

Određivanje sadržaja lurasidon-hidroklorida u čvrstim disperzijama

Sokač, Katarina

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:292549>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Katarina Sokač

**ODREĐIVANJE
SADRŽAJA LURASIDON-HIDROKLORIDA
U ČVRSTIM DISPERZIJAMA**

ZAVRŠNI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva: Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek
Prof. dr. sc. Mirela Leskovic
Prof. dr. sc. Irena Škorić

Zagreb, srpanj 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,
Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala i
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

SAŽETAK

ODREĐIVANJE SADRŽAJA LURASIDON-HIDROKLORIDA U ČVRSTIM DISPERZIJAMA

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

Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom i Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom. Sadržaj djelatne tvari u čvrstim disperzijama pripremljenim metodom isparavanja otapala određen je UV/Vis spektrofotometrijom i uspoređen sa sadržajem djelatne tvari u disperzijama pripremljenim metodom sušenja raspršivanjem. Bolja ujednačenost sadržaja djelatne tvari uočena je u čvrstim disperzijama pripremljenim metodom sušenja raspršivanjem.

Ključne riječi:

lurasidon-hidroklorid, poboljšanje topljivosti lijeka, čvrsta disperzija, poli(vinil-pirolidon), metoda isparavanja otapala, sadržaj djelatne tvari

ABSTRACT

DETERMINATION OF LURASIDONE HYDROCHLORIDE CONTENT IN SOLID DISPERSIONS

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 a matrix of hydrophilic polymer, poly(vinylpyrrolidone), were prepared by solvent evaporation method.

Derived solid dispersions were characterized by differential scanning calorimetry and Fourier-transform infrared spectroscopy. The drug content in solid dispersions prepared by solvent evaporation method was detected by UV/Vis spectrophotometry and compared with the drug content in dispersions prepared by spray drying method. Better drug content uniformity was discovered in solid dispersions prepared by spray drying method.

Keywords:

lurasidone hydrochloride, drug solubility enhancement, solid dispersion, poly(vinylpyrrolidone), solvent evaporation method, drug content

Zahvaljujem mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku, koji mi je svojom susretljivošću, uložnim trudom, savjetima i velikom količinom prenesenog znanja omogućio izradu ovog rada u veoma poticajnom okruženju.

Veliko hvala asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming., koji mi je svojim posvećenim vremenom i trudom pomogao tijekom provedbe eksperimentalnog dijela rada.

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

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	2
2.1. LIJEK	2
2.2. TOPLJIVOST DJELATNE TVARI	5
2.2.1. Značaj topljivosti djelatne tvari	5
2.2.2. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari	7
2.3. ČVRSTA DISPERZIJA	8
2.4. METODA ISPARAVANJA OTAPALA	11
3. METODIKA	12
3.1. DJELATNA TVAR	12
3.2. POLIMERNA TVAR	13
3.3. PROVEDBA ISPITIVANJA	13
3.3.1. Priprava otopina	15
3.3.2. Metoda isparavanja otapala	16
3.4. KARAKTERIZACIJA ČVRSTIH DISPERZIJA	16
3.4.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija	17
3.4.2. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija	18
3.4.3. Sadržaj djelatne tvari	20
4. REZULTATI I RASPRAVA	23
4.1. KARAKTERIZACIJA DIFERENCIJALNOM PRETRAŽNOM KALORIMETRIJOM	23
4.2. KARAKTERIZACIJA FOURIER-TRANSFORMIRANOM INFRACRVENOM SPEKTROSKOPIJOM	26
4.3. SADRŽAJ DJELATNE TVARI	29
5. ZAKLJUČAK	40
6. LITERATURA	41
7. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA	43

1. UVOD

Osnovni zahtjev za apsorpciju lijeka iz gastrointestinalnog trakta čovjeka je topljivost lijeka. Povećanjem topljivosti lijekova koje karakterizira slaba topljivost u vodenom mediju ujedno se povećava i brzina apsorpcije djelatne tvari lijeka, a ključna je za poboljšanje biorasploživosti i pravovremeno djelovanje i dospijevanje lijeka u sistemsku cirkulaciju čovjeka. Važnu ulogu u osiguravanju ciljeva poželjne formulacije lijeka ima pravilan odabir metode kojom se njegova topljivost povećava.

U ovom istraživanju korištena djelatna tvar je lurasidon-hidroklorid, pripadnik druge skupine prema Biofarmaceutskom sustavu klasifikacije (*Biopharmaceutical Classification System*), čime ga karakterizira niska topljivost u vodenom mediju i visoka propusnost kroz membrane probavnog sustava čovjeka. Komercijalno dostupan oblik ovog antipsihotika druge generacije je čvrsti oralni dozirni oblik Latuda[®] (*Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd*), a koristi se u liječenju shizofrenije i bipolarnosti. Slaba biorasploživost lijeka (9-19 %), odnosno udio njegove doze koji dospijeva u sistemsku cirkulaciju čovjeka i dostupan je za djelovanje, rezultat je njegove slabe topljivosti i posljedično slabe apsorpcije djelatne tvari, a u konačnici rezultira nedovoljnom efikasnošću pri liječenju psihičkih bolesti.

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 polimernog nosača poli(vinil-pirolidona) (PVP K30) korištenjem metode isparavanja otapala u svrhu poboljšanja topljivosti djelatne tvari kao značajnog parametra kvalitete lijeka. Metodom isparavanja otapala priprema se otopina djelatne tvari i polimernog nosača u isparljivom otapalu, a uklanjanjem otapala nastaje čvrsta disperzija.

Pripravljene čvrste disperzije metodom isparavanja otapala karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom i Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom. Dodatno, u pripremljenim disperzijama određen je sadržaj djelatne tvari UV/Vis spektrofotometrijom i uspoređen sa sadržajem djelatne tvari u čvrstim disperzijama istog omjera LRS HCl i PVP K30 pripremljenim drugom metodom pripreme disperzija, sušenjem raspršivanjem.

Sadržaj djelatne tvari i njegova ujednačenost u čvrstim disperzijama od velikog je značaja u pripravi lijekova budući da uvelike utječe na ciljanu dozu djelatne tvari, odnosno na sadržaj i ujednačenost sadržaja u konačnom dozirnom obliku, a posljedično i na efikasnost

primjene lijeka u liječenju psihičkih bolesti. Poželjna je visoka ujednačenost sadržaja u čitavom volumenu disperzije jer će to u konačnici i doprinijeti ujednačenom sadržaju u svim matricama tableta. Poznavanje ujednačenosti sadržaja ove djelatne tvari u čvrstim disperzijama u svrhu pripreme dozirnog oblika s ciljanim i ujednačenim sadržajem djelatne tvari nalazi se kao motivacija za ovo istraživanje.

2. OPĆI DIO

2.1. LIJEK

Prema Zakonu o lijekovima (NN 76/2013, 90/14, 100/2018)¹, lijek (*drug product*) je svaka tvar ili kombinacija tvari koju karakteriziraju svojstva liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi, odnosno svaka tvar ili kombinacija tvari koju je moguće primijeniti na ljudima kako bi poslužila u obnavljanju, ispravljanju ili prilagodbi fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili u svrhu postavljanja medicinske dijagnoze. Pojam tvar može se odnositi na tvar ljudskog, životinjskog, biljnog ili kemijskog podrijetla. Djelatna tvar (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) predstavlja tvar ili smjesu tvari namijenjenu za proizvodnju lijeka koja postaje djelatni sastojak lijeka, a karakterizira je farmakološko, imunološko ili metaboličko djelovanje u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze. Pomoćna tvar (*excipient*) predstavlja sastojak lijeka koji nije djelatna tvar niti materijal spremnika.¹

Lijekovi se mogu podijeliti s obzirom na način njihove dostave u organizam čovjeka na sljedeće dozirne oblike:

- 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*).

Parenteralni dozirni oblici lijekova ubrizgavaju se ili stavljaju u tjelesna tkiva bez prolaska kroz jetru i prije ulaska u krvotok, a općenito se u farmaceutskoj industriji parenteralno odnosi na injekcije. Ova vrsta dozirnih oblika može se primjenjivati epiduralno,

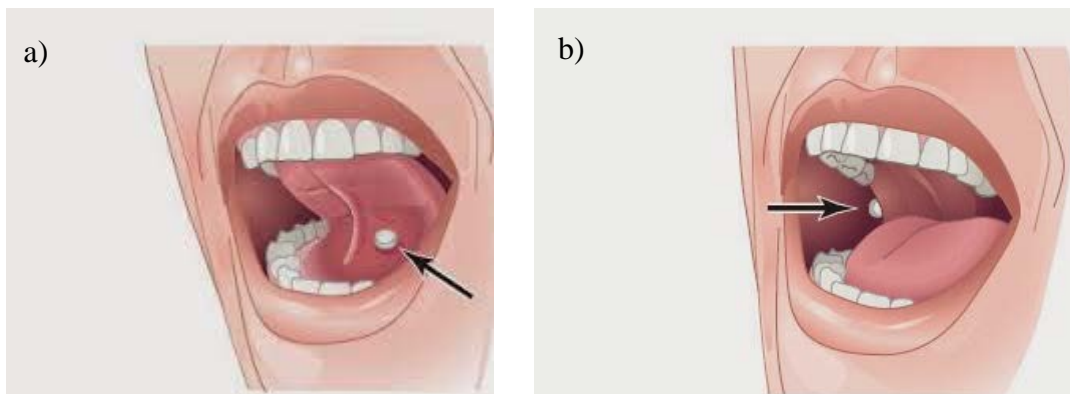
intravenozno, intramuskularno, subkutano, intradermalno, intraokularno, intrakardijalno, intratekalno ili intraartikularno. Dozirni oblici za inhalaciju primjenjuju se inhalacijom kroz nos ili usta te obično djeluju direktno na dišni sustav prije samog ulaska u krvotok. Najčešće se koriste u liječenju bolesti dišnog sustava, a važnu ulogu pronalazi i udisanje plinova za opću anesteziju. Oftalmološki dozirni oblici primjenjuju se kroz oko u obliku kapi za oči ili oftalmoloških masti, a nazalni dozirni oblici se primjenjuju kroz nos u obliku kapi, sprejeva ili prašaka. Transdermalnim dozirnim oblicima lijek se aplicira preko kože u obliku različitih krema, masti, ulja, gelova i slično. U oralne dozirne oblike spadaju čvrsti dozirni oblici koji se primjenjuju putem gastrointestinalnog trakta.²



Slika 2.1. Dozirni oblici lijeka -
a) parenteralni, b) za inhalaciju, c) oftalmološki, d) nazalni, e) transdermalni, f) oralni

Čvrste oralne dozirne oblike karakterizira enteralna primjena lijeka, odnosno primjena kroz gastrointestinalni trakt. Zahvaljujući točnosti doziranja, pogodnosti davanja i sigurnosti pacijenata ovi dozirni oblici spadaju u najpreferiranije dozirne oblike pacijenata te kao takvi predstavljaju zlatni standard dostave lijeka. Razvoj čvrstih oralnih dozirnih oblika vremenski je kratak te je karakteriziran brzom proizvodnjom i velikim prinosima. Najčešći tipovi oralnih dozirnih oblika su tablete i kapsule te su popularne i kod korisnika i kod proizvođača.³ Osim tableta i kapsula, u čvrste oralne dozirne oblike spadaju i pastile i granule.

Postoje oralni dozirni oblici koji spadaju u ovu skupinu zbog primjene kroz usta, međutim razlikuju se u tome što se ne apliciraju kroz gastrointestinalni trakt čovjeka. Ovdje spadaju lijekovi za sublingvalnu i bukalnu primjenu, dva najčešća načina primjene preko sluznice usne šupljine. Sublingvalna primjena lijeka podrazumijeva primjenu lijeka ispod jezika gdje dolazi do njegovog otapanja i resorbiranja te ne dolazi do razgradnje u jetri ili razaranja od strane gastrointestinalne tekućine. Bukalni put primjene podrazumijeva primjenu lijeka s unutarnje strane obraza ili u usnu šupljinu između obraza i desni. Površina bukalne sluznice je veća od površine sublingvalne, međutim sublingvalnu sluznicu karakterizira veća permeabilnost i bolja prokrvljenost, a posljedično i veća prikladnost sublingvalnog puta primjene ukoliko je potreban brz sistemski učinak. Bukalna primjena lijeka se upotrebljava kada je cilj postići i sistemski i lokalni učinak lijeka s predvidivim oslobađanjem djelatne tvari zbog umjerene permeabilnosti bukalnih tkiva.⁴



Slika 2.2. Oralni dozirni oblici za: a) sublingvalnu i b) bukalnu primjenu lijeka

Oralne dozirne oblike je moguće podijeliti na monojedinične (npr. tablete i kapsule) i višejedinične oralne dozirne oblike. Višejedinični dozirni oblici se sastoje od mnogih malih pojedinačnih jedinica koje služe za davanje lijeka, a u ovu kategoriju spadaju pelete, granule, sferoidi, minitablete, mikrotablete i slično. Raspon njihovih veličina varira te im se promjeri kreću od 150 μm pa sve do veličine promjera 2-3 mm. Neke od glavnih prednosti višejediničnih dozirnih oblika su u njihovoj fleksibilnosti prema mnogim utjecajima: za izbor gotovog oblika doziranja, u modulaciji otpuštanja lijeka miješanjem različitim prevlakama kako bi se ostvarili različiti profili otpuštanja djelatne tvari, za formulacije kombinacija s fiksnom dozom, u miješanju s hranom jer se time omogućuje lakše gutanje oralnog dozirnog oblika, a pogodno je za pedijatrijsku i gerijatrijsku populaciju. U odnosu na tekuće oblike

doziranja, čvrsti oralni dozirni oblici karakterizirani su većom stabilnošću, manjom težinom i manjom veličinom, a rezultat svega navedenog je olakšani transport, preciznije doziranje i bolje maskiranje okusa. Višejedinični dozirni oblici omogućuju isporuku dvije ili više ljekovitih tvari u sistemsku cirkulaciju čovjeka, a prisutnih u jednom obliku doziranja.³

2.2. TOPLJIVOST DJELATNE TVARI

U okviru farmaceutske industrije topljivost djelatne tvari predstavlja važan čimbenik za postizanje odgovarajuće koncentracije lijeka u sistemskoj cirkulaciji čovjeka koja je nužna za željeni farmakološki odgovor. S obzirom na to da je više od 40 % novih kemijskih entiteta razvijenih u farmaceutskoj industriji praktički netopljivo u vodenom mediju, navedeno predstavlja glavni problem kod razvoja njihove formulacije. Da bi se lijek apsorbirao, na mjestu apsorpcije mora biti prisutan u obliku otopine. Slabo topljive lijekove moguće je fizikalno i kemijski modificirati kako bi se njihova topljivost poboljšala. Neke od metode poboljšanja topljivosti slabo topljivih lijekova su: smanjenje veličine čestica, stvaranje soli, priprava čvrste disperzije, korištenje površinski aktivnog sredstva, kompleksiranje i slično, a metoda se odabire ovisno o svojstvima lijeka, mjestu njegove apsorpcije i potrebnim karakteristikama dozirnog oblika.⁵

2.2.1. Značaj topljivosti djelatne tvari

Lakoća primjene, ekonomska učinkovitost, prilagodljivost u oblikovanju dozirnih oblika i minimalna ograničenja sterilnosti su samo neki od faktora koji su utjecali na to da čvrsti oralni dozirni oblici postanu najkorišteniji i najpogodniji način primjene lijeka. Unatoč tome, njihova slaba bioraspoloživost predstavlja veliki problem u procesu njihovog dizajna, a najčešći uzroci slabe bioraspoloživosti lijeka pripisuju se slaboj topljivosti i niskoj propusnosti. U primjeni oralnih dozirnih oblika topljivost igra važnu ulogu u ostvarivanju željene koncentracije lijeka u sistemskoj cirkulaciji čovjeka, a u svrhu postizanja očekivanog farmakološkog odgovora. Za zadovoljavanje potrebne terapijske koncentracije lijeka u krvnoj plazmi prilikom oralne primjene lijeka slabo topljivog u vodenom mediju često je potrebna primjena visokih doza. Također se slaba topljivost u vodi smatra glavnim problemom prilikom razvoja novih kemijskih entiteta. Nužan uvjet apsorpcije lijeka je njegova prisutnost u obliku vodene otopine na samom mjestu apsorpcije, a većinu lijekova karakterizira ili slaba bazičnost ili slaba kiselost s lošom topljivošću u vodenim gastrointestinalnim tekućinama.

Slaba topljivost u vodenom mediju i posljedično spora apsorpcija lijeka glavni su razlozi neadekvatne i promjenjive bioraspoloživosti lijeka.⁵

Općepriznati znanstveni okvir za podjelu svih djelatnih tvari u oralnim dozirnima oblicima (koji ulaze u sistemsku cirkulaciju kroz gastrointestinalni trakt) je Biofarmaceutski sustav klasifikacije ili BCS klasifikacija (*Biopharmaceutical Classification System*), a igra veliku ulogu u odabiru i oblikovanju formulacije bilo kojeg lijeka. Zahvaljujući novim dostignućima moguće je predvidjeti svojstva topljivosti i propusnosti molekula lijeka u ranim fazama razvoja te na osnovu predviđanja napraviti strukturne promjene u molekuli ukoliko je potrebno kako bi svi farmakokinetički parametri bili zadovoljeni. Lijekovi se kategoriziraju u četiri klase na temelju njihovih parametara topljivosti i propusnosti (Slika 2.3.). Smjernice klasifikacije uzimaju u obzir tri glavna parametra koji su ključni za regulaciju brzine i opsega apsorpcije lijeka iz čvrstih oralnih dozirnih oblika, a to su otpuštanje djelatne tvari, topljivost i intestinalna propusnost.⁶



Slika 2.3. Klasifikacija lijekova prema Biofarmaceutskom sustavu klasifikacije

BCS klasifikacija definira jasno određene granice između pojedinih klasa: lijek se kategorizira kao visoko topljiv ukoliko je njegova najjača doza topljiva u otprilike 250 ml vode u rasponu pH od 1 do 7,5, kategorizira se kao visoko propustan kada mu utvrđeni stupanj apsorpcije kod čovjeka iznosi 90 % od primijenjene doze na temelju bilance tvari ili u usporedbi s intravenoznom dozom te se kategorizira kao dobro otpuštajuć ukoliko se 85 %

propisane djelatne tvari oslobodi iz lijeka unutar 30 minuta u otprilike 900 ml puferske otopine.⁶

Lijekove koji pripadaju prvoj klasi karakteriziraju brzo otapanje i brza apsorpcija. Za lijekove druge klase moguće je povećati bioraspoloživost povećanjem topljivosti i brzine otapanja lijeka u gastrointestinalnim tekućinama. Negativan utjecaj spojeva s niskom topljivošću uključuje slabu apsorpciju i slabu bioraspoloživost lijeka te nedovoljnu topljivost za četvrtu klasu, a posljedično dovodi do povećanja troškova razvoja.⁷ Lijekovi iz četvrte klase iz tog razloga nisu primjenjivi u oralnim dozirnim oblicima.⁶

2.2.2. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari

Razvijene su mnoge tehnike koje omogućuju poboljšanje topljivosti lijekova, a dijele se na fizikalne modifikacije lijekova, kemijske modifikacije lijekova i druge tehnike. U fizikalne modifikacije spadaju smanjenje veličine čestica (na primjer mikronizacija, priprema nanosuspenzija), zatim modifikacija kristalnih oblika kao što su polimorfni oblici, amorfna forma i kokristalizacija i disperzija lijeka u nosačima (ovdje spadaju eutektičke smjese, čvrste disperzije i kriogene tehnike). U kemijske modifikacije lijekova spadaju promjena pH, uporaba pufera, derivatizacija, kompleksiranje i stvaranje soli. Od ostalih metoda važno je spomenuti proces primjene superkritičnog fluida, upotrebu pomoćnog sredstva kao što je surfaktant, solubilizatore, hidrotrofiju i nove ekscipijente.⁵

Smanjenjem veličine čestica povećava se njihova specifična površina koja omogućuje veću interakciju s otapalom, a posljedično i povećanje topljivosti. U konvencionalne postupke smanjenja veličine čestica spadaju usitnjavanje i sušenje raspršivanjem, a prilikom njihove primjene treba obratiti pažnju na termička naprezanja i mehaničke sile koje mogu dovesti do razgradnje lijeka. Mikronizacijom se povećava brzina otpuštanja djelatne tvari zahvaljujući povećanju specifične površine, a ne povećava se ravnotežna topljivost, a vrši se tehnikama mljevenja. Nije prikladna za lijekove s visokim brojem doza jer ne mijenja topljivost lijeka. Farmaceutska nanosuspenzija predstavlja dvofazni sustav koji se sastoji od čestica lijeka reda veličine nanometra, a stabiliziranih pomoću surfaktanta te se primjenjuje za slabo topljive lijekove koji su netopljivi u vodenom mediju i uljima. Nadalje, superkritične fluide karakterizira visoka kompresibilnost te omogućuju umjerene promjene tlaka kojima se mijenjaju karakteristike prijenosa gustoće i mase fluida nužne za određivanje snage otapala. Ovi procesi daju iznimno prilagodljive i precizne rezultate. Hidrotrofija uključuje dodavanje velike količine druge tvari (hidrotropnog sredstva) koja svojim otapanjem rezultira povećanjem topljivosti prve tvari u vodenom mediju.⁵

U ovom istraživanju kao način poboljšanja topljivosti djelatne tvari korištena je priprava čvrstih disperzija djelatne tvari (lurasidon-hidroklorid) u matrici polimernog nosača, poli(vinil-pirolidona), u različitim omjerima.

2.3. ČVRSTA DISPERZIJA

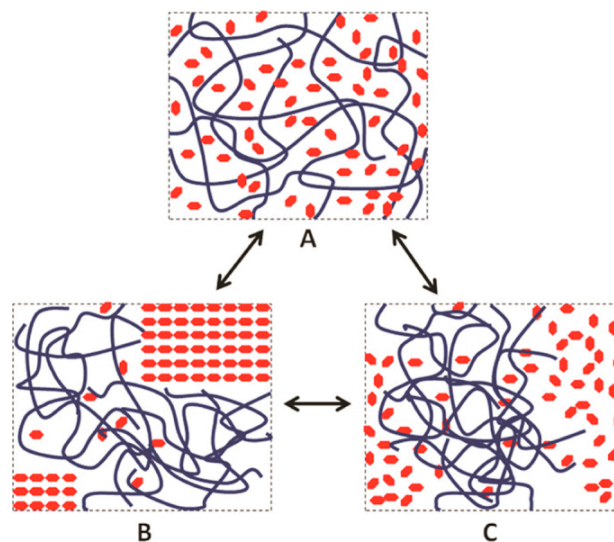
Priprava čvrstih disperzija predstavlja veoma važnu tehniku u farmaceutskoj industriji koja služi za povećanje topljivosti i apsorpcije djelatne tvari, a ujedno i učinkovitosti lijeka u oralnim dozirnim oblicima. Čvrsta disperzija uključuje skupinu čvrstih produkata koji se sastoje od minimalno dvije različite komponente, a to su općenito hidrofilna matrica i hidrofobni lijek.⁵ To je najperspektivnija metoda za poboljšanje topljivosti djelatne tvari lijeka zahvaljujući lakoći pripreme i optimizacije te ponovljivosti metode proizvodnje. Matrica može biti kristalinična ili amorfnu, dok se lijek može dispergirati molekularno, u amorfnim ili u kristalnim česticama.⁸

Čvrste disperzije se mogu razvrstati u tri generacije. Čvrste disperzije prve generacije uključuju eutektične smjese sulfatiazola (Sekiguchi i Obi, 1961.), kondenzirane konglomerate kloramfenikola i ureje (Sekiguchi i Obi, 1964.) pripremljene s manitolom kao nosačem (Levy, 1963., Kanig, 1964.). Nedostatak ovih čvrstih disperzija pripremljenih korištenjem kristalnih nosača poput ureje i šećera je u formiranju kristalnih čvrstih disperzija. One su termodinamički stabilnije te ne oslobađaju djelatnu tvar brzo kao amorfne čvrste disperzije. Upravo zato je došlo do pojave druge generacije čvrstih disperzija jer je uočeno da čvrste disperzije u kojima se djelatna tvar održava u kristalnom stanju nisu nužno učinkovite kao kod djelatnih tvari u amorfnom stanju. Nepravilan raspored atoma unutar tvari koje karakterizira amorfnu strukturu zahtjeva manju količinu dovedene energije kako bi došlo do procesa otapanja, a kao rezultat imaju bolju topljivost od tvari koje karakterizira kristalna struktura. Drugu generaciju čvrstih disperzija karakterizira molekularna dispergiranost djelatne tvari u nepravilnoj formi unutar amorfnog nosača koji je obično polimer. Najčešće krute disperzije koriste nosače amorfne prirode pa se prema molekularnoj interakciji djelatne tvari i nosača amorfne čvrste disperzije dijele na čvrste otopine, čvrste suspenzije i mješavine prva dva tipa. Čvrste disperzije druge generacije koriste potpuno sintetske polimere ili prirodne polimere na bazi proizvoda kao nosače. Nosači imaju i mogućnost odgode otpuštanja djelatne tvari. Važnost polimernog nosača je u vezivanju lijeka za makromolekularne lance nosača čime se smanjuje mogućnost rekristalizacije djelatne tvari. Treću generaciju čvrstih disperzija karakterizira uporaba površinski aktivnih nosača ili nosača sa svojstvima

samoemulgiranja. One sadrže nosač surfaktanta, smjese amornih polimera i surfaktante kao nosače i namijenjene su postizanju maksimalnog stupnja bioraspoloživosti što se tiče slabo topljivih lijekova i stabilizaciji čvrste disperzije na način da izbjegavaju rekristalizaciju lijeka.⁸

Izborom pripreve čvrste disperzije uočen je niz njihovih prednosti: smanjuje se veličina čestica čime se povećava njihova specifična površina i postiže se veća brzina otpuštanja djelatne tvari, poboljšava se vlažnost koja posljedično rezultira većom topljivošću djelatne tvari, također povećana poroznost čestica čvrstih disperzija i polimorfnost lijeka ubrzavaju profil otpuštanja lijeka i topljivost čestica. Krajnji rezultat je poboljšana bioraspoloživost lijeka.⁸

Potencijalni problemi ove metode koji ograničavaju njezinu komercijalnu primjenu su potencijalna kristalizacija komponenata iz amornog stanja za vrijeme obrade utjecajem mehaničkog naprezanja ili za vrijeme skladištenja utjecajem temperaturnog stresa i vlažnosti. Naime, utjecaj vlage može rezultirati povećanjem mobilnosti samog lijeka i promicanjem kristalizacije te tako ometati stabilnost skladištenja amornih lijekova. Razdvajanje faza, rast kristala ili pretvaranje produkta u stabilniju strukturu dovode do smanjenja topljivosti i brzine otpuštanja djelatne tvari.⁸



Slika 2.4. Moguće strukture čvrste disperzije: (A – idealna struktura, lijek molekularno dispergirani u polimernoj matrici; B – transformacija djelatne tvari u kristalnu formu; C – sustav s velikom količinom djelatne tvari u amorfnoj formi raspršenom u polimernoj matrici)⁹

Postoje različite vrste pripreme amorfnih solidnih disperzija, a najpoznatije su: metoda fuzije, granuliranje, metoda isparavanja otapala, ekstruzija vruće taline, tehnika liofilizacije i metoda superkritičnih fluida.¹⁰

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.¹⁰

Metoda isparavanja otapala uključuje otapanje djelatne tvari i inertnog nosača u isparljivom otapalu. Nakon pripreme otopine koja sadrži i djelatnu tvar i nosač potrebno je ukloniti otapalo, a rezultat je stvaranje čvrste disperzije. Optimalna svojstva otapanja postignuta su miješanjem na molekularnoj razini. Izazovi ove metode su razlika u polarnosti djelatne tvari i nosača prilikom njihovog miješanja u jednu otopinu te moguće razdvajanje faza (kristalizacija djelatne tvari ili matrice za vrijeme isparavanja otapala) koje je potrebno spriječiti.¹⁰

Ekstruzija vruće taline je slična fuzijskoj metodi, jedino je intenzivno miješanje komponenata izazvano korištenjem ekstrudera. Korištenje ove metode omogućuje oblikovanje zagrijane smjese djelatne tvari i inertnog nosača u implantate, oftalmološke umetke ili oralne dozirne oblike. Proces ekstruzije vruće taline uključuje ispuštanje ekstrudera, transport mase (miješanje) prilikom čega dolazi do smanjenja veličine čestica, protok kroz kalup, izlaz iz kalupa i završnu obradu.¹⁰

Liofilizacija je tehnika molekularnog miješanja kojom se djelatna tvar i inertni nosač otapaju u zajedničkom otapalu, a potom smrznju i sublimiraju kako bi se dobila liofilizirana molekularna disperzija.¹⁰

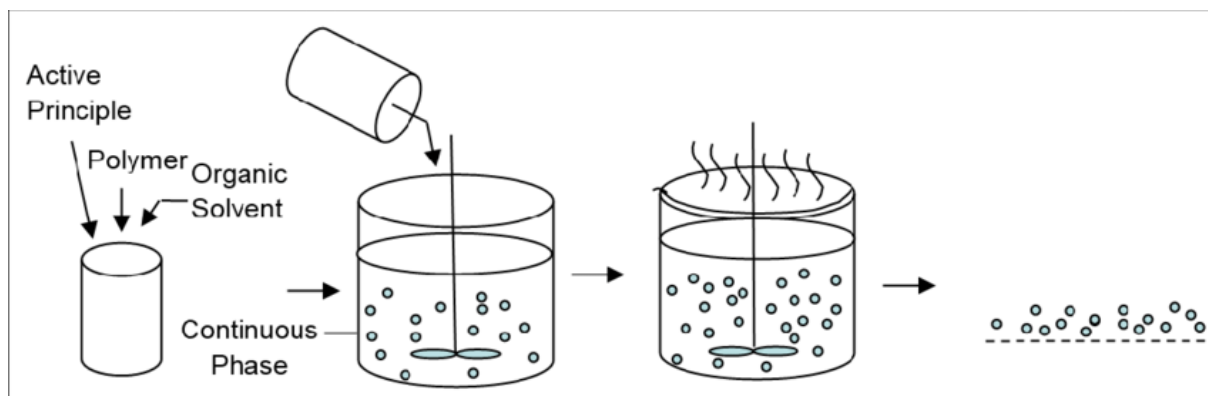
Metodom superkritičnih fluida se otopina tvari u organskom otapalu raspršuje u kontinuiranu superkritičnu fazu koja teče upotrebom ugljikovog dioksida. Ugljikov dioksid se lako uklanja završetkom postupka, a neznatna količina ostaje zarobljena unutar polimera i nije opasna za zdravlje pacijenata. Tehnika ne zahtijeva upotrebu otapala.¹⁰

Izbor metode kojom će se povećati topljivost djelatne tvari ovisi o karakteristikama lijeka (kemijska i fizička priroda, točka taljenja, mjesto apsorpcije, farmakokinetičko ponašanje, itd.), jačini i vrsti otpuštanja djelatne tvari (trenutno ili modificirano), maksimalnoj dnevnoj dozi djelatne ili pomoćne tvari, analitičkoj točnosti i mnogim drugim faktorima.⁵

2.4. METODA ISPARAVANJA OTAPALA

Metoda predstavlja jednostavan način za dobivanje čvrstih disperzija otapanjem lijeka i nosača u isparljivom otapalu koje se kasnije uparava. Tachibani i Nakamura (1965.) su prvi otopili i djelatnu tvar i inertni nosač u zajedničkom otapalu, a potom uparili otapalo pod vakuumom kako bi proizveli čvrstu otopinu.⁸ Navedeno im je omogućilo da proizvedu čvrstu otopinu visoko lipofilnog β -karotena u nosaču Povidonu koji je veoma topljiv u vodenom mediju. Osim toga, mnogi znanstvenici su proučavali čvrstu disperziju meloksikama, naproksena i nimesulida korištenjem tehnike isparavanja otapala. Navedena otkrića navode na ideju da se metoda isparavanja otapala može uspješno primijeniti kako bi se poboljšale karakteristike i stabilnost čvrstih disperzija lijekova koje karakterizira slaba topljivost u vodenom mediju.⁵

Korištenje ove metode uključuje emulzifikaciju organskog otapala koje sadrži otopljeni polimer i otopljenog dispergirano lijeka u suvišku kontinuirane faze pomoću miješalice. Isparavanje organskog otapala je realizirano pod atmosferskim ili smanjenim tlakom na odgovarajuće temperature. Naknadno isparavanje otapala dispergirane faze daje čvrste polimerne mikročestice koje ulaze u lijek. Moguće je pojedinačno i višestruko isparavanje otapala.¹¹



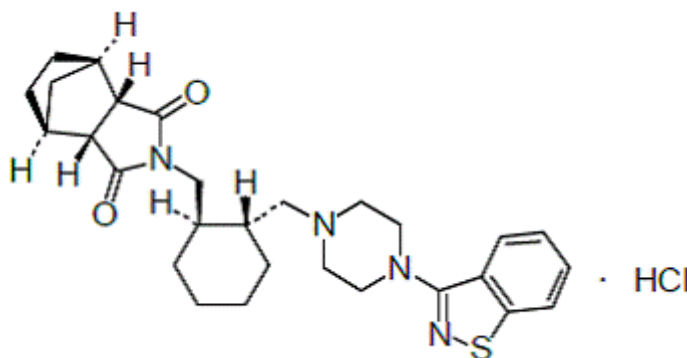
Slika 2.5. Shematski prikaz glavnih koraka prilikom pripreme čvrste disperzije metodom isparavanja otapala

Ova metoda pronalazi veliku primjenu u farmaceutskoj industriji za razne svrhe kao što su kontrolirana dostava lijeka, maskiranje okusa i mirisa lijekova i sprječavanje razgradnje lijeka.¹² Otkrićem metode isparavanja otapala riješeni su mnogi problemi s kojima su se znanstvenici susretali korištenjem metode taljenja te je dugi niz godina metoda isparavanja otapala bila glavni izbor za sustave na bazi polimera. Ipak, ekološki i ekonomski problemi povezani s upotrebom organskih polimera postali su nedostaci metode isparavanja otapala.⁸

3. METODIKA

3.1. DJELATNA TVAR

Lurasidon-hidroklorid je derivat tiazola te spada u atipične antipsihotike koji se koriste u liječenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja. Ovaj hidroklorid se dobiva reakcijom lurasidona s jednim ekvivalentom klorovodične kiseline. Važnost djelovanja zasniva se na njegovoj ulozi dopaminergičkog, serotonergičkog i adrenergičnog antagonista. Pripada u drugu generaciju antipsihotika koju karakterizira veća djelotvornost i podnošljivost od strane pacijenata te ujedno i reducirana mogućnost stvaranja ovisnosti.¹² Ovaj lijek karakterizira niska bioraspoloživost (9-19 %) i visoko vezanje proteina (98 %). Pripada u klasu II Biofarmaceutskog sustava klasifikacije i karakteriziran je niskom topljivošću u vodenom mediju i visokom propusnošću kroz gastrointestinalni trakt čovjeka.¹³ Dobro svojstvo propusnosti omogućuje pravovremenu difuziju kroz membranu čime lijek stiže do krvotoka. Unatoč tome, lurasidon-hidroklorid je praktički netopljiv u vodenom mediju pa ga karakterizira izrazito spor početak djelovanja te ga nije moguće davati pacijentima u hitnim kliničkim situacijama. Kategorizira se kao visoko propusna ($\log P = 5,6$) i slabo topljiva tvar (topljivost u vodi jednaka $0,165 \text{ mg ml}^{-1}$). Velika navedena ograničenja u učinku samog lijeka odražavaju se u mnogo većim potrebnim dozama nego što je s farmakološkog stajališta potrebno, a kao posljedica se mogu pojaviti mnoge štetne nuspojave kod pacijenata.¹⁴



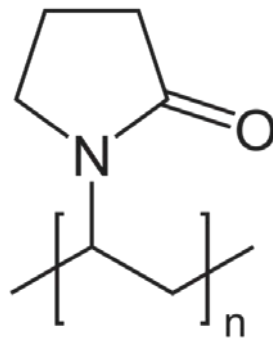
Slika 3.1. Prikaz strukturne formule lurasidon-hidroklorida

Navedena svojstva izrazito niske bioraspoloživosti rezultirane niskom topljivošću i posljedično slabom apsorpcijom djelatne tvari poslužile su kao motivacija prilikom ovog istraživanja kojim su se nastojale pripremiti čvrste disperzije djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida, u matrici inertnog polimernog nosača, poli(vinil-pirolidona), u različitim omjerima u svrhu poboljšanja bioraspoloživosti navedenog lijeka. Na Slici 3.1 prikazuje se strukturna formula lurasidon-hidroklorida.

3.2. POLIMERNA TVAR

Poli(vinil-pirolidon) je amorfni polimer bijele do blijedožute boje, bez mirisa, a postojan je u obliku praha. Karakterizira ga velika topljivost u vodenom mediju, a zbog velike higroskopnosti ga je potrebno skladištiti u zrakonepropusnim uvjetima. 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.¹⁵ Temperatura staklastog prijelaza (T_g) ovog amornog polimera se kreće u rasponu između 165 °C i 175 °C.¹⁶

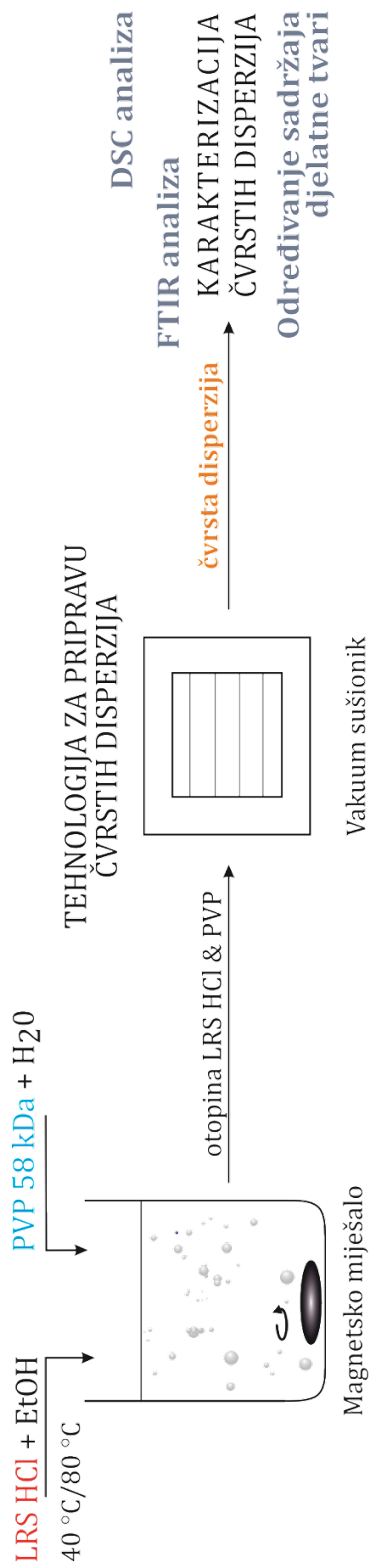
Izrazita higroskopnost amornog poli(vinil-pirolidona) je veoma važno svojstvo zbog kojeg je u okviru ovog istraživanja upravo ovaj polimer odabran kako bi pripremom čvrstih disperzija dobrim vlaženjem djelatne tvari osigurao što bolje otpuštanje i posljedično povećanje biorasploživosti lijeka. Na slici 3.2 prikazuje se strukturna formula korištenog polimera.



Slika 3.2. Prikaz strukturne formule poli(vinil-pirolidona)

3.3. PROVEDBA ISPITIVANJA

Metodologija istraživanja prikazuje se Slikom 3.3. Istraživanje podrazumijeva pripremu i karakterizaciju čvrstih disperzija.



Slika 3.3. Shematski prikaz metodologije istraživanja

3.3.1. Priprava otopina

Prvi korak u provedbi ovog istraživanja bio je priprava otopina djelatne tvari, LRS HCl, i inertnog polimernog nosača, PVP K30, u različitim omjerima. Budući da je djelatna tvar praktički netopljiva u vodenom mediju, otapana je u pogodnijem otapalu, etanolu. Polimerni nosač je otapan u destiliranoj vodi zbog velike topljivosti u njoj.

Pripravljene su otopine triju različitih omjera LRS HCl i PVP K30 i to 25:75, 50:50 i 75:25. Priprava otopina započela je vaganjem određenih masa LRS HCl i PVP K30 na analitičkoj vagi KERN ALJ 220-4NM (Slika 3.4.)



Slika 3.4. Fotografija analitičke vage KERN ALJ 220-4NM
(KERN, Balingen, SR Njemačka)

Odvagane mase LRS HCl pomiješane su s određenim volumenom etanola, dok je PVP K30 pomiješan s određenim volumenom destilirane vode. U svrhu homogenizacije otopina obje su miješane na magnetskim mješalicama. Sustav LRS HCl – etanol je prilikom miješanja zagrijavan na 40 °C kako bi se djelatna tvar što brže otopila. U Tablici 4.3. su prikazani omjeri, mase i volumeni korišteni za pripremu navedenih otopina.

Tablica 3.1. Omjeri, mase i volumeni korišteni za pripremu otopina

Uzorak	Omjer LRS HCl : PVP K30	<i>m</i> (LRS HCl), g	<i>V</i> (etanol), ml	<i>m</i> (PVP K30), g	<i>V</i> (demi voda), ml
SOL 25	25 : 75	0,75	185	2,25	185
SOL 50	50 : 50	1,50	185	1,50	185
SOL 75	75 : 25	1,50	185	0,50	185

3.3.2. Metoda isparavanja otapala

Korišteno otapalo je 50 %-tna vodena otopina etanola koja ima vrelište na približno 80 °C. Stoga, pripravljena otopina djelatne tvari i polimera zagrijana je na navedenu temperaturu uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici. U ovakvim uvjetima odvijalo se isparavanje otapala s ciljem njegova potpunog uklanjanja i dobivanja čvrstog produkta (čvrste disperzije LRS HCl u amorfnom polimeru). S ciljem uklanjanja preostalog otapala uzorci su sušeni u vakuum sušioniku u uvjetima niskog tlaka u trajanju 24 sata. Čvrsti produkt uklonjen je iz laboratorijskih čaša koje su korištene za pripremu čvrstih disperzija te je homogeniziran u tarioniku. Uzorci su izvagani, a iz dobivenih vrijednosti masa i teorijskih vrijednosti izračunato je iskorištenje za uzorke SOL 25, SOL 50 i SOL 75 (Tablica 3.2.).

Tablica 3.2. Dobivene vrijednosti masa uzoraka nakon provedbe metode isparavanja otapala i iskorištenje (omjer dobivene i teorijske mase)

Uzorak	<i>m</i> (teorijska), g	<i>m</i> (dobivena), g	η , %
SOL 25	3,00	2,80	93,33
SOL 50	3,00	2,56	85,33
SOL 75	2,00	1,25	62,50

3.4. KARAKTERIZACIJA ČVRSTIH DISPERZIJA

Uzorci čvrstih disperzija pripremljeni metodom isparavanja otapala oznaka SOL 25, SOL 50 i SOL 75 karakterizirani su dvjema instrumentalnim tehnikama: diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom (DSC) koja pripada metodama toplinske analize i Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom koja pripada apsorpcijskim spektroskopskim metodama analize. Isto tako, određena je ujednačenost sadržaja djelatne tvari pri čemu je za određivanje koncentracije primijenjena UV/Vis spektrofotometrijska metoda. S ciljem

ispitivanja utjecaja načina pripreme čvrstih disperzija na ujednačenost sadržaja djelatne tvari, korištene su čvrste disperzije LRS HCl istog sastava, no pripravljene sušenjem raspršivanjem (engl. *spray drying*). Riječ je o uzorcima oznaka SD 25, SD 50 i SD 75.

3.4.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna pretražna kalorimetrija pripada metodama termičke analize, metodama koje određuju fizikalna i kemijska svojstva ispitivanih tvari u ovisnosti o temperaturi. Svoju primjenu nalaze u objašnjavanju fizikalnih pojava koje su ovisne o promjeni temperature na neki način, a to mogu biti određivanja tališta, faznih i staklastih prijelaza, kristalizacije, transformacija, toplinskog kapaciteta i tako dalje, a služe prilikom dopunske karakterizacije već poznatih uzoraka. DSC metoda je razvijena 1960. godine (Watson, O'Niell) i jedna je od najčešće korištenih metoda termičke analize. Komparativnog je tipa, odnosno uspoređuje ispitivani uzorak s inertnim referentnim materijalom. DSC instrumenti mogu raditi na principu mjerenja toplinskog toka između uzorka i referentnog materijala do kojeg dolazi uslijed razlike njihovih temperatura i na principu mjerenja kompenzacijske snage, odnosno razlika u snazi grijača potrebnoj da bi se uzorak održao na istoj temperaturi kao i referentni materijal. Površina ispod DSC krivulje izračunata parcijalnom integracijom krivulje u intervalu efekta predstavlja promjenu entalpije tranzicije. DSC metoda omogućuje i određivanje toplinskog kapaciteta uzorka, veličine koja se odnosi na sposobnost materijala da pohrani toplinu, a definirana je omjerom količine topline u sustavu i promjene temperature sustava.¹⁷

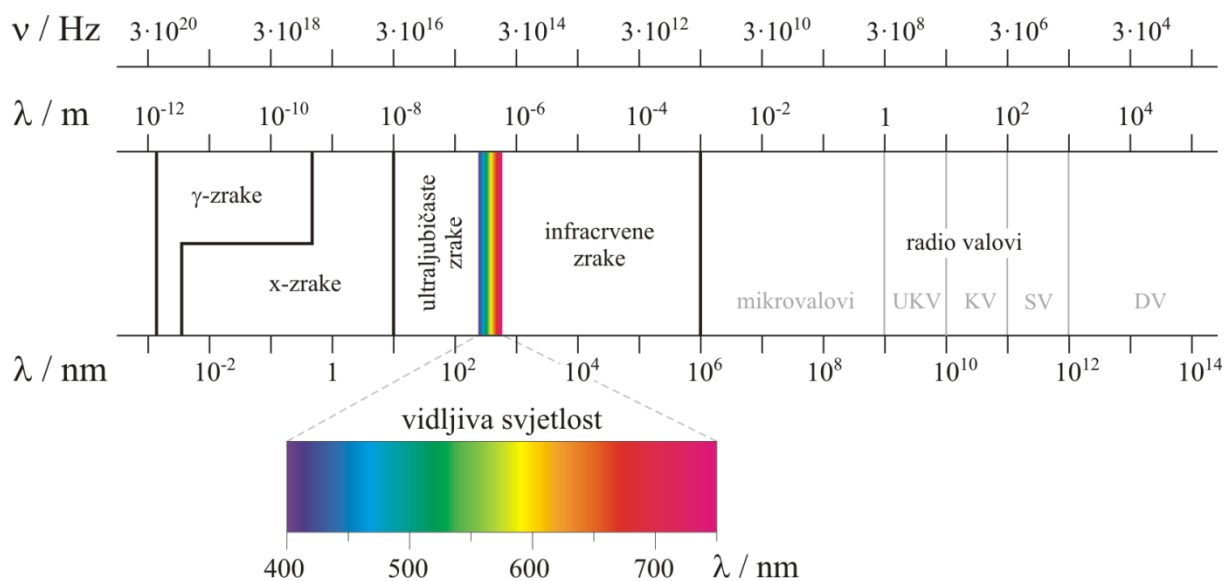
U sklopu ovog istraživanja ispitana su toplinska svojstva dobivenih čvrstih disperzija metodom isparavanja otapala pomoću diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822° koji je prikazan na Slici 3.5. Približno 5 miligrama uzoraka SOL 25, SOL 50 i SOL 75 vagano je u aluminijske posudice s probušenim poklopcem. Mjerenja su provedena u struji dušika protoka $60 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$, brzinom zagrijavanja uzorka od $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. Uzorci su podvrgnuti jednom ciklusu zagrijavanja u temperaturnom rasponu od $0 \text{ }^\circ\text{C}$ do $360 \text{ }^\circ\text{C}$. Rezultati mjerenja su DSC termogrami koji prikazuju ovisnost signala proporcionalnog razlici dovedene topline između ispitivanog i referentnog uzorka o temperaturi i vremenu, a njihovom analizom je moguće iščitati temperature karakterističnih faznih prijelaza čvrstokapljevito za pripremljene čvrste disperzije.



Slika 3.5. Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822^e (Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Švicarska)

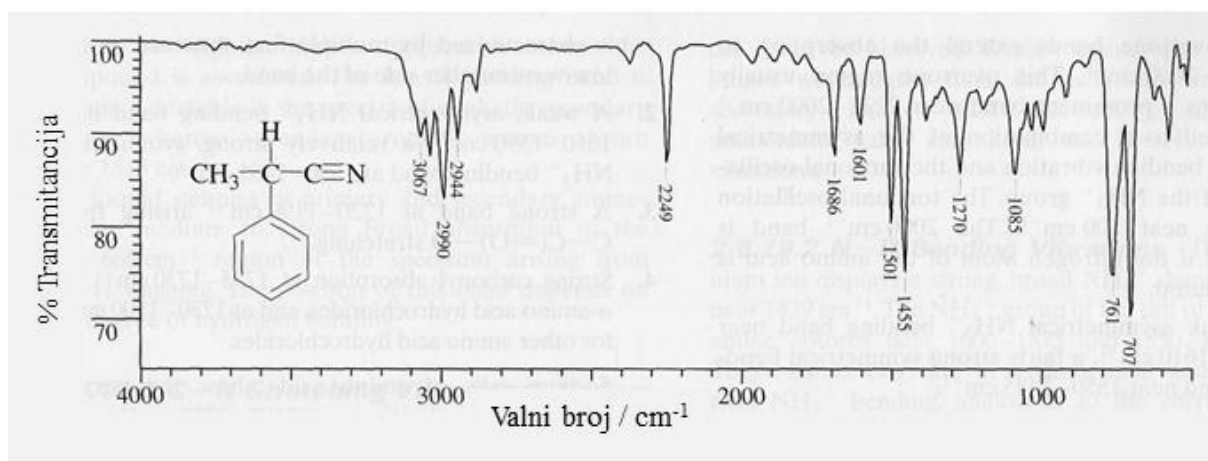
3.4.2. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija

Infracrvena spektroskopija je instrumentalna metoda koja se koristi za detekciju, odnosno identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekuli. IR spektar je snimka apsorbiranog svjetla kao funkcija valne duljine, a apsorbira se samo svjetlo čija se frekvencija podudara s frekvencijom vibracija veze u molekuli. To znači da frekvencije radijacije i vibracije moraju biti iste da bi došlo do apsorpcije. Jačina veze, masa atoma u vezi (uz istu jakost veze) i vrsta vibracije su parametri koji određuju apsorpcijski položaj, a jačina veza se određuje iz energija disocijacije molekule promatrane molekule. Postoje dvije vrste vibracija, a to su rastezanje (*stretching*) kojemu odgovaraju veće vrijednosti valnog broja i svijanje (*bending*) kojemu odgovaraju manje vrijednosti valnog broja. Dobiveni infracrveni spektar prikazuje karakteristične vrpce funkcionalnih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva. Na osi apscisa uvijek je valni broj (cm^{-1}), a na osi ordinata apsorbancija ili transmitancija (%). Iz podataka o valnom broju na kojima se pojavljuju određene vrpce pri definiranim područjima infracrvenog spektra se definira tip molekule i vrsta veze koja postoji u promatranoj molekuli. Tako se nepoznata molekula može svrstati u određenu skupinu molekula prema posjedovanju karakterističnih veza ili skupina. Međutim, navedenim se načinom ne može donijeti zaključak o kompletnoj strukturi ispitivane molekule.¹⁸



Slika 3.6. Prikaz spektra elektromagnetskog zračenja

Korištenjem Fourier-transformiranih spektrometara mjerenje svih frekvencija se odvija istovremeno i dobiveni interferogram se obrađuje pomoću računala kako bi se dobilo traženo frekventno područje. FTIR se može koristiti i za površinsku karakterizaciju, pogotovo za poluvodičke materijale. Koriste se valne duljine od 850 do 1300 nm, a razlučivanje površinskih defekata je oko $1 \mu\text{m}$.¹⁹



Slika 3.7. Općeniti prikaz infracrvenog spektra

FTIR spektroskopija je korištena kako bi se potvrdile potencijalne interakcije između djelatne tvari i polimernog nosača. U tom slučaju, pomak apsorpcijskih vrpca specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji trebao bi biti vidljiv. FTIR spektri čistih komponenti i realnih uzoraka snimljeni su pomoću FTIR spektrofotometra Vertex 70 s platinastim detektorom u rasponu valnih brojeva od 500 do 4500 cm^{-1} (Slika 3.8.).



Slika 3.8. Fotografija FTIR spektrofotometra Vertex 70 s platinastim detektorom (Bruker, Billerica, SAD)

3.4.3. Sadržaj djelatne tvari

Određivanje sadržaja djelatne tvari provedeno je UV/Vis spektrofotometrijskom metodom na spektrofotometru Shimadzu UV-1280 (Slika 3.9.).

Spektrofotometrija predstavlja studij interakcije materije i elektromagnetskog zračenja. Pri UV/Vis spektrofotometriji važnu ulogu igraju energije koje pobuđuju molekulu iz osnovnog u pobuđeno stanje, odnosno koje izazivaju elektronske prijelaze. Područja mjerenja UV/Vis spektrofotometara su obično u rasponu od 200 do 380 nm za ultraljubičasti dio spektra i u rasponu od 380 do 780 nm za vidljivi dio spektra. Za razliku od IR spektra, UV/Vis spektar karakteriziraju blage krivulje. O energiji fotona i o elektronskoj konfiguraciji molekule ovisi hoće li molekula apsorbirati zračenje ovog dijela spektra. Različita orbitalna struktura molekula uvjetuje različito apsorpiranje svjetla. Molarni apsorpcijski koeficijent ϵ govori o intenzitetu apsorpcije fotona na određenoj valnoj duljini λ . Graf koji prikazuje ovisnost ϵ o valnoj duljini zove se apsorpcijski spektar, a karakteriziraju ga dva parametra:

λ_{\max} ili valna duljina na kojoj je intenzitet apsorpcije najveći te vrijednost ε na toj valnoj duljini. Prolaskom elektromagnetskog zračenja kroz otopinu ispitivane molekule dio se apsorbira od strane molekule, a spektrofotometar mjeri neapsorbirano ili propušteno zračenje. Količina apsorbiranog zračenja može se izraziti na više načina. Transmitancija je omjer intenziteta transmitiranog svjetla i intenziteta upadnog svjetla. Apsorpcija je veća što je veći broj molekula koje apsorbiraju zračenje. Beer-Lambertov zakon govori da je apsorbancija proporcionalna koncentraciji apsorbirajuće vrste, a molarni apsorpcijski koeficijent ε govori o tome kolika je vjerojatnost apsorpcije na određenoj valnoj duljini.¹⁸

Lurasidon-hidroklorid pokazuje dva karakteristična apsorpcijska maksimuma u UV/Vis području, na valnim duljinama od približno 315 nm i 230 nm. Pri valnim duljinama ≈ 230 nm apsorbira i druga tvar prisutna u disperziji, polimerna tvar PVP K30, stoga je koncentracija LRS HCl u pripremljenim čvrstim disperzijama određivana pri valnoj duljini drugog karakterističnog apsorpcijskog maksimuma, ≈ 315 nm.



Slika 3.9. Fotografija spektrofotometra UV-1280
(Shimadzu, Kyoto, Japan)

Mase čvrstih disperzija koje sadrže približno 20 miligrama LRS HCl odvagane su u niz odmjernih tikvica volumena 50 ml te su do oznake nadopunjene metanolom. Pripremljeni uzorci stavljeni su u ultrazvučnu kupelj s ciljem osiguravanja potpunog otapanja čestica djelatne tvari. Odvagane mase čvrstih disperzija koje sadrže približno 20 mg LRS HCl navedene su u Tablici 3.4.

Uzorci su nakon sat vremena filtrirani pomoću PTFE membranskih filtera promjera pora 0,45 μm te su razrijeđeni 10 puta. Mjerenja svih uzoraka obavljena su u triplikatima. Pripremljena je standardna otopina LRS HCl iz koje su razrjeđivanjem pripravljene radne standardne otopine koncentracija 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 i 50 ppm djelatne tvari. Te otopine korištene su za izradu baždarnog dijagrama na osnovu kojeg je određena koncentracija

djelatne tvari u pripremljenim uzorcima (Tablica 3.5.). Odstupanje od očekivane koncentracije LRS HCl u pripremljenim čvrstim disperzijama izraženo je kao standardna devijacija.

Tablica 3.3. Ciljane odvage čvrstih disperzija koje sadrže 20 mg LRS HCl

Uzorak	<i>m</i> , mg
SOL 25; SD 50	80,00
SOL 50; SD 50	40,00
SOL 75; SD 75	26,67

Tablica 3.4. Mase čvrstih disperzija koje sadrže približno 20 mg LRS HCl

Uzorak	<i>m</i> ₁ , g	<i>m</i> ₃ , g	<i>m</i> ₂ , g
SOL 25	80,2	80,1	80,5
SOL 50	40,1	40,0	40,1
SOL 75	26,9	26,8	26,7
SD 25	80,1	80,2	83,2
SD 50	40,0	40,3	40,0
SD 75	27,2	26,9	27,0

Tablica 3.5. Način pripreve radnih standardnih otopina za dobivanje baždarnog dijagrama

Slijepa proba	MeOH	<i>c</i> (LRS HCl), ppm
1.	0,5 ml STD + 9,5 ml MeOH	5
2.	1,0 ml STD + 9,0 ml MeOH	10
3.	1,5 ml STD + 8,5 ml MeOH	15
4.	2,0 ml STD + 8,0 ml MeOH	20
5	2,5 ml STD + 7,5 ml MeOH	25
6.	3,0 ml STD + 7,0 ml MeOH	30
7.	4,0 ml STD + 6,0 ml MeOH	40
8.	5,0 ml STD + 5 ml MeOH	50

4. REZULTATI I RASPRAVA

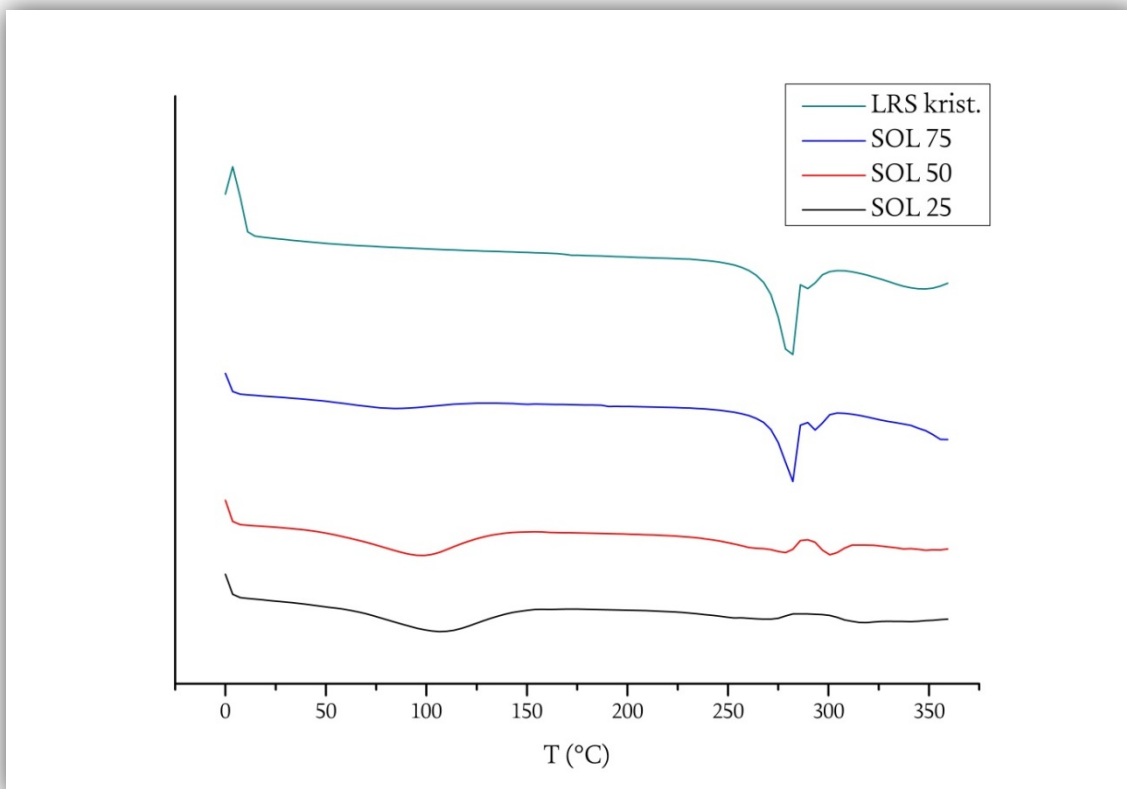
Lurasidon-hidroklorid, djelatna tvar korištena u okviru ovog istraživanja, pripada skupini II Biofarmaceutskog sustava klasifikacije (engl. *Biopharmaceutical Classification System, BCS*) koju karakterizira slaba topljivost u vodenom mediju i visoka propusnost kroz crijevnu membranu. Stoga, u ovom istraživanju pripravljene su čvrste disperzije djelatne tvari u inertnom polimernom nosaču, poli(vinil-pirolidonu), koje mogu imati pozitivan utjecaj na povećanje topljivosti LRS HCl. Takvo povećanje topljivosti doprinosi boljoj apsorpciji djelatne tvari u organizmu, značajno utječe na farmakoterapijski učinak lijeka te na povećanje bioraspoloživosti lijeka. Inertni polimerni nosač igra također važnu ulogu u sprječavanju rekristalizacije djelatne tvari. U pripravi čvrstih disperzija korištena je metoda isparavanja otapala (engl. *solvent evaporation method*) iz otopina koje sadrže različite omjere djelatne tvari i polimera.

4.1. KARAKTERIZACIJA DIFERENCIJALNOM PRETRAŽNOM KALORIMETRIJOM

Diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom ispitana su toplinska svojstva kristalnog lurasidon-hidroklorida i čvrstih disperzija pripremljenih metodom isparavanja otapala s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača (25:75, 50:50, 75:25). Dobiveni termogrami prikazani su na Slici 4.1.

DSC termogram ishodnog, kristalnog lurasidon-hidroklorida prikazuje širok višestruki endotermni prijelaz u području temperatura od približno 250 °C do 300 °C s dva izražena minimuma pri 282,33 °C te 289,67 °C. Kao što je bilo i očekivano, ovaj endotermni prijelaz odgovara taljenju karakterističnom za tvari kristalnog faznog sastava.

Na DSC termogramima pripremljenih čvrstih disperzija uočavaju se endotermni prijelazi u rasponu temperatura od približno 80 °C do 130 °C. Navedeni prijelazi odgovaraju gubitku vlage iz uzoraka koja je posljedica prisustva poli(vinil-pirolidona) kojeg karakterizira izrazito velika higroskopnost. Povećanjem udjela poli(vinil-pirolidona) u čvrstoj disperziji navedeni prijelaz je izraženiji. Isto tako, povećanjem udjela PVP K30 u uzorcima staklasti prijelaz svojstven amorfnom polimeru postaje izraženiji te se u čvrstoj disperziji oznake SOL 75 nalazi na 188,68 °C. Ove vrijednosti u skladu su s literaturnim vrijednostima pri čemu položaj staklišta polimera uvelike ovisi o njegovoj molekularnoj masi.



Slika 4.1. DSC termogrami čistog lurasidon-hidroklorida i čvrstih disperzija pripremljenih metodom isparavanja otapala s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača

Tablica 4.1. Vrijednosti temperatura taljenja očitanih iz termograma čistog LRS HCl i uzoraka SOL 25, SOL 50 i SOL 75

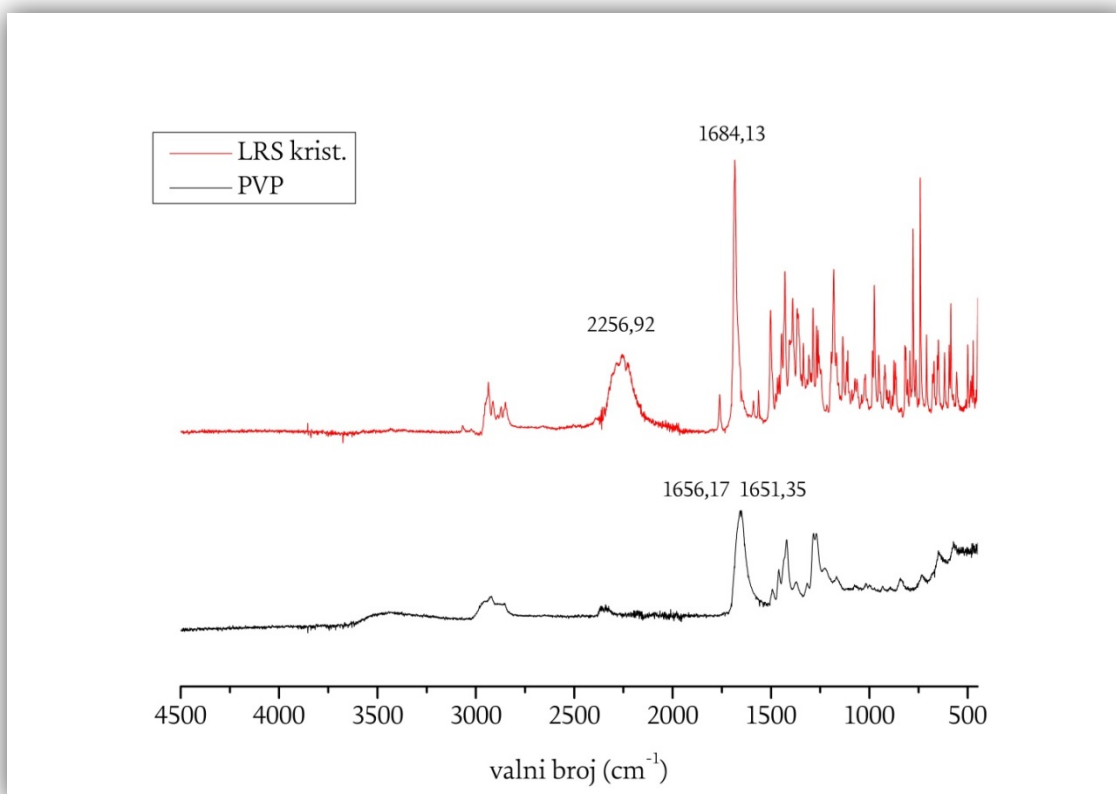
Uzorak	$T_{m1}, ^\circ\text{C}$	$T_{m2}, ^\circ\text{C}$
SOL 25	268,50	316,86
SOL 50	278,67	300,67
SOL 75	282,33	293,33
ČISTI LRS HCl	282,33	289,67

Povećanjem udjela LRS HCl u uzorcima vidljivo je da se povećava intenzitet endotermnih prijelaza koji odgovaraju taljenju LRS HCl. Isto tako, povećanjem udjela polimera u pripremljenim disperzijama dolazi do značajnog pomaka vrijednosti temperatura taljenja (dvaju minimuma u endotermnom prijelazu taljenja) djelatne tvari. Navedeno može ukazati na povećanu stabilnost djelatne tvari u prisutnosti veće količine polimera koja se manifestira taljenjem LRS HCl pri višim temperaturama. To može biti posljedica interakcija između djelatne tvari i polimernog nosača. Također, povećanjem udjela PVP K30 razdvajaju se minimumi u endotermnom prijelazu taljenja što može biti posljedica otapanja djelatne tvari u polimernom nosaču koji utječe na svojstva topljivosti samog uzorka.

Diferencijalna pretražna kalorimetrija čvrstih disperzija s različitim omjerom djelatne tvari i polimernog nosača ukazuje na moguću prisutnost fizikalnih interakcija unutar čvrstih disperzija dobivenih metodom isparavanja otapala zbog sniženja temperatura tališta uzoraka sa smanjenjem udjela djelatne tvari. Izostanak pikova tzv. hladne kristalizacije svojstvenih amorfnom LRS HCl ukazuje da nije došlo do promjene faznog sastava LRS HCl, odnosno do potpune ili djelomične amorfizacije djelatne tvari. No, definitivna potvrda faznog sastava moguća je provedbom rendgenske difrakcijske analize praha za što nije postojala mogućnost za vrijeme provedbe ovog istraživanja.

4.2. KARAKTERIZACIJA FOURIER-TRANSFORMIRANOM INFRACRVENOM SPEKTROSKOPIJOM

Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija korištena je kako bi se detektirale potencijalne interakcije između djelatne tvari i polimernog nosača. Takve moguće interakcije očituju se kao pomak apsorpcijskih vrpca koje su specifične za funkcionalne skupine koje imaju mogućnost sudjelovanja u interakciji. Slika 4.2. prikazuje FTIR spektre čiste djelatne tvari i polimernog nosača.

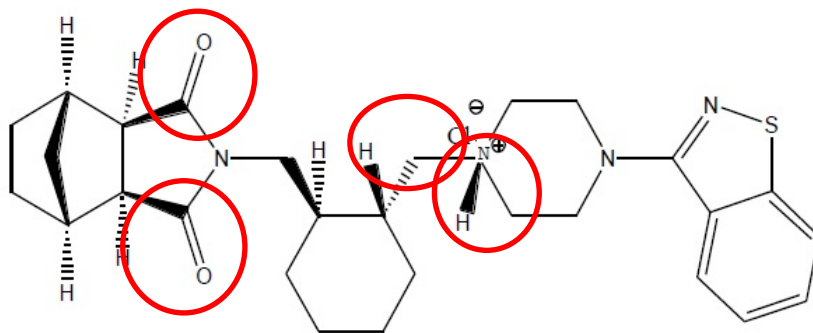


Slika 4.2. FTIR spektri čistih komponenti, lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona)

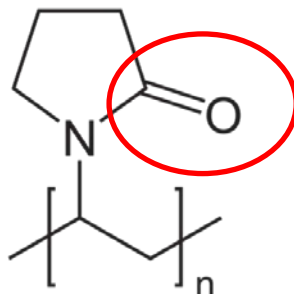
Dobiveni FTIR spektar čiste komponente LRS HCl pokazuje karakteristične apsorpcijske vrpce na 1684,12 cm⁻¹ (C=O rastezanje) i 2256,92 cm⁻¹ (N⁺-H rastezanje) te na 1502,37 i 1563,60 cm⁻¹ (C=C rastezanje u aromatskom prstenu). Uvidom u strukturnu formulu lurasidon-hidroklorida vidljive su dvije simetrične karbonilne skupine koje se najvjerojatnije preklapaju te djelovanjem infracrvenog zračenja dolazi do njihovih vibracija iščitanih kao navedeni apsorpcijski maksimum. Njegov pomak prema većim vrijednostima valnih brojeva svojstven je amorfnom LRS HCl. U pripremljenim čvrstim disperzijama (Slika

4.5.) navedeni pomak nije uočen stoga je moguće pretpostaviti da se djelatna tvar u čvrstoj disperziji nalazi u svom kristalnom obliku.

Iz FTIR spektra polimerne tvari iščitava se apsorpcijski maksimum u području valnih brojeva $1650\text{-}1655\text{ cm}^{-1}$ (C=O rastezanje). Upravo bi potencijalni pomak ovog pika koji odgovara rastezanju C=O veze u molekuli PVP K30, kao i pomak maksimuma svojstvenog vibraciji rastezanja N⁺-H veze u molekuli LRS HCl ukazivao na interakcije (prisutnost vodikovih veza) između lurasidon-hidroklorida i poli(vinil-pirolidona) u pripremljenim čvrstim disperzijama.

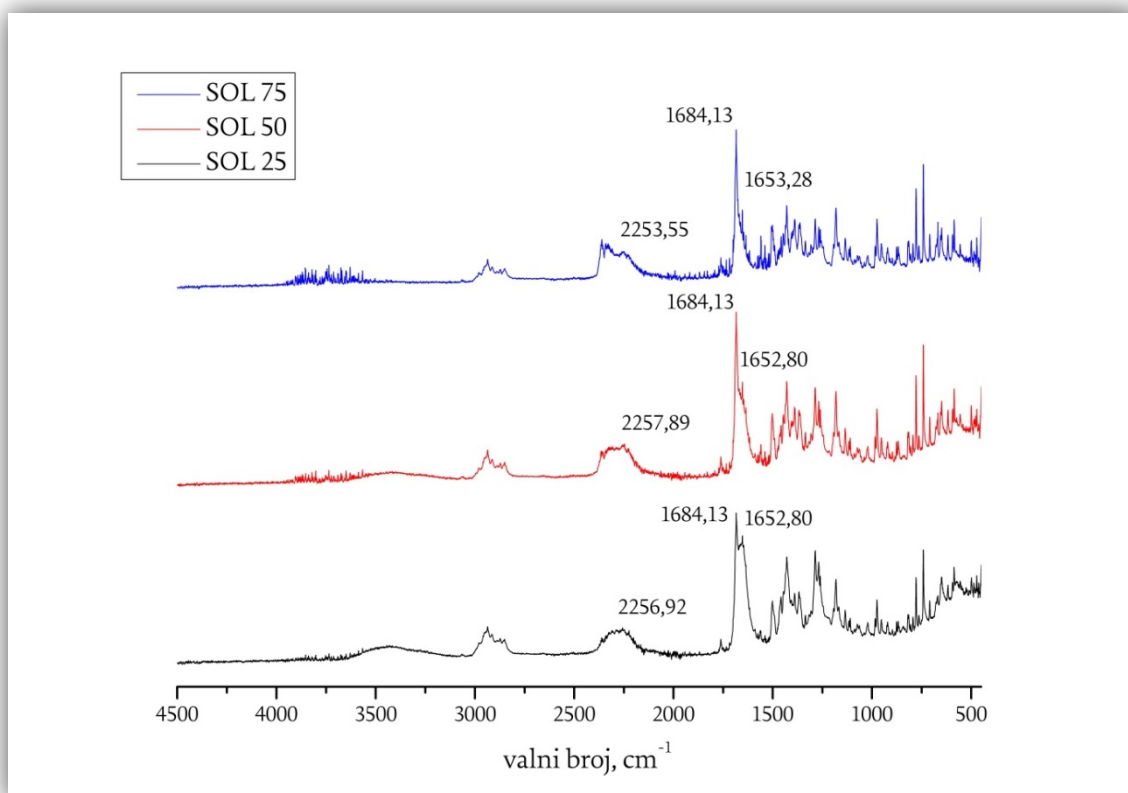


Slika 4.3. Prikaz strukturne formule lurasidon-hidroklorida s naznačenim karbonilnim skupinama i N⁺-H vezom



Slika 4.4. Prikaz strukturne formule poli(vinil-pirolidona) s naznačenom karbonilnom skupinom

Slika 4.5. prikazuje FTIR spektar čvrstih disperzija pripremljenih metodom isparavanja otapala s različitim omjerom djelatne tvari i polimernog nosača.



Slika 4.5. FTIR spektri čvrstih disperzija pripremljenih metodom isparavanja otapala s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača

FTIR spektri pripremljenih čvrstih disperzija prikazuju apsorpcijske vrpce s gotovo identičnom vrijednošću valnih brojeva kao i kod čistih komponenti LRS HCl i PVP K30 uz veoma male pomake vrijednosti valnih brojeva apsorpcijskih maksimuma karakterističnih za rastezanje N⁺-H veze. Tako maleni pomaci u valnim brojevima ne mogu ukazati na uspostavu potencijalnih interakcija između djelatne tvari i polimernog nosača. I dalje je prisutan apsorpcijski maksimum karakterističan za N⁺-H vezu koji nije uočen kod amornog LRS HCl. Porastom udjela PVP K30 u pripremljenim čvrstim disperzijama javlja se uz oštru vrpcu i široka apsorpcijska vrpca u rasponu od 4000 do 3000 cm⁻¹, području karakterističnom za -OH funkcionalnu skupinu. Široka apsorpcijska vrpca može ukazivati na vlagu adsorbiranu na uzorak. Povećanjem udjela PVP K30 apsorpcijska vrpca je izraženija, a to se objašnjava velikom higroskopnošću poli(vinil-pirolidona).

4.3. SADRŽAJ DJELATNE TVARI

Sadržaj djelatne tvari u čvrstim disperzijama određen je pomoću UV/Vis spektrofotometrije kao što je opisano u poglavlju 3.4.3. Određivanje ujednačenosti sadržaja djelatne tvari u čvrstim disperzijama od iznimne je važnosti za postizanje ciljane doze lurasidon-hidroklorida u oralnom dozirnom obliku u konačnici.

Prvo je određen sadržaj djelatne tvari u čvrstim disperzijama pripremljenim metodom sušenja raspršivanjem. Iz snimljenog apsorpcijskog spektra LRS HCl iščitavaju se dva apsorpcijska maksimuma, λ_{\max} (Tablica 4.2.).

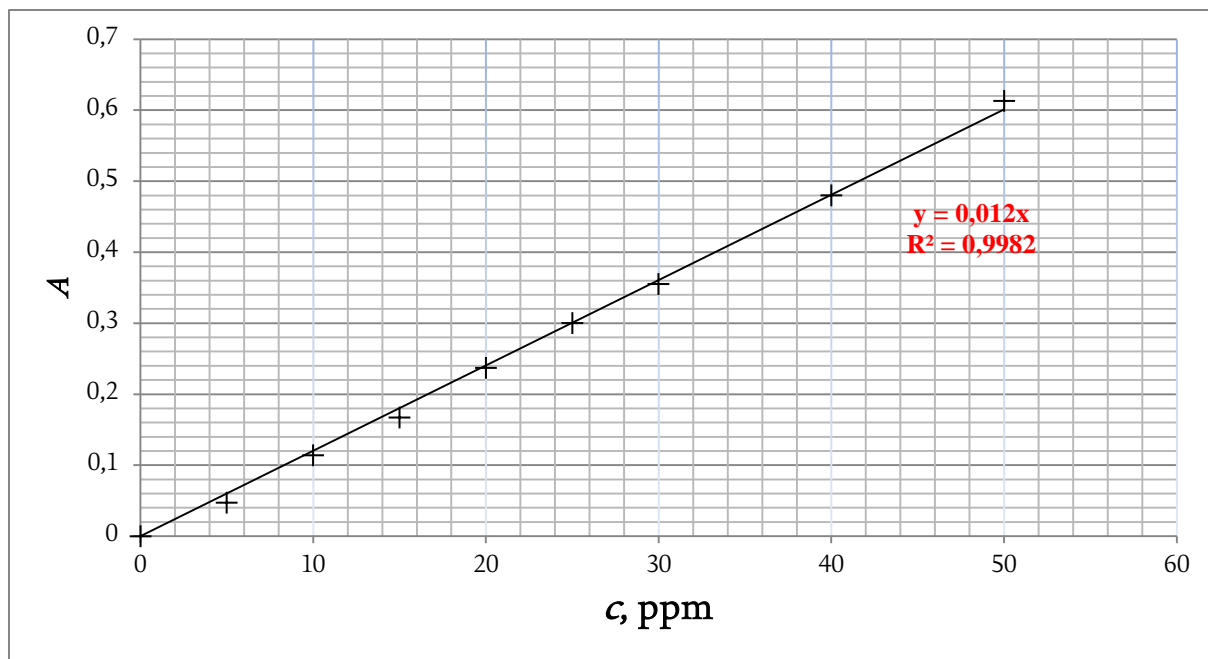
Tablica 4.2. Maksimumi apsorpcije LRS HCl

λ_{\max} , nm	A
230,0	1,840
314,6	0,615

Daljnja spektrofotometrijska mjerenja provedena su pri valnoj duljini od 314,6 nm. Tablica 4.3. prikazuje apsorbancije dobivene spektrofotometrijskim snimanjem pripremljenih radnih otopina prema Tablici 3.5., a pomoću njih je dobiven baždarni dijagram prikazan na Slici 4.6.

Tablica 4.3. Apsorbancije radnih otopina korištenih pri izradi baždarnog dijagrama

c, ppm	A
0	0,000
5	0,047
10	0,114
15	0,167
20	0,237
25	0,300
30	0,355
40	0,480
50	0,613

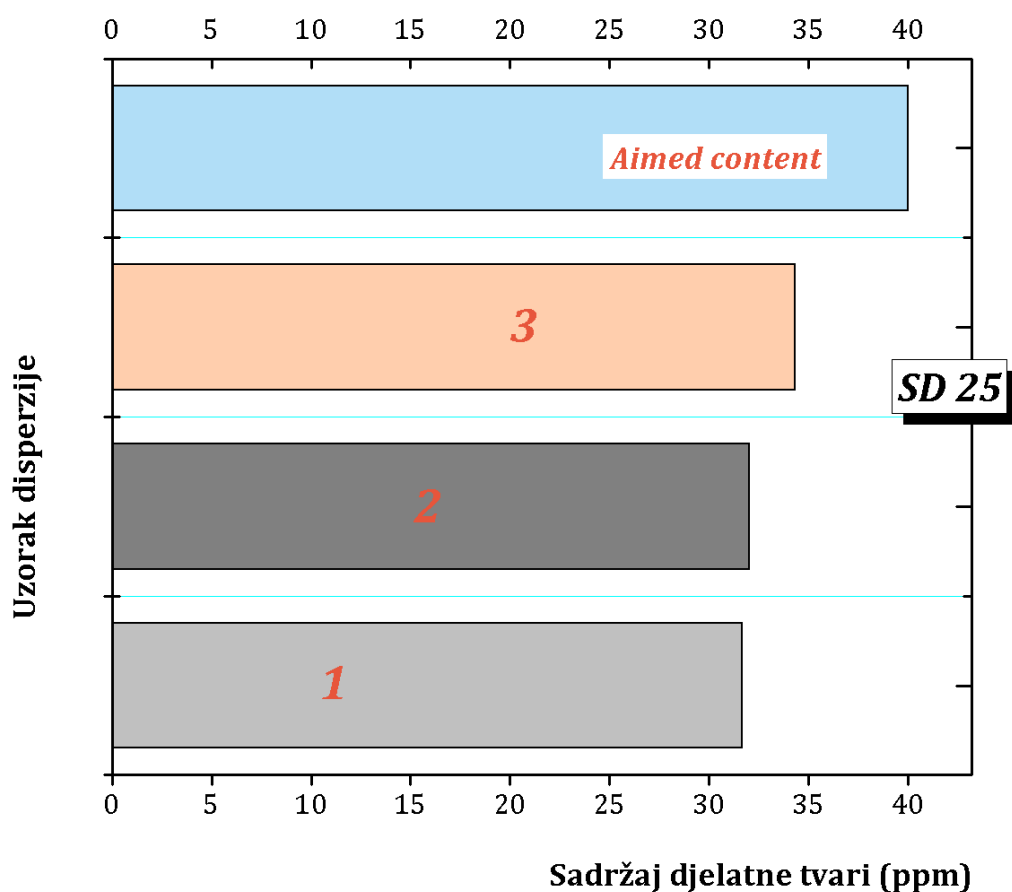


Slika 4.6. Baždarni dijagram za određivanje koncentracije djelatne tvari u uzorcima SD 25, SD 50 i SD 75

Tablice 4.4., 4.5. i 4.6. pokazuju rezultate dobivene spektrofotometrijskim snimanjem realnih uzoraka SD 25, SD 50 i SD 75.

Tablica 4.4. Sadržaj djelatne tvari za uzorke SD 25

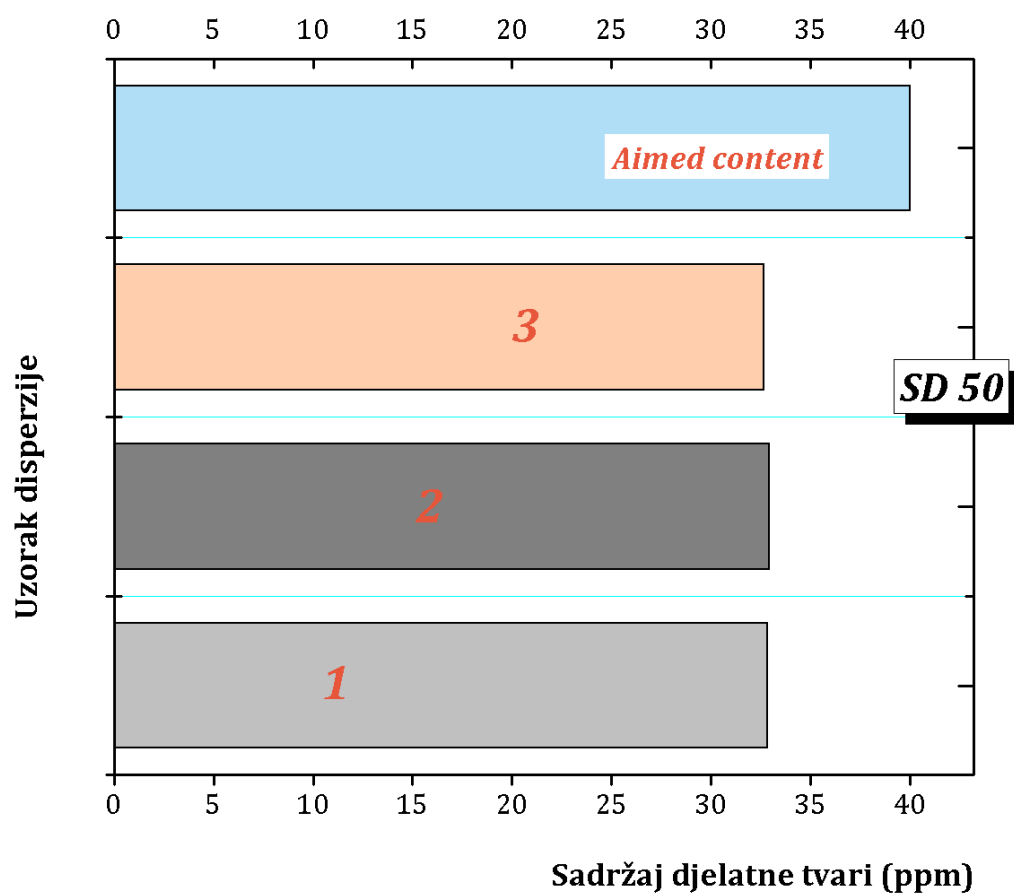
	<i>A</i>	<i>c</i> , ppm	<i>c</i> , ppm (očekivana)	% ostvareno, g
SP	0,000	-	-	-
1	0,380	31,67	40	79,17
2	0,384	32,00	40	80,00
3	0,412	34,33	40	85,83
srednja vrijednost	-	32,67	-	81,67
standardna devijacija	-	1,19	-	2,97



Slika 4.7. Grafički prikaz ujednačenosti sadržaja djelatne tvari u disperziji SD 25

Tablica 4.5. Sadržaj djelatne tvari za uzorke SD 50

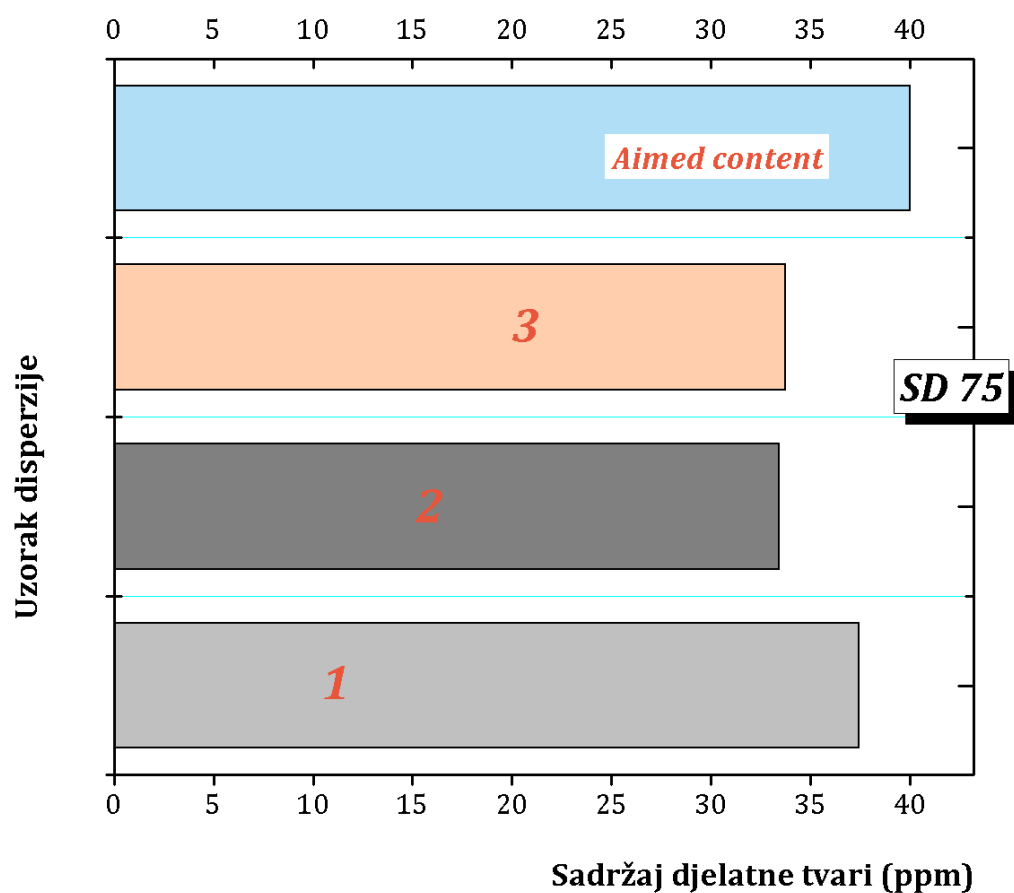
	<i>A</i>	<i>c</i> , ppm	<i>c</i> , ppm (očekivana)	% ostvareno, g
SP	0,000	-	-	-
1	0,394	32,83	40	82,08
2	0,395	32,92	40	82,29
3	0,392	34,67	40	81,67
srednja vrijednost	-	32,81	-	82,01
standardna devijacija	-	0,10	-	0,26



Slika 4.8. Grafički prikaz ujednačenosti sadržaja djelatne tvari u disperziji SD 50

Tablica 4.6. Sadržaj djelatne tvari za uzorke SD 75

	<i>A</i>	<i>c</i> , ppm	<i>c</i> , ppm (očekivana)	% ostvareno, g
SP	0,000	-	-	-
1	0,449	37,42	40	93,54
2	0,401	33,42	40	83,54
3	0,405	33,75	40	84,38
srednja vrijednost	-	34,86	-	87,15
standardna devijacija	-	1,81	-	4,53



Slika 4.9. Grafički prikaz ujednačenosti sadržaja djelatne tvari u disperziji SD 75

Varijabilnost u sadržaju djelatne tvari odnosno ujednačenost sadržaja djelatne tvari po pojedinim uzorcima disperzije iskazana je kvantitativno za sve uzorke pogodnim statističkim parametrom, standardnom devijacijom u kojoj je mjera centralne tendencije aritmetički srednji sadržaj (Tablice 4.4.-4.6. te 4.9.-4.11.).

Vrijednosti standardne devijacije (Tablice 4.4.-4.6.) ukazuju na najbolju ujednačenost sadržaja djelatne tvari za uzorak SD 50. Najmanja ujednačenost sadržaja uočava se za uzorak SD 75. Za isti uzorak primjećuju se sadržaji djelatne tvari bliski ciljanom sadržaju. Povećanjem udjela djelatne tvari u disperzijama postižu se vrijednosti koncentracija bliskih očekivanoj koncentraciji (87,15 % od 40 ppm), ali uz manju ujednačenost sadržaja (standardna devijacija 1,81).

Također, određen je sadržaj djelatne tvari u čvrstim disperzijama pripremljenim metodom isparavanja otapala. Iz snimljenog apsorpcijskog spektra LRS HCl iščitavaju se dva apsorpcijska maksimuma, λ_{\max} (Tablica 4.7.).

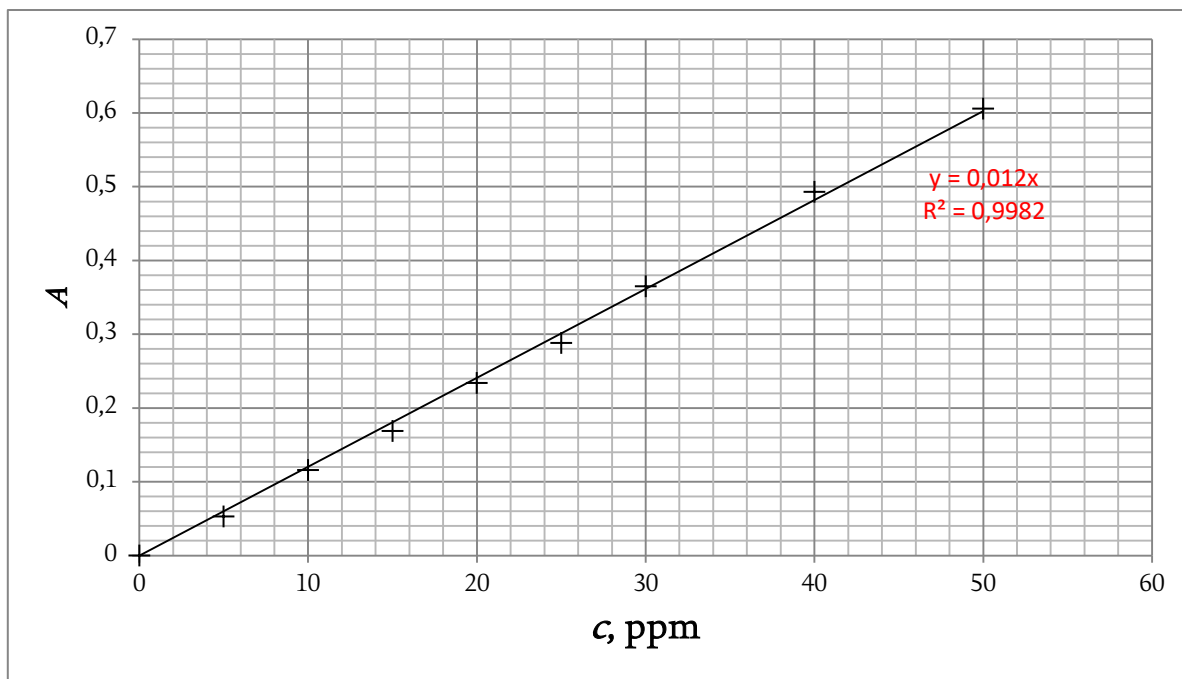
Tablica 4.7. Maksimumi apsorpcije LRS HCl

$\lambda_{\max, \text{nm}}$	A
229,8	1,820
314,8	0,598

Daljnja spektrofotometrijska mjerenja provedena su pri valnoj duljini od 314,8 nm. Tablica 4.8. prikazuje apsorbancije dobivene spektrofotometrijskim snimanjem pripremljenih radnih otopina prema Tablici 3.5., a pomoću njih je dobiven baždarni dijagram prikazan na Slici 4.10.

Tablica 4.8. Apсорbancije radnih otopina korištenih pri izradi baždarnog dijagrama

c, ppm	A
0	0,000
5	0,053
10	0,116
15	0,169
20	0,234
25	0,288
30	0,365
40	0,493
50	0,606

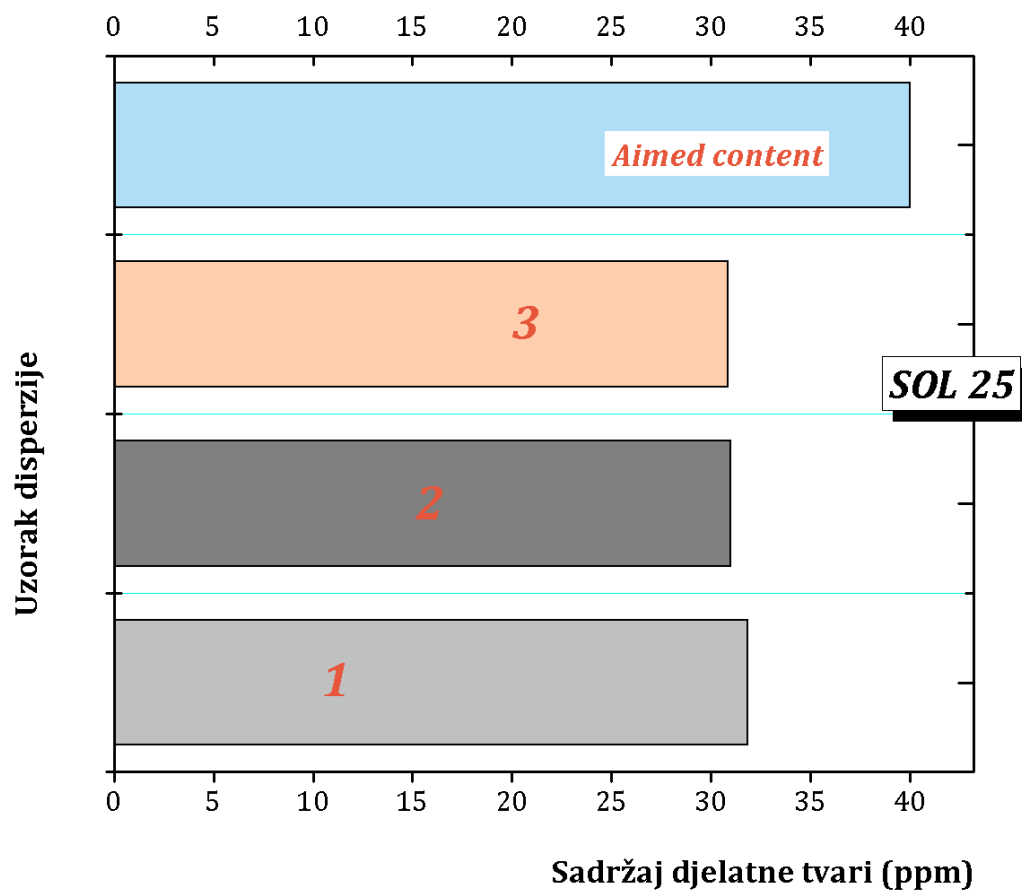


Slika 4.10. Baždarni dijagram za određivanje koncentracije djelatne tvari u uzorcima SOL 25, SOL 50 i SOL 75

Tablice 4.9., 4.10. i 4.11. pokazuju rezultate dobivene spektrofotometrijskim snimanjem realnih uzoraka SOL 25, SOL 50 i SOL 75.

Tablica 4.9. Sadržaj djelatne tvari za uzorke SOL 25

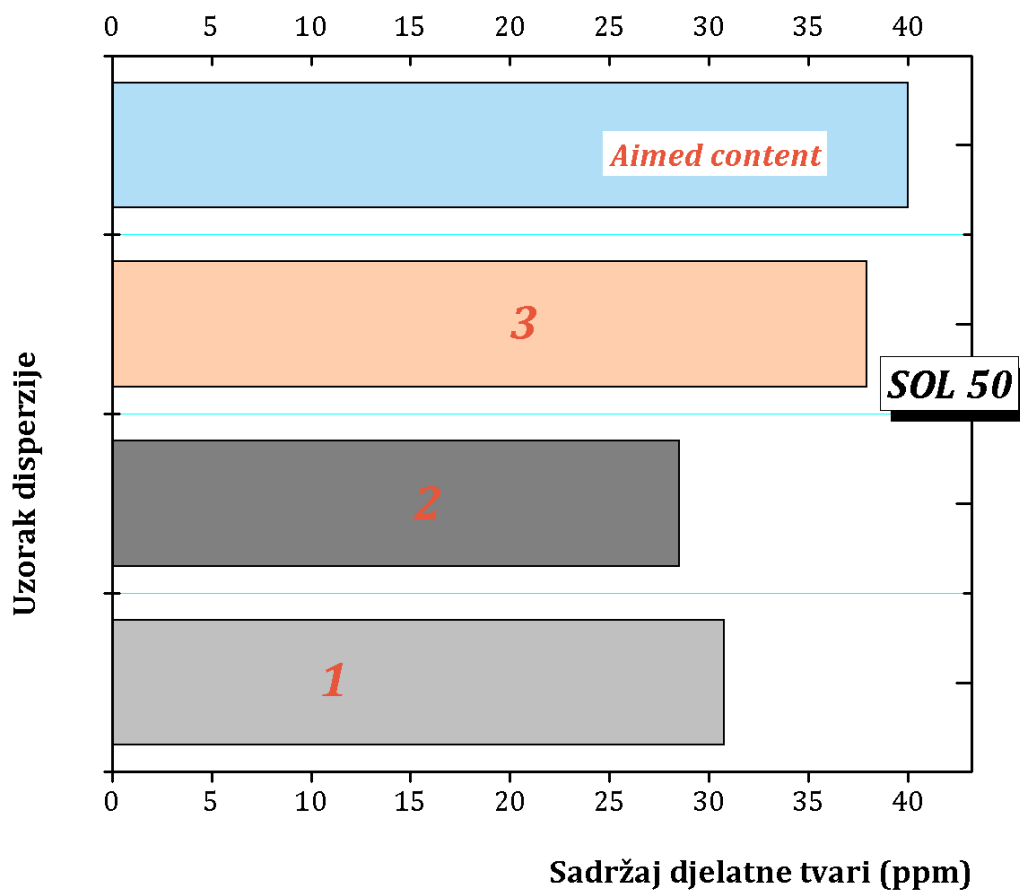
	<i>A</i>	<i>c</i> , ppm	<i>c</i> , ppm (očekivana)	% ostvareno, g
SP	0,000	-	-	-
1	0,382	31,83	40	79,58
2	0,372	31,00	40	77,50
3	0,370	30,83	40	77,08
srednja vrijednost	-	31,22	-	78,06
standardna devijacija	-	0,44	-	1,09



Slika 4.11. Grafički prikaz ujednačenosti sadržaja djelatne tvari u disperziji SOL 25

Tablica 4.10. Sadržaj djelatne tvari za uzorke SOL 50

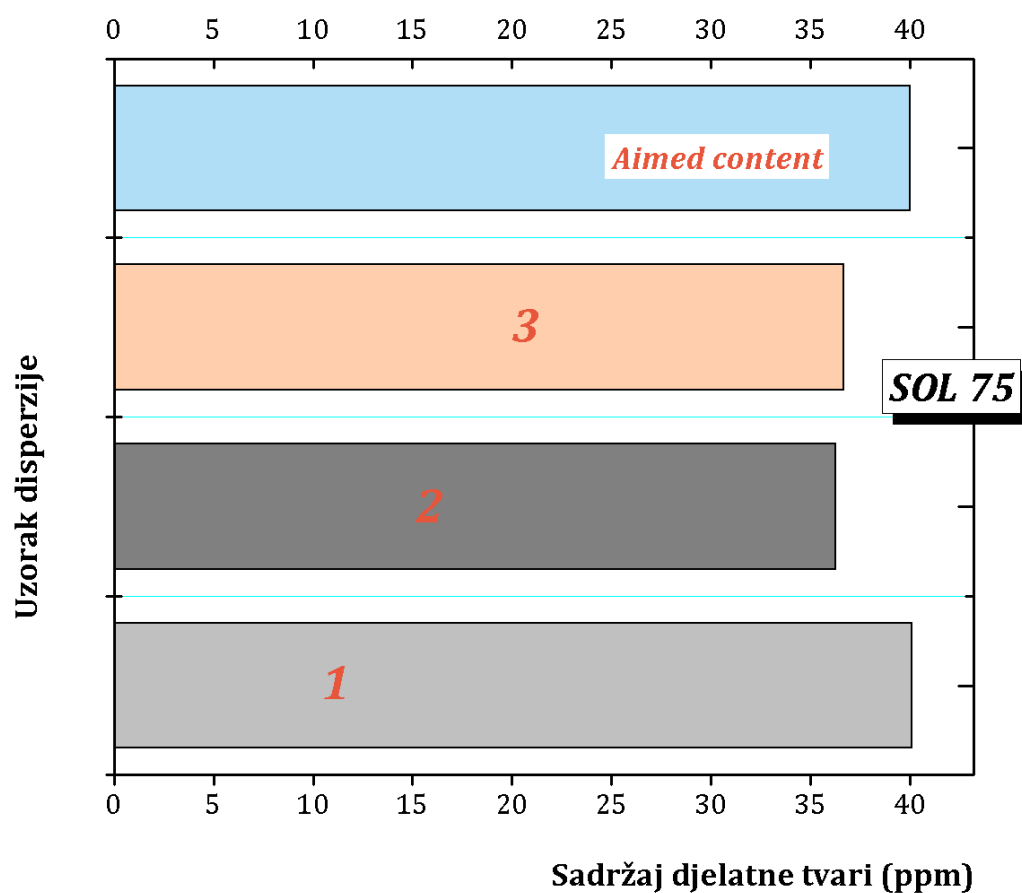
	<i>A</i>	<i>c</i> , ppm	<i>c</i> , ppm (očekivana)	% ostvareno, g
SP	0,000	-	-	-
1	0,369	30,75	40	76,88
2	0,342	28,50	40	71,25
3	0,455	37,92	40	94,79
srednja vrijednost	-	32,39	-	80,97
standardna devijacija	-	4,02	-	10,04



Slika 4.12. Grafički prikaz ujednačenosti sadržaja djelatne tvari u disperziji SOL 50

Tablica 4.11. Sadržaj djelatne tvari za uzorke SOL 75

	<i>A</i>	<i>c</i> , ppm	<i>c</i> , ppm (očekivana)	% ostvareno, g
SP	0,000	-	-	-
1	0,481	40,08	40	100,21
2	0,435	36,25	40	90,63
3	0,440	36,67	40	91,67
srednja vrijednost	-	37,67	-	94,17
standardna devijacija	-	1,72	-	4,29



Slika 4.13. Grafički prikaz ujednačenosti sadržaja djelatne tvari u disperziji SOL 75

Vrijednosti standardne devijacije (Tablice 4.9.-4.11.) ukazuju na najbolju ujednačenost sadržaja djelatne tvari za uzorak SOL 25. Najmanja ujednačenost sadržaja uočava se za uzorak SOL 50. Takva izrazita varijabilnost u sadržaju djelatne tvari moguća je posljedica eksperimentalne pogreške u procesu pripreve jedne od otopina za spektrofotometrijsko određivanje. Za uzorak SOL 75 primjećuju se sadržaji djelatne tvari bliski ciljanom sadržaju. Povećanjem udjela djelatne tvari u disperzijama postižu se vrijednosti koncentracija bliskih očekivanoj koncentraciji (94,17 % od 40 ppm), ali uz manju ujednačenost sadržaja (standardna devijacija 1,72).

Iz vrijednosti standardnih devijacija zaključuje se da su homogeniji uzorci, odnosno disperzije ujednačenijeg sastava ostvareni u čvrstim disperzijama pripremljenim sušenjem raspršivanjem (SD). Vjerodostojniji rezultati mogu se dobiti provedbom većeg broja mjerenja istog uzorka.

5. ZAKLJUČAK

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

Rezultati diferencijalne pretražne kalorimetrije ukazuju na moguću prisutnost fizikalnih interakcija u čvrstim disperzija zbog sniženja temperatura tališta uzoraka sa smanjenjem udjela djelatne tvari. Izostanak pikova tzv. hladne kristalizacije ukazuje da nije došlo do potpune ili djelomične amorfizacije kristalnog lurasidon-hidroklorida.

FTIR spektri disperzija ukazuju na veoma malene pomake u valnim brojevima u odnosu na spektre čistih komponenti te ne mogu ukazati na uspostavu potencijalnih interakcija između djelatne i polimerne tvari.

Sadržaj djelatne tvari u čvrstim disperzijama pripravljenim metodom isparavanja otapala i metodom sušenja raspršivanjem određen je UV/Vis spektrofotometrijom. Rezultati ukazuju na postizanje vrijednosti koncentracija bliskih očekivanoj koncentraciji djelatne tvari uz povećanje udjela LRS HCL u disperzijama, ali je prisutna manja ujednačenost sadržaja djelatne tvari. Vrijednosti standardnih devijacija ukazuju na bolju ujednačenost sastava u čvrstim disperzijama pripravljenim metodom sušenja raspršivanjem.

6. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18
Mrežna stranica https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html
(pristup 18. lipnja 2019.)
2. Mrežna stranica Pharmacy Tech Study: <https://www.pharmacy-tech-study.com/dosage-forms.html#inh>
(pristup 18. lipnja 2019.)
3. A.R. Rajabi-Siahboomi, Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing, Springer, SAD (2017) 1-4
4. V. Klarić, 2016., Utjecaji suvremenih farmaceutskih oblika lijekova i medicinskih proizvoda na adherenciju kod djece, Specijalistički rad, Sveučilište u Zagrebu
5. K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques, ISN Pharm. 195727 (2012) 1-10
6. N.K. Sachan, A. Bhattacharya, S. Pushkar, A. Mishra, Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology, Asian J. Pharm. 3(2) (2009) 76-80
7. R. Swami, G. Singh, P. Bhasin, H. Dureja, In vitro dissolution profile comparison: a tool for biowaiver based on BCS, J. Pharm. Res. 10(2) (2011) 73-76
8. N. Saffoon, R. Uddin, N. Hasan Huda, K. Bishwajit Sutradhar, Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review, J. Appl. Pharm. Sci. 1(7) (2011) 13-20
9. Y. Huang, W.G. Dai, Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs, Acta Pharm. 4(1) (2014) 18-25
10. 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
11. M. Mehta, S. Satija, P. Pandey, M. Dahiya, Solvent evaporation technique: An innovative approach to increase gastric retention, Int. J. Adv. Sci. Res. 1(4) (2016) 60-67
12. Mrežna stranica National Centre for Biotechnology Information, PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurasidone-hydrochloride>
(pristup 27. lipnja 2019.)
13. M. Ankit, Y. Manish, C. Dinesh, S. Birendra, Enhancement of Solubility of Lurasidone HCl Using Solid Dispersion Technique, Int. J. Res. Ayurveda Pharm. 5(5) (2014) 632-637
14. J.R. Madan, K.T. Pawar, K. Dua, Solubility Enhancement Studies on Lurasidone Hydrochloride Using Mixed Hydrotropy, Int. J. Pharm. Investig. 5(2) (2015) 114-120
15. Mrežna stranica National Centre for Biotechnology Information, PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/n-vinyl-2-pyrrolidone>
(pristup 1. srpnja 2019.)
16. Mrežna stranica: <http://polymerdatabase.com/polymers/polyvinylpyrrolidone.html>
(pristup 1. srpnja 2019.)

17. V. Mandić, Termodinamika i kinetika materijala, Interna skripta, Zavod za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2012.
18. I. Škorić, Molekulska spektroskopija, Nastavni tekst, Zavod za organsku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
19. Mrežna stranica
<http://www.phy.pmf.unizg.hr/~atonejc/MATEKAR%2034%20Spektroskopske%20metode.pdf>
(pristup 2. srpnja 2019.)

7. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

A	- apsorbanacija djelatne tvari (-)
c	- koncentracija djelatne tvari (ppm)
$\log P$	- koeficijent raspodjele permeabilnosti (-)
m	- masa (g)
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:

ε	- molarni apsorpcijski koeficijent ($\text{m}^2 \text{mol}^{-1}$)
λ	- valna duljina zračenja (nm)

Indeksi:

\circ	- stupanj (-)
---------	---------------

Akronimi korišteni u radu:

API	- <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar
BCS	- <i>Biopharmaceutics Classification System</i> , Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari
DSC	- <i>Differential Scanning Calorimetry</i> , diferencijalna pretražna kalorimetrija
FTIR	- <i>Fourier-Transform Infrared Spectroscopy</i> , Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija
LRS HCl	- lurasidon-hidroklorid
PVP	- poli(vinil-pirolidon)
SD	- <i>Spray dried</i> , uzorci dobiveni sušenjem raspršivanjem
SOL	- <i>Solvent evaporation</i> , uzorci dobiveni isparavanjem otapala