika 29. Difraktogrami uzoraka čvrstih disperzija te netretiranih i mehanokemijski tretiranih LRS HCl-a i HPMC-a

5.2. Rezultati karakterizacija tableta

5.2.1. Ujednačenost masa tableta

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

Tablica 9. Rezultati ispitivanja ujednačenosti masa

| Tableta | <i>m</i> (LRS HCl MIL)/ mg | <i>m</i> (MIL HPMC 50)/ mg | <i>m</i> (MIL HPMC 75)/ mg |
|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1. | 214,8 | 226,4 | 225,1 |
| 2. | 217,8 | 231,6 | 220,6 |
| 3. | 209,8 | 226,9 | 221,7 |
| 4. | 216,9 | 238,5 | 229,9 |
| 5. | 211,7 | 234,7 | 225,8 |
| 6. | 214,6 | 227,2 | 221,7 |
| 7. | 223,1 | 237,2 | 224,9 |
| 8. | 211,0 | 232,2 | 224,1 |
| 9. | 213,7 | 231,1 | 224,5 |
| 10. | 214,2 | 235,3 | 219,9 |
| <i>m</i> _{sr.} / mg | 214,8 | 223,8 | 223,8 |
| <i>s</i> / mg | 3,8 | 4,3 | 3,0 |

Za uzorak MIL HPMC 50 dobivena je najveća vrijednost standardne devijacije, odnosno najveće odstupanje masa. Najmanju vrijednost standardne devijacije pokazuje uzorak MIL HPMC 75, iako najbližu masu ciljanoj postiže uzorak LRS HCl MIL. Prilikom tabletiranja bilo je potrebno namjestiti žig kako bi tableta posjedovala željenu čvrstoću. Tijekom postupka namještanja žiga ustanovljeno je kako tablete postižu željenu čvrstoću tek kada posjeduju masu nešto višu od ciljane.

5.2.2. Raspadljivost tableta

Raspadljivost tableta određena je na uzorku od šest nasumično odabranih tableta koje sadrže pripravljene čvrste disperzije te s mehanokemijskim tretiranim LRS HCl. U tablici 10. prikazana su vremena raspadanja ispitivanih uzoraka.

Raspadljive tablete za usta smatraju se čvrstim dozirnim oblikom lijeka koji se brzo (unutar 3 minute) raspada u usnoj šupljini bez primjene vode.³⁷ Jedine tablete koje su se u ovom istraživanju u potpunosti raspale unutar 3 minute su LRS HCl MIL te se stoga jedino one mogu klasificirati kao raspadljive tablete za usta. Tablete koje sadrže čvrste disperzije MIL HPMC 50 i MIL HPMC 75 nisu se pokazale kao raspadljive, a uočava se kako povećanjem udjela polimera raste i vrijeme raspadljivosti.

Prema tome, tablete s ugrađenim čvrstim disperzijama ne mogu se klasificirati kao raspadljive tablete za usta. Razlog tome je taj što se polimer HPMC uobičajeno koristi za kontrolirano i produženo oslobađanje djelatne tvari te su rezultati slabije raspadljivosti u skladu s navedenim.²¹

Tablica 10. Rezultati ispitivanja raspadljivosti tableta

| Uzorak | LRS HCL MIL | MIL HPMC 50 | MIL HPMC 75 |
|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Tableta | <i>t</i> / s | <i>t</i> / s | <i>t</i> / s |
| 1. | 100 | 980 | 481 |
| 2. | 119 | 991 | 519 |
| 3. | 135 | 1008 | 543 |
| 4. | 144 | 1046 | 554 |
| 5. | 162 | 1061 | 572 |
| 6. | 166 | 1062 | 584 |
| <i>t</i> _{sr.} / s | 138 | 1025 | 542 |
| <i>s</i> / s | 25 | 36 | 38 |

5.2.3. Sadržaj lurasidon-hidroklorida u tabletama

Prema normi Europske farmakopeje dozvoljeno je maksimalno odstupanje $\pm 15\%$ od ciljane mase djelatne tvari. U istraživanju je određen sadržaj djelatne tvari na temelju deset nasumično odabranih tableta pri čemu je ciljane masa djelatne tvari u svakoj tableti bila 20 mg. Dobiveni rezultati pokazuju kako sve pripravljene tablete s ugrađenim LRS HCl MIL osim jedne zadovoljavaju ovu normu. Tablete s ugrađenom disperzijom MIL HPMC 75 postigle su nešto slabije rezultate te samo tri tablete sadrže ciljanu masu djelatne tvari. Tablete s ugrađenom disperzijom MIL HPMC 50 pokazuju bolje rezultate, pri čemu šest tableta zadovoljava propisani sadržaj od 20 mg djelatne tvari uz maksimalno odstupanje $\pm 15\%$. Očigledno je kako homogenost fizikalnih mješavina ima veliki utjecaj na sadržaj djelatne tvari u tableti, a neujednačenost veličine čestica vjerojatni je razlog lošijem rezultatu ujednačenosti masa kod tableta čvrstih disperzija. Prilikom tabletiranja može doći do segregacije čestica pri čemu one sitnije zaostaju.

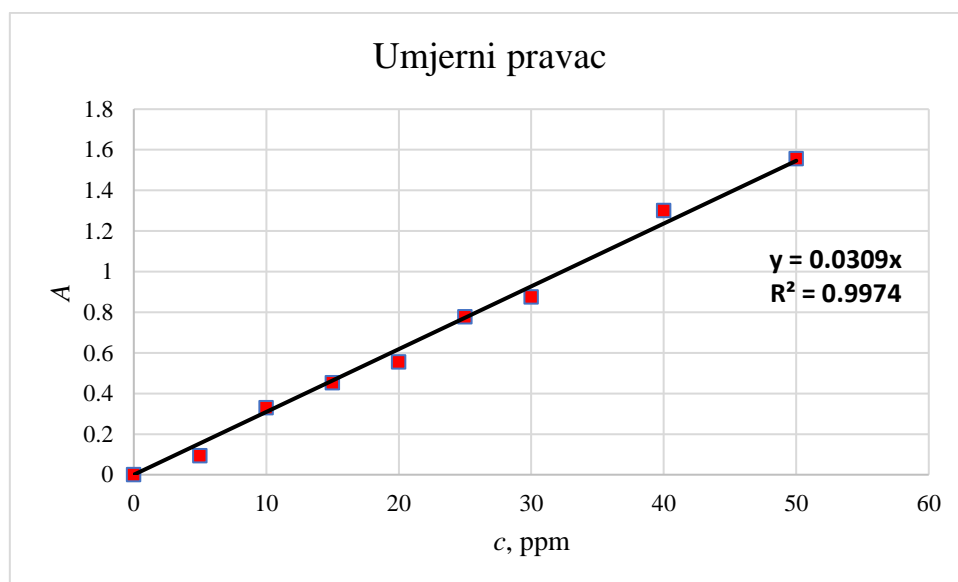
U tablicama 13.-15. prikazi su rezultati sadržaja djelatne tvari u tabletama, kao i odstupanje. Na slikama 31.-33. grafički su prikazani udjeli lurasidon-hidroklorida u tabletama.

Tablica 11. Rezultati UV/VIS spektrofotometrijske analize

| Uzorak | Apsorbancija | | |
|--------|--------------|-------------|-------------|
| | LRS HCl MIL | MIL HPMC 50 | MIL HPMC 75 |
| SP | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 1 | 1,176 | 1,775 | 2,330 |
| 2 | 1,315 | 1,266 | 1,672 |
| 3 | 1,101 | 1,815 | 1,761 |
| 4 | 1,451 | 1,539 | 1,894 |
| 5 | 1,057 | 1,904 | 1,842 |
| 6 | 1,180 | 1,486 | 1,624 |
| 7 | 1,189 | 1,714 | 1,513 |
| 8 | 1,162 | 1,471 | 2,012 |
| 9 | 1,172 | 1,398 | 1,530 |
| 10 | 1,423 | 1,590 | 1,255 |

Tablica 12. Podatci za umjerni pravac

| Umjerni pravac | |
|----------------|----------|
| <i>c</i> , ppm | <i>A</i> |
| 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 30. Ovisnost apsorbancije o koncentraciji lurasidon-hidroklorida u otopini

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

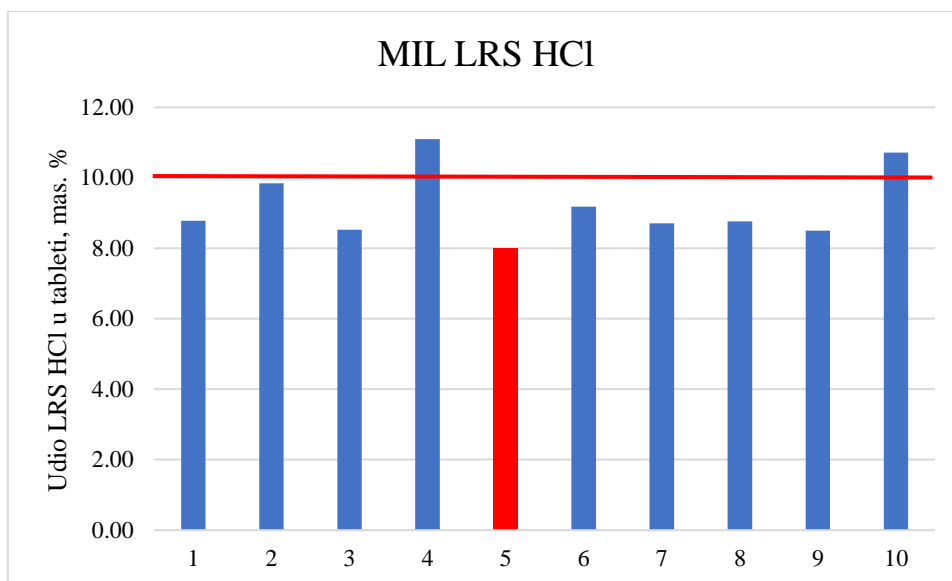
| <i>m (tablete) / mg</i> | <i>m (LRS HCl) / mg</i> | <i>w (LRS HCl) / %</i> | <i>odstupanje od cilja / %</i> |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| 216,6 | 19,03 | 8,79 | 12,15 |
| 216,2 | 21,28 | 9,84 | 1,58 |
| 209,0 | 17,82 | 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 HPMC 50

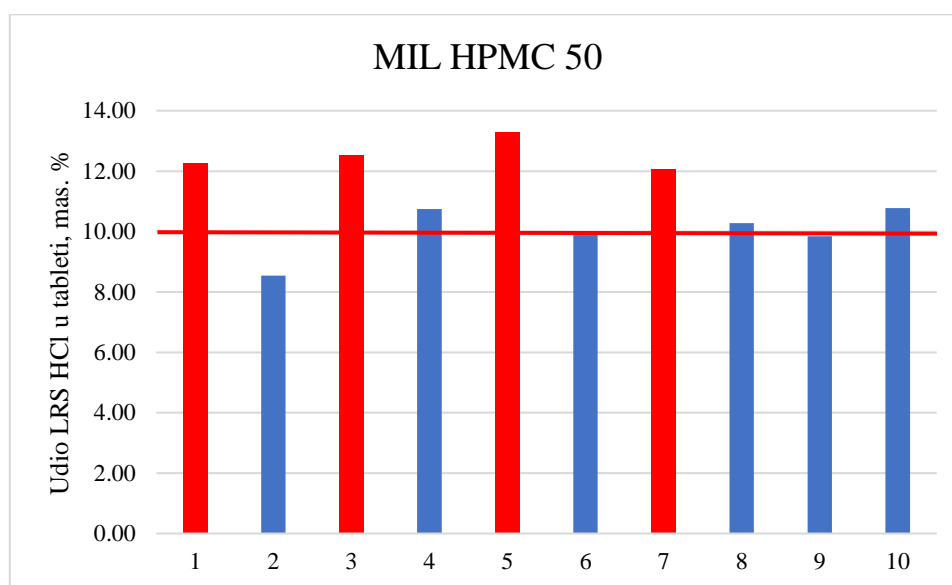
| <i>m (tablete) / mg</i> | <i>m (LRS HCl) / mg</i> | <i>w (LRS HCl) / %</i> | <i>odstupanje od cilja / %</i> |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| 234,4 | 28,72 | 12,25 | 22,53 |
| 239,9 | 20,49 | 8,54 | 14,61 |
| 234,4 | 29,37 | 12,53 | 25,29 |
| 231,8 | 24,90 | 10,74 | 7,43 |
| 231,9 | 30,81 | 13,29 | 32,85 |
| 241,2 | 24,05 | 9,97 | 0,31 |
| 230,0 | 27,73 | 12,06 | 20,58 |
| 231,5 | 23,80 | 10,28 | 2,82 |
| 229,8 | 22,62 | 9,84 | 1,56 |
| 238,7 | 25,73 | 10,78 | 7,78 |

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

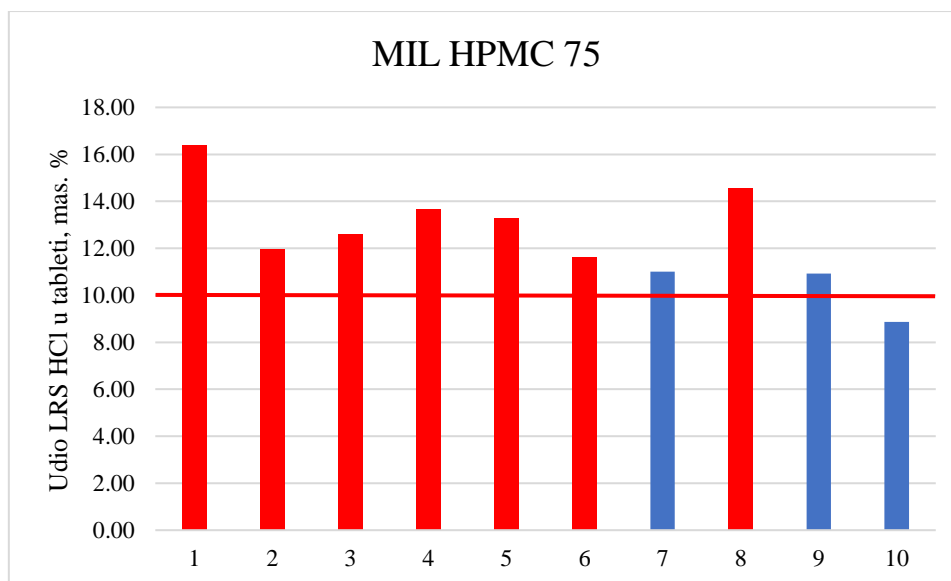
| <i>m (tablete) / mg</i> | <i>m (LRS HCl) / mg</i> | <i>w (LRS HCl) / %</i> | <i>odstupanje od cilja / %</i> |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| 230,3 | 37,70 | 16,37 | 63,71 |
| 226,2 | 27,06 | 11,96 | 19,61 |
| 226,2 | 28,50 | 12,60 | 25,97 |
| 224,6 | 30,65 | 13,65 | 36,45 |
| 224,5 | 29,81 | 13,28 | 32,76 |
| 226,2 | 26,28 | 11,62 | 16,17 |
| 222,5 | 24,48 | 11,00 | 10,03 |
| 223,5 | 32,56 | 14,57 | 45,67 |
| 226,7 | 24,76 | 10,92 | 9,21 |
| 228,9 | 20,31 | 8,87 | 11,28 |



Slika 31. Stupčasti dijagram sadržaja lurasidon-hidroklorida u tabletama LRS HCl MIL



Slika 32. Stupčasti dijagram sadržaja lurasidon-hidroklorida u tabletama MIL HPMC 50



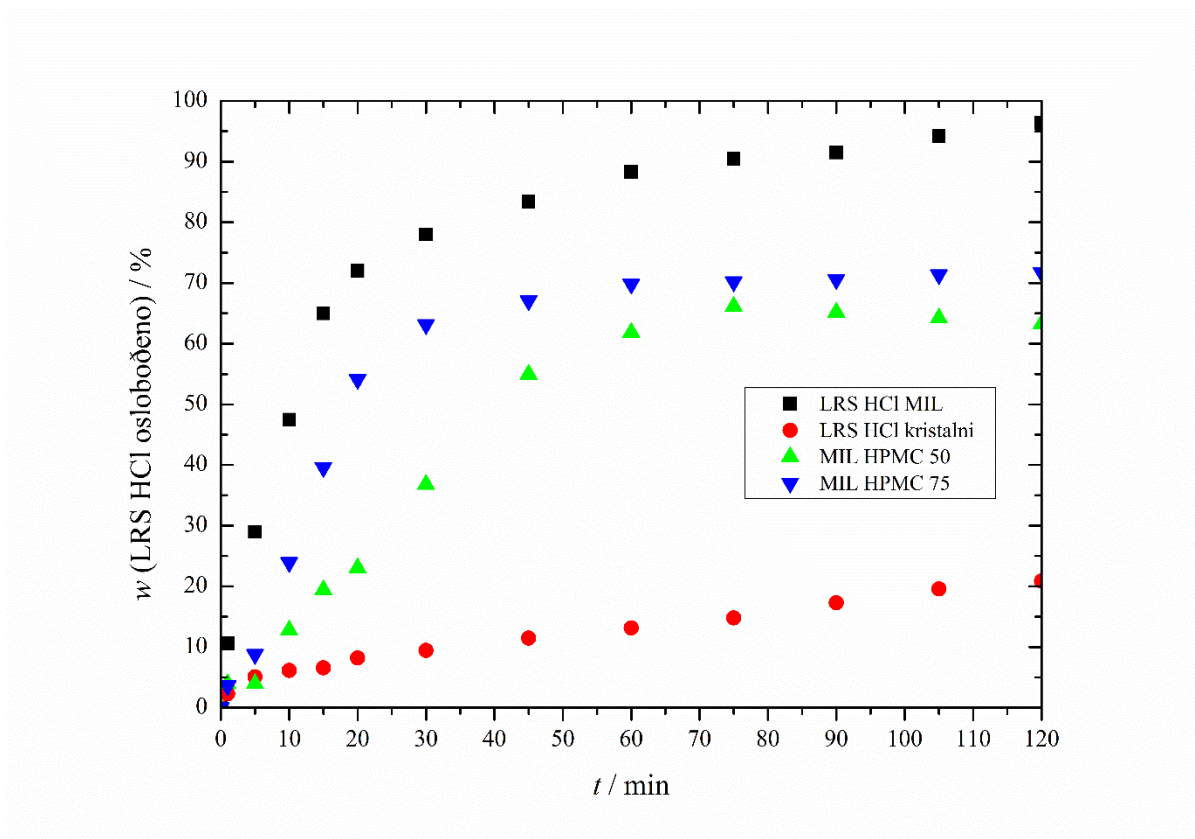
Slika 33. Stupčasti dijagram sadržaja lurasidon-hidroklorida u tabletama MIL HPMC 75

5.2.4. Oslobađanje lurasidon-hidroklorida iz tableta

In vitro testovima otapanja određeni su profili oslobađanja djelatne tvari iz različitih vrsta pripremljenih tableta, a rezultati su prikazani na slici 34. Prikazan je i profil oslobađanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže čisti, netretirani lurasidon-hidroklorid, čiji su podaci o topljivosti poznati iz prethodnih istraživanja i u ovom radu služe za usporedbu.

Dobiveni profili oslobađanja LRS HCl potvrđuju hipotezu istraživanja, odnosno sve tablete koje sadrže mehanokemijski pripravljene čvrste disperzije ukazuju na brže oslobađanje djelatne tvari u odnosu na tablete koje sadrže netretirani LRS HCl. Uočava se kako je najbolji rezultat postignut u slučaju tableta LRS HCl MIL iz kojih je već pri $t = 75$ min oslobođeno približno 90 % djelatne tvari, a pri $t = 120$ min taj postotak je blizu 95 %. Za usporedbu, iz tableta koje sadrže netretirani LRS HCl pri $t = 75$ min oslobođeno je 15 % djelatne tvari. Tablete s ugrađenim čvrstim disperzijama također pokazuju dobre rezultate i poboljšano oslobađanje. Iz tableta MIL HPMC 75 postignuto je brže oslobađanje djelatne tvari te je u vremenu $t = 20$ min oslobođeno 54 % djelatne tvari, dok u istom vremenu udio oslobođene djelatne tvari iz tableta MIL HPMC 50 iznosi 23 %. Nakon određenog vremena, točnije pri $t = 75$ min, sve tablete u čijem su sastavu čvrste disperzije pokazuju približno isti udio oslobođene djelatne tvari koji iznosi oko 67 %. Na kraju ispitivanja, pri $t = 120$ min, iz tableta MIL HPMC 75 oslobođeno je 70 % djelatne tvari, dok je u slučaju tableta MIL HPMC 50 u konačnici oslobođeno 64 %. Manji postotak oslobođenog LRS HCl odmicanjem vremena kod tableta MIL HPMC 50 može se objasniti pogreškom pri mjerenju. Očigledno je kako se metodom

mehanokemijske aktivacije poboljšava oslobađanje djelatne tvari iz pripremljenih dozirnih oblika i time je dokazana učinkovitost ove metode. Tablete koje sadrže polimerni nosač HPMC pokazuju nešto slabije rezultate oslobađanja djelatne tvari u odnosu na tablete MIL LRS HCl, a mogući razlog tome je bolja raspadljivost tableta MIL LRS HCl. Prema tome, tablete pripravljene od čvrstih disperzija s polimerom HPMC mogle bi se koristiti kao tablete s produženim djelovanjem čime se djelatna tvar oslobađa kroz dulji vremenski period.



Slika 34. Usporedni prikaz profila oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz tableta koje sadrže čvrste disperzije MIL HPMC 50 i MIL HPMC 75 te čistu djelatnu tvar LRS HCl MIL i LRS HCl krist.

6. ZAKLJUČCI

Mehanokemijski su pripravljene disperzije čvrste djelatne tvari lurasidon-hidroklorida i čvrstog polimera hidroksipropil-metil-celulozi u različitim masenim odnosima. Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su: diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama te rendgenskom difrakcijom uzorka.

Rezultati diferencijalne pretražne kalorimetrije ukazuju na pojavu hladne kristalizacije u čvrstim disperzijama. Navedeno može ukazivati na nastanak amorfne strukture što u konačnici može imati pozitivan učinak na povećanje topljivosti i brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida.

Infracrvenom spektroskopijom ne detektira se pomak apsorpcijskih vrpca karakterističnih za funkcionalne skupine koji bi potencijalno ukazao na prisutnost međumolekulskih interakcija. Rendgenskom difrakcijskom analizom dokazana je amorfizacija mehanokemijski tretiranih uzoraka.

Dobivene tablete mehanokemijski pripremljenih čvrstih disperzija primjetnog su odstupanja od ciljane mase, dok su tablete mehanokemijski tretiranog lurasidon-hidroklorida ujednačene mase. Također, tablete mehanokemijski tretiranog lurasidon-hidroklorida po testu raspadljivosti udovoljavaju smjernicama *Ph. Eur* te se mogu klasificirati kao raspadljive tablete za usta, dok 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 u odnosu na tablete koje sadrže kristalni i netretirani lurasidon-hidroklorid. Svi mehanokemijski pripravljivi sustavi pokazuju poboljšanu topljivost i oslobađanje djelatne tvari u odnosu na tablete koje sadrže ishodni lurasidon-hidroklorid. Pripravljene su tablete za usta s povećanom topljivošću djelatne tvari i bržim oslobađanjem lurasidon-hidroklorida iz konačnog dozirnog oblika.

7. LITERATURA

1. Savjani, K., Gajjar, A. and Savjani, J., Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics*, (2012), 1-10.
2. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18
3. Olivares-Morales, A., Hatley, O., Turner, D., Galetin, A., Aarons, L. and Rostami-Hodjegan, A., The Use of ROC Analysis for the Qualitative Prediction of Human Oral Bioavailability from Animal Data. *Pharm. Res.*, 31(3),(2013) 720-730.
4. Haywood, A. and Glass, B., Pharmaceutical excipients – where do we begin?. *Aust. Prescr.*, 34(4), (2011) 112-114.
5. Alany, R., Oral dosage forms and drug delivery systems: tablets, oral films, liquid dosage forms, oral bioavailability enhancement. *Pharm. Dev. Technol.*, 22(2), (2017) 137-137
6. Chavda, H., Patel, C. and Anand, I., Biopharmaceutics classification system. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 1(1), (2010) 62 - 69
7. Saffoon, N., Uddin, R., Huda., N.H., Enhancement of oral bioavailability and solid dispersion: A review., *J. Appl. Pharm. Sci.*, 1(7) (2011) 13-20
8. 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
9. Vasconcelos, T., Sarmento, B. and Costa, P., Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today*, 12(23-24), (2007) 1068-1075.
10. Y. Huang, W.G. Dai, Fundamental Aspects of Solid Dispersion Technology For Poorly Soluble Drugs, *Acta Pharm.* 4(1) (2014) 18-21
11. Konno, H. and Taylor, L.S. Influence of different polymers on the crystallization tendency of molecularly dispersed amorphous felodipine. *J. Pharm.* (2006), 2692–2705
12. Meng, F., Gala, U. and Chauhan, H., Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 41(9), (2015) 1401-1415
13. James, S., Adams, C., Bolm, C., Braga, D., Collier, P., Frišćić, 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), (2012) 413-447
14. Frišćić, T., 2012. Supramolecular concepts and new techniques in mechanochemistry: cocrystals, cages, rotaxanes, open metal–organic frameworks. *Chem. Soc. Rev.*, 41(9), (2012) 3493.
15. 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. *Mater. Sci. Eng. C-Biomimetic Supramol. Syst.*, 105, (2019)
16. 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*
17. Colombo, I., Grassi, G. and Grassi, M., Drug mechanochemical activation. *J. Pharm. Sci.* 98(11), (2009) 3961-3986.
18. Nakajima, Y., Yamamoto, J., Kanada, S., Masanobu, S., Takahashi, I., Okaya, K., Matsuo, S., Fukushima, T. and Fujita, T., Study on Grinding Technology for Seafloor Mineral Processing. Volume 3: Materials Technology; Ocean Space Utilization (2013)

19. Findlay LJ, El-Mallakh RS, Management of bipolar I depression: clinical utility of lurasidone, *Therapeutic and CLinical Risk Managment* (2015); 11:75-81
20. Mrežna stranica:
<https://www.sigmaaldrich.com/HR/en/product/cerillian/1030> (pristup 18. kolovoza 2022.)
21. Kaur, G., Grewal, J., Jyoti, K., Jain, U., Chandra, R. and Madan, J., 2018. Oral controlled and sustained drug delivery systems. *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems*, (2018) 567-626.
22. Ghadermazi, R., Hamdipour, S., Sadeghi, K., Ghadermazi, R. and Khosrowshahi Asl, A., Effect of various additives on the properties of the films and coatings derived from hydroxypropyl methylcellulose—A review. *Food Sci. Nutr.*, 7(11), (2019) 3363-3377.
23. Mašková, E., Kubová, K., Raimi-Abraham, B., Vllasaliu, D., Vohlídalová, E., Turánek, J. and Mašek, J., Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery. *J. Control. Release*, 324, (2020) 695-727.
24. Christine F. Burmeister, Arno Kwade, Process engineering with planetary ball mills, Review Article, *Chem Soc Rev*, The Royal Society of Chemistry, 2013
25. Tole, I., Habermehl-Cwirzen, K. and Cwirzen, A., 2019. Mechanochemical activation of natural clay minerals: an alternative to produce sustainable cementitious binders – review. *Mineral. Petrol.*, 113(4), (2019) 449-462.
26. Mrežna stranica:
<https://www.directindustry.com/prod/fritsch-gmbh-milling-sizing/product-15376-418411.html> (pristup 20. kolovoza 2022.)
27. N. Passerini, G. Calogera, B. Albertini, L. Rodriguez, Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes, *Int. J. Pharm.* 391 (2010) 177-186
28. M.A. Ansari, F. Stepanek, Formation of hollow core granules by fluid bed in situ melt granulation: Modelling and experiments, *Int. J. Pharm.* 321 (2006) 108-116
29. S. Kukec, F. Vrečer, R. Dreu, A study of in situ fluid bed melt granulation using response surface methodology, *Acta Pharm.* 62 (2012) 497-513
30. D. Tomić, 2019., Priprema i karakterizacija raspadljivih tableta za usta, Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu
31. Leroy G. Wade Jr, *Infrared Spectroscopy and Mass Spectrometry*, Organic chemistry, eight edition, 513-562
32. Mrežna stranica:
<https://glossary.periodni.com/glosar.php?hr=spektar+elektromagnetskog+zra%C4%8Denja> (pristup 25. kolovoza 2022.)
33. I. Andrić, 2020., Priprava doziranih oblika s čvrstim disperzijama poli(etilen-glikola), Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu
34. Ph. Eur. 2.9.1. Metoda A
35. Gómez-Carracedo, A., Alvarez-Lorenzo, C., Gómez-Amoza, J., Concheiro, A., 2003. Chemical structure and glass transition temperature of non-ionic cellulose ethers. *J. Therm. Anal. Calorim.*, 73(2), (2003) 587-596.
36. 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*, (2017)
37. *European Pharmacopoeia*, 5th ed., Council of Europe, 2006, p. 628

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 ($^{\circ}C$) |
| λ | – valna duljina (m) |
| $\bar{\nu}$ | – valni broj (cm^{-1}) |
| ν | – frekvencija (Hz) |

Akronimi u radu:

| | |
|------|--|
| API | – <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar |
| 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 |
| HPMC | – hidroksiopropil-metil-celuloza |
| IR | – <i>Infrared</i> , infracrveno |
| LRS | – Lurasidon-hidroklorid |
| HCl | |
| MIL | – <i>Milling</i> , mljevenje |
| RDC | – <i>Relative Drug Crystallinity</i> , relativni stupanj kristalnosti |
| RSO | – radna standardna otopina |
| TSO | – temeljna standardna otopina |