

Ispitivanje sadržaja specifične djelatne tvari u tabletama

Bićanić, Marija

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

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:149:297110>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

Marija Bićanić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

Marija Bićanić

**ISPITIVANJE SADRŽAJA
SPECIFIČNE DJELATNE TVARI U TABLETAMA**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek
prof. dr. sc. Dragana Mutavdžić Pavlović
doc. dr. sc. Matija Cvetnić

Zagreb, rujan 2023.

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

SAŽETAK

ISPITIVANJE SADRŽAJA SPECIFIČNE DJELATNE TVARI U TABLETAMA

U ovom istraživanju, ispituje se sadržaj specifične djelatne tvari u tabletama. Potrebno je pronaći medij te valnu duljinu snimanja pri kojima će se uspješno spektrofotometrijski odrediti sadržaj specifične djelatne tvari. Analizom rezultata detektirani su uvjeti potrebni za uspješnu karakterizaciju.

Određivan je sadržaj dasatiniba u komercijalno dostupnim tabletama točno poznatog sadržaja. Testirane su tri unaprijed validirane UV/Vis spektroskopske metode. Kao diluenti korišteni su: metanol, 0,1 M HCl i acetonitril.

Rezultati pokazuju da je sadržaj djelatne tvari u metanolu i 0,1 M HCl ujednačen te da odgovara propisanom sadržaju. U slučaju primjene acetonitrila sadržaj djelatne tvari je prenizak, a apsorpcijski spektar pokazuje interferencije s prisutnim pomoćnim tvarima. Metanol i HCl su pokazuju se kao diluenti pogodni za UV/Vis spektrofotometrijsko određivanje sadržaja dasatiniba u tabletama.

Ključne riječi:

dasatinib, sadržaj djelatne tvari u tableti, UV/Vis spektrofotometrija, diluent

ABSTRACT

STUDY OF SPECIFIC DRUG CONTENT IN TABLETS

In this research, the content of a particular drug in tablets is studied. There is a need to find an optimum medium and wavelength to which the content of this specific drug will be successfully determined spectrophotometrically. The conditions required for this successful characterization were detected by analysing the results.

Dasatinib content was detected in commercially available tablets with well-defined drug content. Three pre-validated UV/Vis spectrophotometric methods were tested. Methanol, 0,1 M HCl and acetonitrile were used as diluents.

The results showed that the content of the drug in methanol and 0,1 M HCl is uniform and corresponds to the prescribed content. For the case of using acetonitrile, the drug content is too low while absorption spectrum indicates interference with excipients present. Methanol and HCl have been found as diluents suitable for UV/Vis spectrophotometric measurement of dasatinib content in tablets.

Keywords:

dasatinib, drug content in tablet, UV/Vis spectrophotometry, diluent

*Hvala izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na mentorstvu i
asistentici Katarini Sokač, mag. ing. cheming. koji su svojim strpljenjem i korisnim savjetima
pomogli u izradi ovog završnog rada.*

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO.....	2
2.1. Lijek.....	2
2.1.1. Podjela lijekova – dozirni oblici lijeka.....	2
2.1.2. Pomoćne tvari.....	5
2.2. Molekulska spektroskopija.....	6
2.2.1. Elektromagnetsko zračenje	6
2.2.2. Osnovna svojstva valova.....	7
2.2.3. Spektrofotometrija.....	8
2.2.4. Apsorpcija elektromagnetskog zračenja.....	8
2.2.5. UV/Vis spektrofotometrija.....	9
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	11
3.1. Materijali.....	11
3.2. Priprema otopina za rad.....	13
3.2.1. Metanol kao diluent.....	15
3.2.2. 0,1 M HCl kao diluent.....	16
3.2.3. Acetonitril kao diluent.....	17
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	18
5. ZAKLJUČAK.....	27
6. LITERATURA.....	28
7. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA.....	30

1. UVOD

Farmaceutska industrija susreće se s mnogim izazovima. Jedan od izazova je pravilno zbrinjavanje otapala što uključuje njegovo uklanjanje, regeneraciju te naknadnu obradu otapala. Regeneracijom se otapalo vraća u pogon gdje se ponovno koristi u procesima. Na taj se način ostvaruje ušteda jer je smanjena potreba za čistim otapalom, smanjuju se troškovi odlaganja i regulatorni troškovi. Također, mnoga su otapala opasna, zapaljiva i toksična i zbog toga se ne smiju ispuštati u okoliš, već ih je potrebno pravilno zbrinuti. Otapala koja su istrošena ili koja se više ne žele koristiti transportiraju se u postrojenja za odlaganje otpada.^[1] Drugi izazov u farmaceutskoj industriji je povećanje topljivosti djelatne tvari. Slaba topljivost rezultira slabom i sporom apsorpcijom djelatne tvari, uzrokuje nepovoljan ukupan učinak lijeka na liječenje bolesti te nisku biorasploživost. Povećanjem topljivosti povećava se i apsorpcija djelatne tvari lijeka što omogućuje djelovanje lijeka u pravom trenutku kao i poboljšanje biorasploživosti.

U ovom istraživanju, nastoji se koristiti UV/Vis spektrofotometrija u određivanju sadržaja specifične djelatne tvari dasatiniba u tabletama. Budući da se radi o novom sustavu, formulaciji nove djelatne komponente i pomoćnih tvari ovo istraživanje uključivat će nužno razvoj metode za ovaj specifičan slučaj karakterizacije.

Razvoj ove metode podrazumijeva pomno i temeljito pronalaženje onih svojstava (medij, valna duljina snimanja i sl.) koji će u konačnici omogućiti uspješno spektrofotometrijsko određivanje sadržaja ove specifične djelatne tvari.

Metode će se testirati na komercijalno dostupnim tabletama točno definiranog sadržaja. Analizom rezultata donosi se zaključak o najpogodnijem diluentu te o uvjetima nužnima za uspješno UV/Vis spektrofotometrijsko određivanje sadržaja ove specifične djelatne tvari.

2. OPĆI DIO

2.1. Lijek

Lijek je svaka tvar ili mješavina tvari namijenjena liječenju ili sprječavanju bolesti kod ljudi. Može se primijeniti u svrhu obnavljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem te u svrhu postavljanja medicinske dijagnoze.

Lijek može biti:

- ljudskoga podrijetla, npr. ljudska krv i proizvodi od ljudske krvi,
- životinjskog podrijetla, npr. mikroorganizmi, toksini, životinje, dijelovi organa,
- biljnog podrijetla, npr. mikroorganizmi, biljke, dijelovi biljaka, izlučine biljaka,
- kemijski element, prirodna kemijska tvar i kemijski proizvod dobiven kemijskom reakcijom.

Sastoji se od djelatne tvari i od pomoćne tvari. Djelatna tvar (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient; API*) spada u aktivne farmaceutske sastojke i stvara željeni farmakološki, imunološki ili metabolički učinak u svrhu obnavljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija te postavljanja medicinske dijagnoze. Pomoćna tvar (engl. *Excipient*) je sastojak lijeka koji nije djelatna tvar.^[2] Osim fizičkih i kemijskih svojstava, važno je da su korišteni pomoćni sastojci farmaceutski prihvatljivi i da su u skladu s Europskom farmakopejom. Neke od glavnih uloga pomoćnih tvari su^[3]:

- pomoć u obradi sustava za isporuku lijeka tijekom njegove proizvodnje
- štiti i poboljšava stabilnost, bioraspoloživost ili prihvatljivost za pacijenta
- pomaže u učinkovitosti i/ili isporuci lijeka
- pomaže u održavanju cjelovitosti lijeka tijekom skladištenja.

2.1.1. Podjela lijekova - dozirni oblici lijeka

Obzirom na način dostave lijeka u organizam čovjeka razlikuju se:

- parenteralni dozirni oblici (engl. *parenteral dosage forms*)
- dozirni oblici za inhalaciju (engl. *Inhalation dosage forms*)
- oftalmološki dozirni oblici (engl. *Ophthalmic dosage forms*)
- nazalni dozirni oblici (engl. *Nasal dosage forms*)

- transdermalni dozirni oblici (engl. *Transdermal dosage forms*)
- oralni dozirni oblici (engl. *Oral dosage forms*)

Parenteralni dozirni oblici su sterilni pripravci namijenjeni za primjenu injekcijom, infuzijom ili implantacijom u tijelo čovjeka ili životinje. Pojam parenteralno izveden je iz dvije grčke riječi “para“ i “enteron“ što znači 'izbjeći crijeva'. Lijekovi se mogu ubrizgati u bilo koji organ ili područje tijela, uključujući zglobove, kralježnicu i srce. Međutim, većina injekcija daje se u venu, mišić i kožu. Prednosti parenteralne primjene lijekova su brz početak djelovanja jer lijek izravno ulazi u cirkulaciju, a pogodni su kod nekooperativnih pacijenata ili onesviještenih pacijenata. U nedostatke spadaju bol pri ubrizgavanju, potrebna je stroga kontrola sterilnosti te postoji mogućnost nastanka infekcije.^[4]

Inhalacijska terapija je vrsta terapije pri kojoj lijek ulazi u organizam zajedno sa zrakom koji se udiše. Inhalatori se koriste u liječenju infektivnih i ne – infektivnih bolesti respiratornog sustava kao što su astama, laringitis, pneumonija. Ovu vrstu terapije karakterizira brz učinak, mala doza lijeka i lokalno djelovanje. Lijek ciljano djeluje na respiratornu sluznicu i gotovo da nema neželjenih nuspojava.^[5]

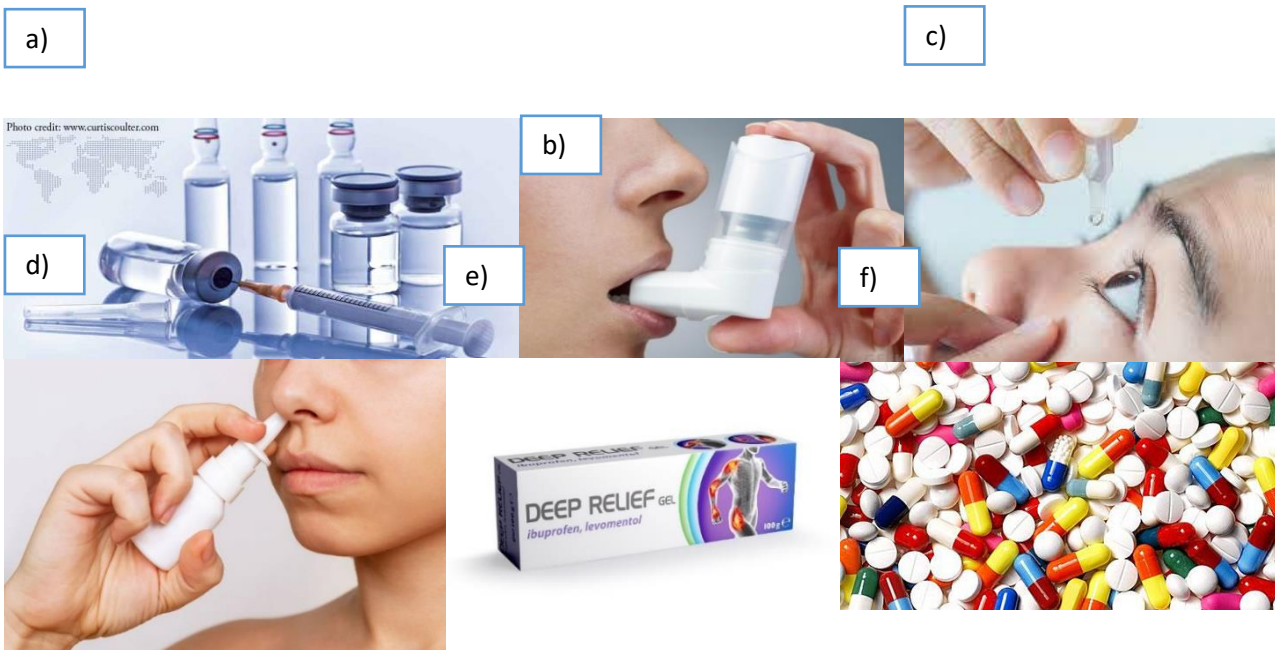
Oftalmološki pripravci su lijekovi koji se apliciraju u oko ili okolna tkiva. Budući da oko ima jedinstvenu strukturu i složenu anatomiju, prirodne zaštitne barijere oka predstavljaju izazov u razvoju oftalmološke formulacije. Svaki lijek koji se isporučuje mora moći zaobići višestruke slojeve površine oka. Takva anatomska i kemijska složenost rezultira problemom niske bioraspoloživosti brojnih lijekova. Većina lijekova formulirana je obliku jednostavnih kapi za oči i masti za oftalmološku upotrebu. Koriste se za smanjenje crvenila ili suhoće oka te kod težih stanja kao što je glaukom, bakterijska ili virusnih infekcija.^[6]

Nazalna primjena lijeka alternativa je oralnoj i intravenskoj primjeni lijekova. Većinom su tu spadaju sprejevi i kapi za nos. Tekućina ili čestice koje dopijuju na nosnu sluznicu mogu djelovati lokalno ili se apsorbirati u krvotok. Prednosti su jednostavnost primjene i brzi početak djelovanja. Za ovakav dozirni oblik lijeka izazov je dobivanje dovoljno velike doze zbog malog područja apsorpcije. Također, postoje ograničenja vezana uz mogućnost brzog uklanjanja iz nosne šupljine i niska bioraspoloživost. Primjenjuju se za liječenje rinitisa te alergijskih reakcija.^[7]

Transdermalni sustavi za isporuku lijekova koriste kožu kao mjesto primjene lijeka. Mogu biti gelovi, kreme, masti. Lijek se apsorbira u sustavnu cirkulaciju putem krvnih žila u koži i zatim cirkulira po tijelu. Prednosti transdermalnog sustava za isporuku lijeka su u tome što su relativno neinvazivne, omogućena je jednostavna primjena te se u bilo kojem trenutku

može prekinuti aplikacija lijeka. S obzirom da ljudska koža djeluje kao zaštitna barijera prema vanjskom okruženju, postoje poteškoće u distribuciji potpune količine lijeka.^[8]

Oralni put primjene lijeka je zlatni standard za isporuku lijeka. Razlog tome je što su pacijenti skloni krutom obliku doziranja. Nudi praktičnost i moguća je kontrola točnosti doziranja. Najčešće dolaze u obliku tableta i kapsula.^[15] Također, ove dozirne oblike karakterizira lakoća rukovanja, fizikalna i kemijska stabilnost. Aktivni farmaceutski sastojak i pomoćne tvari koje se nalaze u čvrstom dozirnom obliku mogu postojati u raznim kristalnim modifikacijama ili mogu biti amorfni. Razlike u obliku kristala utječu na fizikalna, kemijska i mehanička svojstva krutih tvari. Stoga je bitno da svojstva pomoćnih tvari i API-ja u krutom stanju budu takva da se ne naruši performansa proizvoda.^[16]



Slika 1. Dozirni oblici lijeka

- a) parenteralni, b) za inhalaciju, c) oftalmološki, d) nazalni, e) transdermalni, f) oralni

2.1.2. Pomoćne tvari

Uloga pomoćnih tvari jest oblikovanje lijekova. Također, utječu na stabilnost, djelovanje i osobine pripravaka. Pomoćne tvari moraju biti standardizirane, odnosno moraju biti obuhvaćene farmakopejskim monografijama ili nekim drugim normativima. Teškoće u standardizaciji nastaju jer većina pomoćnih tvari ne stvaraju jedinstvene sustave već zbog svog prirodnog podrijetla ili različitih postupaka izrade imaju promjenjiva svojstva. Zahtjevi koje supstancije koje se koriste kao pomoćne tvari moraju zadovoljiti su mnoge. Neke od njih su:

- fiziološki podnošljive, odnosno na mjestu aplikacije ne smiju izazivati nadražajne alergijske promjene
- nazočnost mikroorganizama kod pomoćnih tvari prirodnog podrijetla mora biti ograničena, posebno u injekcijama i infuzijama
- kompatibilne s ljekovitim supstancijama i drugim pomoćnim tvarima
- stabilne, kako bi se mogle prikladno skladištiti i kako ne bi utjecale na promjene osobina ljekovitog oblika.

Vrlo je bitno ispitati kako pomoćne tvari utječu na procese oslobađanja djelatne tvari iz lijeka, kao i na njihovu apsorpciju u organizmu. Ne bi trebale ometati određivanje sadržaja djelatne tvari u pripravku.

Postoje osnovne i sporedne pomoćne tvari. Osnovne pomoćne tvari omogućuju oblikovanje ljekovitih pripravaka. To su:

- otapala pomoću kojih se izrađuju ljekoviti oblici droga i otopine
- tenzidi od kojih jedna vrsta omogućuje lakšu topljivost teško topljivih ljekovitih supstancija (solubilizatori), a druga pridonosi stabilnosti emulzijskih sustava (emulgatori)
- sredstva za povišenje viskoznosti kod tekućih suspenzija
- gelovi koji se koriste kao podloge za izradu masti
- sredstva za nadopunjavanje, vezivanje i raspadanje koja se koriste u izradi lijekova

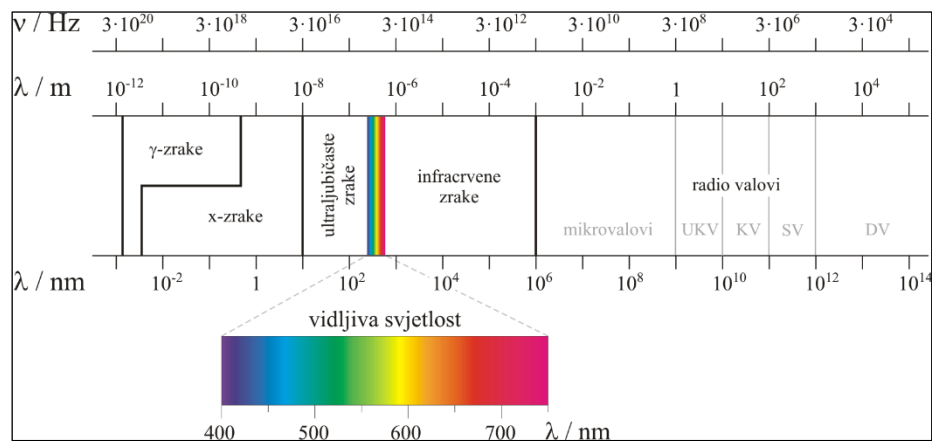
Sporedne pomoćne tvari su supstancije koje pomažu u mikrobiološkoj i kemijskoj stabilnosti (konzervansi i antioksidansi) te omogućuju bolji okus, miris i izgled ljekovitih pripravaka (korigensi).^[9]

2.2. Molekulska spektroskopija

2.2.1. Elektromagnetsko zračenje

Energija putuje svemirom na mnoge načine. Jedan od njih je putem elektromagnetskog zračenja. Ovdje se podrazumijeva put topline nastale od zapaljene vatre, sunčevu svjetlost, X – zrake koje se koriste u liječenju. Svim oblicima energije zajedničko je pokazivanje valnih svojstava. Oni stupaju u kontakt s atomima i molekulama te se iz tih podataka mogu dobiti informacije o strukturi molekule.^[10]

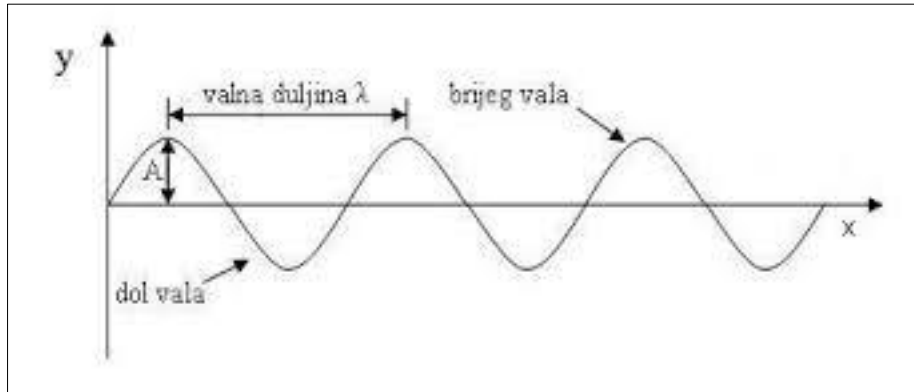
Elektromagnetsko zračenje (EMZ) ima dvojni prirodu; valnu i čestičnu. Svojstva EMZ kao što su refleksija i interferencija, potječu od njegove valne prirode. Pretpostavkom da se EMZ sastoji od čestica objašnjava se apsorpcija i emisija svjetlosti od strane materije. Fotoni su zapravo struja čestica bez mase koji putuju u obliku vala brzinom svjetlosti. Svaki foton posjeduje određenu količinu energije. Vrsta zračenja određuje se ovisno o tome kolika se količina energije nalazi u fotonima. EMZ uključuje zračenje u rasponu od radio valova, koji imaju fotone najniže energije, do gama zraka koje imaju fotone najviše energije. Elektromagnetski spektar prikazan na slici 2 prikazuje zračenje od najniže energije do najviše uključujući i raspon valnih duljina svake vrste zračenja:



Slika 2. Elektromagnetski spektar

2.2.2. Osnovna svojstva valova

Val se sastoji dola i brijega. Udaljenost od ravnotežnog položaja do najviše točke brijega ili najniže točke dola naziva se amplituda vala, A . Vodoravna udaljenost između dva uzastopna dola ili brijega definira se kao valna duljina vala, λ . Osnovne karakteristike vala prikazane su na slici 3:



Slika 3. Osnovne karakteristike vala

Neki valovi, poput elektromagnetskih, osciliraju u prostoru. Frekvencija vala odnosi se na broj ponavljanja vala u određenoj vremenskoj jedinici. Odnos između frekvencije vala i valne duljine je obrnuto proporcionalan:

$$c = v\lambda$$

Vrijednost c je konstanta i iznosi $2.999 \times 10^8 \text{ m s}^{-1}$ u vakuumu, dok su frekvencija i valna duljina obrnuto proporcionalne jedna drugoj. SI jedinica za frekvenciju je Herz (Hz), a za valnu duljinu metar (m).

Energija fotona, izražena u J, ovisi o valnoj duljini i frekvenciji, a definira se kao:

$$E = h\nu = h \frac{c}{\lambda}$$

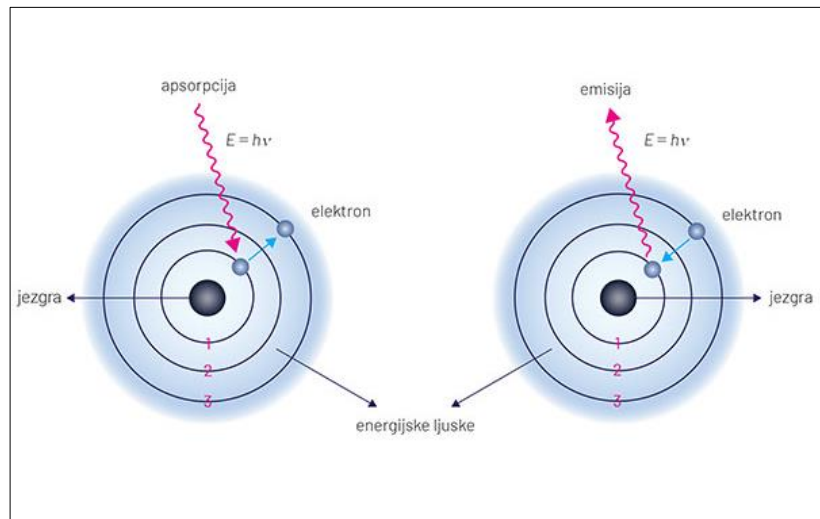
gdje je h Planckova konstanta, $h = 6,63 \times 10^{-34} \text{ J s}$.

2.2.3. Spektrofotometrija

Spektrofotometrija je grana znanosti koja proučava međudjelovanje elektromagnetskog zračenja s materijom. U početku su se proučavale interakcije između materije i elektromagnetskog zračenja. Zahvaljujući novim saznanjima ova je grana znanosti proširena pa se sada proučavaju interakcije materije i drugih oblika energije poput snopova čestica, odnosno iona i elektrona. Ova metoda omogućuje proučavanje svojstava materijala kao što su atomska i molekularna struktura, optička svojstva, te služi za kvantificiranje širokog raspona kemijskih vrsta koje prevladavaju u danom uzorku.

2.2.4. Apsorpcija elektromagnetskog zračenja

Apsorpcija je proces u kojem se energija prenosi od fotona EMZ do atoma ili molekule analita. Proces koji se odvija tijekom apsorpcije prikazan je na slici 4.



Slika 4. Apsorpcija elektromagnetskog zračenja

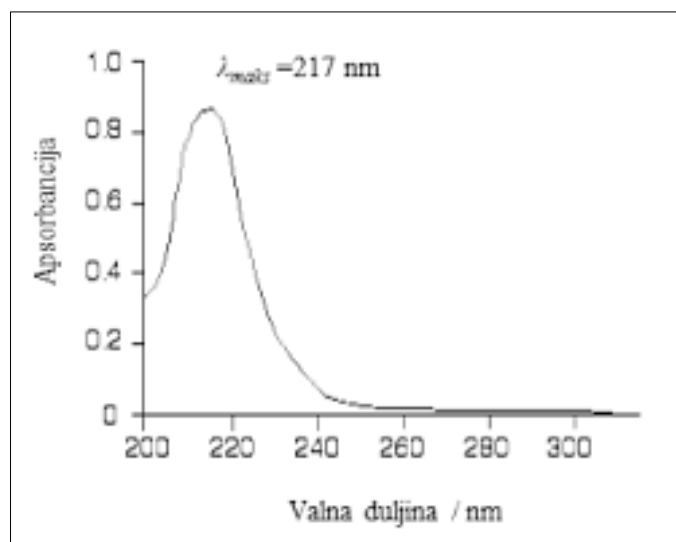
Molekule i atomi u stanju su niske energije. Apsorpcijom svjetlosti dobivaju energiju prelaze iz stanja više u stanje niže energije. Sam proces može se opisati na sljedeći način: molekule i atomi sadrže elektrone. Može se reći da elektroni vibriraju na određenim frekvencijama. Kada svjetlosni val s istom frekvencijom udari u atom, elektroni tog atoma apsorbiraju energiju svjetlosnog vala i bivaju postavljeni u vibracijsko gibanje. Tijekom njihove vibracije elektroni reagiraju sa susjednim atomima kako bi energiju vibracije pretvorili u toplinsku energiju. Dakle, kada je atom izložen fotonu elektromagnetskog zračenja on ga apsorbira i prelazi u takozvano “pobuđeno“ stanje. Kako ovo nije prirodno stanje atoma ili molekule, elektron na kraju pada natrag na nižu energiju (osnovno stanje). Kako bi to učinio

atom mora izgubiti energiju pa otpušta foton iste energije koja je ista onoj pri kojoj je foton apsorbiran. Taj proces se naziva emisija.^[11]

2.2.5. UV/Vis spektrofotometrija

Područje UV/Vis spektrofotometra kreće se od 200 do 380 nm za ultraljubičasti (UV) i 380 do 780 nm za vidljivi (Vis) dio spektra.

Hoće li molekula apsorbirati UV odnosno vidljivo svjetlo ovisi o tome koliku energiju ima foton te kakva je elektronska konfiguracija molekule. Molarni apsorpcijski koeficijent, ϵ , govori o intenzitetu apsorpcije fotona. Graf koji prikazuje ovisnost ϵ o valnoj duljini naziva se apsorpcijski spektar (slika 5). Karakteriziraju ga dva parametra: λ_{max} koja predstavlja valnu duljinu na kojoj je intenzitet apsorpcije najjači, te vrijednost ϵ na toj valnoj duljini.



Slika 5. Apsorpcijski spektar

Prolaskom svjetla kroz otopinu ispitivane molekule dio zračenja se apsorбира, a spektrofotometar mjeri neapsorbirano ili propušteno zračenje. Količina apsorbiranog zračenja izražava se transmitancijom. Transmitancija je omjer intenziteta propuštenog svjetla I_T i intenziteta upadnog svjetla I_0 . Što je veći broj molekula koje apsorbiraju zračenje veća je i apsorpcija, odnosno, apsorpcija je veća što molekula učinkovitije apsorбира svjetlo na određenoj valnoj duljini. Iz ovoga proizlazi Lambert – Beerov zakon.^[13]

Snaga zračenja, odnosno energija u obliku elektromagnetskog zračenja, prenesena preko jedinice površine po jedinici vremena, opada kako prolazi kroz uzorak. Količina smanjenog

zračenja proporcionalna je koncentraciji analita. Drugim riječima, količina apsorbiranog zračenja raste s koncentracijom analita i udaljenosti koju zraka mora proći kroz analit. U kvantitativnoj analizi, zračenje kada se apsorbira u uzorku, njegova snaga se smanjuje, snop zraka koji dolazi do detektora atoma je manji. Mjerenjem snage tog smanjenog zračenja moguće je doći do koncentracije uzorka. Kvalitativnom analizom, analit se stavlja u ćeliju i skenira se valna duljina upadnog zračenja. Kao rezultat dobiva se apsorbancija kao funkcija valne duljine. Na mjestu gdje se nalazi maksimum apsorbancije očitava se valna duljina i to služi za identifikaciju komponenti analita.^[12]

Apsorpcija raste s porastom broja molekula koje apsorbiraju svjetlost određene energije. Lambert-Beerov zakon daje linearni odnos između koncentracije i apsorbancije otopine, molarnog koeficijenta apsorpcije i duljine puta zrake. Na taj se način mjerenjem apsorbancije otopine može doći do njezine koncentracije. Iz ovoga slijedi:^[14]

$$A = -\log T = \log \frac{I_0}{I} = \varepsilon \cdot c \cdot l$$

gdje je A – apsorbancija (količina apsorbiranog zračenja), bezdimenzijska veličina,

T – transmisija (udio propuštenog zračenja), %,

I_0 – intenzitet zračenja prije apsorpcije, W m^{-2} ,

I – intenzitet zračenja nakon apsorpcije, W m^{-2} ,

ε – molarni koeficijent apsorbancije, $\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$,

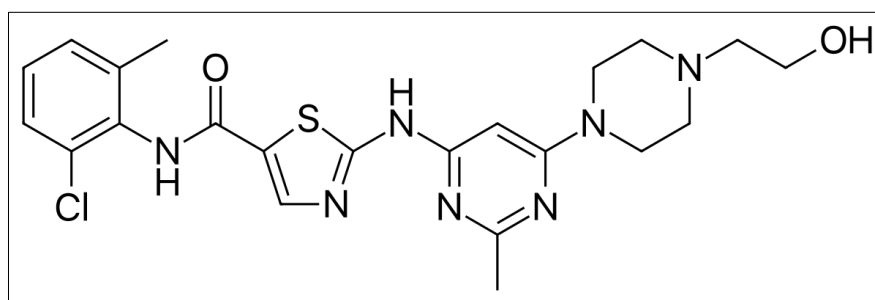
c – koncentracija molekula koje apsorbiraju, mol dm^{-3} ,

l – duljina puta zrake, cm.

3. METODIKA

3.1. Materijali

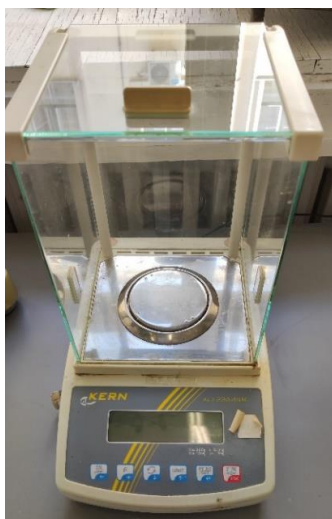
U ovom se istraživanju za određivanje sadržaja dasatiniba u tabletama koristi UV/Vis spektrofotometrijska metoda. Djelatna tvar dasatinib primjenjuje se za liječenje raka, odnosno leukemije. Slabo je topljiv u vodi, a bolje se otapa u acetonitrilu, metanolu, DMP, DMSO, te u raznim vodenim puferima. Izlučuje se putem jetre. Ima strukturu praha bijele do blijedo bijele boje s talištem od 280° - 286° C. Struktura dasatiniba prikazana je na slici 6.^[17] Pomoćne tvari u jezgri tablete su: laktoza hidrat (91,9 mg), celuloza (mikrokristalična (E460(i)), hidroksipropilceluloza (E463), karmelozanatrij (umrežena) i magnezijev stearat. Film – ovojnica sadrži pomoćne tvari hipromelozu, titanijev dioksid (E171) i triacetin (E1518).^[21]



Slika 6. Struktura dasatiniba

Korišteni diluenti su: metanol, 0,1 M HCl i acetonitril. Topljivost dasatiniba u 0,1 M HCl iznosi 3.8 – 4.8 mg/mL za pH 1.2 – 2 ^[20], a u metanolu 0,001578 mg mL⁻¹^[22]. Dasatinib je općenito topiv u organskim otapalima.^[19]

Korišteni uređaji su: analitička vaga KERN ALJ 220-4NM (KERN, Balingen, SR Njemačka) (slika 7); UV/Vis-spektrofotometar Shimadzu UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan) (slika 8); ultrazvučna kupelj maksimalne snage 220 W (slika 9).



Slika 7. Fotografija analitičke vage KERN ALJ 220-4NM (KERN, Balinge, SR Njemačka).



Slika 8. Fotografija spektrofotometra UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan)



Slika 9. Fotografija ultrazvučne kupelji

Metode za tri navedena diluenta već su validirane. Testirane su na komercijalno dostupnim tabletama poznatog sadržaja i promatrano je kako se djelatna tvar ponaša u tim sustavima, odnosno koliki će se sadržaj djelatne tvari dobiti. Za usporedbu su uzeta tri istraživanja dostupna na internetu. U prvome je razvijena nova, jednostavna i osjetljiva UV/Vis spektrofotometrijska metoda za određivanje dasatiniba u tabletama u kojoj se metanol koristio kao diluent^[17]. Postupak mjerenja i pripreme otopina bio je isti, ali s drugačijim koncentracijama. Za 0,1 M HCl napravljena je UV spektrofotometrijska metoda za određivanje dasatiniba u farmaceutskim formulacijama te je utvrđeno da je ova metoda ekonomična i jednostavna.^[18] Zadnje je istraživanje koje se odnosi na diluente metanol i acetonitril.^[19] Proučavano je ponašanje dasatiniba pri razgradnji njegovim izlaganjem različitim uvjetima stresa prema smjernicama ICH-a. Dasatinib je podvrgnut razgradnji lužinom, kiselinom, oksidacijom, toplinom i UV svjetlom. Najbolji rezultati dobiveni su koristeći lužinu i UV svjetlo. Nije bilo interferencije aditiva i pomoćnih tvari.

3.2. Priprema otopina za rad

Prvo je određivana ujednačenost masa tableta. Korišteno je 10 tableta koje su vagane na analitičkoj vagi. U svakoj tableti nalazi se 70 mg djelatne tvari i 210 mg pomoćnih tvari. Tablete su se nakon vaganja usitnjavale u tarioniku s tučkom. Svaka je nakon usitnjavanja u prah stavljena u volumetrijsku tikvicu od 50 mL i nadopunjena do oznake diluentom. Potom su volumetrijske tikvice stavljene u ultrazvučnu kupelj na sat vremena kako bi se dasatinib u potpunosti otopio. Zatim je uslijedila filtracija pomoću PTFE membranskih filtera promjera pora 0,45 μm . Prije mjerenja apsorbancije provedeno je razrjeđenje jer 70 mg djelatne tvari u volumenu od 50 mL daje koncentraciju djelatne tvari od 1400 ppm. Stoga je koncentracija 1400 ppm prevelika te se odabire proizvoljna koncentracija od 35 ppm. U volumetrijsku tikvicu od 10 mL pipetirano je 250 μL otopine. Pipeta koja je korištena prikazana je na slici 10. Zatim je stavljen diluent do oznake.



Slika 10. Fotografija korištene pipete

Slijepa proba istim je postupkom razrijeđena. Sastoji se od diluenta i pomoćnih tvari. Dobivena je konačna koncentracija pomoćnih tvari koja iznosi 105 ppm, a volumen koji se treba dodati u volumetrijsku tikvicu je 250 μ L. Stavljena je u UV/Vis spektrofotometar kako bi se uređaj anulirao.

3.2.1. Metanol kao diluent

Priprema standardne otopine: izvagano je 5,4 mg dasatiniba, stavljeno u volumetrijsku tikvicu od 50 mL i nadopunjeno metanolom do oznake. Dobivena je koncentracija 108 ppm. Kasnije se ta koncentracija razrjeđuje u volumetrijskoj tikvici od 10 mL kako bi se dobio raspon koncentracija unutar kojeg će se nalaziti uzorci, odnosno kako bi se dobila kalibracijska krivulja.

Određivanje valne duljine za snimanje otopina tableta: koristi se standardna otopina dasatiniba koncentracije 5 ppm i slijepa proba. Dobiven je apsorpcijski spektar djelatne tvari u metanolu i očitana maksimalna valna duljina. Zatim se na UV/Vis spektrofotometru pri toj valnoj duljini snimaju otopine sa nepoznatim uzorcima kako bi se dobila njihova apsorbancija.

Priprema kalibracijske krivulje: Kalibracijska krivulja napravljena je u rasponu od 2 – 45 ppm za dasatinib. Za standardne otopine dasatiniba koncentracija 2, 5, 10, 15, 20, 30 i 45 ppm izračunat je pripadajući volumen standardne otopine koncentracije 108 ppm te su prenesene u odmjerne tikvice od 10 mL i nadopunjene do oznake metanolom. Kalibracijska krivulja na x – osi sadrži koncentraciju dasatiniba, a na y – osi odgovarajuću apsorbanciju. Koncentracije i izračunati volumeni prikazani su u tablici 1.

Iz kalibracijske se krivulje uzima jednadžba pravca i uvrštava dobivena apsorbancija. Uvrštavanjem se dobije koncentracija dasatiniba u komercijalno dostupnim tabletama. Također je snimljen apsorpcijski spektar pomoćnih tvari u metanolu kako bi se uklonila mogućnost postojanja interferencija.

Tablica 1. Odabrane koncentracije standardne otopine i pripadajući volumeni.

c_2/ppm	2	5	10	15	20	30	45
$V_1/\mu\text{L}$	185	463	926	1389	1852	2778	4167

3.2.2. 0,1 M HCl kao diluent

Na raspolaganju je bila 1 M HCl koja je razrijeđena na koncentraciju 0,1 M. Ukupan volumen otopine na kraju treba biti 1,5 L. Zato je uzeto 50 mL klorovodične kiseline koncentracije 1 M i stavljeno u volumetrijsku tikvicu od 500 mL te nadopunjeno do oznake demineraliziranom vodom. Zatim je uzeto još 100 mL 1 M HCl, stavljeno u volumetrijsku tikvicu od 1000 mL i nadopunjeno demineraliziranom vodom do oznake.

Priprema standardne otopine: Odvaganih 5 mg dasatiniba stavljeno je u volumetrijsku tikvicu od 50 mL i nadopunjeno do oznake s 0,1 M HCl. Dobivena je koncentracija 100 ppm koja je prevelika i zato se razrjeđuje u volumetrijskoj tikvici od 10 mL i ponovno nadopunjuje do oznake s 0,1 M HCl. Na taj se način dobiva raspon koncentracija unutar kojeg će se nalaziti uzorci i dobiti kalibracijska krivulja.

Određivanje valne duljine za snimanje otopina tableta: Za snimanje apsorpcijskog spektra djelatne tvari u 0,1 M HCl koristi se otopina čija je koncentracija 5 ppm. Iz dobivenog apsorpcijskog spektra očitava se maksimalna valna duljina. Zatim se na UV/Vis spektrofotometru pri toj valnoj duljini snimaju otopine s nepoznatim uzorcima kako bi se dobila njihova apsorbancija.

Priprema kalibracijske krivulje: Kalibracijska krivulja napravljena je u rasponu koncentracija od 2 do 45 ppm za dasatinib. Izračunat je pripadajući volumen standardne otopine dasatiniba koncentracije 100 ppm koji se zatim dodaje u volumetrijske tikvice od 10 mL i nadopunjuje s 0,1 M HCl do oznake. U tablici 2 prikazane su odabrane koncentracije i pripadajući volumeni standardne otopine.

Iz kalibracijske krivulje uzima se jednadžba pravca i uvrštava dobivena apsorbancija. Uvrštavanjem se dobije koncentracija dasatiniba u komercijalno dostupnim tabletama. Također je snimljen apsorpcijski spektar pomoćnih tvari u 0,1 M HCl kako bi se uklonila mogućnost postojanja interferencija.

Tablica 2. Koncentracije standardne otopine i izračunati volumeni

c_2/ppm	2	5	10	15	20	30	45
$V_1/\mu\text{L}$	200	500	1000	1500	2000	3000	4500

3.2.3. Acetonitril kao diluent

Priprema standardne otopine: standardna otopina koncentracije 114 ppm u volumenu od 50 mL napravljena je preciznim vaganjem 5,7 mg djelatne tvari. Volumetrijska tikvica nadopunjena je do oznake s acetonitriplom. Dobivena se koncentracija razrjeđuje u volumetrijskoj tikvici od 10 mL kako bi se dobio raspon koncentracija unutar kojeg će se nalaziti uzorci. Na temelju odabranih koncentracija i izračunatih volumena napravljena je kalibracijska krivulja.

Određivanje valne duljine za snimanje otopina tableta: standardna otopina dasatiniba koncentracije 5 ppm koristi se za snimanje apsorpcijskog spektra djelatne tvari u acetonitrilu kako bi se odredila maksimalna valna duljina za snimanje otopina tableta. Nakon toga se na UV/Vis spektrofotometru analiziraju otopine tableta pri određenoj valnoj duljini i dobiva se njihova apsorbancija.

Priprema kalibracijske krivulje: Za izradu kalibracijske krivulje odabrane su koncentracije standardne otopine dasatiniba od 2 do 45 ppm. Određivano je koliko μL standardne otopine koncentracije 114 ppm treba staviti u volumetrijsku tikvicu od 10 mL da bi se dobile gore navedene koncentracije. Volumetrijska tikvica je nadopunjena do oznake acetonitriplom. U tablici 3 prikazane su odabrane koncentracije i pripadajući volumeni standardne otopine:

U jednadžbu kalibracijske krivulje uvrštava se dobivena apsorbancija. Na taj se način dobije koncentracija dasatiniba u tabletama. Također je snimljen apsorpcijski spektar pomoćnih tvari u acetonitrilu kako bi se uklonila mogućnost postojanja interferencija.

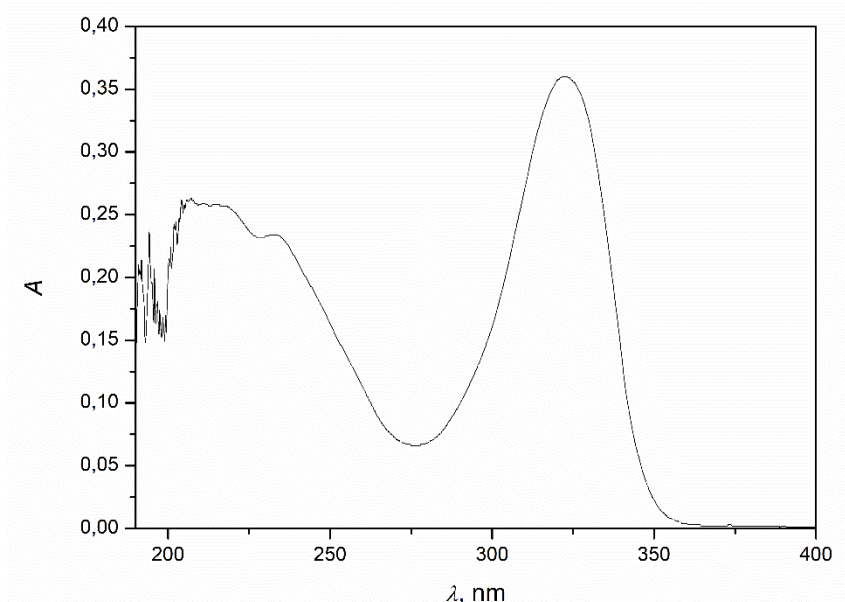
Tablica 3. Odabrane koncentracije i pripadajući volumeni standardne otopine

c_2/ppm	2	5	10	15	20	30	45
$V_1/\mu\text{L}$	175	439	877	1316	1754	2632	3947

4. REZULTATI I RASPRAVA

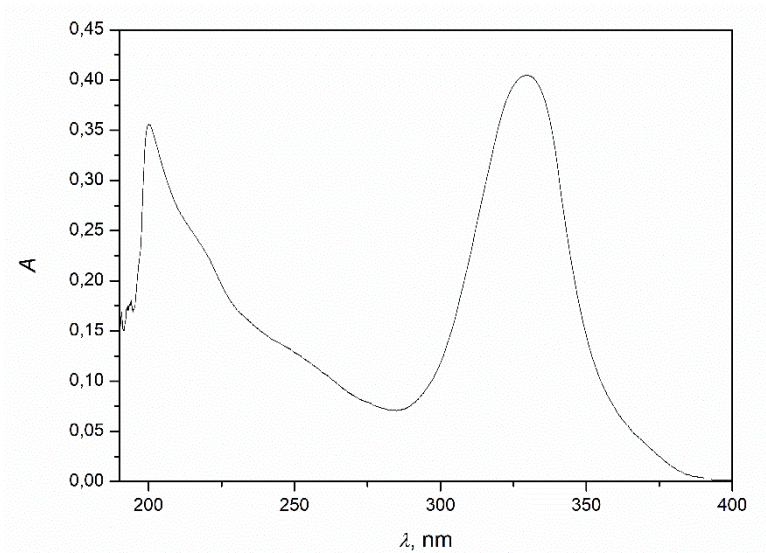
Radna standardna otopina koncentracije 5 ppm djelatne tvari u sva tri diluenta korištena je za snimanje apsorpcijskih spektara te je očitana maksimalna valna duljina. Zatim su pri toj valnoj duljini pomoću UV/Vis spektrofotometra snimljene razrijeđene otopine nepoznatih uzoraka kako bi se dobila njihova apsorbancija. Dobivena apsorbancija zatim je uvrštena u jednadžbu pravca kalibracijske krivulje koja prikazuje ovisnost apsorbancije radne standardne otopine o koncentraciji djelatne tvari u otopini te je iz nje na kraju dobivena koncentracija dasatiniba u analiziranim tabletama.

Na slici 11 prikazan je apsorpcijski spektar djelatne tvari u metanolu. Očitana maksimalna valna duljina je 322 nm.

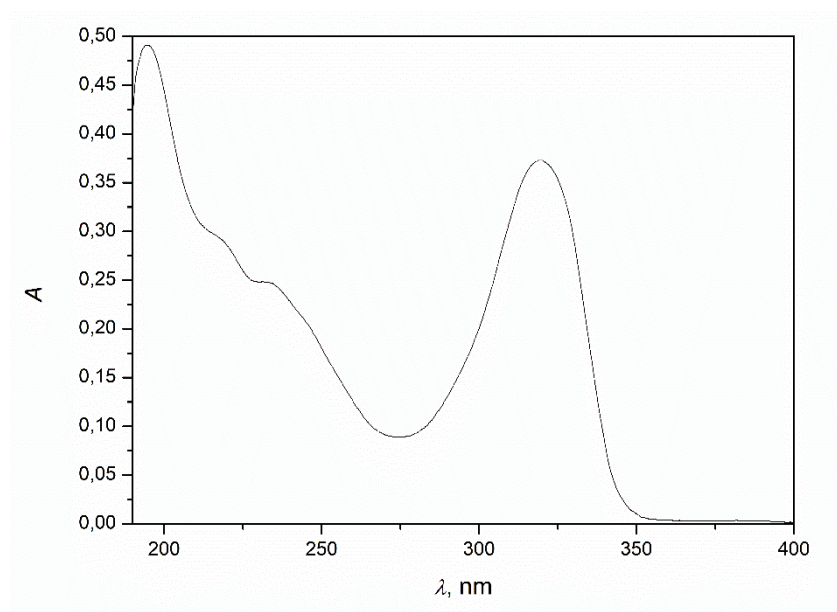


Slika 11. Apсорpcijski spektar djelatne tvari u metanolu

Slika 12 prikazuje apсорpcijski spektar djelatne tvari u 0,1 M HCl. Maksimalna valna duljina je pri 330 nm. Slika 13 prikazuje apсорpcijski spektar djelatne tvari u acetonitrilu. Očitana maksimalna valna duljina je 319 nm.



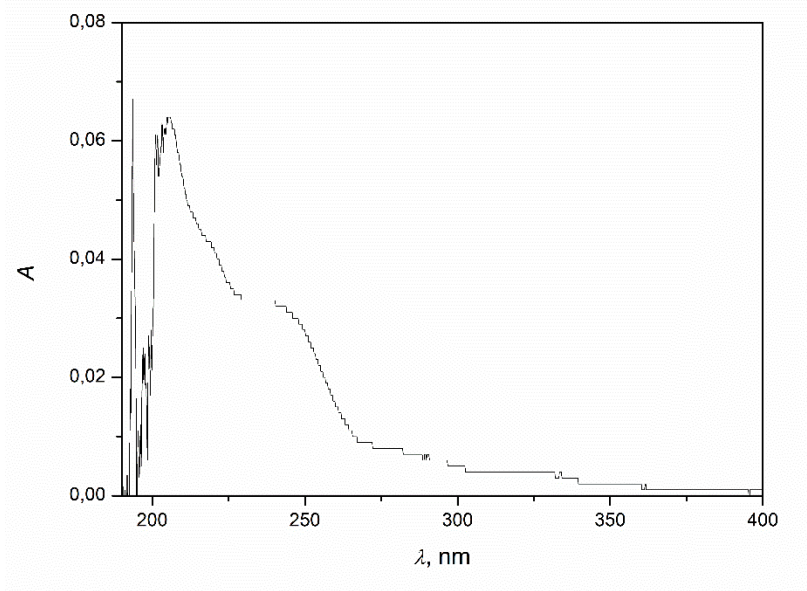
Slika 12. Apsorpcijski spektar djelatne tvari u 0,1 M HCl



Slika 13. Apsorpcijski spektar djelatne tvari u acetonitrilu

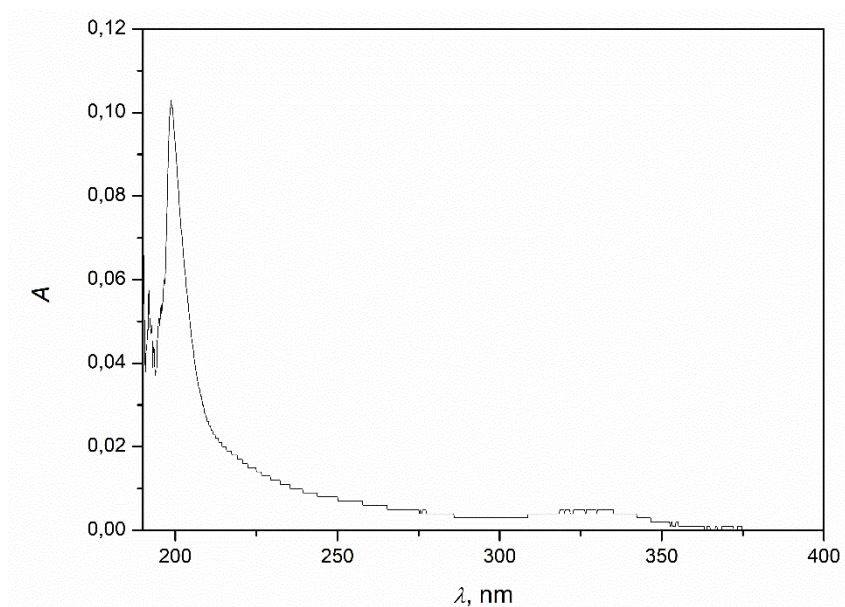
U navedena tri diluenta također su snimljeni apsorpcijski spektri pomoćnih tvari kako bi se provjerilo postoje li potencijalne interferencije, odnosno tvari koje utječu na točnost mjerenja analita i mogu promijeniti rezultat analize tako da ga povećavaju ili snižavaju. Postojanjem interferencija dobiveni sadržaj djelatne tvari ne bi bio jednak poznatome i navedeni diluent ne bi bio pogodan za UV/Vis spektrofotometrijsko određivanje dasatiniba u tabletama.

Apsorpcijski spektar pomoćnih tvari u metanolu prikazan na slici 14 ne pokazuje postojanje apsorpcijskog maksimuma pri valnoj duljini 322 nm koja odgovara čistoj djelatnoj tvari, stoga se može odbaciti mogućnost postojanja interferencija zbog dobre topljivosti pojedine pomoćne tvari u metanolu.



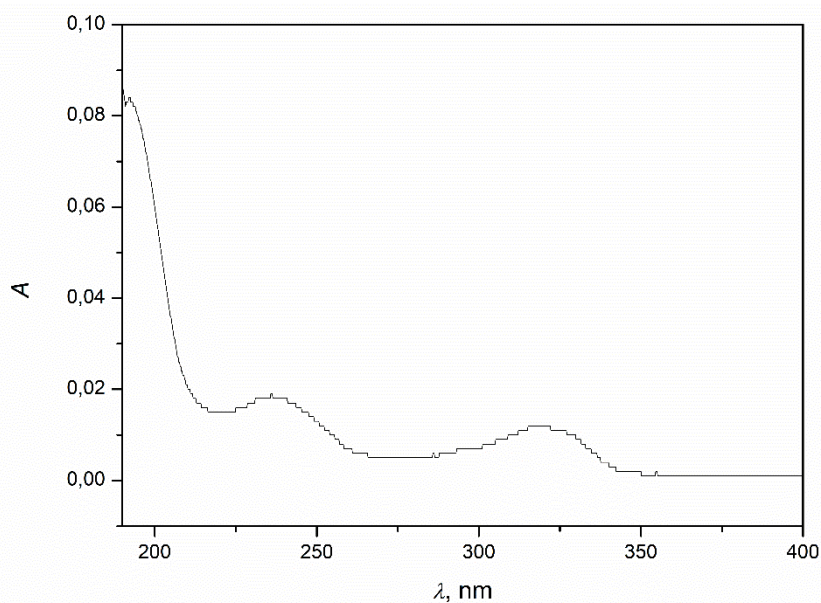
Slika 14. Apsorpcijski spektar pomoćnih tvari u metanolu

Apsorpcijski spektar pomoćnih tvari u 0,1 M HCl također pokazuje da ne postoji apsorpcijski maksimum pri 330 nm koji bi se preklapao s valnom duljinom čiste djelatne tvari te se mogućnost potencijalnih interferencija pomoćnih tvari odbacuje. Prikazan je na slici 15:



Slika 15. Apsorpcijski spektar pomoćnih tvari u 0,1 M HCl

Na slici 16 koja prikazuje apsorpcijski spektar pomoćnih tvari u acetonitrilu, vidljiv je apsorpcijski maksimum koji se poklapa s valnom duljinom čiste djelatne tvari. Zbog toga bi moglo doći do interferencija, a sadržaj neće biti jednak poznatome.

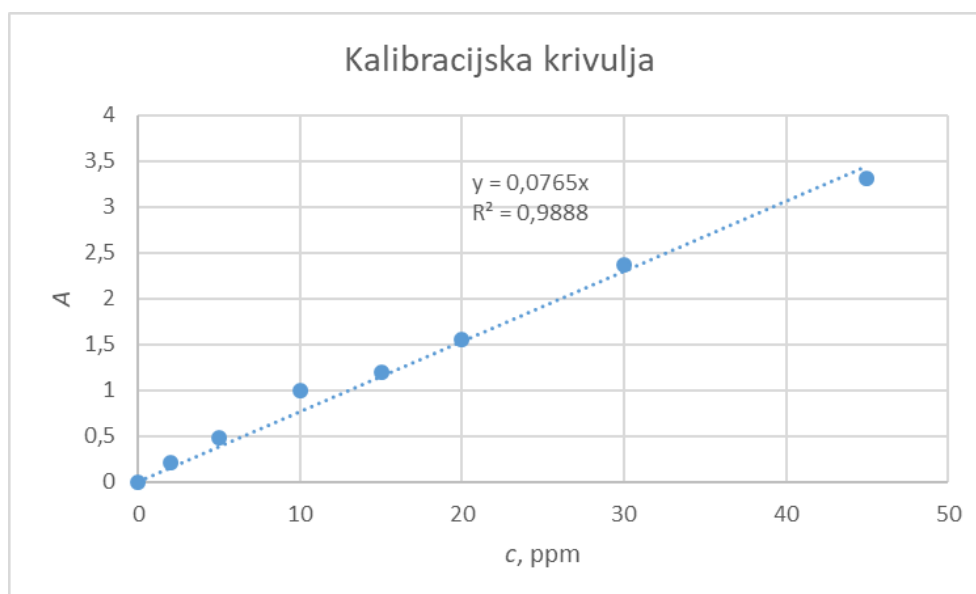


Slika 16. Apсорpcijski spektar pomoćnih tvari u acetonitrilu

Razrjeđenjem standardne otopine na otopine odabrane koncentracije (tablice 1, 2 i 3 za svaki diluent) dobije se kalibracijska krivulja ovisnosti apsorpcije o koncentraciji djelatne tvari u pojedinoj radnoj standardnoj otopini. Iz nje se zatim odredi jednačba pravca i uvrštava apsorpcija dobivena mjerenjem otopina uzoraka. Konačno, uvrštavanjem apsorpcija u jednačbu pravca dobivena je tražena koncentracija dasatiniba u tabletama. Odabrane koncentracije i izmjerene apsorpcije radnih standardnih otopina u metanolu prikazane su u tablici 4. Kalibracijska krivulja određena prema tablici 4 prikazana je na slici 17.

Tablica 4. Koncentracije dasatiniba u metanolu i izmjerene vrijednosti apsorbancije.

c/ppm	A
0	0,000
2	0,213
5	0,487
10	1,003
15	1,197
20	1,558
30	2,366
45	3,303

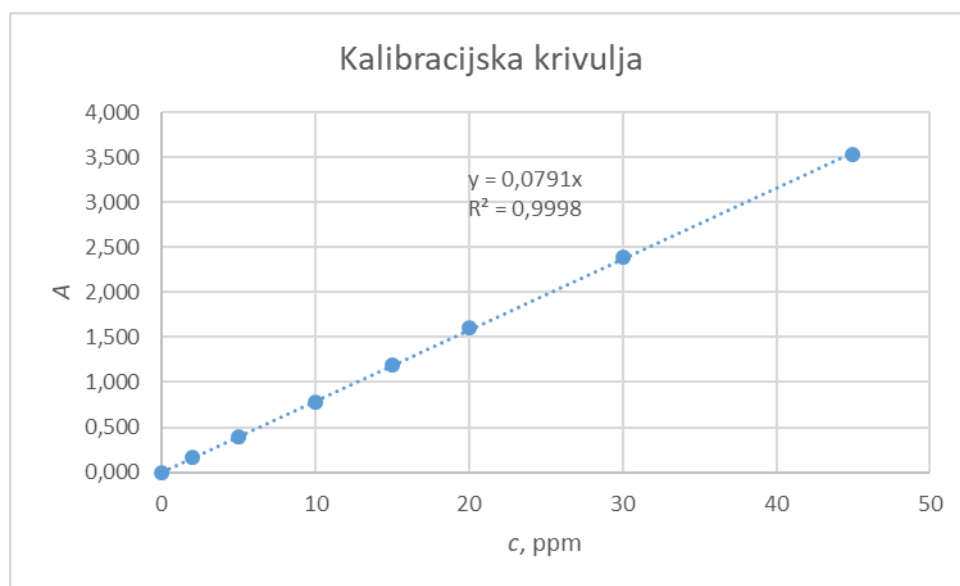


Slika 17. Kalibracijska krivulja, metanol kao diluent

Za 0,1 M HCl kao diluent u tablici 5 prikazane su odabrane koncentracije dasatiniba u radnim standardnim otopinama i izmjerene apsorbancije. Kalibracijska krivulja nalazi se na slici 18.

Tablica 5. Koncentracije dasatiniba u 0,1 M HCl i izmjerene vrijednosti apsorbancije.

c/ppm	A
0	0,000
2	0,159
5	0,400
10	0,785
15	1,195
20	1,611
30	2,391
45	3,530

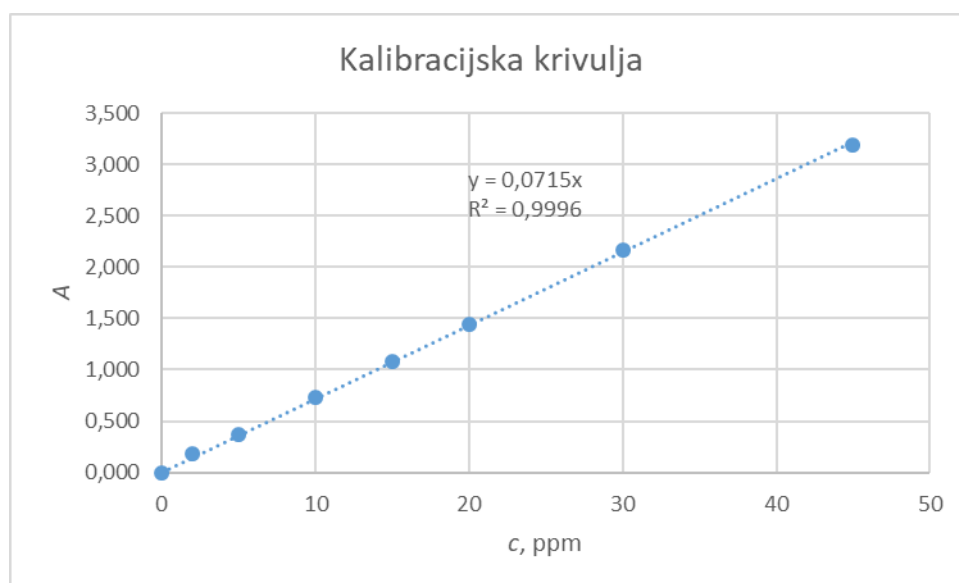


Slika 18. Kalibracijska krivulja, 0,1 M HCl kao diluent

Tablica 6 prikazuje izmjerene apsorbancije u ovisnosti o koncentracijama dasatiniba u otopinama u kojima je kao diluent korišten acetonitril. Također, na temelju tablice 6 određena je kalibracijska krivulja prikazana na slici 19.

Tablica 6. Koncentracije dasatiniba u acetonitrilu i izmjerene vrijednosti apsorbancije

c/ppm	A
0	0,000
2	0,182
5	0,371
10	0,733
15	1,078
20	1,442
30	2,164
45	3,193

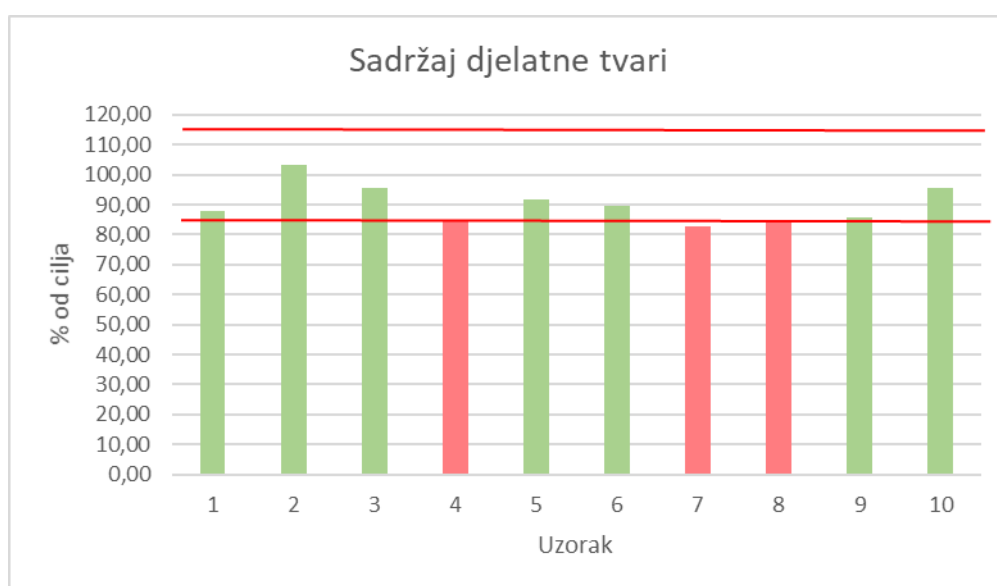


Slika 19. Kalibracijska krivulja, acetonitril kao diluent

UV/Vis spektrofotometrijskom metodom testirana je prikladnost tri diluenta za određivanje sadržaja dasatiniba u nepoznatim uzorcima. Određivanjem sadržaja dasatiniba u komercijalno dostupnim tabletama unaprijed definiranog i određenog sadržaja djelatne tvari pomoću HPLC metode dobiva se informacija o odstupanjima od ciljanih vrijednosti sadržaja. Definirani sadržaj djelatne tvari u komercijalno dostupnim tabletama je 25,90 %. Prema

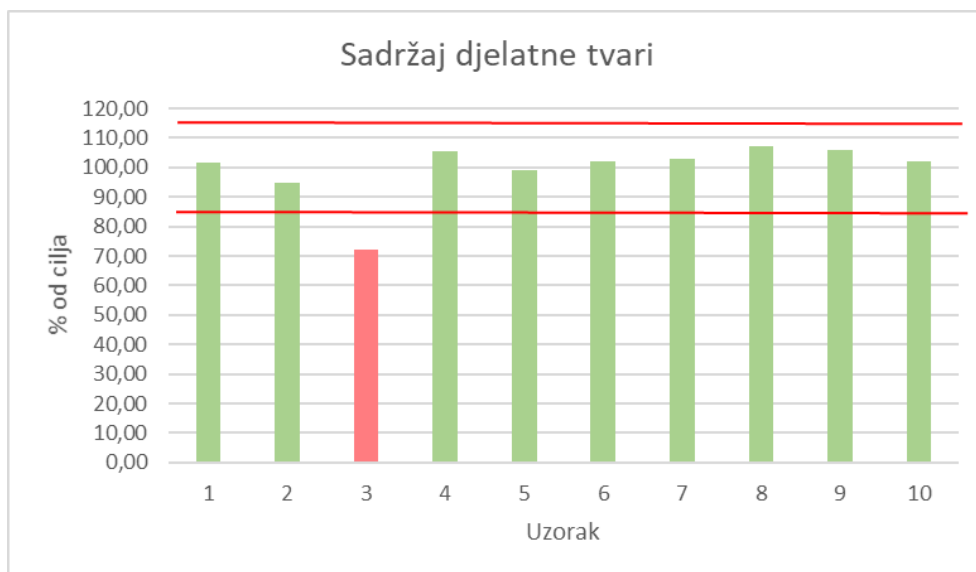
smjericama Europske farmakopeje, dopušteno odstupanje iznosi $\pm 15\%$ od ciljane vrijednosti. Grafički prikazi sadržaja dasatiniba u testiranim tabletama sa crveno označenim uzorcima koji ne zadovoljavaju dozvoljeno odstupanje dani su na slikama 20, 21 i 22.

Za metanol su vidljiva mala odstupanja u tri otopine uzoraka. Međutim, te vrijednosti su vrlo bliske onoj koja je u skladu sa smjericama Europske farmakopeje (85%). Razlog tako malom odstupanju može biti pogreška analitičara zbog gubitka dijela uzorka uslijed usitnjavanja i prijenosa u volumetrijske tikvice. Na temelju dobivenih rezultata vidljivo je da je metanol pogodan diluent za UV/Vis spektrofotometrijsko određivanje dasatiniba u tabletama nepoznatog sadržaja.



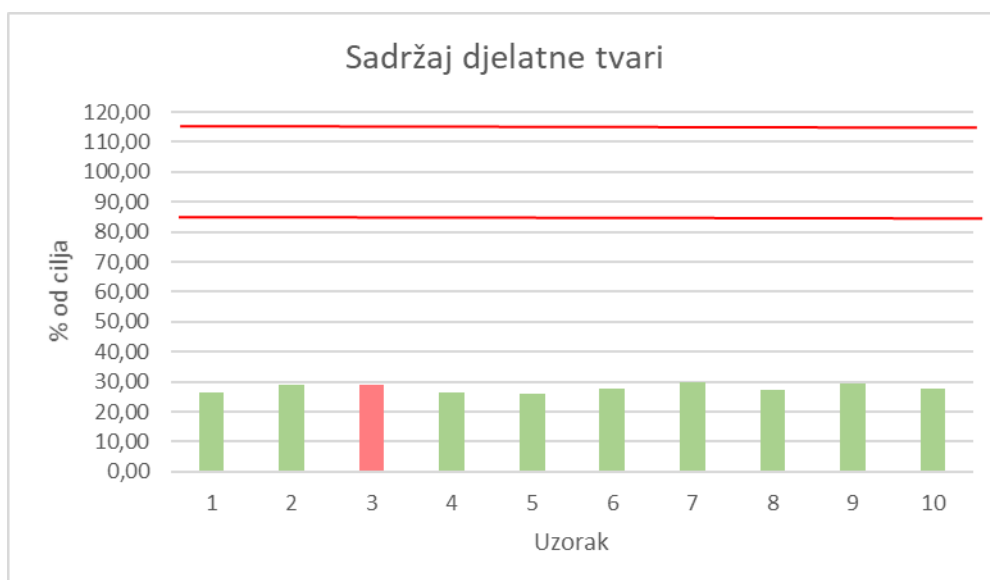
Slika 20. Sadržaj djelatne tvari, metanol kao diluent

Slična je situacija u eksperimentu s 0,1 M HCl kao diluentom. Samo jedna otopina uzorka odstupa od propisane granice što znači da je ovaj diluent pogodan za UV/Vis spektrofotometrijsko određivanje dasatiniba u tabletama nepoznatog sadržaja.



Slika 21. Sadržaj djelatne tvari, 0,1 M HCl kao diluent

Na slici 22 potvrđeno je da je zaista došlo do interferencija kao što je bilo vidljivo iz apsorpcijskog spektra pomoćnih tvari u acetonitrilu. Sadržaj djelatne tvari u svim tabletama je prenizak, stoga acetonitril nije pogodan i nije moguće UV/Vis spektrofotometrijskom metodom mjerodavno odrediti sadržaj djelatne tvari u tabletama.



Slika 22. Sadržaj djelatne tvari, acetonitril kao diluent

5. ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju, ispitan je sadržaj specifične djelatne tvari dasatiniba u komercijalno dostupnim tabletama. Korištena je UV/Vis spektrofotometrijska metoda i različiti diluenti: metanol, 0,1 M HCl i acetonitril.

Rezultati istraživanja pokazali su da su metanol i 0,1 M HCl pogodni diluenti za ovaj specifičan slučaj karakterizacije. Dobiveni sadržaji djelatne tvari u skladu su s granicama koje je odredila Europska farmakopeja uz prisutna mala odstupanja u par uzoraka. Razlog tome može biti eksperimentalna pogreška ili gubitak uzorka.

Za slučaj acetonitrila dobiveni sadržaj je u svim uzorcima tableta prenizak. Snimanjem apsorpcijskog spektra pomoćnih tvari u acetonitrilu vidljiv je apsorpcijski maksimum blizak valnoj duljini djelatne tvari što ukazuje na mogućnost postojanja interferencija. Ta pretpostavka potvrđena je grafičkim prikazom sadržaja djelatne tvari, odnosno odstupanje od propisanih granica. Zaključno, acetonitril nije pogodan diluent za UV/Vis spektrofotometrijsko određivanje dasatiniba u tabletama.

Ovim istraživanjem pronađeni su uvjeti i svojstva koji/a u konačnici omogućuju uspješno spektrofotometrijsko određivanje sadržaja ove specifične djelatne tvari.

6. LITERATURA

- [1] Mrežna stranica: <https://www.hazardouswasteexperts.com/guidelines-for-solvent-waste-recycling-and-disposal/> (pristup 23. srpnja 2023.)
- [2] Zakon o lijekovima, NN
Mrežna stranica: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html (pristup 12. kolovoza 2023.)
- [3] Mrežna stranica: <https://www.pharmaexcipients.com/pharmaceutical-excipients-some-definition/> (pristup 12. kolovoza 2023.)
- [4] Mrežna stranica: <https://www.thepharmaeducation.com/2018/12/parenteral-dosage-forms-sterile.html> (pristup 12. kolovoza 2023.)
- [5] Mrežna stranica: <https://www.omc.hr/savjeti-tima/1830-kako-se-pravilno-inhalirati-i-koji-inhalator-odabrati> (pristup 12. kolovoza 2023.)
- [6] Seyfoddin, A., Shaw, J., Al-Kassas, R. Solid lipid nanoparticles for ocular drug delivery. *Drug Delivery*, 17(7) (2010) 467-489.
- [7] Grassin-Delyle, S., Buenestado, A., Naline, E., Faisy, C., Blouquit-Laye, S., Couderc, L.-J. Devillier, P. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration. *Pharmacology & Therapeutics*, 134(3) (2012), 366–379.
- [8] Mishra, D. K., Pandey, V., Maheshwari, R., Ghode, P., & Tekade, R. K. Cutaneous and Transdermal Drug Delivery. *Basic Fundamentals of Drug Delivery*, India, Rekesh K. Tekade, 15(2019), 595–650.
- [9] Senjković, R., *Osnove oblikovanja lijekova*, 1. izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 1994., str. 18 – 19.
- [10] Mrežna stranica: <https://www.khanacademy.org/science/physics/light-waves/introduction-to-light-waves/a/light-and-the-electromagnetic-spectrum> (pristup 20. kolovoza 2023.)
- [11] Kafle, B. P. Spectrophotometry and its application in chemical analysis. *Chemical Analysis and Material Characterization by Spectrophotometry*, 1(2020), 1–16.
- [12] Kafle, B. P. Spectrophotometry and its application in chemical analysis. *Chemical Analysis and Material Characterization by Spectrophotometry*, 2(2020), 17-38.
- [13] Mrežna stranica: https://www.fkit.unizg.hr/download/repository/Nastavni_tekst_Molekulska_spektroskopija.pdf (pristup 20. kolovoza 2023.)
- [14] Mrežna stranica: <https://www.edinst.com/blog/the-beer-lambert-law/> (pristup 16. kolovoza 2023.)
- [15] Rajabi-Siahboomi, A. R., *Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing*, Springer, New York, USA, 1(2017), 1–4.
- [16] Zhang, G. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(3) (2004), 371-390.
- [17] Madur, S., Matole, V., Kalshetti, M. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, Uv visible spectrophotometric method development and validation of dasatinib in bulk and solid dosage form, 12(4) (2020)
- [18] Gowri Sankar, D., Rajeswari, A., Nagesh babu, A., Vamsi Krishna, M. UV-Spectrophotometric Determination of Dasatinib in Pharmaceutical Dosage Forms, 21(7) (2009)
- [19] Sankar, R., Development and Validation of UV- Spectrophotometric Method for Determination of Dasatinib in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form and its Degradation Behaviour Under Various Stress Conditions, (2020)

- [20] Vaidhyanathan, S., Wang, X., Crison, J., Varia, S., Gao, J. Z., Saxena, A., Good, D. Bioequivalence comparison of pediatric Dasatinib formulations and elucidation of absorption mechanisms through integrated PBPK modeling. 108(1) (2018)
- [21] Mrežna stranica: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Dasatinib-Teva-SPC.pdf> (pristup 7. rujna 2023.)
- [22] Velicharala Srilakshmi*, Ch. Saibabu, K. Thejomoorthy, P. Sreenivasa Prasanna. Formulation development and evaluation of dasatinib nasosponges. 9(8) (2020)

7. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

A	- amplituda vala (m)
E	- energija fotona (J)
A	- apsorbancija (-)
T	- transmisija (%)
I_0	- intenzitet zračenja prije apsorpcije (W m^{-2})
I	- intenzitet zračenja nakon apsorpcije (W m^{-2})
c	- koncentracija (mol dm^{-3})
l	- duljina puta zrake (cm)
V	- volumen (mL)

Grčki simboli:

λ	- valna duljina zračenja (nm)
ε	- molarni koeficijent apsorbancije ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)
ν	- frekvencija fala (Hz)

Indeksi:

$^\circ$	- stupanj (-)
----------	---------------

Akronimi korišteni u radu:

<i>API</i>	- <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar
<i>BCS</i>	- <i>Biopharmaceutics Classification System</i> , Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari
<i>EMZ</i>	- Elektromagnetsko zračenje
<i>ICH</i>	- <i>International Council for Harmonisation</i> , Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju farmaceutskih proizvoda za primjenu kod ljudi