

Uloga polimera u povećanju topljivosti djelatne tvari

Pančić, Eva

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:179453>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Eva Pančić

**ULOGA POLIMERA U POVEĆANJU
TOPLJIVOSTI DJELATNE TVARI**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva: Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek
Prof. dr. sc. Irena Škorić
Izv. prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko

Zagreb, rujan 2019.

*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 anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale i
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

SAŽETAK

ULOGA POLIMERA U POVEĆANJU TOPLJIVOSTI DJELATNE TVARI

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 matricama hidrofilnih polimera, poli(etilen-glikola) i poli(vinil-pirolidona).

Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom. Određena je prividna topljivost lurasidon-hidroklorida u disperzijama i fizikalnim mješavinama oba polimera. Preliminarna solubilizacijska ispitivanja ukazuju na potencijal poli(etilen-glikola) i poli(vinil-pirolidona) u povećanju topljivosti lurasidon-hidroklorida.

Ključne riječi:

lurasidon-hidroklorid, poboljšanje topljivosti lijeka, čvrsta disperzija, poli(etilen-glikol), poli(vinil-pirolidon), metoda isparavanja otapala, testovi topljivosti

ABSTRACT

THE ROLE OF POLYMERS IN DRUG SOLUBILITY ENHANCEMENT

Lurasidone hydrochloride is an active pharmaceutical ingredient with 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 matrices of hydrophilic polymers, poly(ethylene glycol) and poly(vinyl pyrrolidone), were prepared by solvent evaporation method.

Derived solid dispersions were characterized by Fourier- transform infrared spectroscopy. The apparent solubility of lurasidone hydrochloride was detected in dispersions and physical mixtures with both polymers. Preliminary solubilisation tests indicate the potential of poly(ethylene glycol) and poly(vinyl pyrrolidone) to enhance the solubility of lurasidone hydrochloride.

Keywords:

lurasidone hydrochloride, drug solubility enhancement, solid dispersion, poly(ethylene glycol), poly(vinyl pyrrolidone), solvent evaporation method, solubility tests

Zahvaljujem mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na stručnoj pomoći, prenesenom znanju, savjetima i strpljenju pri izradi ovog rada.

Veliko hvala asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. na pomoći pri izradi eksperimentalnog dijela rada.

Također zahvaljujem roditeljima, ostatku obitelji i prijateljima na velikoj potpori tijekom studiranja.

SADRŽAJ

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | UVOD | 1 |
| 2. | HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA..... | 3 |
| 3. | OPĆI DIO..... | 4 |
| 3.1. | Lijek..... | 4 |
| 3.1.1. | Podjela lijekova - dozirni oblici lijeka..... | 5 |
| 3.1.2. | Čvrsti oralni dozirni oblici..... | 6 |
| 3.2. | Topljivost djelatne tvari..... | 9 |
| 3.2.1 | Značaj topljivosti djelatne tvari | 9 |
| 3.2.2 | Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari..... | 11 |
| 3.3. | Čvrsta disperzija..... | 12 |
| 3.4. | Metoda isparavanja otapala | 15 |
| 4. | METODIKA..... | 16 |
| 4.1. | Djelatna tvar | 16 |
| 4.2. | Polimerna tvar | 17 |
| 4.2.1. | Poli(etilen-glikol) | 17 |
| 4.2.2. | Poli(vinil-pirolidon)..... | 17 |
| 4.3. | Provedba ispitivanja | 18 |
| 4.3.1. | Solubilizacijska ispitivanja..... | 20 |
| 4.3.2. | Priprava čvrstih disperzija | 20 |
| 4.3.3. | Karakterizacija čvrstih disperzija | 23 |
| 5. | REZULTATI I RASPRAVA | 26 |
| 5.1. | Rezultati solubilizacijskih ispitivanja..... | 26 |
| 5.2. | Karakterizacija Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom..... | 27 |
| 5.3. | Određivanje prividne topljivosti lurasidon-hidroklorida u disperzijama..... | 29 |
| 6. | ZAKLJUČAK | 32 |
| 7. | LITERATURA..... | 33 |
| 8. | POPIS SIMBOLA I AKRONIMA..... | 35 |

1. UVOD

Suvremeni način života vrlo je užurban, prepun obaveza te je gotovo nemoguće izbjeći stres. Tehnologija i virtualni svijet razvijaju se velikom brzinom. Mobilni uređaji, društvene mreže i on-line igre preuzimaju čovjeka već od rane dobi. Poznato je da vrlo lako dolazi do pojave ovisnosti, a moguć je i razvoj blažih i težih psihičkih bolesti. Svjetska zdravstvena organizacija je ovisnost o igricama proglasila psihičkim poremećajem, ravnim ovisnosti o alkoholu, kockanju ili drogama. Ovisnost o igranju igrica sada se i službeno nalazi na listi psihičkih poremećaja koji zahtjeva kompleksno liječenje.¹ Izuzetno je važno prepoznati simptome i na vrijeme se početi liječiti. Ukoliko osoba počne na vrijeme primati potrebnu terapiju, ona se često pokaže vrlo učinkovitom.

Antipsihotici čine značajnu skupinu lijekova za razne psihičke dijagnoze. Shizofrenija je glavni predstavnik psihičkih poremećaja te je primjena spomenutih lijekova nužna za liječenje. Označava kroničnu i ozbiljnu mentalnu bolest koju obilježavaju: psihoza (gubitak dodira sa stvarnošću), halucinacije te iluzije koji uzrokuju velike promjene u ponašanju te slabo izražavanje emocija. Uzrok nije poznat, ali postoje jaki dokazi o genetičkom nasljeđu. U novije vrijeme antipsihotici se prepisuju i kod bipolarnih poremećaja, psihoza, depresija i drugih psihičkih dijagnoza. Postoji veliki izbor antipsihotika. Ovi lijekovi donijeli su revoluciju u liječenju psihičkih bolesti, ali ponekad imaju opasne nuspojave, čak i one odgođene, koje ne nestaju prestankom terapije, a moguća je i ovisnost. Nije ni čudo da ih pacijenti nerado uzimaju ili prestanu te se javi nova epizoda. Često su problematični i ne surađuju prilikom primjene terapije, odbijaju ili se prave da su primili potrebne lijekove.

Zbog navedenog, od velikog je značaja bio pronaći nove lijekove ili unaprijediti postojeće antipsihotike. Prva generacija antipsihotika pokazuje neželjene nuspojave. Antipsihotici druge generaciji ne pokazuju takve izrazite neželjene reakcije organizma na lijek. Lurasidon-hidroklorid se pokazuje takvim atipičnim antipsihotikom, lijekom druge generacije. Karakterizira ga vrlo slaba topljivost u vodenom mediju što za posljedicu ima lošu bioraspoloživost lijeka. Veliki je izazov povećati topljivost djelatne tvari te bioraspoloživost ovoga lijeka i time dodatno doprinijeti boljoj apsorpciji djelatne tvari u organizmu, većoj koncentraciji djelatne tvari u sustavnoj cirkulaciji čovjeka te u konačnici i boljem farmakoterapijskom učinku lijeka.

Jedan od načina poboljšanja topljivosti djelatne tvari u vodenom mediju je priprava čvrste disperzije hidrofobnog lijeka s hidrofilnom polimernom matricom. Priprava čvrstih disperzija predstavlja najperspektivniju metodu poboljšanja topljivosti djelatne tvari zbog jednostavnosti pripreme i optimizacije te ponovljivosti metode proizvodnje.

U ovom istraživanju nastoje se pripremiti čvrste disperzije različitih omjera djelatne tvari lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) i polimernih tvari poli(vinil-pirolidona) (PVP K30) i poli(etilen-glikola) (PEG 4 kDa) korištenjem metode isparavanja otapala u svrhu poboljšanja topljivosti djelatne tvari kao značajnog parametra kvalitete lijek. Priprema se otopina djelatne tvari i polimernih matrica u isparljivom otapalu, a uklanjanjem otapala nastaje čvrsta disperzija.

U prvoj fazi istraživanja provode se solubilizacijska ispitivanja. Tim preliminarnim testovima nastoji se procijeniti mogućnost oba polimera u poboljšanju topljivosti lurasidon-hidroklorida. Pripravljene čvrste disperzije nastoje se karakterizirati Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom. Dodatno, u pripremljenim disperzijama testirat će se prividna topljivost djelatne tvari za oba polimera.

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Hipoteza istraživanja

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

Cilj istraživanja

Pripraviti disperzije povećane topljivosti lurasidon-hidroklorida (LRS HCl). U pripravi disperzija koristiti dvije različite polimerne tvari.

3. OPĆI DIO

3.1. Lijek

Lijek (*drug product*) je svaka tvar ili kombinacija tvari prikazana sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi ili svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze.

Djelatna tvar (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) je tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja postaje sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze.² Djelatna tvar obično nema dovoljno dobra tehnološka svojstva. Procesiranjem samo djelatne tvari gotovo je nemoguće ispuniti zahtjeve koji se postavljaju za tabletu kao gotov proizvod te tijekom proizvodnje osigurati potreban stupanj uniformnosti proizvedenih tableta i reproducibilnost samog proizvodnog procesa. Osim toga, često je količina ljekovite tvari u tableti vrlo mala (miligramske količine), pa je tek uvođenjem pomoćnih tvari moguća izrada tableta veličine praktične za proizvodnju i primjenu.³

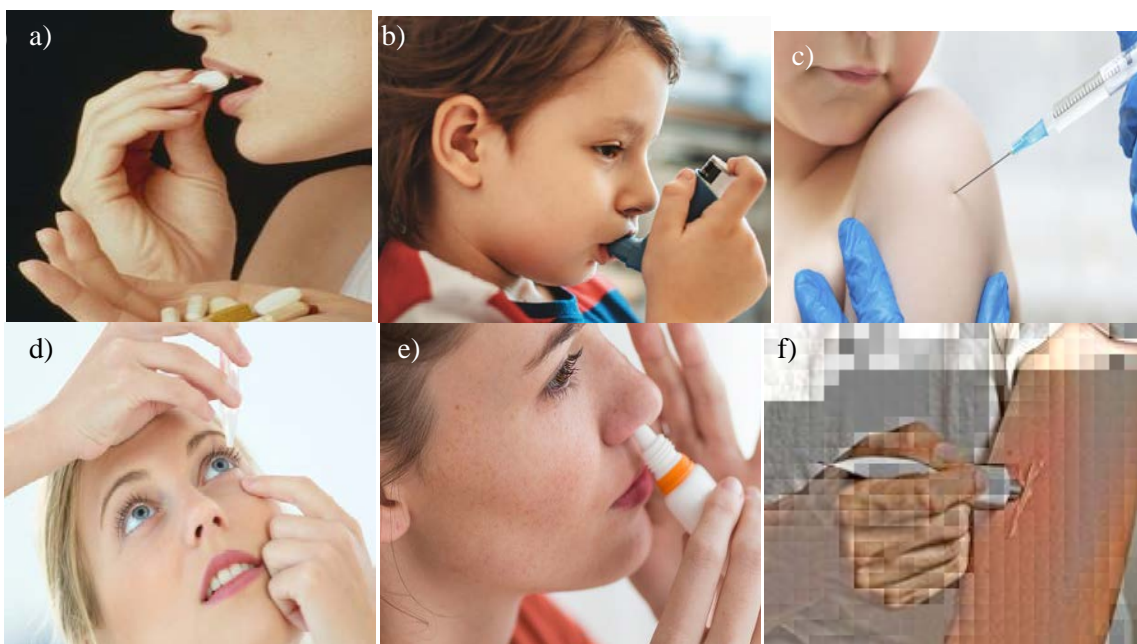
Pomoćna tvar (*excipient*) je sastojak lijeka koji nije djelatna tvar niti materijal spremnika.² Pomoćne tvari omogućuju oblikovanje lijekova, utječu na djelovanje ljekovite tvari (oslobađanje i apsorpciju), stabilnost i osobine gotovog proizvoda. One trebaju biti: terapijski indiferentne u primijenjenim koncentracijama, fiziološki podnošljive (ne smiju izazvati nadražaje ili alergijske pojave), mikrobiološki ispravne, kompatibilne s ljekovitom tvari i drugim pomoćnim tvarima, stabilne (da ne utječu na promjene svojstva gotovog proizvoda), standardizirane (obuhvaćene specifikacijama farmakopeje i sl.).³ Služe za razrjeđivanje, vezanje, raspadanje, klizanje, oblaganje, poliranje, otapanje, stabiliziranje, emulgiranje, bojenje, popravljivanje okusa itd.⁴ Tablica 3.1. Prikazuje vrste pomoćnih tvari, koje su njihove uloge te kojoj grupaciji pripadaju.

Lijek se na više načina može unijeti u organizam, a koji je najprikladniji put primjene lijeka za određenog bolesnika, ovisi o farmakološkim osobinama lijeka te o terapijskim razlozima. Primjena lijeka može biti enteralna - kroz probavni trakt (peroralno, odnosno kroz usta, pod jezik (sublingvalno), ili kroz debelo crijevo (rektalno), parenteralna i lokalna primjena.

3.1.1. Podjela lijekova - dozirni oblici lijeka

Razlikuju se ovi dozirni oblici lijeka:

- parenteralni dozirni oblici (*parenteral dosage forms*),
- dozirni oblici za inhalaciju (*inhalation dosage forms*),
- oftalmološki dozirni oblici (*ophthalmic dosage forms*),
- nazalni dozirni oblici (*nasal dosage forms*),
- transdermalni dozirni oblici (*transdermal dosage forms*),
- oralni dozirni oblici (*oral dosage forms*).



Slika 3.1. a) oralni dozirni oblici, b) dozirni oblici za inhalaciju, c) parenteralni dozirni oblici, d) oftalmološki dozirni oblici, e) nazalni dozirni oblici, f) transdermalni dozirni oblici

Parenteralni dozirni oblici primjenjuju se mimo gastrointestinalnog trakta npr. injekcije. Dozirni oblici za inhalaciju mogu se primjenjivati kroz usta ili nos te tako prodiru u respiratorni sustav. Oftalmološki dozirni oblici primjenjuju se kroz oko npr. kapi za oči. Nazalni dozirni oblici primjenjuju se kroz nos u obliku kapi za nos. Aplikiranje lijeka kroz kožu je karakteristično za transdermalne dozirne oblike. (Slika 3.1.)

Tablica 3.1. Pregled pomoćnih tvari i njihovih uloga u formulacijama tableta

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

3.1.2. Čvrsti oralni dozirni oblici

Oblici su čvrsti dozirni oblici koji se koriste za enteralnu primjenu lijeka, odnosno putem gastrointestinalnog trakta. Primjena lijeka ovim putem i danas je tzv. zlatni standard za otpuštanje lijeka unatoč novim pravcima u razvoju kompleksnih terapijskih sredstava. Neke prednosti čvrstih oralnih dozirnih oblika su: točnost doziranja lijeka, konvencionalni načini pripreme i razvoja tableta i kapsula uz već postojeća postrojenja za proizvodnju, kratko vrijeme proizvodnje s visokim doprinosima.

Razlikujemo:

- tablete
- pastile
- kapsule
- granule

Ovoj kategoriji pripadaju i lijekovi za sublingvalnu i bukalnu primjenu. Sublingvalna primjena, odnosno primjena lijeka ispod jezika gdje se on otapa i resorbira, npr. nitroglicerina. Nema razgradnje u jetri, nema destrukcije od strane gastrointestinalne tekućine. Lijek se ne smije gutati, drži se pod jezikom, ništa se ne pije i ne jede dok se on ne rastopi. Bukalna primjena podrazumijeva primjenu lijeka između sluznice usne šupljine i desni. Također je vrlo brza apsorpcija, npr. Fentora (bukalni fentanil), midazolam u premedikaciji djece.⁵



Slika 3.2. Vrste oralnih dozirnih oblika: a) pastile, b) tablete, c) kapsule, d) granule

Oralni dozirni oblici dijele se prema načinu doziranja i to na monojedinične (*single-unit dosage forms*) i višejedinične dozirne oblike (*multiparticulate dosage forms*) za oralnu primjenu. Monojedinični dozirni oblici su tablete i kapsule, primjer višejediničnih su minitablete, mikrotablete, pelete, sferoidi itd.

Višejedinični dozirni oblici

Višejedinični dozirni oblici (*multiparticulate dosage forms*), za razliku od monojediničnih, sastoje se od mnogo malih diskretnih jedinica za isporuku lijeka. Njihove veličine variraju i mogu biti u rasponu od 150 µm do 2-3 mm. Ovakvo pripravljene formulacije mogu sadržavati jednu ili više djelatnih tvari koje se mogu otapati, odnosno raspadati u ustima ili u raznim formulacijama s kontroliranim otpuštanjem djelatne tvari. Ovakvi oblici imaju jedinstvene prednosti: prilagodljivost izboru završnom dozirnom obliku (kapsule, vrećice, komprimiranje u tablete), prilagodljivost u modifikaciji otpuštanja lijeka s različitim premazima za različite profile otpuštanja djelatne tvari, lakša proporcionalnost doze i težine u usporedbi s monojediničnim dozirnim oblicima, prilagodljivost lakšem gutanju, itd. Ovakvi sustavi pružaju klasične prednosti čvrstih oralnih dozirnih oblika kao što su poboljšana stabilnost, smanjena težina i volumen što rezultira lakšim transportom, boljim prekrivanjem okusa i preciznošću otpuštanja lijeka. Ovakav način primjene lijeka pogodan je za najmlađu i najstariju populaciju te za osobe s disfagijom, poremećajem otežanog gutanja.

Minitablete

Minitablete se prvi put spominju 1980.-ih godina i od tada raste interes za njih. Prve komercijalne minitablete su proizvedene 1985. godine u Njemačkoj, *Panzytrat*® (pankreatin). Minitablete su čvrsti višejedinični dozirni oblik lijeka s promjerom između 1-5 mm, no uglavnom oko 3 mm. Iako se formuliraju i proizvode po principu konvencionalnog tabletiranja, pružaju značajne prednosti nad konvencionalnim tabletama. Jedna od najvećih prednosti je mogućnost lakog gutanja čime postaje odlična dozirna forma pedijatrijskih i gerijatrijskih lijekova.⁶

Raspadljive tablete za usta

Raspadljive tablete za usta (*Orally Disintegrated Tablets, ODTs*) spadaju u čvrste dozirne oblike lijeka koje se izrazito brzo (unutar 3 minute) raspadaju u usnoj šupljini bez primjene vode. Ciljana populacija za ovakav način liječenja su: ljudi starije životne dobi, adolescenti, teško bolesni pacijenti vezani za krevet, žrtve moždanih i srčanih udara, pacijenti koji boluju od poremećaja disfagije (otežano gutanje), fagofobije (strah od gutanja), pnigofagije (strah od gušenja) te psihijatrijski pacijenti. Značajan parametar kvalitete je raspadljivost tablete.⁷

3.2. Topljivost djelatne tvari

Topljivost je svojstvo krute, tekuće ili plinovite kemikalije tvar koja se naziva otopljena tvar, da se otopi u čvrstom, tekućem, ili plinovitom otapalu, čime nastaje homogena otopina. Topljivost neke tvari ovisi o korištenom otapalu kao i o temperaturi i tlaku pri otapanju. Stupanj topljivosti neke tvari u određenom otapalu mjeri se kao koncentracija zasićenja pri čemu dodavanje veće količine otopljene tvari ne rezultira povećanjem koncentracije u otopini. Otapalo je općenito tekućina, koja može biti čista tvar ili mješavina dvije tekućine. Može se govoriti i o krutoj otopini, ali rijetko o otopini u plinovima. Opseg topljivosti široko varira, od beskonačno topljivog (potpuno miješljivog), poput etanola u vodi, do slabo topljivog, poput srebrovog klorida u vodi. Izraz netopiv često se primjenjuje na slabo ili vrlo slabo topljive spojeve. Topljivost se odvija pod dinamičkom ravnotežom, koja znači da je topljivost rezultat istodobnih i suprotstavljenih procesa otapanja i spajanja faza (npr. taloženja krutih tvari). Ravnoteža topljivosti nastaje kada se dva procesa odvijaju konstantnom brzinom.

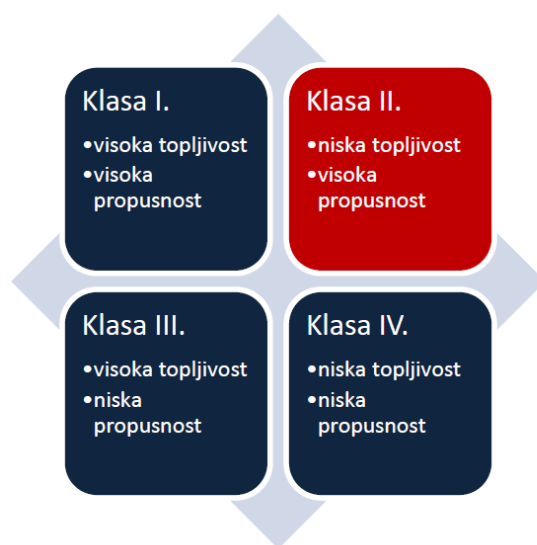
Topljivost djelatne tvari (*drug solubility*) u otapalu da bi se dobio homogeni sustav, jedan je od najvažnijih parametara kako postići željenu koncentraciju lijeka u sistematskoj cirkulaciji za željeni, odnosno očekivani farmakološki odgovor. Koriste se različite tehnike za povećanje topljivosti slabo topljivih lijekova, koji uključuju fizičke i kemijske modifikacije lijeka i druge metode poput smanjenja veličine čestica, inženjeringa kristala, stvaranja soli, čvrste disperzije, primjene površinski aktivnih tvari, kompleksiranja itd. Odabir metode poboljšanja topljivosti ovisi o svojstvu lijeka, mjestu apsorpcije i o potrebnom obliku doziranja karakteristike.

3.2.1 Značaj topljivosti djelatne tvari

Topljivost je jedan od važnih parametara za postizanje željene koncentracije lijeka u sustavnoj cirkulaciji za postizanje potrebnog farmakološkog odgovora. Lijekovima koji nisu topljivi u vodi često su potrebne visoke doze da bi se postigla terapijska koncentracija u plazmi nakon oralne primjene. Mala topljivost u vodi glavni je problem koji se susreće s razvojem formulacija novih kemijskih entiteta (*New Chemical Entities, NCEs*) i generičkim razvojem. Bilo koji lijek koji se apsorbira mora biti prisutan u obliku vodene otopine na mjestu apsorpcije. Voda je otapalo izbora za tekuće farmaceutske formulacije. Većina lijekova je ili slabo kisela, ili slabo bazična, koja ima slabu topljivost u vodi. Više od 40 % novih kemijskih entiteta razvijenih u farmaceutskoj industriji praktički su netopljivi u vodi.

Ovi slabo topljivi u vodi lijekovi s sporom apsorpcijom lijeka dovode do nedovoljne i promjenjive bioraspoloživosti i toksičnosti za sluznicu probavnog sustava. Poboljšanje topljivosti lijeka, a time i njegove oralne bioraspoloživosti, ostaje jedan od najizazovnijih aspekata procesa razvoja lijeka, posebno za sustav oralnog davanja lijekova. Posebno za tvari klase II (niska topljivost i visoka propusnost) prema BCS, bioraspoloživost se može poboljšati povećanjem topljivosti i brzine otapanja lijeka u gastrointestinalnim tekućinama. Stupanj ograničavanja brzine liječenja BCS lijekovima, ovisi o oslobađanju lijeka iz dozirnog oblika i topljivost u želučanoj tekućini, a ne apsorpciji. Povećavanje topljivosti zauzvrat povećava bioraspoloživost za lijekove BCS klase. Negativni učinak spojeva s malom topljivošću uključuje slabu apsorpciju i bioraspoloživost, nedovoljnu topljivost za IV doziranje, razvojne izazove koji vode povećanju troškova i vremena razvoja, teret se prebacuje na pacijenta (česta primjena velikih doza).⁸

Spomenuti Biofarmaceutski sustav klasifikacije (*Biopharmaceutics Classification System, BCS*) je znanstveni okvir za kategorizaciju djelatnih tvari u oralnim dozirnima oblicima na temelju njihove topljivosti u vodi i intestinalne permeabilnosti. Kad se kombinira s otapanjem lijeka, BCS uzima u obzir tri glavna faktora koji određuju brzinu i opseg apsorpcije lijeka iz čvrstih oralnih oblika doziranja: (1) otapanje, (2) topljivost i (3) propusnost crijeva. Biofarmaceutski sustav klasifikacije (BCS) vodič je za predviđanje crijevne apsorpcije lijekova koji je osigurala američka Uprava za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration, FDA*). Ovaj sustav ograničava predviđanje korištenjem parametara topljivosti i propusnosti crijeva. Prema BCS-u, lijekovi se klasificiraju u 4 klase.⁹



Slika 3.3. Biofarmaceutski sustav klasifikacije – podjela djelatnih tvari u oralnim dozirnima oblicima

Posljedično, uloženi su mnogi naponi kako bi se povećala topljivost lijekova klase II u vodenim medijima u svrhu poboljšanja bioraspoloživosti lijeka. Jedan od načina je priprava čvrste disperzije kojom se dispergiraju djelatne tvari na molekularnoj razini (*molecular-level mixing*) pomoću hidrofilnog nosača.

3.2.2 Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari

Tehnike poboljšanja topljivosti mogu se svrstati u fizičke modifikacije, kemijske modifikacije ljekovite tvari i druge tehnike. Fizičke promjene obuhvaćaju: smanjenje veličine čestica poput mikronizacije i nanosuspenzije, modifikaciju kristalne navike poput polimorfa, amorfno oblika i kokristalizacije, disperziju lijeka u nosačima poput eutektičkih smjesa, krutih disperzija, čvrstih otopina i kriogenih tehnika. Kemijske modifikacije koje se koriste su: promjena pH vrijednosti, primjena pufera, derivatizacija, kompleksiranje i stvaranje soli. Razne druge metode: postupak superkritične tekućine, primjena pomoćnih tvari poput površinski aktivnih tvari, otapala, kosolventnosti, hidrotrofije i novih pomoćnih tvari.

Smanjenje veličina čestica djelatne tvari postiže se drobljenjem, mljevenjem, sušenjem raspršivanjem i raznim drugim tehnikama čime se povećava površina. Omogućuje se veća interakcija s otapalom što uzrokuje povećanje topljivosti. Mikronizacijom se povećava brzina otpuštanja djelatne tvari zahvaljujući povećanju specifične površine čime se ne povećava ravnotežna topljivost, a vrši se tehnikama mljevenja. Farmaceutska nanosuspenzija je dvofazni sustav koji se sastoji od čestica lijeka nano veličine stabiliziranih površinski aktivnim tvarima te se primjenjuje za slabo topljive lijekove koji su netopljivi u vodenom mediju i uljima. Veća temperatura od kritične (T_c), veći tlak od kritičnoga (p_c) te visoka kompresibilnost karakteristični su za superkritične fluide što im omogućava da poprime svojstva tekućine i plina te umjerene promjene tlaka kojima se mijenjaju karakteristike prijenosa gustoće i mase fluida nužne za određivanje snage otapala. Hidrotrofija je proces solubiliziranja koji uključuje dodavanje velike količine druge tvari (hidrotropnog sredstva) koja svojim otapanjem rezultira povećanjem topljivosti prve tvari u vodenom mediju.¹⁰

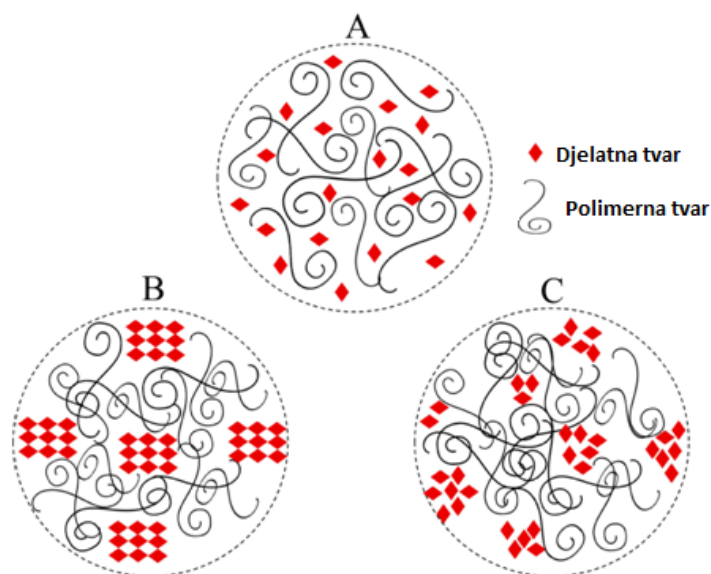
3.3. Čvrsta disperzija

Jedna od najvažnijih prepreka uspješnoj oralnoj primjeni lijekova je slaba topljivost mnogih lijekova u vodenom mediju. Ovaj je problem od intenzivnog znanstvenog i praktičnog interesa koji utječe na učinkovitost prodanih lijekova, kao i na uspješnost i trošak razvoja novih lijekova. Tijekom posljednjih desetljeća razvijene su brojne tehnike za povećanje topljivosti, uključujući kompleksiranje s ciklodekstrinima, smanjenje veličine čestica, formiranje lipidnih disperzija i stvaranje intimnih mješavina lijeka i polimera u čvrstom stanju. Takve mješavine nazivamo amorfnе čvrste disperzije (*Amorphous Solid Dispersions, ASDs*). Polimeri su neophodni za svaki od ovih pristupa.

Čvrste disperzije definiraju se kao čvrste smjese koje su bolje ili lošije raspadljive (djelatnih tvari, tj. ljekovitih supstanci) u internom polimernom nosaču odnosno polimernoj matrici (pomoćna tvar, obično hidrofilni polimer). Polimerni nosač može biti kristalan ili amorfan. Unutar nosača tvar može biti raspršena na molekulskoj razini, može postojati u amorfnim nakupinama ili u kristalima. (Slika 3.4.) Ovisno o molekulskoj raspodjeli komponenata unutar čvrste disperzije, moguće je razlikovati nekoliko tipova tih disperzija.

Čvrste disperzije možemo podijeliti na prvu generaciju (kristalčni nosači), drugu generaciju (polimerni nosači) i na treću generaciju (mješavina polimera, mješavina polimera i površinski aktivnih tvari).

Otkriveno je da se slaba topivost često može uspješno prevladati formulacijom lijekova kao amorfnе čvrste disperzije (ASD) u polimernim matricama, a posljednjih godina ova je metodologija dobila veliku pažnju, uključujući i u komercijalnoj primjeni. Kad su zarobljene u visoko energetsom metastabilnom amorfnom obliku, molekule lijeka ne moraju savladati energiju kristalne rešetke da bi se otopile. Studije su otkrile da intimno miješanje lijeka s kompatibilnim polimerom dovodi do stvaranja molekularne disperzije, što remeti kristalnu rešetku lijeka, što povećava brzinu i opseg otapanja lijeka, često povećavajući njegovu oralnu bioraspoloživost. Uz to, poboljšana topljivost lijeka omogućena ASD-om ovisi o stvaranju metastabilnih zasićenih otopina, a ne o povećanju termodinamičke topljivosti u lijekovima.¹⁰



Slika 3.4. Moguće strukture čvrste disperzije: A – idealna struktura, lijek molekularno dispergiran u polimernoj matrici; B – transformacija djelatne tvari u kristalnu formu; C – sustav s velikom količinom djelatne tvari u amorfnoj formi raspršenoj u polimernoj matrici¹¹

Faznim prijelazima otapanja i taljenja, kakvi se koriste u pripravi čvrstih disperzija, moguće je pripremiti disperzni sustav u kojem je mješljivost odnosno raspodijeljenost (dispergiranost) djelatne tvari u polimernoj matrici ostvarena na molekularnoj razini (*molecular-level mixing*). U takvom disperznom sustavu u kojem je djelatna tvar raspodijeljena u masi polimernog nosioca na razini molekula ostvarive su međumolekulske interakcije (*drug-polymer interactions*), poput vodikovih veza, koje doprinose povećanju topljivosti. Molekularna disperzija (*molecular dispersion*) djelatne tvari u matrici polimernog nosača rezultira specifičnim interakcijama među molekulama djelatne i polimerne tvari te značajno doprinose povećanju topljivosti.¹² Tradicionalnim miješanjem, homogeniziranjem te eventualnim usitnjavanjem, koji se koriste u pripravi fizikalnih mješavina djelatne i polimerne tvari, nije moguće postići takvu razinu raspodijeljenosti odnosno disperzije. Mješljivost je u ovakvim disperznim sustavima ostvarena na makro-razini. Podjela procesa pripreve čvrstih disperzija je prikazana u tablici 3.2.

Metodu fuzije moguće je nazvati i metodom taljenja ukoliko je polazni materijal kristaliničan. Ova metoda uključuje taljenje djelatne tvari unutar nosača, hlađenje i pretvaranje produkta u prah. Problemi ove metode su mogućnost razgradnje lijeka prilikom taljenja zbog prisutnosti visoke temperature i nepotpuna mješljivost nosača i djelatne tvari. Drugim riječima, fizikalna smjesa djelatne tvari i nosača topljivog u vodenom mediju se

izravno zagrijava do otapanja, a rastaljena smjesa uz snažno miješanje brzo prelazi u čvrsti oblik u ledenoj kupelji. U konačnici se dobiva smrvljena masa pretvorena u prah.¹³

Tablica 3.2. Procesi priprave čvrste disperzije

Procesi priprave čvrste disperzije

| Metode taljenja | Metode uklanjanja otapala |
|-------------------------|-------------------------------------|
| kalupljenje kompresijom | liofilizacija |
| ekstruzija taljenjem | ekstruzija/sferonizacija s otopinom |
| granuliranje taljenjem | sušenje s raspršivanjem |
| | parno granuliranje |

Granuliranje s taljenjem je relativno nova procesna tehnologija za koju se u novije vrijeme iskazuje pojačan interes u farmaceutskim krugovima. Uključuje upotrebu rastaljene vezivne tvari koja rezultira nastankom kapljevutih premoštenja među česticama. Granule nastaju očvršćivanjem nastalih kapljevutih premoštenja hlađenjem procesnog prostora.¹⁴

Kalupljenje kompresijom je patentirani postupak pripreme krute disperzije zasnovan na principu ekstruzije vrućim talinom. Povezan je s posebnim ekstruderom koji ima dvostruki vijak i dva nezavisna spremnika koji mogu varirati temperaturu u širokom rasponu, čime se smanjuje vrijeme zadržavanja lijeka u ekstruderu i izbjegava toplinski pritisak na lijek i pomoćne tvari. Također štiti oksidaciju i hidrolizu osjetljivih lijekova potpunim uklanjanjem kisika i vlage iz smjese.¹⁵

Liofilizacija (*Freeze Drying*) je metoda u kojem se nosač i lijek otope u istom otapalu i uranjaju otopinu u tekući dušik dok se potpuno ne smrznue. Liofilizirana molekularna disperzija dobiva se nakon liofilizacije zamrznute otopine. Najvažnija prednost sustava je ta što smanjuje šanse za razgradnju lijeka i razdvajanje faza radom sustava na niskoj temperaturi. Nedostatak sustava je teško održavanje organskih otapala u smrznuto stanje tijekom sublimacije zbog niske temperature smrzavanja otapala.¹⁵

Aglomeracija ekstruzijom i sferonizacijom jedna je od najstarijih tehnika za proizvodnju peleta. Postupak se sastoji od četiri koraka postupka: vlaženje praškaste smjese, formiranje aglomerata u obliku cilindra pomoću ekstruzije, lomljenje i zaokruživanje ekstrudata do krutih peleta primjenom sferonizacije, te sušenje gotovog proizvoda.¹⁶

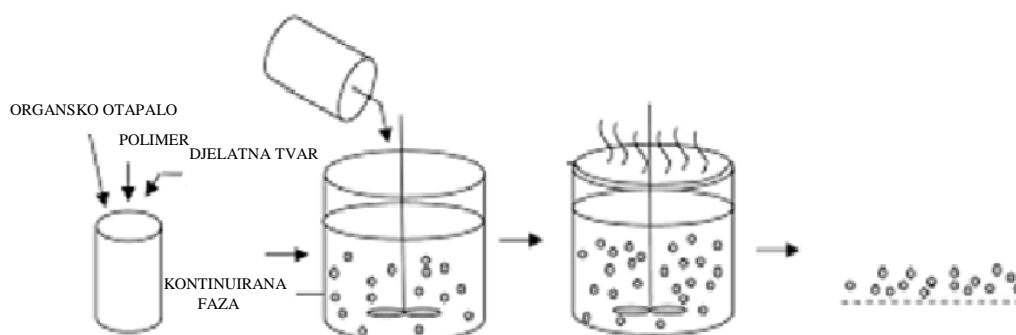
Sušenje raspršivanjem (*spray drying*) najčešća je i najučinkovitija metoda isparavanja za pripremu čvrste disperzije jer se sastoji od brzog otapala za isparavanje čime se umanjuju šanse za odvajanje faza te da se formira homogeni sustav. Otopine nosača lijeka se

atomiziraju u sitne kapljice i pošpricaju u striju zagrijanog plina da se ukloni otapalo. Do brzog isparavanja dolazi zbog velike specifične površine kapljica i dobivanja sitnih čestica čvrste disperzije u nekoliko sekundi.¹⁵

Parno granuliranje je vrsta mokrog granuliranja, koja uključuje upotrebu pare umjesto tradicionalnog kapljevito veziva koja se emitira u komoru za mokro masiranje. Vrijeme obrade je kratko jer se potrebno manje vlage, jer para ima veću brzinu difuzije u prašnu masu čime postiže veću raspodjelu vezivnog sredstva. Povoljna je i toplinska ravnoteža tijekom koraka sušenja jer nakon kondenzacije pare, voda stvara vrući tanki film te je potrebna samo mala količina energije za isparavanje u odnosu na isparavanje vode koja je na sobnoj temperaturi.¹⁷

3.4. Metoda isparavanja otapala

Metoda isparavanja otapala (*solvent evaporation method*) jedna je od najčešće korištenih metoda u farmaceutskoj industriji za poboljšanje topljivosti slabo topljivih u vodi lijekova. Ova metoda je razvijena uglavnom za toplinski nestabilne komponente jer se lijek i nosač miješaju otapalom umjesto topline kao u metodi taljenja. Stoga ova metoda omogućuje upotrebu nosača s pretjerano visokim talištem. Osnovno načelo ove metode je da su lijek i nosač otopljeni u isparljivom otapalu za homogeno miješanje. Čvrsta disperzija se dobiva isparavanjem otapala uz stalno miješanje. Zatim se kruta disperzija usitni i prosija. Glavna prednost ove metode je izbjegavanje raspadanja lijeka i nosača, jer je potrebna niska temperatura za isparavanje otapala.¹⁸ Temperature korištene za isparavanje otapala obično se kreću u rasponu 23-65 ° C.¹⁹ Isparavanje otapala može se obaviti sušenjem raspršivanjem ili sušenjem zamrzavanjem (liofilizacija).¹⁸ Slika 3.4. Prikazuje shematski prikaz isparavanja otapala.

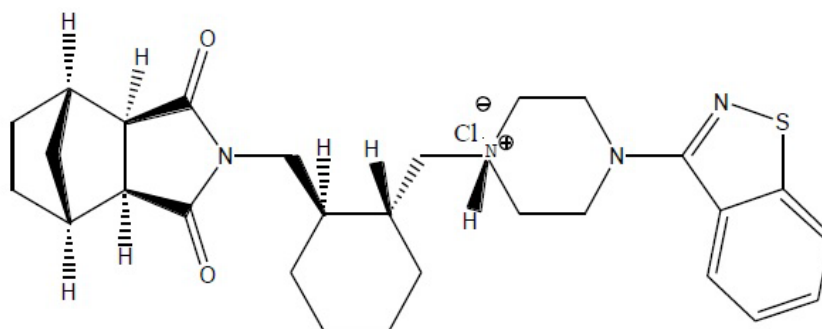


Slika 3.4. Shematski prikaz glavnih koraka pripreme čvrste disperzije metodom isparavanja otapala

4. METODIKA

4.1. Djelatna tvar

Lurasidon-hidroklorid (*Lurasidone hydrochloride, LRS HCl*) je atipični antipsihotik koji pripada kemijskoj klasi derivata benzistiazola. To je lijek BCS klase 2. Lurasidon-hidroklorid je prah od bijele do gotovo bijele boje. Vrlo je slabo topiv u vodi, gotovo netopljiv ili netopljiv u 0,1 N HCl, slabo topiv u etanolu, slabo topiv u metanolu, praktično netopljiv ili netopljiv u toluenu i vrlo slabo topiv u acetonu. Antipsihotici su lijekovi koji djeluju na receptore dopamina smanjujući njihovu razinu u živčanom sustavu. Primjenjuje se u liječenju shizofrenije i bipolarnih poremećaja. Molekulska formula lurasidon-hidroklorida je $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$ (slika 4.1.). Jedini komercijalno dostupan oblik ovog atipičnog antipsihotika su konvencionalne tableta Latuda (Slika 4.2.) koje su namijenjene samo za oralnu primjenu. Svaka tableta sadrži 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg ili 120 mg lurasidon hidroklorida. Ranije spomenuta izrazito slaba topljivost uzrokuje i nisku bioraspoloživost (9-19%), koja se povećava ukoliko se primjenjuje s hranom. Dostiže vršnu serumsku koncentraciju za otprilike 1-3 sata, a vrijeme polueliminacije iznosi 18 sati.²⁰ Točka taljenja mu je na 198-205 °C. Skladišti se u suhom obliku pri 4 °C.²¹



Slika 4.1. Prikaz strukturne formule lurasidon-hidroklorida

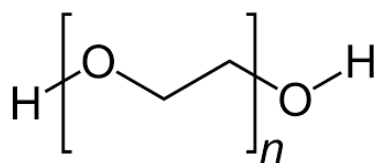


Slika 4.2. Fotografija LATUDA tableta u različitim dozama

4.2. Polimerna tvar

4.2.1. Poli(etilen-glikol)

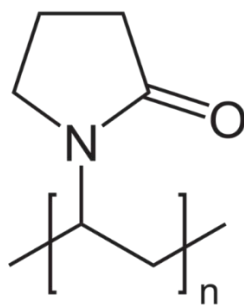
Poli(etilen-glikol) (*Poly(ethylene glycol)*, *PEG*) je polukristalna polimerna tvar topiva u hidrofilnim otapalima, a primjenjuje se kao pomoćna tvar u mnogim farmaceutskim proizvodima. Osigurava povezivanje finih čestica ljekovitih tvari i sredstava za dopunjavanje u veće aglomerate (granule). Također, povećava mogućnost kohezije čestica i poboljšava osobine protjecanja i kompresibilnosti.¹⁴ U ovom radu koristi se poli(etilen-glikol) srednje molekulske mase 4 kDa. Strukturna formula polimera prikazuje se slikom 4.3.



Slika 4.3. Strukturni prikaz poli(etilen-glikola)

4.2.2. Poli(vinil-pirolidon)

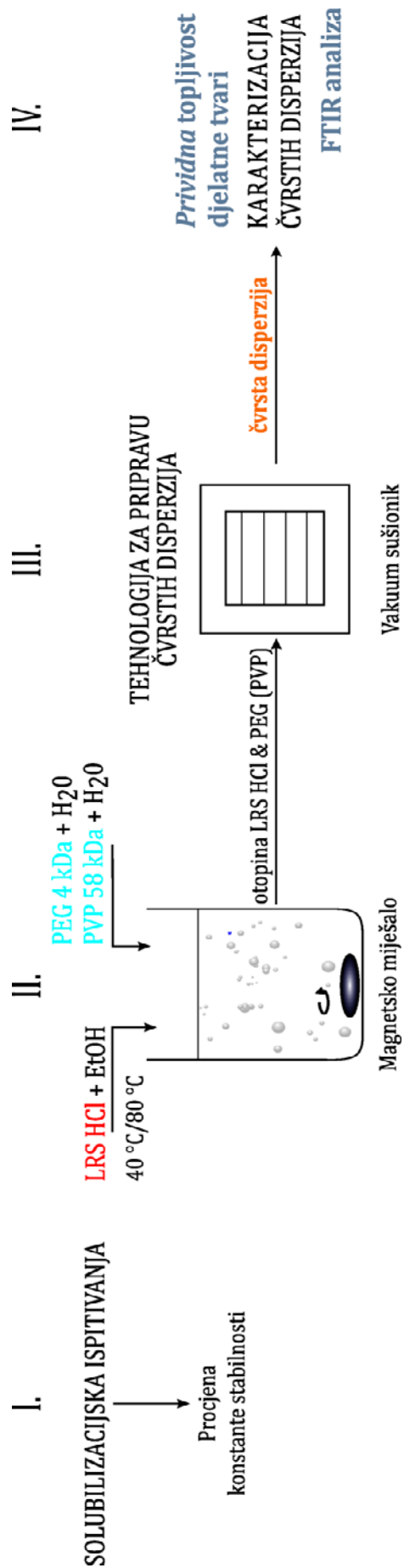
Poli(vinil-pirolidon) (*Poly(vinyl pyrrolidone)*, *PVP*) je amorfni polimer bijele do blijedožute boje, bez mirisa, a postojan je u obliku praha. Za ovaj polimer je karakteristična velika topljivost u vodenom mediju. Skladišti se u dobro zatvorenim posudama, odnosno u uvjetima bez kontakta zraka jer je vrlo higroskopan. U okviru farmaceutske industrije se koristi kao sredstvo za vezanje i oblaganje tableta, kao stabilizator suspenzije i kao sredstvo za dispergiranje pigmenta u suspenzijama za oblaganje tableta.²² Spomenuta higroskopnost ovog polimera vrlo je važno svojstvo, zbog kojega je upravo on odabran u okviru ovoga istraživanja. U pripravi čvrstih disperzija, dobrim vlaženjem djelatne tvari osigurava bolje otpuštanje i posljedično povećanje bioraspoloživosti lijeka. Temperatura staklastog prijelaza (T_g) ovog amorfno polimera se kreće u rasponu između 165 °C i 175 °C.²³ U ovom radu koristi se poli(vinil-pirolidon) K30 srednje molekulske mase 58 kDa. Strukturna formula polimera prikazuje se slikom 4.4.



Slika 4.4. Strukturni prikaz poli(vinil-pirolidona).

4.3. Provedba ispitivanja

Metodologija istraživanja prikazuje se slikom 4.5. Istraživanje podrazumijeva provedbu solubilizacijskih ispitivanja, pripremu i karakterizaciju čvrstih disperzija.



Slika 4.5. Shematski prikaz metodologije istraživanja

4.3.1. Solubilizacijska ispitivanja

Pripravi čvrstih disperzija prethodi provedba solubilizacijskih ispitivanja (*phase solubility studies*). Ova ispitivanja služe za procjenu mogućnosti za poboljšanje topljivosti slabo topljivih tvari.²⁴ U 5 čaša dodane su mase PEG-a koje odgovaraju koncentracijama 1, 5, 10, 15, 20 i 25 mas. %. Iste mase PVP-a dodane su u drugih 5 čaša te je dodano 25 mL McIlvaine pufera (pH = 3,8) u svaku čašu. Nakon što su polimeri otopljeni u svaku čašu dodano je 20 mg LRS HCl . U 10. čaši je čisti LRS HCl u puferu bez polimera. Sve otopine su na sobnoj temperaturi (25 °C) stavljene na magnetsku miješalicu (Slika 4.6.) te su prekrivene parafilmom da ne dođe do hlapljenja. Nakon 24 h suspenzije su filtrirane membranskim filtrom veličine pora 0,45 μm. Filtrati su razrijeđeni 10 puta i analizirani spektrofotometrijski (UV/Vis).



Slika 4.6. Fotografija uzorka LRS HCl u otopini pufera s odgovarajućim polimerom na magnetskoj miješalici

4.3.2. Priprava čvrstih disperzija

U eksperimentu koristi se otopina pufera čiji pH iznosi 3,8. Odvagano je 3,1521 g limunske kiseline i doda se 70 mL demineralizirane vode te se čaša stavi na magnetsku miješalicu dok se sol ne otopi. Zatim se odvažuje 7,1628 g Na₂HPO₄ i doda 40 mL demineralizirane vode. Čaša se stavi na miješalicu koja je zagrijana na 45°C . Nakon što su se soli otopile pričekava se da se 2. sol ohladi na sobnu temperaturu te se pomiješaju, odnosno u tikvicu od 1L pipetira se 64,5 mL limunske kiseline i 35,5 mL Na₂HPO₄ i nadopuni vodom do oznake. Otopina se promućka i provjerava se pH.

Priprava otopina

Prvi korak u eksperimentu bio je priprema otopina djelatne tvari, LRS HCl i polimernog inertnog nosača PEG 4000, u različitim omjerima. Kako je već ranije spomenuto, ova djelatna tvar je gotovo netopljiva u vodenom mediju tako da je otapana u pogodnijem otapalu, etanolu. Budući da je polimerni nosač, PEG, izrazito topljiv u destiliranoj vodi, upravo je to otapalo izabrano za njegovo otapanje. Zbog potrebe homogenizirane otopine, obje su miješane na magnetskoj miješalici (slika 4.7.), a sustav LRS HCl u EtOH i uz zagrijavanje (40-45°C). Priprava započinje vaganjem određenih masa LRS HCl i PEG 4000 na analitičkoj vagi KERN ALJ 220-4NM (Slika 4.8.) Pripremljene su otopine triju različitih omjera LRS HCl i PEG. (Tablica 4.1.) Kad je došlo do potpunog otapanja i kad se druga otopina ohladila do sobne temperature, pomiješani su.



Slika 4.7. Fotografija magnetske miješalice



Slika 4.8. Fotografija analitičke vage KERN ALJ 220-4NM(KERN, Balingen, SR Njemačka)

Tablica 4.1. Omjeri, mase i volumeni korišteni u pripravi otopina

| UZORAK ČVRSTA DISPERZIJA | OMJER LRS HCl : PEG 4000 | LRS HCl m/g | EtOH V/mL | PEG 4000 m/g | Demi H₂O V/mL |
|---|---|------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| SOL 25 ($m_{\text{ukupna}}=3\text{g}$) | 25:75 | 0,75 | 185 | 2,25 | 185 |
| SOL 50 ($m_{\text{ukupna}}=3\text{g}$) | 50:50 | 1,5 | 185 | 1,5 | 185 |
| SOL 75 ($m_{\text{ukupna}}=2\text{g}$) | 75:25 | 1,5 | 185 | 0,5 | 185 |

Isparavanje otapala

Korišteno otapalo je 50 % vodena otopina etanola čije je vrelište na oko 80 °C. Pripremljena otopina djelatne tvari i polimera stavljena je na magnetsku miješalicu, zagrijanu na oko 70 °C uz konstantno miješanje. U ovakvim uvjetima dolazi do isparavanja otapala i dobivanja čvrstog produkta (čvrste disperzije LRS HCl na polimernom nosaču). S ciljem potpunog isparavanja otapala uzorci su sušeni i u vakuum sušioniku u uvjetima niskoga tlaka u trajanju od 24 sata. Čvrsta tvar sastrugana je iz laboratorijskih čaša u kojima je dobiven, u tarioniku u kojem je homogeniziran. Uzorci su vagani i izračunato je iskorištenje iz dobivenih vrijednosti masa i teoretskih vrijednosti. (Tablica 4.2.)

Tablica 4.2. Dobivene vrijednosti masa uzoraka nakon isparavanja otapala i iskorištenje ($m_{\text{dobivena}}/m_{\text{teorijska}}$)

| UZORAK | TEORIJSKA MASA, g | DOBIVENA MASA, g | η, % |
|---------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| SOL 25 | 3,00 | 2,845 | 94,83 |
| SOL 50 | 3,00 | 2,889 | 96,3 |
| SOL 75 | 2,00 | 1,893 | 94,65 |

4.3.3. Karakterizacija čvrstih disperzija

Uzorci čvrstih disperzija, pripremljeni metodom isparavanja otapala te označeni SOL 25, SOL 50 i SOL 75, karakterizirani su Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom koja pripada apsorpcijskim metodama analize te testovima topljivosti (*Saturation solubility tests*). Primijenjena je UV/Vis spektrofotometrijska metoda za određivanje koncentracije djelatne tvari. Cilj istraživanja je ispitati utjecaj različitih vrsta i udjela odabranih polimera (PEG kristalne strukture i amorfni PVP) na povećanje topljivosti djelatne tvari.

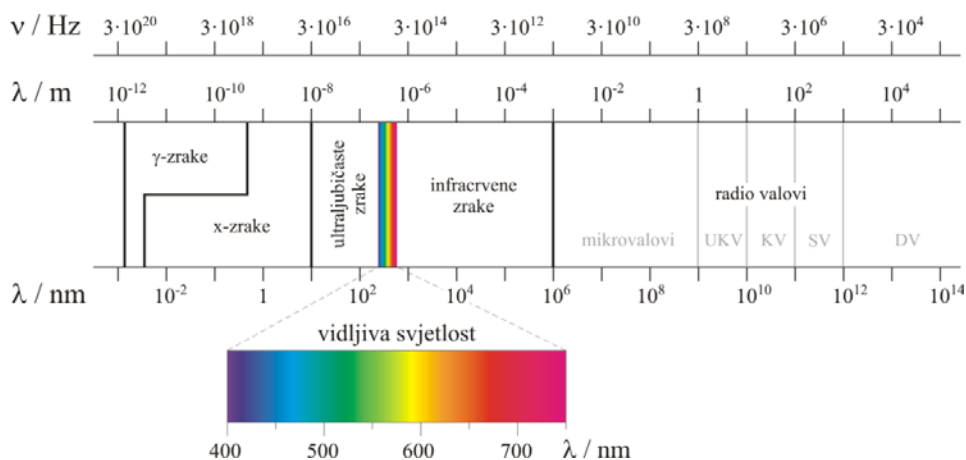
4.3.3.1. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija

Infracrvena spektroskopija instrumentalna koristi se za detekciju, odnosno identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekuli. Ova metoda promatra područje spektra elektromagnetskog zračenja u rasponu od 2,5-15,0 mm. IR spektar je snimka apsorbiranog svjetla kao funkcija valne duljine, a apsorbira se samo svjetlo čija se frekvencija poklapa s frekvencijom vibracija veze u molekuli. Drugim riječima, do apsorpcije dolazi kad su frekvencija radijacije i vibracije iste. Apsorpcijski položaj je određen s nekoliko faktora, jačina veze, masa atoma u vezi (uz istu jakost veze) i vrsta vibracije. Jačina veze se određuje iz energija disocijacije molekule promatrane molekule. Postoje dvije vrste vibracija, a to su rastezanje (*stretching*) kojima odgovaraju veće vrijednosti valnog broja i svijanje ili deformacijke vibracije (*bending*) kojima odgovaraju niži valni brojevi. IR spektar prikazuje karakteristične vrpce funkcionalnih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva, prilikom čega je na x osi uvijek valni broj (cm^{-1}), a na ordinati apsorbancija (%).

Područje u kojem se, uspoređujući dva IR spektra, s potpunom sigurnošću može utvrditi radi li se o identičnoj molekuli ili ne, zove područje "otiska prsta" (*fingerprint region*). IR spektar molekule obično sadrži veliki broj pikova, dodatni pikovi rezultat su preklopljenih (*overtone, harmonic*) pikova koji su slabiji i niže frekvencije, a kaže se da je jedan infracrveni spektar zapravo otisak prsta cijele molekule, jer je jedinstven za pojedinu molekulu.

Treba naglasiti da se općenito samo određeni signali interpretiraju u IR spektrima, te se nikad ne pripisuju sve vrpce nekoj funkcionalnoj skupini. Tip molekule, vrsta veze u promatranoj molekuli definirana se iz podataka o valnom broju na kojima se pojavljuju određene vrpce pri definiranim područjima IR spektra. Nepoznata se molekula na taj način svrstava u određenu skupinu molekula prema posjedovanju karakterističnih veza/skupina, ali

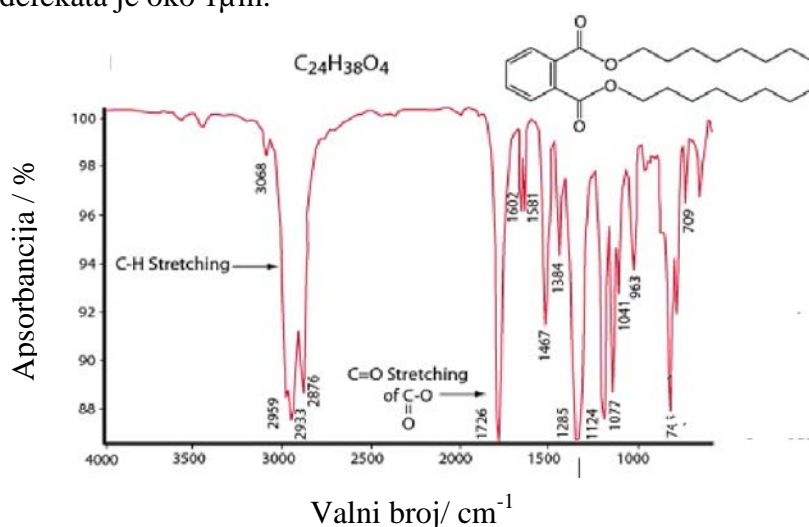
se ne može nikako donijeti interpretacijom IR spektra zaključak o kompletnoj strukturi ispitivane molekule.



Slika 4.9. Prikaz spektra elektromagnetskog zračenja

Pomoću Fourierovih transformacija, signal se iz vremenske prevodi u domenu frekvencije. Radiofrekventni puls, koji obuhvaća polje puno frekvencija, pobuđuje ne samo jednu jezgru već sve jezgre istovremeno, koje u tom području dolaze u rezonanciju. Određena rezonancija odgovara određenom energijskom području jezgre, a pogodno je što svaka jezgra ovisno o svojoj kemijskoj okolini ima različitu energiju rezonancije, odnosno kao rezultat se javljaju signali različitih frekvencija.²⁵

Kod spektrometara s Fourierovim transformacijama, sve frekvencije se mjere istovremeno i dobiveni interferogram se kompjuterski obrađuje da bi se dobilo traženo frekventno područje. FTIR se može koristiti i za površinsku karakterizaciju, pogotovo poluvodičkih materijala. Koriste se valne duljine od 850 do 1300 nm, a razlučivanje površinskih defekata je oko $1\mu\text{m}$.²⁶



Slika 4.10. Općeniti prikaz infracrvenog spektra

4.3.3.2. Testovi topljivosti

Testovima topljivosti (*Saturation solubility tests*) služimo se u određivanju prividne topljivosti djelatne tvari. Mase pripremljenih čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina djelatne tvari i polimera ekvivalentna masi od 10 miligrama LRS HCl odvagana je u niz laboratorijskih čaša uz dodatak 25 mililitara McIlvaineova pufera pH vrijednosti 3,8 (dodatak LRS HCl u suvišku). S ciljem postizanja ravnotežne topljivosti ovi uzorci su miješani na laboratorijskoj tresilici (slika 4.11.) pri konstantnoj temperaturi od 37,0 °C. Nakon 24 sata, alikvoti uzoraka su filtrirani i razrijeđeni te je UV-Vis spektrofotometrijskom metodom određena koncentracija LRS HCl-a u svim uzorcima.

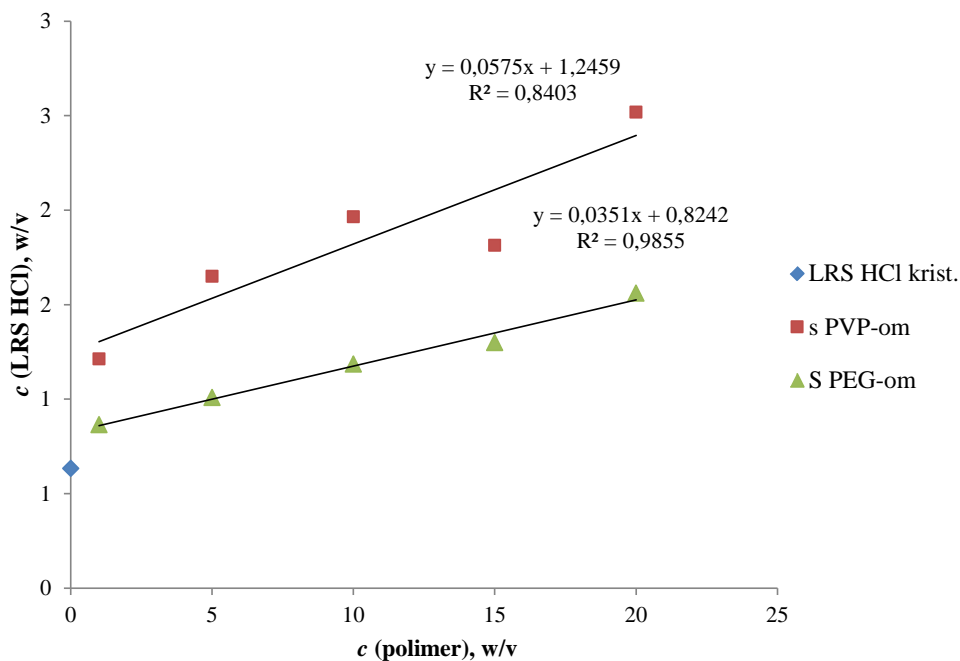


Slika 4.11. Fotografija laboratorijske inkubatorske tresilice IKA KS 3000 (IKA, Staufen, Savezna Republika Njemačka)

5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Rezultati solubilizacijskih ispitivanja

Ispitivanja promjene topljivosti djelatne tvari utjecajem različitih koncentracija polimera provedena su prema metodi koju su opisali Higuchi i Connors (1965).²⁷ Ispitivanja su provedena na dvama hidrofilnim polimerima različitog faznog sastava. Rezultati solubilizacijskih ispitivanja prikazani su na Slici 5.1.



Slika 5.1. Dijagram topljivosti LRS HCl u vodenim otopinama polimera (PEG i PVP) različitih koncentracija

Koncentracija LRS HCl raste s porastom udjela oba polimera u ispitivanim otopinama. Time, dokazana je opravdanost primjene tih dvaju polimera u pripravi čvrstih disperzija. Porast topljivosti je linearan kad je u ispitivanjima primijenjen PEG ($R^2 = 0,9855$), dok to nije slučaj kod PVP-a ($R^2=0,8403$). Linearan porast koncentracije djelatne tvari ukazuje da je riječ o krivulji A_L tipa koja ukazuje na nastanak kompleksa djelatne tvari i polimera povećane topljivosti.²⁸

Iz rezultata dobivenih provedbom solubilizacijskih ispitivanja izračunate su konstante stabilnosti (K_s) djelatne tvari i polimera čije vrijednosti ovise o nagibu pravca. Što je veći nagib pravca veći je i kapacitet polimera da otopi djelatnu tvar. Vrijednosti K_s izračunate su korištenjem jednadžbe (1) te su prikazane u Tablici 5.

$$K_s = \frac{\text{Nagib}}{\text{Odsječak}(1-\text{Nagib})} = \frac{a}{b(1-a)} \quad (1)$$

Tablica 5.1. Izračunate konstante stabilnosti (K_s) djelatne tvari i polimera

| | K_s (-) |
|----------------|-----------|
| LRS-PVP | 0,09662 |
| LRS-PEG | 0,05761 |

5.2. Karakterizacija Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom

FT-IR spektroskopija korištena je s ciljem detektiranja potencijalnih interakcija između djelatne tvari i polimera. Ukoliko interakcije postoje, pomak apsorpcijskih vrpca specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji bi trebao biti vidljiv. FTIR spektri čistih komponenti i realnih uzoraka snimljeni su korištenjem FTIR spektrofotometra Bruker Vertex 60 s platinastim detektorom prikazanog na Slici 5.2.



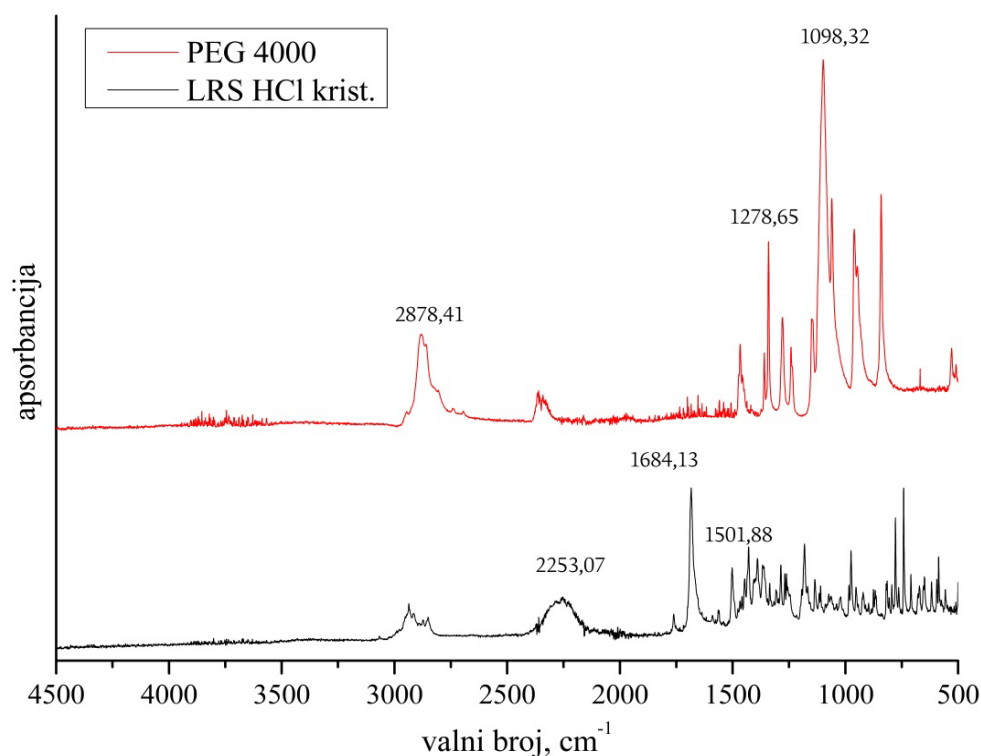
Slika 5.2. Fotografija FTIR spektrofotometra Bruker Vertex 60 s platinastim detektorom

FT-IR spektar lurasidon-hidroklorida pokazuje karakteristične apsorpcijske vrpce na $1684,13\text{ cm}^{-1}$ (C=O rastezanje), $1501,88\text{ cm}^{-1}$ (C=C rastezanje u aromatskom prstenu) te $2253,07\text{ cm}^{-1}$ (N⁺-H rastezanje) dok se iz spektra poli(etilen-glikola) očitavaju karakteristične apsorpcijske vrpce na $2878,41\text{ cm}^{-1}$ (rastezanje C-H veze unutar O-CH₂ skupine), $1278,65\text{ cm}^{-1}$ (C-O rastezanje u ravnini -OH skupine) i $1098,32\text{ cm}^{-1}$ (C-O-C rastezanje). (Slika. 5.3.)

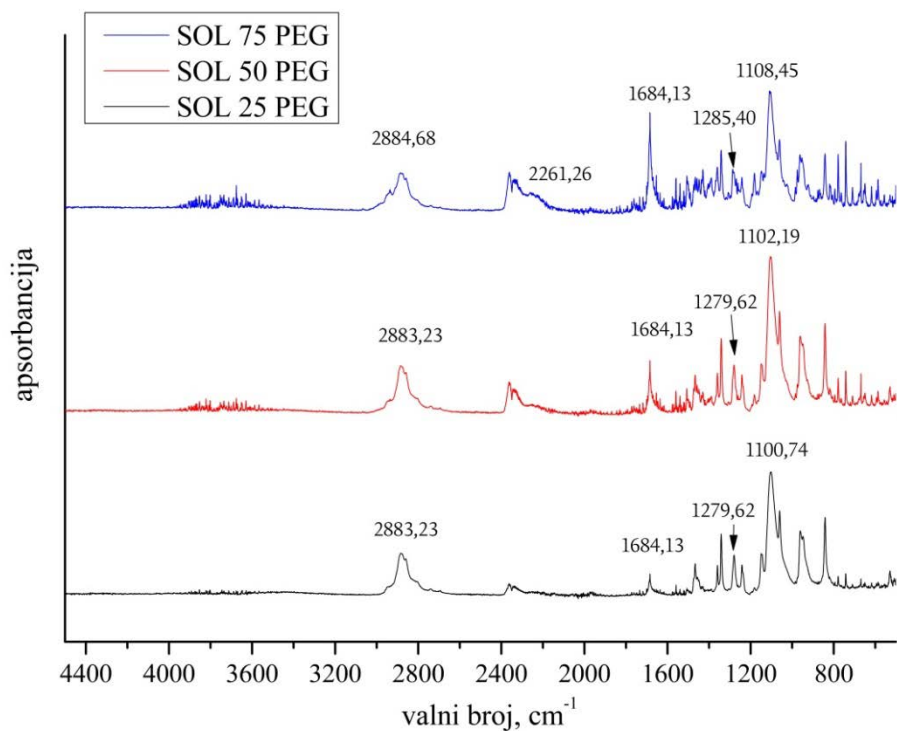
U spektrima svih pripremljenih čvrstih disperzija vidljiv je apsorpcijski maksimum na $1684,13\text{ cm}^{-1}$ karakterističan za karbonilnu skupinu. Isti je vidljiv i u spektru čistog, kristalnog lurasidon-hidroklorida (Slika 5.3.) što ukazuje da nije došlo do promjene u jačini vibracija istežanja karbonilne skupine. Ranijim je istraživanjima utvrđeno da pretvorba LRS HCl u

amorfni oblik uzrokuje pomak apsorpcijskog maksimuma k većim vrijednostima valnih brojeva ($\approx 1690\text{ cm}^{-1}$). Iz rezultata dobivenih FTIR spektroskopijom pretpostavlja se da pripremom čvrstih disperzija s PEG-om nije došlo do promjene faznog sastava LRS HCl. Definitivnu potvrdu faznog sastava realnih uzoraka moguće je dobiti primjenom rendgenske difrakcijske analize praha, no u trenutku provedbe ovog istraživanja uređaj nije bio u funkciji.

Porastom udjela LRS HCl u čvrstim disperzijama s poli(etilen-glikolom) ostvaruje se pomak apsorpcijskog maksimuma svojstvenog C-O-C rastezanju ($1098,32\text{ cm}^{-1}$) prema većim valnim brojevima i to na $1100,74\text{ cm}^{-1}$ (SOL 25 PEG), $1102,19\text{ cm}^{-1}$ (SOL 50 PEG) te $1108,45\text{ cm}^{-1}$ (SOL 75 PEG). Isto tako, ostvaren je pomak maksimuma na $1501,88\text{ cm}^{-1}$ (C=C rastezanje u aromatskom prstenu) ka većim valnim brojevima ($1506,65\text{ cm}^{-1}$). Navedeni pomaci (Slika 5.4.) u vrijednostima valnih brojeva potencijalno mogu ukazati na postojanje fizikalnih interakcija dviju tvari.



Slika 5.3. FT-IR spektri čistih komponenti korištenih u pripravi čvrstih disperzija



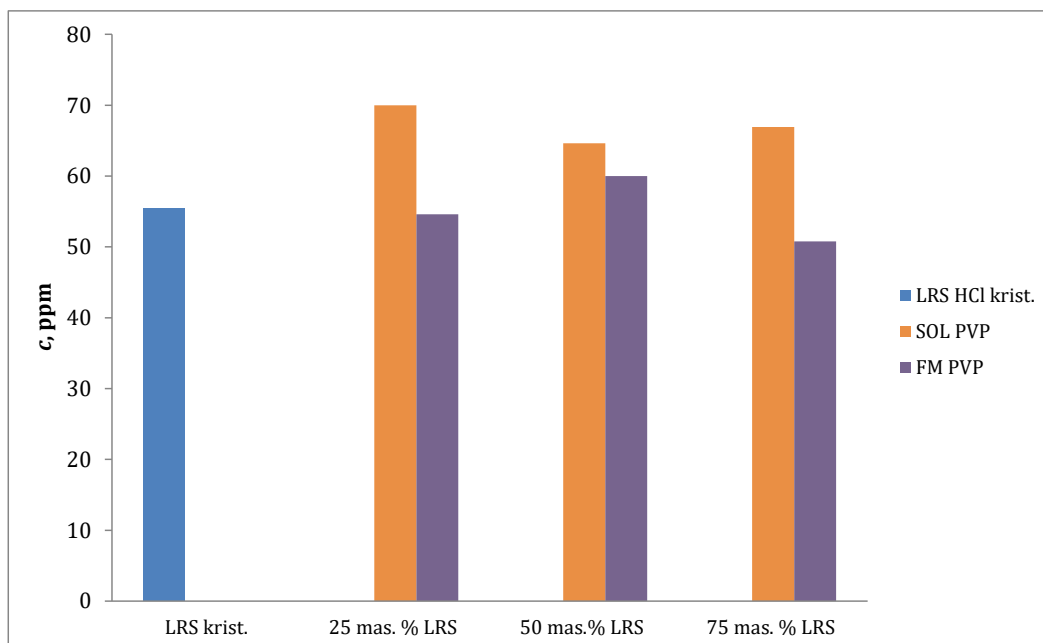
Slika 5.4. FT-IR spektri čvrstih disperzija pripremljenih metodom isparavanja otapala s različitim udjelima djelatne tvari i polimera

5.3. Određivanje prividne topljivosti lurasidon-hidroklorida u disperzijama

Nakon uspostave ravnoteže u uzorcima koji su 24 sata miješani na laboratorijskoj tresilici, primjenom UV-Vis spektrofotometrijske metode detektirane su ravnotežne koncentracije LRS HCl-a. Dobivene vrijednosti prikazane su u Tablici 5.2.

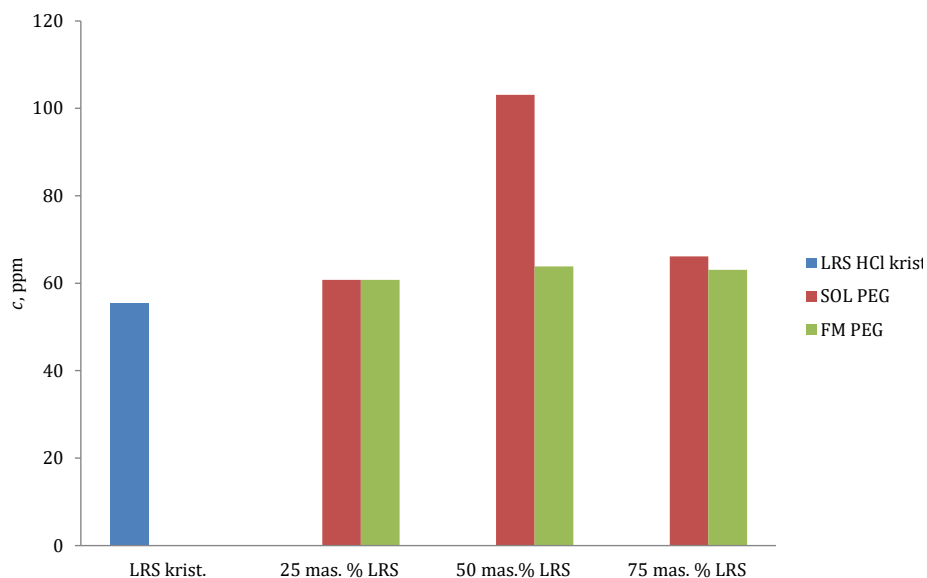
Tablica 5.2. Detektirane koncentracije LRS HCl u čvrstim disperzijama i fizikalnim mješavinama pripremljenima s PEG-om i PVP-om u različitim masenim omjerima

| | <i>c</i> (ppm) | | | |
|-----------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| | LRS HCl krist. | 25 mas.% LRS HCl | 50 mas.% LRS HCl | 75 mas.% LRS HCl |
| LRS HCl krist. | 55,38 | | | |
| SOL PEG | | 60,77 | 103,08 | 66,15 |
| SOL PVP | | 70,00 | 64,62 | 66,92 |
| FM PEG | | 60,77 | 63,85 | 63,08 |
| FM PVP | | 54,62 | 60,00 | 50,77 |



Slika 5.5. Grafički prikaz usporedbe koncentracija LRS HCl-a u čvrstim disperzijama (SOL) i fizikalnim mješavinama (FM) s PVP-om

Iz grafičkog prikaza (slika 5.5.) uočava se veća otopljena količina LRS HCl-a (veća je detektirana koncentracija) ukoliko je pripravljena čvrsta disperzija (SOL) s poli(vinil-pirolidonom) u odnosu na fizikalnu mješavinu (FM). Takav trend primjećuje se za svaki testirani udjel djelatne tvari. To znači da sama prisutnost polimera ne znači nužno i povećanje koncentracije LRS HCl-a, odnosno povećanje topljivosti djelatne tvari. Može se zaključiti da se pripremom čvrstih disperzija utječe na topljivost LRS HCl koja može biti posljedica ostvarenih interakcija djelatne tvari i polimera na molekularnoj razini.



Slika 5.6. Grafički prikaz usporedbe koncentracija LRS HCl-a u čvrstim disperzijama (SOL) i fizikalnim mješavinama (FM) uz prisutnost PEG-a

Slika 5.6. prikazuje da u slučaju primjene poli(etilen-glikola) ne dolazi do značajnog povećanja koncentracije LRS HCl-a ni u slučaju čvrste disperzije ni fizikalne mješavine. Jedino čvrsta disperzija (SOL 50 mas.%) s omjerom LRS HCl : PEG = 50:50 pokazuje veliki porast koncentracije. Pretpostavlja se da u ovom omjeru PEG dobro kvasi molekulu LRS HCl-a, odnosno omogućuje njeno bolje otapanje, a samim time i povećanje koncentracije.

6. ZAKLJUČAK

Isparavanjem otapala pripravljene su čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida u polimernim matricama poli(etilen-glikola) i poli(vinil-pirolidona) u različitim masenim odnosima. Pripravom čvrstih disperzija moguće je povećati topljivost djelatne tvari i doprinijeti boljoj bioraspodjelivosti lijeka.

Solubilizacijska ispitivanja ukazuju na mogućnost primjene polimera u povećanju topljivosti djelatne tvari. Porastom koncentracije djelatne tvari s porastom udjela oba polimera dokazuje se opravdanost primjene poli(etilen-glikola) i poli(vinil-pirolidona) u pripravi čvrstih disperzija. Linearan porast koncentracije djelatne tvari primjećuje se u slučaju poli(etilen-glikola) i može potencijalno ukazati na nastanak kompleksa. Procijenjena je i vrijednost konstante stabilnosti za oba polimera.

Primjetni pomaci u apsorpcijskim maksimumima FTIR spektara čvrstih disperzija s poli(etilen-glikolom) potencijalno ukazuju na uspostavu interakcija između djelatne i polimerne tvari. Također, pretpostavlja se da nije došlo do promjene faznog sastava čvrstih disperzija s poli(etilen-glikolom).

Privedne topljivosti djelatne tvari u disperzijama ukazuju na povećanu topljivost lurasidon-hidroklorida u čvrstoj disperziji s poli(vinil-pirolidonom) u odnosu na fizikalnu mješavinu. Zaključuje se kako dodatak polimerne tvari ne znači nužno povećanje topljivosti djelatne tvari u dozirnomo obliku. Značajno je kako se polimerna matrica ugrađuje u konačan dozirni oblik, kao čvrsta disperzija s mješljivosti ostvarenoj na molekularnoj razini ili kao fizikalna mješavina s raspodjeljenosti dosegnutoj na makro-razini.

7. LITERATURA

1. Mrežna stranica <https://klinfo.rtl.hr/izlog/video/sluzbeno-je-ovisnost-o-igricama-postaje-psihicki-poremecaj/>
(pristup 19. kolovoza 2019.)
2. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18, članak 3
Mrežna stranica <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>
(pristup 12. kolovoza 2019.)
3. Mrežna stranica <http://www.belupo.ba/Default.aspx?sid=6282>
(pristup 14. kolovoza 2019.)
4. Mrežna stranica <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=36490>
(pristup 14. kolovoza 2019.)
5. Mrežna stranica <https://www.pharmacy-tech-study.com/dosage-forms.html#inh>
(pristup 28. kolovoza 2019.)
6. A.R. Rajabi-Siahboomi, Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing, Springer, SAD (2017) 1-4
7. T. James Dennison, Doctor of Philosophy, Orally Disintegrating Tablets: Formulation Development, Novel Engineering Solutions and Fixed Dose Combinations, Aston University, (2016)
8. K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques, ISN Pharm. 195727 (2012) 1-10
9. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) December 2017 Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry, Biopharmaceutics, (2017.)
10. Mrežna stranica <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470797/>
(pristup 15. kolovoza 2019.)
11. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-70762018000400415
(pristup 12. rujna 2019.)
12. H. Liu, L.S. Taylor, K.J. Edgar, The role of polymers in oral bioavailability enhancement; a review, Polymer 77 (2015) 399-415
13. 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) 476-489
14. K. Imbrišić, Granuliranje pomoćne tvari farmaceutske industrije u fluidiziranom sloju taljenjem, diplomski rad (2016.)
15. Mrežna stranica <http://ijpbr.in/pdf/8-Review-Solid-Dispersion-Technique-for-Enhancement-of-Solubility-of-Poorly-Soluble-Drug.pdf>
(pristup 2. rujna 2019.)
16. Mrežna stranica <https://www.glatt.com/en/processes/pelletizing/extrusion-spheronization/>
(pristup 2. rujna 2019.)

17. J. Swarbrick, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Synthron Pharmaceuticals INC: Research Triangle Park, North Carolina, USA, by Taylor & Francis Group, LLC, 2005. 42
18. Mrežna stranica [file:///F:/Downloads%20veliki%20hard/pharmaceutics-11-00132%20\(2\).pdf](file:///F:/Downloads%20veliki%20hard/pharmaceutics-11-00132%20(2).pdf)
(pristup 18. kolovoza 2019.)
19. Mrežna stranica <http://www.ijrpc.com/files/39-2100.pdf>
(pristup 18. kolovoza 2019.)
20. Mrežna stranica <https://www.latuda.com/LatudaPrescribingInformation.pdf>
(pristup 20. kolovoza 2019.)
21. Mrežna stranica <https://www.scbt.com/scbt/product/lurasidone-hydrochloride-367514-88-3> (pristup 20. kolovoza 2019.)
22. Mrežna stranica <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/n-vinyl-2-pyrrolidone#section=2D-Structure>
(pristup 22. kolovoza 2019.)
23. Mrežna stranica <http://polymerdatabase.com/polymers/polyvinylpyrrolidone.html>
(pristup 22. kolovoza 2019.)
24. Mrežna stranica https://www.researchgate.net/publication/215520392_Phase_solubility_studies_of_the_inclusion_complexes_of_repaglinide_with_b-cyclodextrin_and_b-cyclodextrin_derivatives
(pristup 4. rujna 2019.)
25. I. Škorić, Molekulska spektroskopija, Nastavni tekst, Zavod za organsku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
26. Mrežna stranica <http://www.phy.pmf.unizg.hr/~atonejc/MATEKAR%203-4%20Spektroskopske%20metode.pdf>
(pristup 26. kolovoza 2019.)
27. T. Higuchi, K. A. Connors. Phase solubility techniques, Adv. Anal. Chem. Instrum. 4 (1965) 117–212
28. N.Y. Khaleel, A.A. Abdulrasool, M.M. Ghareeb, S.A. Hussain, Solubility and dissolution improvement of ketoprofen by solid dispersion in polymer and surfactant using solvent evaporation method, Int. J. Pharm. Pharm. Sci., 3 (2011) 431-435.

8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

- C - koncentracija djelatne tvari (ppm)
- K_S - prividna konstantna stabilnosti (-)
- m - masa (g)
- p_c - kritični tlak (Pa)
- T - temperatura ($^{\circ}\text{C}$)
- T_g - temperatura staklastog prijelaza/staklište ($^{\circ}\text{C}$)
- T_m - temperatura faznog prijelaza taljenja/talište ($^{\circ}\text{C}$)
- V - volumen (ml)

Grčki simboli:

- λ - valna duljina zračenja (nm)

Akronimi korišteni u radu:

- API - *Active Pharmaceutical Ingredient*, djelatna tvar
- BCS - *Biopharmaceutics Classification System*, Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari
- FDA - *Food and Drug Administration*, Uprava za hranu i lijekove
- FM - fizikalna mješavina
- FTIR - *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija
- LRS HCl- lurasidon-hidroklorid
- NCEs - *New Chemical Entities*, Novi kemijski entiteti
- ODT - *Orally disintegrating tablet*, raspadljiva tableta za usta
- PEG - poli(etilen-glikol)
- Ph. Eur.- *European Pharmacopoeia*, Europska farmakopeja
- PVP - poli(vinil-pirolidon)
- SOL - *Solvent evaporation*, uzorci dobiveni isparavanjem otapala