

Procjena ravnotežne topljivosti djelatne tvari u amorfnom polimeru primjenom toplinske analize i termodinamičkog modeliranja

Murk, Tena

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

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:149:528130>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-29**



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Tena Murk

**PROCJENA RAVNOTEŽNE TOPLJIVOSTI DJELATNE TVARI
U AMORFNOM POLIMERU PRIMJENOM TOPLINSKE ANALIZE I
TERMODINAMIČKOG MODELIRANJA**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Marko Rogošić

Prof. dr. sc. Jelena Macan

Zagreb, rujan 2020.

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

*Karakterizacija čvrstih disperzija izvodi se u
Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala
na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

SAŽETAK

PROCJENA RAVNOTEŽNE TOPLJIVOSTI DJELATNE TVARI U AMORFNOM POLIMERU PRIMJENOM TOPLINSKE ANALIZE I TERMODINAMIČKOG MODELIRANJA

Lurasidon-hidroklorid je djelatna tvar izrazito male topljivosti u vodenom mediju što otežava njegovu primjenu u liječenju psihičkih poremećaja. S ciljem povećanja njegove topljivosti, metodom isparavanja otapala pripravljene su čvrste disperzije djelatne tvari u matrici hidrofilnog polimera, poli(vinil-pirolidona). Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom.

Korištena je metodologija predviđanja ravnotežne topljivosti djelatne tvari u amorfnom polimeru. Metoda počiva na termodinamičkom modelu izračuna slobodne Gibbsove energije miješanja binarne čvrste disperzije djelatna tvar-polimer. Procijenjena je topljivost lurasidon-hidroklorida u poli(vinil-pirolidonu) 58 kDa. Dodatno, nameće se zaključak o sastavima koji će rezultirati termodinamički stabilnim čvrstim disperzijama koje će posljedično doprinijeti povećanju topljivosti djelatne tvari.

Ključne riječi:

lurasidon-hidroklorid, poboljšanje topljivosti lijeka, čvrsta disperzija, poli(vinil-pirolidon), DSC analiza, termodinamički model, topljivost djelatne tvari u polimeru

ABSTRACT

ESTIMATING THE EQUILIBRIUM SOLUBILITY OF A DRUG IN AMORPHOUS POLYMER USING THERMAL ANALYSIS AND THERMODYNAMIC MODELLING

Lurasidone hydrochloride is an active pharmaceutical ingredient of extremely low aqueous solubility that makes this drug difficult to use for the treatment of psychotic disorders. For the purpose of drug solubility enhancement, solid dispersions of a drug in a matrix of hydrophilic polymer, poly(vinyl-pyrrolidone), were prepared by solvent evaporation method. Derived solid dispersions were characterized by differential scanning calorimetry.

The methodology was used for estimating the equilibrium solubility of a drug in an amorphous polymer. The method relies on a thermodynamic model to calculate the Gibbs free energy for mixing a binary drug-polymer solid dispersion. The solubility of lurasidone hydrochloride in poly(vinyl-pyrrolidone) 58 kDa was estimated. Additionally, conclusion arises on contents that will result in thermodynamically stable solid dispersions that will consequently contribute to drug solubility enhancement.

Keywords:

lurasidone hydrochloride, drug solubility enhancement, solid dispersion, poly(vinyl-pyrrolidone), DSC analysis, thermodynamic model, drug solubility in polymer

ZAHVALA

*Zahvaljujem se mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku
na pomoći i vodstvu tijekom izrade ovog rada.*

*Također, zahvaljujem se i asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming.
na pomoći tijekom izvedbe eksperimentalnog dijela rada.*

Hvala obitelji i prijateljima koji su mi bili najveća podrška tokom dosadašnjeg studiranja.

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA..... | 2 |
| 3. OPĆI DIO..... | 3 |
| 3.1. Lijek..... | 3 |
| 3.2. Topljivost djelatne tvari | 5 |
| 3.2.1. Značaj topljivosti djelatne tvari..... | 5 |
| 3.2.2. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari..... | 6 |
| 3.3. Čvrste disperzije..... | 7 |
| 3.4. Metoda isparavanja otapala | 11 |
| 3.5. Ravnotežna topljivost djelatne tvari u čvrstom polimeru | 12 |
| 4. METODIKA..... | 13 |
| 4.1. Djelatna tvar | 13 |
| 4.2. Polimer | 13 |
| 4.3. Priprava čvrstih disperzija..... | 15 |
| 4.3.1. Priprava otopina | 15 |
| 4.3.2. Isparavanje otapala | 15 |
| 4.4. Karakterizacija čvrstih disperzija | 16 |
| 4.4.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija – prikupljanje i obrada podataka toplinske karakterizacije..... | 16 |
| 4.5. Procjena topljivosti djelatne tvari u polimeru: korištena metodologija | 17 |
| 4.5.1. Termodinamički model čvrste disperzije djelatna tvar-polimer | 17 |
| 4.5.2. Predviđanje Gibbsove slobodne energije miješanja za disperziju LRS HCl-PVP | 22 |
| 5. REZULTATI I RASPRAVA | 24 |
| 5.1. Podatci toplinske analize tvari | 25 |
| 5.2. Gibbsova slobodna energija miješanja za binarnu čvrstu disperziju LRS HCl-PVP..... | 27 |
| 6. ZAKLJUČAK..... | 32 |
| 7. LITERATURA..... | 33 |
| 8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA | 35 |

1. UVOD

Lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) je djelatna tvar koja se primjenjuje u liječenju psihičkih poremećaja, odnosno shizofrenije i bipolarnosti. Karakterizira je loša topljivost u vodenom mediju i zbog toga slaba apsorpcija u organizmu te loša bioraspoloživost lijeka. Primjenjuje se u obliku konvencionalnih tableta.

Pripravom čvrstih disperzija u kojima je lurasidon-hidroklorid dobro raspodijeljen u matrici hidrofilnog polimera moguće je povećati topljivost djelatne tvari i doprinijeti apsorpciji lijeka u organizmu. Za pripravu čvrstih disperzija različitih sastava koristi se metoda isparavanja otapala, a kao nosač koristi se polimer amorfnog faznog sastava poli(vinil-pirolidon).

Mnogim istraživanjima pokazuje se, da su čvrste disperzije, u kojima je koncentracija otopljene djelatne tvari iznad ravnotežne topljivosti, termodinamički nestabilne. Tako pripremljene čvrste disperzije ne pokazuju svoje prednosti i ne doprinose povećanju topljivosti djelatne tvari. Stoga je od velikog značaja predvidjeti ravnotežnu topljivost djelatne tvari u čvrstom polimeru.

U ovom istraživanju, nastoji se procijeniti ravnotežna topljivost lurasidon-hidroklorida u čvrstom amorfnom polimeru poli(vinil-pirolidonu) (PVP). Predviđanje ravnotežne topljivosti djelatne tvari u polimeru počiva na karakterizaciji disperzija diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom i termodinamičkom razmatranju topljivosti čvrstog lijeka u čvrstom polimeru. Metoda počiva na termodinamičkom modelu izračuna slobodne Gibbsove energije miješanja binarne čvrste disperzije djelatna tvar-polimer. Istraživanje podrazumijeva pronalaženje onog sadržaja djelatne tvari koji će za korištenu polimernu matricu rezultirati termodinamički najstabilnijim sustavom s minimumom vrijednosti slobodne Gibbsove energije miješanja.

Istraživanje podrazumijeva pronalaženje onog sadržaja djelatne tvari koji će za odabranu polimernu matricu rezultirati termodinamički najstabilnijim sustavom s minimumom vrijednosti slobodne Gibbsove energije miješanja. Donosi se zaključak o ravnotežnoj topljivosti djelatne tvari u amorfnom polimeru te sastavima koji će rezultirati termodinamički stabilnim čvrstim disperzijama koje će posljedično doprinijeti povećanju topljivosti djelatne tvari.

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.

DSC analizom i termodinamičkim modelom moguće je procijeniti topljivost djelatne tvari u čvrstom polimeru.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Pripraviti disperzije lurasidon-hidroklorida u čvrstom amorfnom polimeru poli(vinil-pirolidonu).

DSC analizom i termodinamičkim modelom predvidjeti topljivost lurasidon-hidroklorida u čvrstom poli(vinil-pirolidonu).

3. OPĆI DIO

3.1. Lijek

Lijek (*eng. Drug Product*) je svaka tvar ili kombinacija tvari sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi. Lijek se sastoji od djelatne tvari i pomoćnih tvari. Djelatna tvar (*eng. Active Pharmaceutical Ingredient*) je tvar ili smjesa tvari s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze.¹ Pomoćna tvar (*eng. Excipient*) je sastojak lijeka koji nije djelatna tvar, ali pospješuje djelovanje lijeka. U tablici 3.1 prikazuje se podjela pomoćnih tvari i njihova uloga u formulacijama lijekova.

Način dostave lijeka u organizam ovisi o vrsti i mjestu bolesti, stanju bolesnika i terapijskom učinku. Dozirni oblici lijeka predstavljaju put dostave lijeka u organizam. Dije se u šest osnovnih skupina: parenteralni, dozirni oblici za inhalaciju, oftalmološki, nazalni, transdermalni i oralni. Parenteralni dozirni oblici unose se u organizam pomoću injekcija, a najčešći putevi dostave su: intravenozno, intramuskularno i potkožno injektiranje.

Dozirni oblici za inhalaciju u organizam se unose u obliku različitih inhalatora npr. pumpica za astmu, gdje pritiskom na gumb uređaja dolazi do otpuštanja lijeka u usnu šupljinu. Koriste se za liječenje različitih plućnih oboljenja.

Oftalmološki oblici koriste se kod liječenja različitih očnih poremećaja i bolesti, a put dostave im je kroz oči kapanjem ili mazanjem, ovisno radi li se o kapima ili mastima. Nazalni dozirni oblici dostavljaju se u organizam udisanjem različitih kapi i sprejeva kroz nosnu šupljinu, učinkoviti su za ublažavanje dišnih tegoba kao što je npr. začepljenje nosne šupljine. Transdermalni oblici kao što su masti, kreme, gelovi i ulja unose se u organizam preko kože. Djeluju lokalno, odnosno samo na područje na koje su nanoseni.

Oralni dozirni oblici predstavljaju posljednju skupinu lijekova s obzirom na put dostave u organizam. Njihova primjena započinje u usnoj šupljini, otkuda djelatna tvar prolazi dalje kroz gastrointestinalni trakt ljudskog organizma. Primjena im je univerzalna, koriste se za liječenje velikog broja različitih bolesti i poremećaja.² Na slici 3.1 (a), b), c), d), e) i f)), prikazani su pojedinačni dozirni oblici lijekova.

U kategoriju oralnih dozirnih oblika ubrajaju se i lijekovi za bukalnu i sublingvalnu primjenu. Kod bukalne primjene, lijek se primjenjuje između sluznice usne šupljine i desni. Sublingvalna primjena podrazumijeva stavljanje lijeka ispod jezika gdje se on otapa i resorbira.



a) parenteralni



b) inhalacijski



c) oftalmološki



d) nazalni



e) transdermalni



f) oralni

Slika 3.1. Dozirni oblici lijekova

Tablica 3.1. Pregled pomoćnih tvari i njihova uloga u formulacijama lijeka

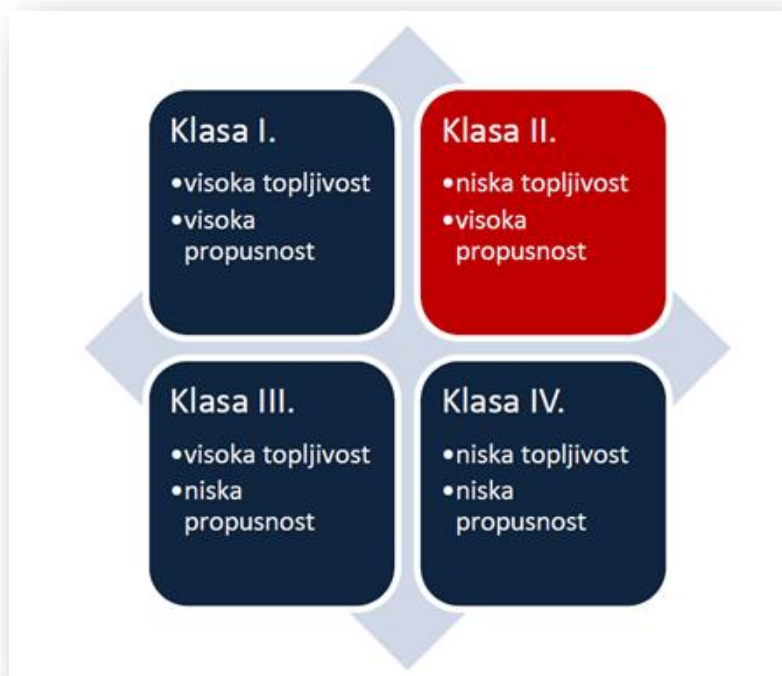
| GRUPACIJA | ULOGA | POMOĆNA TVAR |
|--|--|---|
| Mazivo sredstvo (<i>lubricant</i>) | Sprječavanje neželjenog lijepljenja mješavine partikulativne tvari za elemente procesne jedinice | Magnezijev stearat Natrijev stearil fumarat Talk |
| Punilo (<i>filler/diluents/bulk-up agent</i>) | Osiguravanje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

3.2. Topljivost djelatne tvari

3.2.1. Značaj topljivosti djelatne tvari

Topljivost je fenomen otapanja čvrste, tekuće ili plinovite kemijske supstance u čvrstoj, tekućoj ili plinovitoj fazi da bi se dobio homogeni sustav otapala i otopljene supstance.³ Pojam topljivosti se može definirati kvantitativno i kvalitativno. S kvantitativnog stajališta, topljivost je definirana kao maksimalna koncentracija otopljene supstance u zasićenoj otopini pri određenoj temperaturi. Kvalitativno se topljivost definira kao međudjelovanje dvije ili više supstanci koje oblikuju homogenu molekularnu disperziju.⁴ Topljivost je važan parametar za postizanje željene koncentracije lijeka u sistemskoj cirkulaciji čovjeka. Glavni problem u razvoju novih kemijskih formulacija je loša topljivost u vodi. Više od 40 % novih kemijskih formulacija nije topljivo u vodi. Kako bi se lijek apsorbirao, on mora biti prisutan u obliku vodene otopine na mjestu apsorpcije. Najveći utjecaj na apsorpciju lijeka imaju njegova topljivost u vodenom mediju i propusnost lijeka kroz crijevnu membranu. Loša topljivost, a time i slaba apsorpcija u organizmu dovode do loše bioraspoloživosti lijeka.³ Bioraspoloživost je udio date doze lijeka koji dopijeva u sistemsku cirkulaciju i dostupan je za djelovanje.⁵

Kako bi se unaprijedio razvoj ljekovitih formulacija, razvio se Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova (eng. *Biopharmaceutics Classification System of drugs*). BCS je općepriznati znanstveni okvir koji omogućuje podjelu djelatnih tvari isključivo u oralnim dozirnim oblicima s obzirom na svojstva koja značajno utječu na njezinu apsorpciju u organizmu. BCS klasifikacija prikazuje se slikom 3.2 i sadrži četiri skupine djelatnih tvari s obzirom na njihovu topljivost u vodenom mediju i propusnost kroz crijevnu membranu (intestinalnu permeabilnost). Lijekovi prve skupine imaju dobru topljivost i dobru propusnost. U drugoj skupini, lijekovi su karakterizirani lošom topljivošću i dobrom propusnošću. Lijekovi u trećoj skupini imaju dobru topljivost i lošu propusnost, a lijekovi četvrte skupine imaju lošu topljivost i lošu propusnost.⁶ Djelatna tvar se smatra dobro topljivom ukoliko se najveća doza djelatne tvari otapa u 250 mL ili manje vodenog medija u pH području 1-7,5 pri 37 °C. Djelatna tvar se smatra dobro propusnom ukoliko je opseg apsorpcije u ljudi 90 % ili veći.⁶



Slika 3.2. Podjela djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima;
Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova

3.2.2. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari

Poboljšanje topljivosti djelatne tvari se postiže odabirom odgovarajuće metode, što će rezultirati osiguranjem dobre oralne bioraspoloživosti lijeka, smanjenjem učestalosti doziranja i boljom suradnjom pacijenta. Odabir odgovarajuće metode ovisi o karakteristikama lijeka, a to su: topljivost, kemijska priroda, fizikalna priroda, mjesto apsorpcije i poštivanje maksimalnih doza djelatnih ili pomoćnih tvari.³

Topljivost se može poboljšati fizikalnim, kemijskim i ostalim načinima. Fizikalni načini poboljšanja topljivosti uključuju smanjenje veličine čestica djelatne tvari postupcima mikronizacije i nanonizacije, modifikacije kristalnog stanja polimera i kokristalizaciju, disperzije djelatnih tvari u eutektičkim nosačima, čvrste disperzije i kriogene tehnike. Kemijski načini poboljšanja topljivosti se očituju u prilagodbi pH vrijednosti, korištenjem pufera, kompleksiranjem i stvaranjem soli. Ostali načini poboljšanja topljivosti uključuju korištenje površinski aktivnih tvari, primjenu superkritičnih fluida i hidrotropni učinak.³

Topljivost djelatne tvari značajno ovisi o veličini čestica. Smanjenjem veličine čestica, povećava se površina s koje se odvija otapanje, što dovodi do poboljšanog otapanja teško topljive djelatne tvari. Uobičajene metode smanjenja veličine čestica su usitnjavanje i sušenje

raspršivanjem. Ove metode se oslanjaju na mehaničke sile prilikom usitnjavanja čestica. Jedna od uobičajenih metoda je i mikronizacija.³ Mikronizirane čestice lijeka, čija je najmanja veličina 2-3 μm , dobivaju se mehaničkim mljevenjem većih čestica lijeka upotrebom kugličnih i mlaznih mlinova. Mikronizacija povećava brzinu otapanja djelatne tvari, povećanjem specifične površine, ali ona ne povećava ravnotežnu topljivost.³ Nanonizacija je suvremena metoda koja također koristi mehaničke sile u kojoj se veličina čestica djelatne tvari smanjuje do nanometarskih raspona dimenzija (100-200 nm).⁷ Na oralnu apsorpciju lijeka utječe niz faktora, a jedan od njih je i gastrointestinalni pH koji ima promjenjive vrijednosti. Vrijednosti gastrointestinalnog trakta variraju od kiselih u želucu do blago lužnatih u tankom crijevu. Topljivost djelatnih tvari je moguće poboljšati dodatkom kiselih ili lužnatih pomoćnih tvari. Na taj način dolazi do stvaranja soli, za koje se pretpostavlja da će imati bolju topljivost. Pomoćne tvari koje povećavaju pH dozirnog oblika do vrijednosti većih od pK_a vrijednosti djelatnih tvari koje su slabe kiseline, povećavaju topljivost lijeka.⁴ Kriogene tehnike poboljšavaju brzinu otapanja lijeka, stvaranjem nanostrukturnih amorfnih čestica lijeka s visokim stupnjem poroznosti pri vrlo niskim temperaturama. Hidrotropni učinak ostvaruje se dodatkom velike količine druge tvari, što rezultira povećanjem topljivosti prve tvari u vodenom mediju. Korištenjem površinski aktivnih tvari smanjuje se površinska napetost čime se poboljšava otapanje lijekova u vodenom mediju. One također poboljšavaju vlaženje čvrstog materijala te omogućavaju brži raspad krutine u manje čestice.³

3.3. Čvrste disperzije

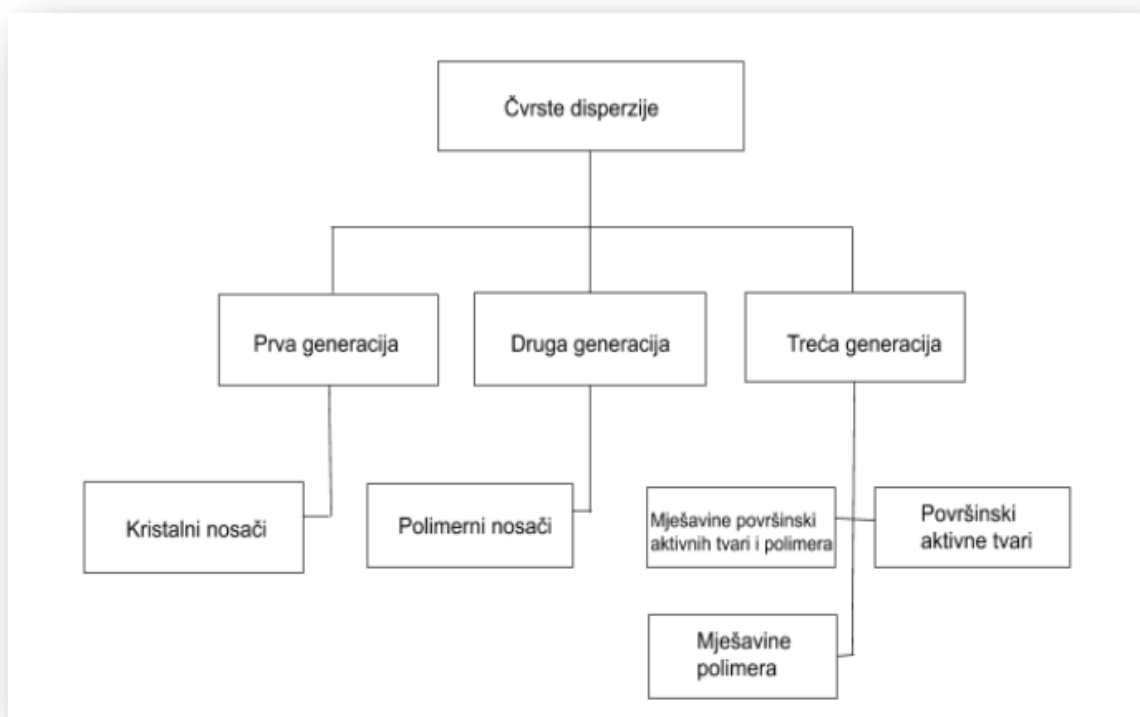
Čvrste disperzije smatraju se jednim od najuspješnijih načina poboljšanja topljivosti slabo topljivih lijekova. To su disperzni sustavi u kojima je hidrofobna djelatna tvar bolje ili lošije raspodijeljena/dispergirana u masi čvrste hidrofilne matrice, odnosno hidrofilnog nosača (obično polimera) kristalnog ili amorfnog faznog sastava. Djelatna tvar u čvrstim disperzijama može biti dispergirana u obliku odvojenih molekula, amorfnih ili kristalnih čestica.⁸ Prednosti čvrstih disperzija su:^{8,9}

- a. Čvrste disperzije rezultiraju smanjenjem veličine čestica zbog čega se stvara velika površina, a to dovodi do povećanja brzine otpuštanja djelatne tvari, odnosno poboljšanja bioraspoloživosti lijeka.
- b. Čvrste disperzije koje sadrže hidrofilne polimere koji imaju sposobnost vezanja vode, odnosno brzog otapanja u vodi povećavaju vlažnost čestica djelatne tvari. Time se sprječava aglomeracija čestica djelatne tvari što dovodi do povećane brzine otpuštanja.

- c. Čestice u čvrstim disperzijama imaju veći stupanj poroznosti, što također dovodi do povećanog otpuštanja djelatne tvari. Čvrste disperzije koje sadrže linearne polimere proizvode veće i poroznije čestice od onih koje sadrže retikularne polimere.
- d. Pretvorba kristalnog lijeka u amorfni oblik, odnosno smanjenje njegove kristalnosti je pogodna zato što prije samog otapanja nije potrebno uložiti energiju za razaranje kristalne rešetke djelatne tvari.

Čvrste disperzije mogu se podijeliti na čvrste disperzije prve generacije, čvrste disperzije druge generacije i čvrste disperzije treće generacije (slika 3.3). Prvi opis čvrstih disperzija su dali Sekiguchi i Obi 1961. godine.⁹ Oni su primijetili da eutektičke smjese djelatne tvari i polimera poboljšavaju brzinu otpuštanja lijeka, a time i njegovu bioraspoloživost. Pripremali su čvrste disperzije koristeći slabo topljive djelatne tvari sulfatazazol i kloramfenikol te ureu kao nosač koji je dobro topljiv u vodi. Par godina kasnije su Levy i Kaning pripremali čvrste disperzije koristeći manitol kao nosač. Čvrste disperzije prve generacije su se pripremale koristeći kristalne nosače kao što su urea i šećeri. One se nisu pokazale zadovoljavajućim zato što su termodinamički stabilnije i zbog toga je otpuštanje lijeka sporije. Zbog velike stabilnosti ovih čvrstih disperzija, pojavile su se čvrste disperzije druge generacije. Čvrste disperzije druge generacije sadrže amorfne nosače, koji su najčešće polimeri. Koriste se sintetički i prirodni polimeri, a najčešće upotrebljavani sintetički polimeri su poli(vinil-pirolidon) (PVP) i poli(etilen-glikol) (PEG).⁹

S obzirom na molekularne interakcije amorfne čvrste disperzije mogu se podijeliti na čvrste otopine, čvrste suspenzije i smjesu čvrstih otopina i čvrstih suspenzija. Amorfne čvrste otopine su oblik čvrstih disperzija koje su homogene na molekularnoj razini, odnosno lijek i polimer su potpuno mješljivi i topljivi. Za razliku od čvrstih otopina, čvrste suspenzije nastaju kada lijek ima ograničenu topljivost u nosaču ili kada ima izuzetno visoko talište. U ovom slučaju, nastala suspenzija nije homogena na molekularnoj razini, već je sastavljena od dvije faze. Čvrste disperzije treće generacije koriste površinski aktivne nosače ili nosače koji posjeduju samoemulgirajuća svojstva. Površinski aktivne tvari pomažu u sprečavanju taloženja i sprječavaju aglomeraciju taloga u još veće hidrofobne čestice.⁹ Glavni nedostatak čvrstih disperzija kao amorfni sustava koji su termodinamički nestabilni, je tendencija pretvorbe u stabilniji oblik.⁹



Slika 3.3. Podjela čvrstih disperzija

Čvrste disperzije mogu se pripremiti metodama taljenja (eng. *Melting methods*) i metodama uklanjanja otapala (eng. *Solvent methods*). Postupci pripreme disperzija prikazuju se slikom 3.4. Prva čvrsta disperzija za farmaceutsku primjenu pripravljena je metodom taljenja. U metodi taljenja se djelatna tvar i nosač zajedno zagrijavaju, tale i miješaju kako bi došlo do razdvajanja čestica djelatne tvari u rastaljenom polimeru, do pojave homogene otopine. Nastala otopina se zatim hladi i miješa te se dobivena krutina usitnjavanjem pretvara u prah. Na brzinu taljenja uglavnom utječu fizikalna i reološka svojstva polimera. Brzina taljenja je brža kada su polimeri amorfn i slabo viskozni.⁹

Sljedeća metoda je metoda isparavanja otapala (eng. *Solvent evaporation method*). Metoda podrazumijeva otapanje djelatne tvari i polimera u pogodnom, isparljivom otapalu, nakon čega se otapalo isparava. Karakteristično svojstvo organskih otapala (primjerice etanola) je niska temperatura vrelišta zbog koje ne postoji opasnost od termičke razgradnje djelatnih tvari. Dakle, ova metoda je primjenjiva i za termolabilne djelatne tvari.¹⁰

Sušenje raspršivanjem (eng. *spray drying*) je jedna od najčešće korištenih tehnika. Proces se odvija u sušioniku u kojem se otopina djelatne tvari i polimera raspršuje i suši u struji vrućeg plina što dovodi do isparavanja otapala pri čemu osušene sferične čestice padaju na dno uređaja.¹⁰

Sušenje smrzavanjem (eng. *freeze drying*) je postupak koji se provodi u liofilizatoru na način da se otopina djelatne tvari i polimera zamrzne te se otapalo uklanja sublimacijom uz snižen tlak.¹⁰

Sljedeća tehnika pripreve čvrstih disperzija metodom isparavanja otapala podrazumijeva ekstrakciju superkritičnim fluidima (SCF). Superkritični fluid ima svojstvo plina da prodire u svaku poru kao i svojstvo tekućine da otapa materijale. Ugljikov dioksid je najčešće korišteni SCF zato što je kemijski inertan, nije otrovan i nije zapaljiv. Smjesa djelatne tvari i nosača se preko mlaznice uvodi u posudu za formiranje čestica, istovremeno sa ugljikovim dioksidom. Kada se otopina rasprši, otapalo se brzo ekstrahira sa superkritičnim fluidom, a čestice čvrste disperzije se talože na dno i stijenke posude.⁹

Metode taljenja

- kalupljenje kompresijom
- ekstruzija taljenjem
- granuliranje taljenjem

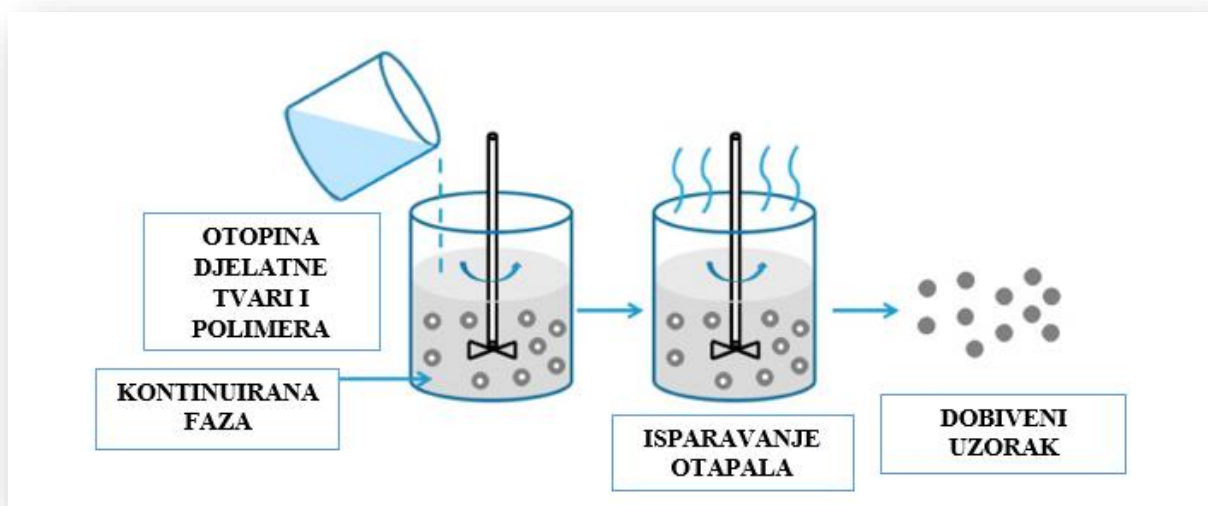
Metode uklanjanja otapala

- liofilizacija
- ekstruzija/sferonizacija s otopinom
 - sušenje raspršivanjem
 - parno granuliranje
- metoda isparavanja otapala

Slika 3.4. Metode pripreve čvrstih disperzija

3.4. Metoda isparavanja otapala

Metoda isparavanja otapala (*eng. Solvent evaporation method*) je jedna od metoda koja se koristi u pripravi čvrstih disperzija. Tachibana i Nakamura su 1965. godine pripremili čvrstu otopinu β -karotena i poli(vinil-pirolidona) (PVP) u kloroformu te su nakon isparavanja otapala dobili čvrstu disperziju.¹⁰ U ovoj metodi, čvrsta disperzija dobiva se isparavanjem pogodnog otapala iz otopine koja sadrži djelatnu tvar i polimerni nosač (slika 3.5). Sekundarni korak u metodi isparavanja otapala je sušenje koje se provodi kako bi se smanjila zaostala količina otapala koja može negativno utjecati na fizikalnu stabilnost sustava, na način da uzrokuje njegovu plastifikaciju, a zatim i razdvajanje faza.¹¹



Slika 3.5. Shematski prikaz metode isparavanja otapala

3.5. Ravnotežna topljivost djelatne tvari u čvrstom polimeru

Čvrste disperzije predstavljaju korisnu farmaceutsku tehniku koja omogućava poboljšano otapanje i apsorpciju lijeka. Međutim, mnogim istraživanjima je pokazano da su čvrste disperzije u kojima je koncentracija otopljene djelatne tvari iznad ravnotežne topljivosti termodinamički nestabilne i takve otopine se nazivaju superzasićenim otopinama. Poznato je da je uobičajena temperatura skladištenja 25 °C te bi na toj temperaturi superzasićene otopine pokazivale pojavu rekristalizacije, odnosno taloženja dispergiranih čestica djelatne tvari u nosaču. Zbog toga je važno procijeniti ravnotežnu topljivost što će omogućiti da čvrsta disperzija i nakon stajanja doprinosi poboljšanju topljivosti.

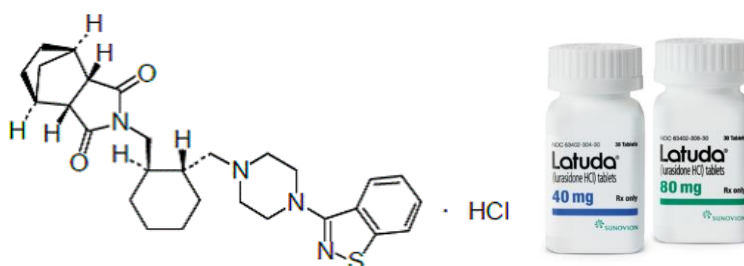
Postoje različiti načini procjene ravnotežne topljivosti kojima se danas služi akademska zajednica, a neki od njih su: određivanje topljivosti u tekućim oblicima monomera/dimera polimera, studije kompleksiranja djelatne tvari i polimera, određivanje parametara topljivosti, eutektička karakterizacija, metode toplinske analize¹², odnosno metoda depresije tališta (eng. *the melting point depression method*)¹³, metoda rekristalizacije (eng. *the recrystallization method*)¹³ te metoda polimera u otopini.¹⁴ Metoda depresije tališta počiva na činjenici da se miješanjem kristalne djelatne tvari i amornog polimera, smanjuje kemijski potencijal kristala što uzrokuje depresiju tališta. Depresija tališta tada označava topljenje djelatne tvari u polimeru. Metoda rekristalizacije se temelji na kinetici kristalizacije. Kinetika kristalizacije je brza kada je povećana molekularna pokretljivost. Kako su podaci dobiveni ovim metodama pri povišenim temperaturama, koristi se Flory-Hugginsov model koji ekstrapolacijom omogućava određivanje topljivosti djelatne tvari u čvrstom polimeru pri sobnoj temperaturi.¹³ Metoda polimera u otopini je nova metoda koja omogućava procjenu topljivosti pri sobnoj temperaturi. Ključna pretpostavka ove metode je da su interakcije između djelatne tvari i (analoga polimernog spoja i/ili monomera) u tekućem stanju slične interakcijama između djelatne tvari i polimera u čvrstom stanju.¹⁴

U ovom istraživanju, topljivost djelatne tvari u polimeru procjenjuje se metodom temeljenom na termodinamičkom modelu izračuna slobodne Gibbsove energije miješanja binarne čvrste disperzije djelatna tvar-polimer. Ova metoda podrazumijeva termodinamičke doprinose razlika toplinskih kapaciteta između čvrste otopine i ne pomiješanih komponenata.¹²

4. METODIKA

4.1. Djelatna tvar

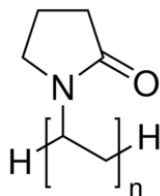
Lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) pripada skupini antipsihotičkih sredstava. Primjenjuje se u liječenju psihičkih poremećaja, shizofrenije i bipolarnosti. Komercijalni oblik ovog antipsihotika je konvencionalna tableta Latuda[®]. LRS HCl dobiva se reakcijom lurasidona s jednim ekvivalentom klorovodične kiseline. Molekulska formula lurasidon-hidroklorida je $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$.¹⁵ Karakterizira ga niska bioraspoloživost (9-19 %) i visoko vezanje proteina (98 %). Pripada klasi II Biofarmaceutskog sustava klasifikacije što znači da ima lošu topljivost u vodenom mediju i dobru propusnost kroz gastrointestinalni trakt.¹⁶ Na slici 4.1 prikazuje se strukturna formula lurasidon-hidroklorida i njegov komercijalni oblik.



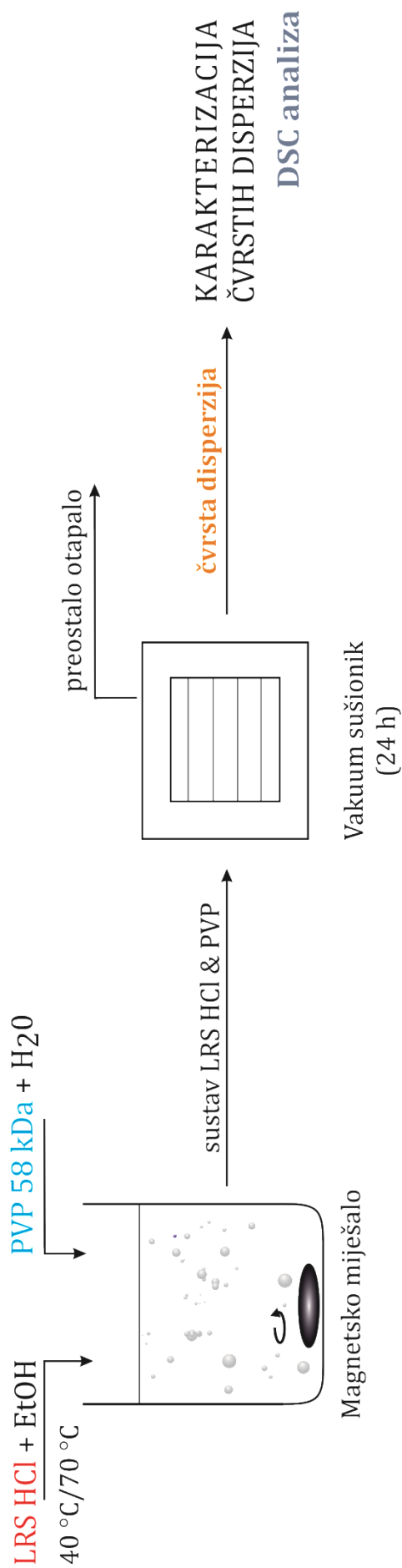
Slika 4.1. Strukturna formula LRS HCl-a i Latuda[®] tablete

4.2. Polimer

Poli(vinil-pirolidon) (PVP) je polimer bijele do blijedožute boje koji je postojan u obliku praha i nema mirisa. Dobro je topljiv u vodi i u etanolu. U farmaceutskoj industriji se često koristi kao vezivo, kako bi se povećala kohezija praha i dobila kompaktna masa za stvaranje tableta.¹⁷ Pogodan je i za pripravu čvrstih disperzija zato što ima sposobnost vezanja vode, što znači da omogućava dobro kvašenje djelatne tvari što omogućuje njezino brže otpuštanje. Temperatura staklastog prijelaza PVP-a kreću se u rasponu od 165-175 °C.¹⁸ Na slici 4.2 prikazuje se strukturna formula poli(vinil-pirolidona).



Slika 4.2. Strukturna formula poli(vinil-pirolidona) (PVP)



Slika 4.3. Shematski prikaz metodologije istraživanja

Metodologija istraživanja prikazuje se slikom 4.3. Istraživanje je podijeljeno u dvije faze. Prva faza istraživanja podrazumijeva pripremu i karakterizaciju čvrstih disperzija DSC analizom. U drugoj fazi istraživanja procjenjuje se topljivost djelatne tvari u čvrstom polimeru. U procjeni maksimalne topljivosti lurasidon-hidroklorida u poli(vinil-pirolidonu) koriste se podatci toplinske analize tvari i termodinamički model izračuna slobodne Gibbsove energije miješanja binarne čvrste disperzije djelatna tvar-polimer.

4.3. Priprava čvrstih disperzija

4.3.1. Priprava otopina

Prvi korak u provođenju eksperimenta bila je priprava otopina djelatne tvari (LRS HCl) i inertnog polimernog nosača (PVP 58 kDa), u različitim masenim omjerima. Otopine su se pripravljale vaganjem određenih masa LRS HCl i PVP 58 kDa na analitičkoj vagi i otapanjem u pogodnom otapalu. PVP 58 kDa je otapan u demineraliziranoj vodi, a LRS HCl u etanolu. Kako bi se postigla homogenost otopina, obje otopine su miješane na magnetskim miješalicama, a sustav LRS HCl – etanol je dodatno zagrijavan na temperaturi 40 – 45 °C kako bi se ubrzalo otapanje djelatne tvari. U tablici 4.1 prikazani su omjeri, mase i volumeni korišteni za pripremu navedenih otopina.

Tablica 4.1. Omjeri, mase i volumeni korišteni za pripremu otopina

| Uzorak | Omjer LRS HCl : PVP 58 kDa | <i>m</i> (LRS HCl), g | <i>V</i> (etanol), ml | <i>m</i> (PVP 58 kDa), g | <i>V</i> (demi voda), ml |
|--------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| SOL 5 | 5 : 95 | 0,05 | 50 | 0,95 | 50 |
| SOL 10 | 10 : 90 | 0,10 | 50 | 0,90 | 50 |
| SOL 15 | 15 : 85 | 0,15 | 50 | 0,85 | 50 |
| SOL 20 | 20 : 80 | 0,20 | 50 | 0,80 | 50 |
| SOL 25 | 25 : 75 | 0,25 | 50 | 0,75 | 50 |
| SOL 30 | 30 : 70 | 0,30 | 50 | 0,70 | 50 |

4.3.2. Isparavanje otapala

Pripravljena otopina djelatne tvari i polimera zagrijavana je pri temperaturi vrelišta sustava LRS HCl – etanol na 70 °C i miješana na magnetskoj miješalici. Pri navedenim uvjetima odvijalo se isparavanje otapala te je kao produkt dobivena čvrsta disperzija LRS HCl u amorfnom polimeru. Dodatno, uzorci su tretirani u vakuum sušioniku dvadeset i četiri sata u uvjetima niskog tlaka kako bi se u potpunosti uklonilo preostalo otapalo. Nakon vakuum

sušenja, čvrsti produkt je pomoću špatule sastrugan s dna i sa stijenki laboratorijske čaše i homogeniziran u tarioniku s tučkom. Tako homogenizirani uzorci prebačeni su u staklene bočice s poklopcem koje su omotane parafilmom do daljnje analize.

4.4. Karakterizacija čvrstih disperzija

4.4.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija – prikupljanje i obrada podataka toplinske karakterizacije

Detekcija i procjena karakterističnih prijelaza svakog uzorka provedena je korištenjem diferencijalnog pretražnog kalorimetra (slika 4.4) s unutarnjim hladnjakom. Oko 5 mg uzorka je stavljeno i analizirano u aluminijskoj posudici s perforiranim poklopcem koji sprječava porast tlaka u posudici. Dobiveni termogrami su rezultat mjerenja u pet koraka, koja su izvedena pri brzini protoka dušika od 60 mL/min. Izotermalni dvominutni stabilizacijski segment pri 0 °C (1. korak), praćen je dinamičkim segmentom pri kojem se uzorak zagrijava do 130 °C pri brzini grijanja 10 °C/min (2. korak). Svaki korak je prijeko potreban da bi se uklonili tragovi zaostalog otapala u uzorku tijekom procesa stvaranja čvrste disperzije. Uz to, PVP je vrlo higroskopan polimer¹⁹ koji apsorbira značajnu količinu vode koja se treba eliminirati u određenom koraku. Hlađenje uzorka provodi se pri istoj brzini od 10 °C/min (3. korak), nakon čega se uzorak još jednom izotermalno drži na početnoj temperaturi (4. korak). Podatci korišteni za proračun specifičnog toplinskog kapaciteta dobiveni su iz 5. koraka u kojemu se uzorak zagrijava od 0 do 370 °C. Kalibracija toplinskog kapaciteta provedena je pomoću safirnog (aluminijev oksid) standarda.



Slika 4.4. Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822e (Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Švicarska)

4.5. Procjena topljivosti djelatne tvari u polimeru: korištena metodologija

4.5.1. Termodinamički model čvrste disperzije djelatna tvar-polimer

Termodinamička analiza otapanja djelatne tvari (obično u kristalnome stanju, oznaka 1) u prikladnome polimeru (često u amorfnome stanju – stanju pothlađene kapljevine, oznaka 2) može početi izračunavanjem Gibbsove energije miješanja, prema njezinome definicijskom izrazu:

$$G^M = G - (G_1 - G_2). \quad (1)$$

Do otapanja će doći ukoliko u tome procesu dolazi do smanjenja Gibbsove energije sustava, odnosno ako je predznak Gibbsove energije miješanja negativan.

Gibbsova energija miješanja može se podijeliti na entalpijski i entropijski doprinos, prema poznatome izrazu:

$$G^M = H^M - T^{\text{ref}} S^M. \quad (2)$$

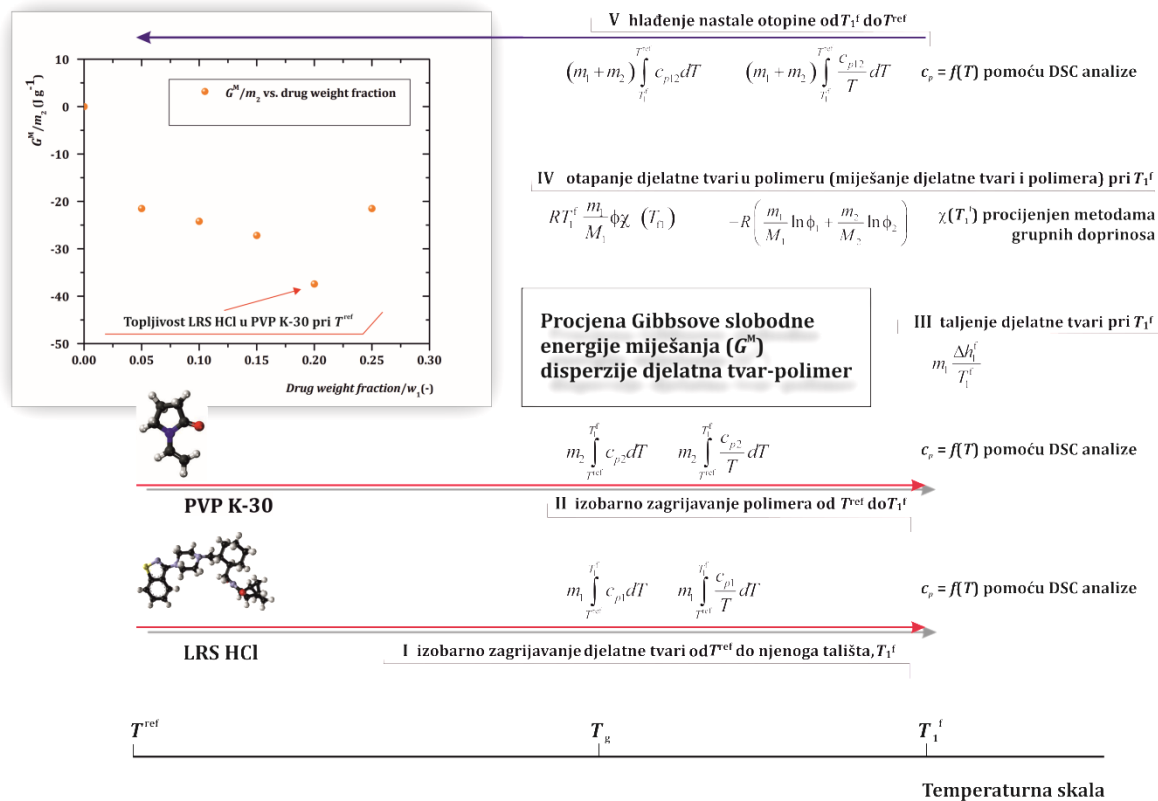
Tražiti će se iznos Gibbsove energije miješanja pri referentnoj temperaturi, T^{ref} , koja može biti npr. 298,15 K. Tlak će odgovarati atmosferskom. Budući da su entropija i entalpija veličine stanja, entalpijske i entropijske razlike ne ovise o putu promjene, nego samo o početnim i krajnjim točkama termodinamičkoga procesa. Prikladno je stoga, slijedeći naputke Bellantonea i suradnika,¹² proces nastajanja otopine djelatne tvari u čvrstom polimeru zamijeniti analognim nizom koji podrazumijeva i uključuje sljedeće elemente:

- a) izobarno zagrijavanje djelatne tvari do njenoga tališta T_1^f ,
- b) izobarno zagrijavanje polimera do tališta djelatne tvari,
- c) taljenje djelatne tvari pri T_1^f ,
- d) otapanje djelatne tvari u polimeru (miješanje djelatne tvari i polimera) pri temperaturi taljenja lijeka,
- e) hlađenje nastale otopine do referentne temperature T^{ref} .

Termodinamička analiza miješanja/otapanja djelatna tvar-polimer s pripadajućim koracima prikazuje se slikom 4.5. Potrebno je odrediti iznose entalpijskih i entropijskih promjena kod svih tih procesa i zatim ih jednostavno sumirati da se dobije konačni iznos Gibbsove energije miješanja. Za entalpiju i entropiju, izrazi su sumirani u tablici 4.2.

Tablica 4.2. Entalpijske i entropijske promjene sukladne zamišljenome procesu miješanja farmaceutski aktivne tvari – komponente 1 i amorfne polimerne matrice – komponente 2. m i M označavaju mase i molarne mase komponenata, c_{p1} , c_{p2} i c_{p12} su specifični toplinski kapaciteti komponente 1, 2 i otopine. T_1^f i h_1^f su talište i entalpija taljenja komponente 1. χ je temperaturno ovisan Flory-Hugginsov interakcijski parametar, R je opća plinska konstanta.

| | H^M | S^M |
|----|--|---|
| a) | $m_1 \int_{T^{\text{ref}}}^{T_1^f} c_{p1} dT$ | $m_1 \int_{T^{\text{ref}}}^{T_1^f} \frac{c_{p1}}{T} dT$ |
| b) | $m_2 \int_{T^{\text{ref}}}^{T_1^f} c_{p2} dT$ | $m_2 \int_{T^{\text{ref}}}^{T_1^f} \frac{c_{p2}}{T} dT$ |
| c) | $m_1 h_1^f$ | $m_1 \frac{h_1^f}{T_1^f}$ |
| d) | $RT_1^f \frac{m_1}{M_1} \phi_2 \chi(T_1^f)$ | $-R \left(\frac{m_1}{M_1} \ln \phi_1 + \frac{m_2}{M_2} \ln \phi_2 \right)$ |
| e) | $(m_1 + m_2) \int_{T_1^f}^{T^{\text{ref}}} c_{p12} dT$ | $(m_1 + m_2) \int_{T_1^f}^{T^{\text{ref}}} \frac{c_{p12}}{T} dT$ |



Slika 4.5. Shematski prikaz termodinamičke analize miješanja/otapanja djelatna tvar-polimer

Zbroj entalpijskih doprinosa tada je:

$$H^M = \int_{T^{\text{ref}}}^{T_1^f} [m_1 c_{p1} + m_2 c_{p2} - (m_1 + m_2) c_{p12}] dT + m_1 h_1^f + RT_1^f \frac{m_1}{M_1} \phi_2 \chi(T_1^f) \quad (3)$$

a zbroj entropijskih iznosi:

$$S^M = \int_{T^{\text{ref}}}^{T_1^f} [m_1 c_{p1} + m_2 c_{p2} - (m_1 + m_2) c_{p12}] dT + m_1 \frac{h_1^f}{T_1^f} - R \left(\frac{m_1}{M_1} \ln \phi_1 + \frac{m_2}{M_2} \ln \phi_2 \right) \quad (4)$$

Praktično je izraz za Gibbsovu energiju miješanja podijeliti na tri dijela:

$$G^M = G^I + G^{II} + G^{III} \quad (5)$$

Član I sadrži toplinske kapacitete:

$$G^I = \int_{T^{\text{ref}}}^{T_1^f} [m_1 c_{p1} + m_2 c_{p2} - (m_1 + m_2) c_{p12}] dT - T^{\text{ref}} \int_{T^{\text{ref}}}^{T_1^f} \frac{1}{T} [m_1 c_{p1} + m_2 c_{p2} - (m_1 + m_2) c_{p12}] dT \quad (6)$$

ili, u obliku specifične Gibbsove energije miješanja, uz prelazak na masene udjele, w_i :

$$g^I = \int_{T^{\text{ref}}}^{T_1^f} [w_1 c_{p1} + w_2 c_{p2} - c_{p12}] dT - T^{\text{ref}} \int_{T^{\text{ref}}}^{T_1^f} \frac{1}{T} (w_1 c_{p1} + w_2 c_{p2} - c_{p12}) dT \quad (7)$$

Član II objedinjuje svojstva taljenja djelatne tvari:

$$G^{II} = m_1 h_1^f \left(1 - \frac{T^{\text{ref}}}{T_1^f} \right) \quad (8)$$

odnosno:

$$g^{II} = w_1 h_1^f \left(1 - \frac{T^{\text{ref}}}{T_1^f} \right) \quad (9)$$

Član III odnosi se na otapanje djelatne tvari u polimeru:

$$G^{III} = RT_1^f \frac{m_1}{M_1} \phi_2 \chi(T_1^f) + RT^{\text{ref}} \left(\frac{m_1}{M_1} \ln \phi_1 + \frac{m_2}{M_2} \ln \phi_2 \right) \quad (10)$$

ili:

$$g^{\text{III}} = RT_1^f \frac{w_1}{M_1} \phi_2 \chi(T_1^f) + RT^{\text{ref}} \left(\frac{w_1}{M_1} \ln \phi_1 + \frac{w_2}{M_2} \ln \phi_2 \right). \quad (11)$$

Volumni udjeli mogu se izračunati iz množinskih udjela sljedećom formulom:

$$\phi_1 = \frac{n_1}{n_1 + r n_2}; \quad \phi_2 = 1 - \phi_1. \quad (12)$$

Uz definiciju:

$$r = \frac{M_2}{M_1}, \quad (13)$$

dobiva se:

$$g^{\text{III}} = RT_1^f \frac{w_1}{M_1} \phi_2 \chi(T_1^f) + RT^{\text{ref}} \left(\frac{w_1}{M_1} \ln w_1 + \frac{w_2}{r M_1} \ln w_2 \right). \quad (14)$$

U sustavima u kojima dolazi do spontanoga miješanja – potpunoga ili djelomičnoga otapanja G^{M} je manji od nule. Eksperimenti u kojima se dobiva ovisnost G^{M} o sastavu omogućuju međutim i određivanje maksimalne topljivosti djelatne tvari u promatranome polimeru, dakle može se odrediti radi li se u promatranome slučaju o potpunom ili djelomičnome otapanju.

Polazi li se od definicije parcijalne molarne veličine miješanja, za Gibbsovu energiju izraz glasi:

$$\bar{g}_1^{\text{M}} \equiv \mu_1^{\text{M}} = \left(\frac{\partial G^{\text{M}}}{\partial n_1} \right)_{n_2, p, T}. \quad (15)$$

gdje je \bar{g}_1^{M} parcijalna molarna Gibbsova energija miješanja komponente 1, a μ_1^{M} je kemijski potencijal miješanja komponente 1. Mjerenja se obično mogu prikazati na način da se G^{M} i n_1 normaliziraju na stalnu množinu, n_2 , ili masu, m_2 , polimera. Tada se crta ovisnost (G^{M}/n_2) o (n_1/n_2) ili (G^{M}/m_2) o (n_1/m_2). Iz definicije slijedi da se μ_1^{M} tada može izravno odrediti kao nagib prikazane ovisnosti (metoda tangente).

Za parcijalnu molarnu Gibbsovu energiju miješanja (slično kao i za druge parcijalne molarne veličine) vrijedi:

$$\bar{g}_1^{\text{M}} = \bar{g}_1 - g_1, \quad (16)$$

ili, rječnikom kemijskih potencijala:

$$\mu_1^M = \mu_1 - \mu_1^S, \quad (17)$$

gdje je $\bar{g}_1 \equiv \mu_1$ parcijalna molarna Gibbsova energija odnosno kemijski potencijal komponente 1 u otopini, a $g_1 \equiv \mu_1^S$ molarna Gibbsova energija odnosno kemijski potencijal komponente 1 kao čiste krutine (S = *solid*).

Kad je $\mu_1^M = 0$ vrijedi:

$$\mu_1 = \mu_1^S, \quad (18)$$

što je upravo definicija ravnotežne topljivosti: kemijski potencijal otopljene tvari jednak je kemijskom potencijalu iste te tvari kao čiste krutine. To znači da sastav pri kojemu krivulja ovisnosti (G^M/n_2) o (n_1/n_2) ili (G^M/m_2) o (n_1/m_2) ima nulti nagib upravo označava ravnotežnu (maksimalnu) topljivost komponente u promatranome otapalu, u ovome slučaju maksimalnu topljivost djelatne tvari u polimeru.

Za određivanje ravnotežne topljivosti Bellantone i suradnici¹² predložili su još jednostavniji dijagram. Naime, umjesto da se crta ovisnost (G^M/m_2) o (n_1/m_2), crta se ovisnost (G^M/m_2) o masenom udjelu djelatne tvari, w_1 . Može se pisati:

$$\frac{\partial(G^M/m_2)}{\partial(n_1/m_2)} = \frac{\partial w_1}{\partial(n_1/m_2)} \times \frac{\partial(G^M/m_2)}{\partial w_1}. \quad (19)$$

Maseni udjel djelatne tvari po definiciji jest:

$$w_1 = \frac{m_1}{m_1+m_2} = \frac{n_1 M_1}{n_1 M_1 + m_2} = \frac{(n_1/m_2) M_1}{(n_1/m_2) M_1 + 1}, \quad (20)$$

pa se diferenciranjem dobije:

$$\begin{aligned} \frac{\partial w_1}{\partial(n_1/m_2)} &= \frac{M_1[(n_1/m_2)M_1+1] - M_1(n_1/m_2)M_1}{[(n_1/m_2)M_1+1]^2} = \frac{M_1}{[(n_1/m_2)M_1+1]^2} = \frac{M_1 m_2^2}{[n_1 M_1 + m_2]^2} = \frac{M_1 m_2^2}{[m_1 + m_2]^2} \\ &= M_1 w_2^2. \end{aligned} \quad (21)$$

To znači da vrijedi:

$$\frac{\partial(G^M/m_2)}{\partial(n_1/m_2)} = M_1 w_2^2 \times \frac{\partial(G^M/m_2)}{\partial w_1}. \quad (22)$$

Član $M_1w_2^2$ svakako je pozitivan, diferencijal $\partial(G^M/m_2)/\partial w_1$ bit će nula, ako je diferencijal $\partial(G^M/m_2)/\partial(n_1/w_1)$ jednak nuli, a obje će funkcije imati minimum.

Flory-Hugginsov parametar interakcije obično se procjenjuje metodama grupnih doprinosa:

$$\chi = \frac{v_1(\delta_1 - \delta_2)^2}{RT} + 0.34, \quad (23)$$

gdje je v_1 molarni volumen djelatne tvari, a δ_1 i δ_2 su parametri topljivosti djelatne tvari i polimerne matrice. Izraz potiče od Hildenbrandove i Scottove teorije otopine.²⁰

4.5.2. Predviđanje Gibbsove slobodne energije miješanja za disperziju LRS HCI-PVP

Prvi doprinos slobodne Gibbsove energije miješanja (G^I) podrazumijeva promjenu toplinskog kapaciteta u procesu miješanja djelatne tvari i polimera te nastajanja čvrste disperzije. Stoga, računanje integrala u jednadžbi 6, za procjenu G^I uključuje podatke toplinskog kapaciteta kao funkciju porasta temperature ($c_p=f(T)$) za kristalnu djelatnu tvar (1), amorfni polimer (2) i čvrstu disperziju (12), za svaki maseni udio lijeka. Podatci o specifičnom toplinskom kapacitetu dobiveni su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom koja podrazumijeva zagrijavanje uzoraka od 0 do 370 °C, u pet koraka.

Nepoznati toplinski kapaciteti svih uzoraka (čistih komponenata djelatne tvari i polimera te disperzije za svaki pojedini sadržaj djelatne tvari) izračunati su iz razlika DSC signala dobivenih za uzorke i pogodnog referentnog materijala dobro poznatog toplinskog kapaciteta. Toplinski kapacitet safira stabilan je u širokom temperaturnom području te se zbog toga kvalificira kao pogodan referentni materijal u DSC analizi. Metoda safira provodi se u nekoliko koraka. Na početku, provodi se DSC korekcijsko ispitivanje radi traženja mogućih vanjskih fluktuacija toplinskih tokova. Zatim, provodi se kalibracijsko mjerenje sa safirom na način da se prethodno snimljena korekcija referencira s mjerenjem koje je korigirano na osnovnu vrijednost. Slijedi skeniranje uzorka nepoznatog toplinskog kapaciteta i prikupljanje podataka o toplinskom toku za svaku temperaturu. Na kraju, nepoznati toplinski kapacitet procjenjuje se korištenjem podataka o toplinskom toku za ispitivani uzorak (dobiveni iz mjerenja korigiranog prema osnovnoj vrijednosti), korekcijski faktor koji je funkcija temperature i brzine grijanja koja se koristi za prikupljanje podataka.

Nadalje, testirana je rastuća linearna funkcija, $c_p=a+bT$ u opisu zavisnosti odnosno u uspješnoj aproksimaciji eksperimentalno dobivenih podataka toplinskih kapaciteta u ovisnosti o temperaturi. Podatci toplinskog kapaciteta aproksimiraju se za svaki pojedini uzorak u dva

zasebna temperaturna područja. Prva aproksimacija provodi se u temperaturnom području od referentne temperature T^{ref} do promatranog staklišta T_g (početak), a druga u području od staklišta T_g (kraj) do tališta djelatne tvari T_1^f (početak).²¹ Parametri modela, koji osiguravaju najbolje slaganje s eksperimentalnim podacima toplinskih kapaciteta, procijenjeni su za oba temperaturna područja i za svaki uzorak. Integriranjem dobivene linearne aproksimacije toplinskog kapaciteta u ovisnosti o temperaturi, kroz dva temperaturna područja, procijenjen je prvi doprinos Gibbsove slobodne energije miješanja (G^I) za svaki maseni udio djelatne tvari. Prema tome, svaki integral u jednadžbi 6 u temperaturnom rasponu T^{ref} do T_1^f smatra se zbrojem dvaju integrala, po jedan za svaki temperaturni raspon, s dodijeljenim i procijenjenim parametrima. Prvi integral omeđen je s T^{ref} i T_g (središnja točka), a drugi s T_g i T_1^f .

Dodatno, procjenjuje se drugi doprinos Gibbsove slobodne energije miješanja (G^{II}) jednadžbom 8. Taj doprinos podrazumijeva taljenje djelatne tvari. Entalpija taljenja, koja je potrebna za procjenu G^{II} , utvrđena je DSC analizom, integrirajući područje pod odgovarajućim endotermnim vrhom. Treba napomenuti da je entalpija taljenja preračunata na masu "suhog" uzorka nakon isparavanja zaostalog otapala ili vlage.

Treći doprinos Gibbsove slobodne energije miješanja (G^{III}) povezan je s otapanjem djelatne tvari u polimeru i može se procijeniti za binarnu čvrstu disperziju koristeći jednadžbu 10. Flory-Hugginsov parametar interakcije pri temperaturi taljenja $\chi(T_1^f)$ za mješavinu djelatna tvar-polimer procijenjen je metodama grupnog doprinosa koristeći jednadžbu 23. Parametar topljivosti δ_1 i molarni volumen djelatne tvari v_1 procijenjeni su koristeći metode grupnog doprinosa po Hoyu.^{22,23} Parametar topljivosti polimerne matrice δ_2 pronađen je u literaturi.²⁴ Volumni udjeli LRS HCl, ϕ_1 i PVP, ϕ_2 izračunati su pomoću jednadžbe 12 koristeći omjer molarnih volumena r koji se u ovom slučaju računa kao omjer molekulskih masa polimera i LRS HCl-a (jednadžbe 13). Izvorno se r aproksimira stupnjem polimerizacije²⁵ i računa kao omjer molekulske mase polimera i konstituirajućeg monomera.

Konačno, ukupna Gibbsova slobodna energija miješanja (G^M) kvantificirana je za sustav čvrste mješavine LRS HCl-PVP pri različitim omjerima masa djelatne tvari i polimera. Grafički prikaz Gibbsove slobodne energije čvrste disperzije u ovisnosti o masenom udjelu djelatne tvari w_1 , ukazat će na ravnotežnu (maksimalnu) topljivost lurasidon-hidroklorida u čvrstom poli(vinil-pirolidonu) pri referentnoj temperaturi.

5. REZULTATI I RASPRAVA

Lurasidon-hidroklorid je slabo topljiv u vodenom mediju što otežava primjenu ove djelatne tvari u liječenju psihičkih poremećaja shizofrenije i bipolarnosti. Unatoč njegovoj dobroj propusnosti kroz crijevnu membranu (intestinalnoj permeabilnosti), slaba topljivost u vodi dovodi do spore apsorpcije djelatne tvari u organizmu, slabe i promjenjive bioraspoloživosti lijeka, te neadekvatnog farmakološkog odgovora u liječenju shizofrenije i bipolarnosti.

Stoga, u ovom istraživanju nastoji se pripremiti čvrsta disperzija lurasidon- hidroklorida u matrici hidrofilnog i amornog polimera, poli(vinil-pirolidona), tj. osigurati stabilno formulacijsko okruženje koje će povećati raspoloživost otopljenog lijeka u vodenom mediju. Za ovu svrhu, korištena je metoda isparavanja otapala. Testovi topljivosti (*dissolution tests*) i brzine oslobađanja (*release rate*), koji bi potencijalno dokazali poboljšanu topljivost za ovu formulaciju lijeka nisu predmet ovog istraživanja i ne prikazuju se u ovom radu. *In vitro* profili otapanja, koji će ukazivati na poboljšanu brzinu otapanja djelatne tvari u slučaju čvrste disperzije su predmet drugih istraživanja.

Primarni cilj u ovom istraživanju je procijeniti ravnotežnu topljivost ove djelatne tvari u amornom polimeru pri referentnoj temperaturi (temperaturi skladištenja). Korištena je toplinska metoda analize diferencijalna pretražna kalorimetrija i termodinamički model binarne čvrste disperzije djelatna tvar-polimer. Podatak o topljivosti djelatne tvari u čvrstom polimeru od praktičnog je značaja s obzirom da će samo udjeli djelatne tvari odnosno sastavi ispod ravnotežne (maksimalne) topljivosti lijeka doprinijeti stvaranju termodinamički stabilne čvrste disperzije.¹² Stoga, da bi se osigurala njihova stabilnost tijekom dužeg skladištenja, čvrste disperzije trebaju se pripremiti s koncentracijama lijeka ispod njegove ravnotežne tj. maksimalne topljivosti, dok polimerna matrica još uvijek ima sposobnost djelovanja kao otapalo za kristalnu djelatnu tvar.²¹

Prvo, provedena je pravilna toplinska karakterizacija sustava odnosno čvrste mješavine djelatna tvar-polimer pomoću diferencijalne pretražne kalorimetrije (DSC), kako bi se odredili podatci potrebni za procjenu topljivosti lijeka u polimeru pomoću termodinamičkog modela.

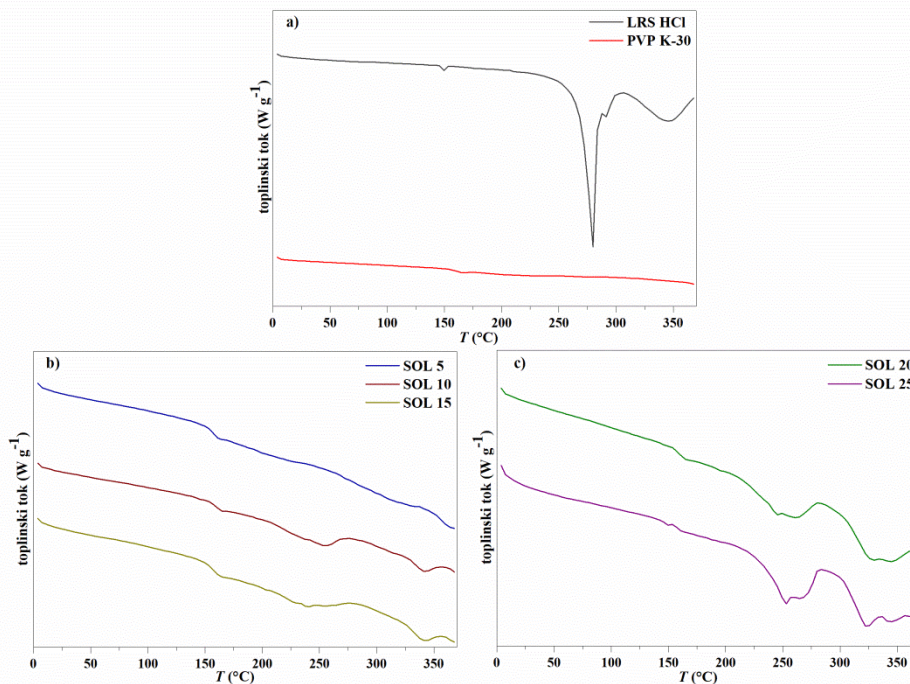
5.1. Podatci toplinske analize tvari

Da bi se procijenila toplinska svojstva čiste djelatne tvari i polimera, ali i pripremljenih čvrstih disperzija za svaki pojedini sastav, svi uzorci analizirani su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom koristeći postupak opisan u poglavlju 4.4.1. Takav postupak mjerenja s dodatnim korakom sušenja (2. korak) bio je neophodan kako bi se uklonila sva adsorbirana vlaga (i možda preostalo otapalo). Pokusi provedeni bez tog nužnog koraka sušenja otkrivaju širok endotermni prijelaz u temperaturnom području 50 – 130 °C s minimumom kod ≈ 100 °C što odgovara zaostalom otapalu ili adsorbiranoj vlazi. Ovakvo ponašanje sustava primjećuje se i u drugim istraživanjima²⁶, i može potencijalno utjecati na DSC mjerenja te rezultirati netočnim mjerenjima toplinskog kapaciteta.

Kako je prikazano na slici 5.1. a), oštar endotermni prijelaz s dva izrazita minimuma pri 279,83 °C i 290,17 °C odgovara faznom prijelazu taljenja/razgradnji čistog uzorka LRS HCl. Nakon toga slijedi mnogo širi endotermni prijelaz u temperaturnom području 300-360 °C što može ukazati na završnu fazu razgradnje uzorka. Takvo ponašanje sustava potkrijepljeno je i dokazuje se dodatno termogravimetrijskim (TGA) mjerenjima koja se ne prikazuju u ovom radu. Termogram poli(vinil-pirolidona) zbog njegovog amornog faznog sastava karakteriziran je događajem faznog prijelaza drugog reda s temperaturom staklastog prijelaza $T_g = 159,27$ °C. Takav podatak dobro odgovara prethodno objavljenoj studiji.²⁷

Prethodno spomenuti fazni prijelazi otkriveni su u svim čvrstim disperzijama, a njihov intenzitet ovisi o sastavu uzorka, tj. omjeru mase djelatne tvari i polimera. Detektira se primjetno širenje endotermnih prijelaza pripisanih taljenju/razgradnji LRS HCl. Nadalje, vrh tališta pomiče se značajno u područje nižih temperatura s povećanjem omjera mase PVP-a. Tablicom 5.1 prikazuju se temperature karakterističnih faznih prijelaza i entalpije taljenja djelatne tvari.

S termodinamičkog stajališta, kristalna djelatna tvar talit će se pri temperaturi za koju je kemijski potencijal kristala jednak kemijskom potencijalu taline. Dakle, dodatak amornog polimera kao što je poli(vinil-pirolidon), kristalnoj djelatnoj tvari kao što je lurasidon-hidroklorid može (ako su mješljivi) smanjiti kemijski potencijal kristalnog lijeka što dovodi do depresije tališta. Za dobivanje vjerodostojnih vrijednosti entalpija taljenja bilo je potrebno uzeti u obzir isparavanje vlage/zaostalog otapala. Kao rezultat toga, početna masa uzorka opada, a masa "suhih" uzoraka proračunata je analizom gubitka mase uzrokovanog isparavanjem u termogravimetrijskim (TGA) mjerenjima.



Slika 5.1. DSC profili snimljeni u segmentu zagrijavanja (korak 5 u proceduri mjerenja):

- a) čistih komponenata,
- b) i c) čvrstih disperzija različitih masenih odnosa djelatna tvar/polimer.

Tablica 5.1. Detektirana toplinska svojstva čistih komponenata i disperzija

| uzorak | T_1^f (°C) (početak) | T_1^f (°C) (pik 1) | T_1^f (°C) (pik 2) | T_g (°C) (središte) | H_1^f (mJ) | h_1^f (mJ mg ⁻¹) (normaliziran) |
|----------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------|--|
| LRS HCl | 270,68 | 279,83 | 290,10 | - | -966,37 | -185,84 |
| PVP K-30 | - | - | - | 159,54 | - | - |
| SOL 5 | 197,27 | 224,75 | 232,30 | 155,93 | -7,74 | -35,21 |
| SOL 10 | 228,28 | 239,43 | 251,61 | 156,64 | -51,77 | -111,55 |
| SOL 15 | 230,36 | 235,41 | 253,11 | 160,94 | -71,66 | -105,16 |
| SOL 20 | 226,46 | 245,28 | 262,71 | 158,25 | -122,37 | -131,00 |
| SOL 25 | 235,51 | 252,72 | 262,40 | 158,61 | -163,91 | -139,71 |

5.2. Gibbsova slobodna energija miješanja za binarnu čvrstu disperziju LRS HCl-PVP

Kako se može vidjeti, prvi i drugi doprinos Gibbsove slobodne energije miješanja (G^I i G^{II}) procijenjeni su temeljem podataka toplinske analize, dok procjena Gibbsove slobodne energije miješanja za otapanje djelatne tvari u polimeru podrazumijeva aproksimaciju interakcija u čvrstoj mješavini između djelatne tvari i polimera. Očito je da uspješnost procjene topljivosti djelatne tvari u amorfnom polimeru uvelike ovisi o brojnim aproksimacijama korištenima u proceduri.

Neke djelatne tvari i polimeri su higroskopni materijali i lagano mogu adsorbirati vlagu iz okruženja. Uz to, postoji mogućnost da je u čvrstoj disperziji i dalje prisutno zaostalo otapalo iz postupka pripreme. Stoga, potrebno je procijeniti njegov sadržaj primjenom odgovarajuće metode. U ovom istraživanju, korištena je termogravimetrijska analiza koja je rezultirala procijenjenim gubitkom mase (vjerojatno) vode i etanola. Prema tome, u postupku procjene koriste se samo "suhe" mase uzoraka, bez zaostalog otapala ili vlage.

Specifični toplinski kapacitet djelatne tvari, polimera i čvrste disperzije može se izmjeriti primjenom diferencijalne pretražne kalorimetrije (DSC). Daleko precizniji, ali vremenski i financijski zahtjevniji pristup je primjena moduliranog DSC-a pri konstantnoj temperaturi.²⁸ Alternativno, toplinski kapacitet može se izmjeriti analizirajući razliku u toplinskom kapacitetu između uzorka i prikladnog referentnog materijala dobro poznatog toplinskog kapaciteta. U ovom radu, koristi se metoda safira.¹³

Brzina grijanja korištena u DSC analizi (10 °C min^{-1}) sasvim je dovoljna za praćenje staklastih prijelaza, kao i za otkrivanje entalpija reakcijskih i faznih prijelaza. Međutim, kada se toplinski kapacitet računa kao diferencijalno svojstvo, rasipanje pojedinih podataka bit će mnogo veće i može se činiti da se podatci o toplinskom kapacitetu određuju sustavom stvarne regulacije temperature. Stoga, eksperimentalno dobiveni podatci o toplinskim kapacitetima su pažljivo aproksimirani koristeći dvije linearne rastuće funkcije $c_p = a + bT$, jedna od referentne temperature do promatrane temperature staklastog prijelaza i druga od temperature staklastog prijelaza do otkrivene temperature taljenja djelatne tvari.²¹ Parametri modela koji osiguravaju najbolje slaganje eksperimentalnih podataka o toplinskom kapacitetu procijenjeni su za oba temperaturna područja i za svaki ispitanu uzorak. Parametri linearne regresije sadržani su u tablici 5.2 i prikazuju se vrijednostima odsječka (a) i nagiba (b) pravca. Za granice integriranja korištena je srednja temperatura za temperaturu staklastog prijelaza i gornja temperatura za taljenje djelatne tvari. Prvi doprinos Gibbsove slobodne energije miješanja (G^I) procijenjen je za svaki pojedini udjel djelatne tvari u disperziji.

Tablica 5.2. Linearna aproksimacija eksperimentalno dobivenih podataka toplinskih kapaciteta u ovisnosti o temperaturi: parametri modela

| uzorak | od T^{ref} do T_g (početak) | | od T_g (kraj) do T_1^f (početak) | | od T^{ref} do T_1^f (početak) | |
|-----------------|--|---------------|--------------------------------------|---------------|--|---------------|
| | odsječak (a) | nagib (b) | odsječak (a) | nagib (b) | odsječak (a) | nagib (b) |
| LRS HCl | | | | | -1,94421 | 0,00612 |
| PVP K-30 | 0,60720 | 4,02E-04 | 0,28172 | 0,00138 | | |
| SOL 5 | 0,86182 | 7,25E-04 | -0,45111 | 0,00410 | | |
| SOL 10 | 0,77715 | 8,99E-04 | 0,25365 | 0,00253 | | |
| SOL 15 | 0,98789 | 3,52E-04 | 0,51180 | 0,00173 | | |
| SOL 20 | 0,87730 | 8,61E-04 | 0,43220 | 0,00215 | | |
| SOL 25 | 0,85648 | 2,89E-04 | 0,38088 | 0,00161 | | |

Što se tiče temperature faznog prijelaza taljenja (tališta) i temperature staklastog prijelaza (staklišta) i njihovog pravilnog otkrivanja, treba napomenuti da se s DSC analizom javlja određena nesigurnost. Naime, temperatura staklastog prijelaza amorfnog polimera i temperatura taljenja kristalne djelatne tvari ovise o brzini grijanja s obzirom na činjenicu da se cijeli proces odvijao dinamički, u neravnotežnom procesu i s konstantnom snagom grijanja ili toplinskim tokom, ovisno o vrsti kalorimetra. Ova nesigurnost može utjecati na vrijednosti topljivosti djelatne tvari procijenjene temeljem termodinamičke analize miješanja/otapanja djelatna tvar-polimer. Osim toga, ne treba zaboraviti uzeti u obzir gubitak mase hlapljivih komponenti tijekom drugog koraka predložene DSC procedure. Stoga, vrijednosti toplinskih kapaciteta moraju se prilagoditi "suhim" uzorcima.

Entalpija taljenja djelatne tvari također može se odrediti primjenom diferencijalne pretražne kalorimetrije (DSC analize). Ovaj postupak je vrlo osjetljiv na pogreške povezane s kvalitetom DSC-a, osobito kada je kristalna tvar glavna komponenta u uzorku. To je zbog činjenice da bi fazni prijelaz mogao utjecati na prividni koeficijent prijelaza topline. Osim toga, vidljivo je da postoji preklapanje taljenja i razgradnje djelatne tvari. Naime, do razgradnje lurasidon-hidroklorida dolazi u dva različita koraka. U prvom koraku razgradnje, gubitak mase pripisuje se oslobađanju plinovitog klorovodika (HCl-a) iz strukture lijeka. Takvo oslobađanje dovelo bi do dodatnog endotermnog učinka na sustav, što najvjerojatnije nije slučaj kada se djelatna tvar otopi u polimernoj matrici na niskoj temperaturi. Te nesigurnosti bi se trebale razmotriti jer bi mogle dodatno utjecati na vrijednosti dobivene predloženim pristupom. Nadalje, entalpije taljenja moraju biti izražene po "suhim" uzorcima, ako su u ispitivanim uzorcima prisutne hlapljive komponente. U ovom radu, entalpije taljenja djelatne tvari u disperziji su pažljivo izračunate i prilagođene "suhom" masi uzorka za svaku koncentraciju lijeka

(tablica 5.1). Pomoću ovih podataka o entalpiji taljenja procijenjen je drugi doprinos Gibbsove slobodne energije miješanja (G^{II}) za svaki pojedini udjel djelatne tvari u disperziji.

Konačno, treći doprinos Gibbsove slobodne energije miješanja (G^{III}) procijenjen je za svaku disperziju odnosno za svaku koncentraciju djelatne tvari u disperziji. Termodinamički podatci odgovaraju otapanju kristalnog lurasidon-hidroklorida u amorfnom poli(vinil-pirolidonu) te uvelike ovise o interakcijama u binarnoj čvrstoj mješavini djelatna tvar-polimer. Za procjenu sadržanih interakcija spominju se tri metode. Prva podrazumijeva izračun parametara topljivosti za svaku uključenu komponentu koristeći najčešće metode grupnog doprinosa. Druga metoda je metoda depresije tališta koja se koristi za procjenu parametara interakcije na temperaturama bliskim talištu.²¹ Depresija tališta obično se prati i detektira DSC analizom.^{29,30} Treća metoda za određivanje parametara interakcije je također eksperimentalna, ali manje izravna i uključuje mjerenje topljivosti lijeka u polimerima male molekularne mase.^{31,32} U ovom radu, korištena je metoda grupnog doprinosa za procjenu parametara interakcije pri temperaturi tališta lijeka $\chi(T_1^f)$ koja izvorno dolazi iz Hildebrand – Scottove teorije.²⁰ Molarni volumeni i parametri topljivosti mogu se procijeniti korištenjem metoda grupnog doprinosa prema Smallu,²¹ Hoyu³³ i Van Krevelenu.³⁴ Pristupi po Smallu i Hoyu mogu opisati samo disperzijske interakcije. Kod otapanja djelatne tvari u polimeru, obično se koristi trodimenzionalni van Krevelenov pristup³⁰, a odnosi se na disperzijske interakcije te vodikove i polarne veze. Parametar topljivosti za polimere može se predvidjeti na sličan način ili se mogu koristiti eksperimentalne metode. U ovom radu, za procjenu sadržanih interakcija u binarnoj čvrstoj disperziji korišten je Flory-Hugginsov parametar interakcije.

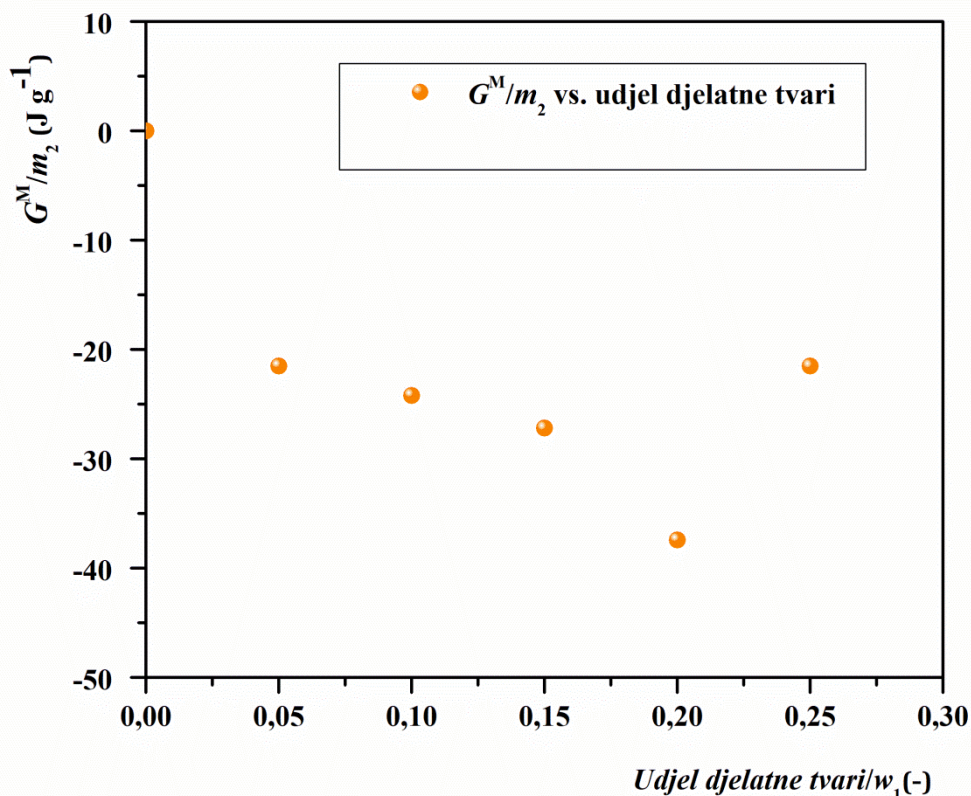
Pristup metodama grupnog doprinosa ograničen je činjenicom da strukture mnogih djelatnih tvari sadrže grupe koje nisu navedene u izvornim tablicama. Zbog toga, u ovom radu korištena je metoda Hoyovog grupnog doprinosa za predviđanje parametra topljivosti djelatne tvari δ_1 i molarnog volumena v_1 .^{22,23} Kao što je prethodno spomenuto, parametar topljivosti polimerne matrice δ_2 , pronađen je u literaturi.²⁴ Jasno je da su vrijednosti Flory-Hugginsovog parametra interakcije χ , prema jednadžbi 23, samo pozitivne vrijednosti. Međutim, bolja mješljivost očekuje se za sustave s negativnom entalpijom miješanja, tj. sa specifičnim interakcijama kao što su snažna vodikova ili čak ionska veza. Vrijednosti parametara topljivosti za lurasidon-hidroklorid i poli(vinil-pirolidon), molarni volumen lijeka i odgovarajući parametri interakcije za ovaj binarni sustav djelatna tvar-polimer, odnosno za svaku čvrstu disperziju prikazani su u tablici 5.3. Veće pozitivne vrijednosti ukazuju na jače kohezivne interakcije, dok manje pozitivne vrijednosti ukazuju na jače adhezivne interakcije između djelatne tvari i polimera što pogoduje dobroj mješljivosti.²¹ Sve ove nesigurnosti i

aproximacije koje su spomenute gore i uključene u metodologiju predviđanja, identificiraju korake koji bi mogli poboljšati postupak procjene i posljedično rezultirati boljim razumijevanjem procesa.

Tablica 5.3. Parametri topljivosti djelatne tvari i polimera, molarni volumen djelatne tvari i parametri interakcije za čvrste disperzije

| uzorak | parametar topljivosti δ_i ($\text{J}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}$) | molarni volumen v_1 ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) | parametar interakcije $\chi(T_1^f)$ pri temperaturi taljenja djelatne tvari u disperziji | | | | |
|-------------|--|---|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | SOL5 | SOL10 | SOL15 | SOL20 | SOL25 |
| LRS HCl | 18,71 ²² | 459,43 ²² | pri 497,9 K | pri 501,4 K | pri 526,3 K | pri 518,4 K | pri 525,9 K |
| PVP K-30 | 25,60 ²⁴ | - | 5,6144 | 5,5773 | 5,3302 | 5,4055 | 5,3339 |
| LRS HCl-PVP | | | | | | | |

Ukupna Gibbsova slobodna energija za mješavinu LRS HCl-PVP (G^M) prikazana je u ovisnosti o masenom udjelu djelatne tvari u disperziji (slika 5.2). Važno je napomenuti da se ukupna Gibbsova energija miješanja, u ovom radu, prikazuje s vrijednosti G^M/m_2 (iskazanoj po jedinici mase polimera) u skladu s raspravom koja je prethodno navedena u poglavlju 4.5.1. Prikaz ukupne Gibbsove energije miješanja za svaki maseni udjel djelatne tvari pomno ilustrira trend i otkriva topljivost lurasidon-hidroklorida u čvrstom poli(vinil-pirolidonu). Kao što se može vidjeti, rezultati su vrlo osjetljivi na promjene u koncentracijama otopljene djelatne tvari. Slika 5.2 prikazuje smanjenje ukupne Gibbsove energije miješanja u slučaju povećanja sadržaja djelatne tvari u disperziji u području udjela 0,00 do 0,20, a nakon toga značajnu promjenu trenda sa znatnim povećanjem Gibbsove energije. Dakle, grafički prikaz G^M/m_2 u ovisnosti o w_1 pokazuje negativan nagib pri malim udjelima djelatne tvari, dok dobiva pozitivan nagib kada se dovoljno povećalo „punjenje“ lijekom, tj. kada sadržaj djelatne tvari dosegne 0,20. Ovaj očit prijelaz s negativnog na pozitivni nagib $\partial(G^M/m_2)/\partial w_1$ otkriva točnu lokaciju nultog nagiba odnosno minimum Gibbsove slobodne energije miješanja. Minimum Gibbsove energije ukazuje na ravnotežnu (maksimalnu) topljivost lurasidon-hidroklorida u čvrstom poli(vinil-pirolidonu) pri referentnoj temperaturi od interesa.



Slika 5.2. Gibbsova slobodna energija za LRS HCl-PVP čvrste disperzije; utjecaj sadržaja djelatne tvari

Uzevši u obzir rezultate ovog postupka procjene i promišljanja, prethodno razmotrenih u ovom poglavlju, zaključuje se kako je čvrste mješavine s ovim tvarima odnosno disperzije lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) potrebno pripremiti s masenim udjelom djelatne tvari manjim od njegove maksimalne odnosno ravnotežne topljivosti u polimeru, odnosno ispod 0,20 masenog udjela djelatne tvari. Termodinamički gledano, samo ove disperzije (čvrste mješavine) sa sadržajem djelatne tvari u rasponu 0,00-0,20 w/w, kada poli(vinil-pirolidon) još uvijek ima sposobnost otapanja kristalnog i hidrofobnog lurasidon-hidroklorida,²¹ bit će termodinamički stabilne čak i u uvjetima produljenog skladištenja pri T^{ref} .¹² Takvi sustavi, očekuje se, će i u tim uvjetima pokazivati svoje prednosti i doprinijeti povećanju topljivosti djelatne tvari.

6. ZAKLJUČAK

Metodom isparavanja otapala pripravljene su čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida u matrici hidrofilnog polimera, poli(vinil-pirolidona). Dobivene čvrste mješavine, s različitim sadržajem djelatne tvari, karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom.

Ravnotežna topljivost lurasidon-hidroklorida u amorfnom poli(vinil-pirolidonu) procijenjena je primjenom termodinamičkog modela temeljenog na podacima toplinske analize.

Gibbsova slobodna energija miješanja za čvrstu mješavinu LRS HCl-PVP izračunata je za svaki maseni udjel djelatne tvari. Minimalna vrijednost Gibbsove slobodne energije miješanja nalazi se za disperziju koja sadrži 20 % w/w LRS HCl i odgovara maksimalnoj odnosno ravnotežnoj topljivosti djelatne tvari u polimeru.

Stabilnost čvrstih disperzija očekuje se kroz duži period ukoliko se mješavine djelatne tvari i polimera pripremaju s koncentracijama lijeka ispod detektirane maksimalne topljivosti.

7. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18
Mrežna stranica: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_11_100_1931.html
(pristup 27. travnja 2020.)
2. Mrežna stranica: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/16102/Kako-lijek-djeluje-i-kako-se-unosi-u-organizam.html> (pristup 30. travnja 2020.)
3. K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques, ISRN Pharm. 2012 (2012) 1-10
4. V.R. Vemula, V. Lagishetty, S. Lingala, Solubility Enhancement Techniques, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 5 (2010) 41-51
5. R. Löbenberg, G.L. Amidon, Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. Eur J. Pharm. Biopharm. 50 (2000) 3-12
6. Y. Kawabata, K. Wada, M. Nakatani, S. Yamada, S. Onoue, Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications, Int. J. Pharm. 420 (2011) 1-10
7. Y. S. R. Krishnaiah, Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs, J. of Bioequivalence & Bioavailability. 2 (2010) 28-36
8. C. Le-Ngoc Vo, C. Park, B.-J. Lee, Current trends and future perspectives of solid dispersions containing 5 poorly water-soluble drugs, European Journal Pharm. and Biopharm. 85 (2013) 799-813
9. T. Vasconcelos, B.Sarmiento, P. Costa, Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, Drug Discovery Today. 12(2007) 1068-1075
10. S. Janssens, G. Van den Mooter, Review: physical chemistry of solid dispersions, Journal of Pharmacy and Pharmacology. 61 (2009) 1571-1586
11. I. Jalšenjak, V. Jalšenjak, J. Filipović-Grčić, Farmaceutika, Školska knjiga. (1998.)
12. R. A. Bellantone *et al.*, A method to predict the equilibrium solubility of drugs in solid polymers near room temperature using thermal analysis, J. Pharm. Sci. 101 (2012) 4549–4558
13. M. B. Rask, M. M. Knopp, N. E. Olesen, R. Holm, and T. Rades, Comparison of two DSC-based methods to predict drug-polymer solubility, International Journal of Pharmaceutics 540 (2018) 1-24
14. M. M. Knopp, N. Gannon, I. Porsch, M. B. Rask, N. E. Olesen, P. Langguth, R. Holm, T. Rades, A Promising New Method to Estimate Drug-Polymer Solubility at Room Temperature, J. Pharm. Sci. 105 (2016) 2621-2624
15. Mrežna stranica:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurasidone-hydrochloride>
(Pristup 15. lipnja 2020.)
16. M. Ankit, Y. Manish, C. Dinesh, S. Birendra, Enhancement of solubility of Lurasidone HCl using solid dispersion technique, Jai. Nat. Uni., (2014) 632
17. Mrežna stranica: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N-Vinyl-2-pyrrolidone>
(Pristup 18. lipnja 2020.)
18. Mrežna stranica: <https://polymerdatabase.com/polymers/polyvinylpyrrolidone.html>
(Pristup 18. lipnja 2020.)

19. M. Zhao, S. A. Barker, P. S. Belton, C. McGregor, and D. Q. M. Craig, Development of fully amorphous dispersions of a low T_g drug via co-spray drying with hydrophilic polymers, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 82 (2012) 572-579
20. J. H. Hildenbrand and R. L. Scott, *Solubility of non-electrolytes*, 3rd ed. New York City: Reinhold Pub. Corp., 1950.
21. L. Almeida e Sousa, K. J. Dömötör, M. Paiva, and C. Cacula, Drug-Polymer Solubility Determination: A New Thermodynamic Model Free from Lattice Theory Assumptions, *Pharm. Res.* 36 (2019)
22. K. L. Hoy, *The Hoy tables of solubility parameters*. South Charleston: Union Carbide Corp., Solvents & Coatings Materials, Research & Development Dept., 1985.
23. J. Brandrup, *Polymer Handbook*, 4th Editio. New York: Wiley, 1999.
24. Huppenthal, L., Staszewska, D.U., Nowacki, J., 1982. The solubility parameter of poly(vinylpyrrolidone). *Polimery* 27, 427. <https://doi.org/10.14314/polimery.1982.427>
25. P. Flory, *Principles of polymer chemistry*. Ithaca, New York: Cornell University Press, 1953.
26. A. Paradkar, A. A. Ambike, B. K. Jadhav, and K. R. Mahadik, Characterization of curcumin-PVP solid dispersion obtained by spray drying, *Int. J. Pharm.* 271 (2004) 281-286
27. X. Xiong *et al.*, Solid dispersions of telaprevir with improved solubility prepared by co-milling: formulation, physicochemical characterization, and cytotoxicity evaluation, *Mater. Sci. Eng. C.* 105 (2019) 110012
28. V. Y. Londhe, A. B. Deshmane, S. R. Singh, and Y. A. Kulkarni, Lurasidone- β -cyclodextrin complexes: Physicochemical characterization and comparison of their antidepressant, antipsychotic activities against that of self microemulsifying formulation, *Journal of Molecular Structure.* 1157 (2018) 395-400
29. P. J. Marsac, S. L. Shamblin, and L. S. Taylor, Theoretical and practical approaches for prediction of drug-polymer miscibility and solubility, *Pharm. Res.* 23 (2006) 2417-2426
30. Y. Zhao, P. Inbar, H. P. Chokshi, A. W. Malick, and D. S. Choi, Prediction of the Thermal Phase Diagram of Amorphous Solid Dispersions by Flory–Huggins Theory, *J. Pharm. Sci.* 100 (2011) 3196-3207
31. P. J. Marsac, T. Li, and L. S. Taylor, Estimation of drug-polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction parameters, *Pharm. Res.* 26 (2009) 139-151
32. J. Alin *et al.*, A novel approach for measuring room temperature enthalpy of mixing and associated solubility estimation of a drug in a polymer matrix, *Polymer (Guildf).* 135 (2018) 50-60
33. K. L. Hoy, New values of the solubility parameters from vapor pressure data, *J. Paint Technol.* 42 (1970) 76–78; 115–118
34. D. van Krevelen and K. te Nijenhuis, *Properties of polymers*, 4th Editio. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science, 2009.

8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

| | |
|-----------|--|
| c_{p1} | - specifični toplinski kapacitet djelatne tvari (komponente 1) pri konstantnom tlaku ($\text{J g}^{-1} \text{K}^{-1}$) |
| c_{p2} | - specifični toplinski kapacitet polimera (komponente 2) pri konstantnom tlaku ($\text{J g}^{-1} \text{K}^{-1}$) |
| c_{p12} | - specifični toplinski kapacitet čvrste disperzije/mješavine pri konstantnom tlaku ($\text{J g}^{-1} \text{K}^{-1}$) |
| G^M | - Gibbsova slobodna energija miješanja (J) |
| G^I | - prvi doprinos Gibbsove slobodne energije miješanja (J) |
| G^{II} | - drugi doprinos Gibbsove slobodne energije miješanja (J) |
| G^{III} | - treći doprinos Gibbsove slobodne energije miješanja (J) |
| G_1 | - Gibbsova slobodna energija djelatne tvari (komponente 1) (J) |
| G_2 | - Gibbsova slobodna energija polimera (komponente 2) (J) |
| g^I | - specifična Gibbsova energija miješanja, prvi doprinos (J g^{-1}) |
| g^{II} | - specifična Gibbsova energija miješanja, drugi doprinos (J g^{-1}) |
| g^{III} | - specifična Gibbsova energija miješanja, treći doprinos (J g^{-1}) |
| H^M | - entalpija miješanja (J) |
| h_1^f | - entalpija taljenja djelatne tvari (komponente 1) (J g^{-1}) |
| M_1 | - molarna masa djelatne tvari (komponente 1) (g mol^{-1}) |
| M_2 | - molarna masa polimera (komponente 2) (g mol^{-1}) |
| m_1 | - masa djelatne tvari (komponente 1) (g) |
| m_2 | - masa polimera (komponente 2) (g) |
| n_1 | - množina djelatne tvari (komponente 1) (mol) |
| n_2 | - množina polimera (komponente 2) (mol) |
| p | - tlak (bar) |
| R | - opća plinska konstanta ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$) |
| r | - omjer molarnih volumena (-) |

| | |
|-----------|--|
| S^M | - entropija miješanja ($J K^{-1}$) |
| T | - temperatura (K) |
| T^{ref} | - referentna temperatura (298,15 K) |
| T_1^f | - talište djelatne tvari (K) |
| w_1 | - maseni udjel djelatne tvari (komponente 1) (-) |
| w_2 | - maseni udjel polimera (komponente 2) (-) |

Grčki simboli:

| | |
|------------|---|
| δ_1 | - parametar topljivosti djelatne tvari (komponente 1) po Hoyu ($J^{1/2} cm^{-3/2}$) |
| δ_2 | - parametar topljivosti polimera (komponente 2) po Hoyu ($J^{1/2} cm^{-3/2}$) |
| ϕ_1 | - volumni udjel djelatne tvari (komponente 1) u čvrstoj disperziji (-) |
| ϕ_2 | - volumni udjel polimera (komponente 2) u čvrstoj disperziji (-) |
| χ | - parametar interakcije djelatne tvari i polimera (-) |
| μ_1^M | - kemijski potencijal miješanja djelatne tvari (komponente 1) (J) |
| μ_1 | - kemijski potencijal djelatne tvari (komponente 1) (J) |
| μ_1^S | - kemijski potencijal djelatne tvari (komponente 1) kao čiste krutine (J) |

Akronimi korišteni u radu:

| | |
|---------|--|
| API | - <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar |
| BCS | - <i>Biopharmaceutics Classification System</i> , Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari |
| DSC | - <i>Differential Scanning Calorimetry</i> , diferencijalna pretražna kalorimetrija |
| LRS HCl | - lurasidon-hidroklorid |
| PVP | - poli(vinil-pirolidon) |
| SD | - <i>Solid dispersion</i> , čvrsta disperzija |
| SOL | - <i>Solvent evaporation</i> , uzorci dobiveni isparavanjem otapala |