

# Studij kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari

---

**Skočibušić, Josipa**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2018**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:702788>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-10**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

**Josipa Skočibušić**

**STUDIJ KOMPATIBILNOSTI  
DJELATNE I POMOĆNE TVARI**

**ZAVRŠNI RAD**

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek  
Prof. dr. sc. Mirela Leskovic  
Doc. dr. sc. Vilko Mandić

Zagreb, rujan 2018.

*Završni rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo  
na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

## SAŽETAK

Ovim radom istražena je kompatibilnost djelatne tvari, lurasidon hidroklorida i pomoćne tvari polietilen glikola 4000 Da. Lurasidon hidroklorid ima slabu topivost, lošu bioraspoloživost te usporen početak djelovanja i stoga se ne može dati u hitnim kliničkim situacijama kao što je shizofrenija. Čvrste disperzije pripravljene su metodom isparavanja otapala kako bi se povećala topivost, a samim time i bioraspoloživost djelatne tvari.

Ispitivanje kompatibilnosti lurasidon hidroklorida i polietilen glikola provedeno je toplinskim i spektroskopskim analitičkim tehnikama. Diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom detektirano je smanjenje temperature taljenja djelatne tvari u čvrstim disperzijama što upućuje na smanjenje veličine kristalita, a samim time i moguću bolju bioraspoloživost djelatne tvari.

Dodatno, termogravimetrijskom analizom uočeni su pomaci u maksimalnim temperaturama razgradnje djelatne tvari prema većim vrijednostima što ukazuje na potencijalno postojanje fizikalnih interakcija između djelatne tvari i polimera. Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom uočene su promjene u FT-IR spektrima koje potencijalno mogu ukazati na uspostavljanje interakcija između djelatne i pomoćne tvari. Rendgenskom difrakcijskom analizom potvrđeno je postojanje samo kristalne faze djelatne i pomoćne tvari te dobra priprava željenih čvrstih disperzija.

Ključne riječi:

lurasidon hidroklorid, polietilen glikol, loša topljivost lijeka, čvrsta disperzija, metoda isparavanjem otapala, kompatibilnost djelatne i pomoćne tvari

## **DRUG-EXCIPIENT COMPATIBILITY STUDY**

With this thesis, drug-excipient (lurasidone hydrochloride-polyethylene glycol 4000), compatibility is studied. Lurasidone hydrochloride owns low solubility, poor bioavailability and slow onset of action and therefore cannot be given in emergency clinical situations like schizophrenia. Solid dispersions were prepared using solvent evaporation method in order to increase solubility and thus drug bioavailability.

Drug-excipient compatibility is studied using thermal and spectroscopic analytical techniques. Differential scanning calorimetry detected a decrease in melting temperature of drug in solid dispersions that points to the reduction in crystallite size and hence the possible higher bioavailability of the active substance.

Additionally, the shifts in the maximum decomposition temperatures of the drug towards higher values were detected using thermogravimetric analysis indicating the potential physical interactions between drug and polymer. Fourier-transformed infrared spectroscopy revealed changes in FT-IR spectra that might potentially point to the interactions between drug and excipient.

Crystal form occurrence for active and excipient substance, and good solid dispersion preparation as well was proven with X-ray powder diffraction analysis.

Keywords:

lurasidone hydrochloride, polyethylene glycol, low drug solubility, solid dispersion, solvent evaporation method, drug-excipient compatibility

*Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na nesebičnom prenošenju znanja, uloženom trudu, radu, vremenu i velikoj pomoći tijekom izrade ovog rada.*

*Također, veliko hvala asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. Cheming. na pomoći, uloženom vremenu i svim savjetima.*

*Posebno zahvaljujem roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi i žrtvi kroz cijelo moje školovanje i život. Isto tako hvala mojim sestrama i bratu na ljubavi podršci i razumijevanju.*

*Mom dečku Karlu hvala na uvijek ukazanoj ljubavi, moralnoj podršci i strpljenju.*

*Najveću hvalu upućujem dragom Bogu, Njemu pripada sva hvala za ono što jesam.*

# SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
2.	OPĆI DIO.....	3
2.1.	Lijek.....	3
2.1.1.	Djelatna tvar .....	3
2.1.2.	Pomoćna tvar.....	4
2.2.	Čvrste disperzije - mješavine djelatne i pomoćne tvari .....	5
2.2.1.	Priprema čvrstih disperzija.....	8
2.3.	Značaj kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari .....	10
2.4.	Mehanizam interakcije djelatne i pomoćne tvari.....	11
2.4.1.	Fizikalne interakcije .....	11
2.4.2.	Kemijske interakcije.....	12
2.4.3.	Biofarmaceutske interakcije .....	12
2.5.	Metode predviđanja kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari .....	13
2.5.1.	Toplinske metode analize.....	14
2.5.2.	Spektroskopske tehnike.....	15
2.5.3.	Metode karakterizacije površine .....	16
2.5.4.	Kromatografske tehnike .....	16
2.6.	<i>In silico</i> predviđanje kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari .....	17
2.6.1.	CAMEO ( <i>Computer-Assisted Mechanistic Evaluation of Organic reactions</i> )..	17
2.6.2.	DELPHI ( <i>Degradation Expert Leading to Pharmaceutical Insight</i> ).....	17
2.6.3.	Zeneth.....	17
3.	METODIKA.....	19
3.1.	Lurasidon-hidroklorid.....	19
3.2.	Polietilen glikol.....	20
3.2.1.	Polietilen glikoli kao pomoćne tvari .....	22
3.2.2.	Polietilen glikoli kao djelatne tvari .....	23
3.3.	Priprava čvrstih disperzija isparavanjem otapala .....	24
3.4.	Metode ispitivanja kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari .....	26
3.4.1.	Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC) .....	26
3.4.2.	Termogravimetrijska analiza (TGA).....	28
3.4.3.	Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija (FT-IR) .....	30

3.4.4. Rendgenska difrakcijska analiza na praškastom uzorku (XRPD).....	32
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	35
4.1. Rezultati ispitivanja diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom.....	36
4.2. Rezultati ispitivanja termogravimetrijskom analizom.....	40
4.3. Rezultati dobiveni Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom.....	44
4.4. Rezultati dobiveni rendgenskom difrakcijom na praškastom uzorku .....	47
6. LITERATURA.....	49
7. SIMBOLI .....	50



## 1. UVOD

Nekompatibilnost djelatne i pomoćne tvari jedan je od problema u razvoju formulacije lijeka. Odabir odgovarajuće djelatne tvari tijekom preliminarnih istraživanja lijeka od primarne je važnosti. Mnogi problemi stabilnosti koji se susreću tijekom razvoja, a kasnije i komercijalizacije mogu se pripisati upravo nekompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari u dozirnim oblicima lijeka. Stoga, studij kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari predstavlja značajan korak u preliminarnim istraživanjima.

Ispitivanjem kompatibilnosti moguće je odrediti popis pomoćnih tvari koje se mogu upotrijebiti u konačnom dozirnom obliku, smanjiti vrijeme potrebno za početak djelovanja lijeka, kao i povećati topljivost te bioraspoloživost. Provođenjem studija kompatibilnosti pomoćne i djelatne tvari, stabilnost dozirnog oblika lijeka može se uvelike poboljšati, a neželjene pojave poput degradacije konačnog dozirnog oblika lijeka ili kemijskih interakcija djelatne i pomoćne tvari mogu se u potpunosti izbjeći.

U ovome radu kao djelatna tvar ispitan je lurasidon hidroklorid, antipsihotik druge generacije. Iako ima izvrsnu permeabilnost kroz crijevnu membranu njegova niska topljivost u vodenom mediju je jedan od glavnih problema s kojima se struka suočava tijekom formuliranja novih molekula lijeka. Posljedica slabe topljivosti je i slaba bioraspoloživost lijeka te usporen početak djelovanja zbog čega se ne može dati u hitnim kliničkim situacijama kao što je shizofrenija. Upravo zbog navedenih razloga, ovim radom, nastoji se istražiti eventualno poboljšanje topljivosti i bioraspoloživosti lurasidon hidroklorida kroz pripremu čvrstih disperzija (mješavine djelatne i pomoćne tvari) postupkom isparavanja otapala. Naime, čvrste disperzije predstavljaju koristan način dispergiranja lijekova na molekularnoj razini pomoću hidrofilnog nosača koji jest pomoćna tvar. Kao pogodna i kompatibilna pomoćna tvar nastoji se ispitati polietilen glikol 4000 (PEG 4000) upravo zbog izvrsne topljivosti u vodenom mediju. PEG 4000 predstavlja hidrofilnu komponentu čvrstih disperzija.

Informacije o tome nalazi li se lijek u pomoćnoj tvari (nosaču) u obliku kristala, amorfni nakupina ili molekularni raspršen govori o tome koja je količina lijeka izložena mediju za otapanje. Tip i razmjernost interakcija polimera i lijeka u čvrstim disperzijama vrlo su bitni jer utječu na mješljivost, stabilnost i način oslobađanja lijeka. Stoga se, diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, termogravimetrijskom analizom, Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom te rendgenskom difrakcijskom analizom na praškastom

uzorku, nastoji ispitati kompatibilnost lurasidon hidroklorida i PEG 4000 te eventualno povećanje bioraspoloživosti.

## 2. OPĆI DIO

### 2.1. Lijek

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

Lijek može biti:

- ljudskog podrijetla, npr. ljudska krv i proizvodi iz ljudske krvi,
- životinjskog podrijetla, npr. mikroorganizmi, životinje, dijelovi organa, izlučine životinja, toksini, ekstrakti, proizvodi iz krvi,
- biljnog podrijetla, npr. mikroorganizmi, biljke, dijelovi biljaka, izlučine biljaka, biljni ekstrakti,
- kemijskog podrijetla, npr. kemijski elementi, kemijske tvari prirodnog podrijetla i kemijski proizvodi dobiveni sintezom.<sup>1</sup>

Lijek može biti u različitim oblicima pa se razlikuju različiti dozirni oblici lijeka; parenteralni, za inhalaciju, oftalmološki, nazalni, transdermalni te oralni dozirni oblici. Oralni dozirni oblici su čvrsti dozirni oblici, a primjena takvog oblika lijeka je enteralna. Prilikom formuliranja bilo kojeg od navedenih dozirnih oblika treba imati na umu važnost ravnoteže između bioraspoloživosti, kemijske i fizikalne stabilnosti te tehničke izvedivosti konačnog produkta.

#### 2.1.1. Djelatna tvar

Djelatna tvar (*engl. Active pharmaceutical ingredient; API*) je tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja postaje djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze.<sup>1</sup>

### 2.1.2. Pomoćna tvar

Pomoćna tvar (engl. *excipient*) je sastojak lijeka koji nije djelatna tvar. Pomoćna tvar se koristi kao sredstvo za zaštitu i poboljšanje stabilnosti formulacije lijeka, osiguravanje dostatne voluminoznosti matrice tablete (posebice u slučaju iznimno jakih djelatnih tvari), poboljšanje tecivosti, poboljšanje bioraspoloživosti djelatne tvari, osiguravanje djelotvornosti i sigurnosti formulacije lijeka tijekom skladištenja i uporabe.<sup>1</sup> Pomoćne tvari se tako mogu grupirati s obzirom na njihovu ulogu u formulacijama lijeka za oralnu primjenu (prikazano Tablicom 2.1.).

**Tablica 2.1.** Pregled pomoćnih tvari i njihovih uloga u formulacijama lijeka za oralnu primjenu.

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

## 2.2. Čvrste disperzije - mješavine djelatne i pomoćne tvari

Čvrste disperzije definiraju se kao čvrste smjese fino raspršene jedne ili više tvari (djelatnih tvari, tj. ljekovitih supstanci) u inertnom, polimernom nosaču odnosno polimernoj matrici (pomoćna tvar, obično hidrofilni polimer). Polimerni nosač može biti kristalan ili amorfan. Unutar nosača tvar može biti raspršena na molekulskoj razini, može postojati u amorfnim nakupinama (klasterima) ili u kristalima.<sup>2</sup> Ovisno o molekulskoj raspodjeli komponenata unutar čvrste disperzije, moguće je razlikovati nekoliko tipova tih disperzija.<sup>3</sup>

Eutektička smjesa je smjesa tvari koje su mješljive u tekućem stanju, a nemješljive u čvrstom stanju. Kada se smjesa otopljenih tvari A i B sa sastavom koji je definiran točkom E (eutektička točka) hladi, obje tvari počinju kristalizirati istovremeno, dajući tako smjesu koja ima temperaturu taljenja nižu od čistih komponenti. U eutektičkoj smjesi koju čine djelatna tvar i matrica, matrica dovodi do slabljenja kristalne rešetke djelatne tvari, što se očituje kroz sniženje točke (temperature) taljenja smjese u odnosu na čistu tvar. Kada se eutektička smjesa nađe u kontaktu sa vodenim medijem, dolazi do otapanja hidrofilnog matrica, dok se djelatna tvar oslobađa u obliku finih raspršenih kristala koji, zahvaljujući većoj slobodnoj površini, pokazuju veću brzinu otapanja. Pored smanjenja veličine kristala, povećanju brzine otapanja doprinosi i slabljenje privlačnih sila kristalne rešetke djelatne tvari, a time se smanjuje energija potrebna za otapanje djelatne tvari.

Čvrste otopine su najčešće jednofazni sustavi u kojima je djelatna tvar molekulski raspršena. Budući da je djelatna tvar otopljena u matrici, brzina otapanja djelatne tvari u vodenom mediju određena je brzinom otapanja same matrice. Ovisno o stupnju mješljivosti djelatne tvari i matrice, razlikujemo kontinuirane čvrste otopine, kod kojih se tvari miješaju u svim omjerima i diskontinuirane čvrste otopine, kod kojih je topljivost jedne tvari u drugoj ograničena. Prema načinu na koji je djelatna tvar raspodijeljena u odnosu na matricu, čvrste otopine mogu biti: supstitucijske, intersticijske i amorfne. Kod supstitucijskih čvrstih otopina, molekule djelatne tvari zamjenjuju molekule pomoćne tvari u kristalnoj rešetki, dok kod intersticijskih čvrstih otopina zauzimaju mjesta između molekula djelatne tvari. Veličini molekula djelatne tvari određuje koji će od dva prethodna tipa čvrstih otopina biti formiran. Kod amorfnih (staklastih) čvrstih otopina, molekule djelatne tvari su u kristalnoj fazi i nepravilno su raspoređene unutar amorfne matrice. Ovaj tip čvrstih otopina je najčešći budući da je većina polimera koji se koriste u izradi čvrstih disperzija amorfne strukture. Kod amorfnih (staklastih) suspenzija djelatna tvar može biti suspendirana u amorfnoj fazi u

amorfnoj matrici. Djelatna tvar može biti suspendirana i u kristalnoj fazi, unutar amorfne matrice, kada nastaju kristalne suspenzije u amorfnoj matrici. Ukoliko djelatna tvar precipitira u amorfnoj fazi, u kristalnoj matrici nastaju amorfni precipitati djelatne tvari u kristalnom nosaču, koji se odlikuju većom brzinom otapanja u odnosu na disperzije u kojima je djelatna tvar u kristalnom stanju.

Budući da je za određivanje točne kategorije čvrstih disperzija često potrebno primijeniti veoma složene analitičke metode, često se čvrste disperzije dijele samo na osnovu fizičkog stanja djelatne tvari i to na: čvrste kristalne suspenzije, čvrste amorfne suspenzije i čvrste otopine.<sup>2</sup> Podjela čvrstih disperzija prikazana je Tablicom 2.2..

Poboljšanje topljivosti i brzine otapanja djelatnih tvari iz čvrstih disperzija objašnjava se kombinacijom više mehanizama. Ako je djelatna tvar u disperziji prisutna u amorfnoj fazi, ili u obliku čvrste otopine prilikom procesa otapanja ne dolazi do trošenja energije na razgradnju kristalne rešetke, što se odlikuje znatno većom brzinu otapanja. Amorfno stanje tvari odlikuje se višim vrijednostima otapanja i brzine otapanja u odnosu na kristalno, međutim zbog višeg sadržaja energije je termodinamički nestabilno i vremenom pokazuje tendenciju k rekristalizaciji. Upravo je fizička nestabilnost amorfnog stanja djelatne tvari glavni razlog otežane komercijalne primjene. Dodatni mehanizmi, odgovorni za poboljšanje otapanja primjenom čvrstih disperzija, uključuju smanjenje veličine čestica i smanjenje aglomeracije, poboljšano kvašenje i otapanje djelatne tvari u molekulama nosača.<sup>2</sup>

**Tablica 2.2.** Podjela čvrstih disperzija

	<b>TIP ČVRSTE DISPERZIJE</b>	<b>NOSAČ</b>	<b>LIJEK</b>	<b>BROJ FAZA</b>
1.	eutektička smjesa	kristalni	kristalni	2
2.	amorfni precipitati lijeka u kristalnom nosaču	kristalni	amorfni	2
	čvrste otopine			
	kontinuirane čvrste otopine	kristalni	molekulski raspršen	1
3.	diskontinuirane čvrste otopine	kristalni	molekulski raspršen	2
	supstitucijske čvrste otopine	kristalni	molekulski raspršen	1 ili 2
	intersticijske čvrste otopine	kristalni	molekulski raspršen	2
4.	staklaste suspenzije	amorfni	kristalni	2
5.	staklaste suspenzije	amorfni	amorfni	2
6.	staklaste otopine	amorfni	molekulski raspršen	1

### 2.2.1. Priprema čvrstih disperzija

Čvrste disperzije mogu se pripremiti metodom taljenja, metodom isparavanjem otapala ili kombinacijom ovih postupaka.<sup>2</sup> Napretkom znanosti i tehnologije razvijene se i novije tehnike pripreme čvrstih disperzija, ali se većina njih može svrstati u prethodno navedene postupke pripreme.

#### Metoda taljenja

Prva metoda pripreme čvrstih disperzija jest taljenje. Ono obuhvaća zagrijavanje djelatne i pomoćne tvari iznad temperature tališta, njihovo miješanje te na kraju, brzo hlađenje čime se dobiva praškasti produkt definirane veličine čestica.<sup>3</sup> Iako je postupak relativno jednostavan, potrebno je obratiti pažnju na brojne čimbenike koji se mogu odraziti na karakteristike krajnjeg proizvoda. Temperatura na koju se zagrijava smjesa ovisi o temperaturi taljenja sastavnih komponenti. Kako djelatne tvari često imaju visoke temperature tališta, zagrijavanje do njihovog taljenja može uzrokovati degradaciju nosača ili same djelatne tvari, a može doći i do polimorfne transformacije. Nedostatak ovog postupka je i moguća pojava nedostatne izmiješanosti djelatne i pomoćne tvari. Industrijska inačica metode taljenja jest ekstruzija taljenjem. Modifikacija te metode jest raspršivanje taline u rashladnoj komori, u struji hladnog zraka pri čemu se stvaraju čvrste sferične čestice koje se dalje mogu puniti, npr. u kapsule. Prednost joj je izbjegavanje uporabe organskih otapala.

Temperatura na koju se smjesa hladi, kao i brzina hlađenja, mogu značajno utjecati na karakteristike dobivene čvrste disperzije. Brzim hlađenjem se utječe na kinetiku procesa kristalizacije, odnosno skraćuje se vrijeme koje je raspoloživo za proces nukleacije, čime se postiže da se djelatna tvar u konačnom proizvodu nalazi u amorfnoj fazi, ili u obliku finih kristala. Temperatura na koju se smjesa hladi značajno utječe na brzinu oslobađanja djelatne tvari, pri čemu se brže oslobađanje odvija ako je smjesa hlađena do nižih temperatura, što se pripisuje većem udjelu djelatne tvari u amorfnom obliku.

Industrijska inačica metode taljenja jest ekstruzija taljenjem. Za vrijeme procesa ekstruzije taljenjem smjesa djelatne tvari i pomoćne tvari se topi ili razmekšava djelovanjem povišene temperature i tlaka koji proizvode pokretni elementi koji ovakvu masu pokreću kroz kontejner, primoravajući je da prolazi kroz otvore na kraju uređaja. Obzirom na primijenjenu temperaturu i svoj udio, djelatna tvar biva taljena, otopljena ili raspršena u nosaču. Rekristalizacija djelatne tvari nakon hlađenja smjese je otežana zahvaljujući visokoj viskoznosti taline polimera koji smanjuje pokretljivost molekula i otežava proces nukleacije.<sup>2</sup>



## Metoda isparavanjem otapala

Druga metoda, tj. postupak izrade čvrstih disperzija temelji se na primjeni različitih, najčešće organskih otapala, pri čemu se djelatna i pomoćna tvar (nosač, najčešće različite vrste hidrofilnih polimera) otapaju u određenoj količini organskog otapala, a otapalo se zatim uklanja primjenom različitih tehnika. Uklanjanjem organskog otapala dobivena smjesa podvrgava se usitnjavanju i prosijavanju kako bi se postigla određena veličina čestica. Kako se u formulacijama čvrstih disperzija najčešće susreću djelatne tvari hidrofobne prirode i pomoćne tvari hidrofilne prirode, izbor odgovarajućeg otapala često predstavlja problem. Najčešće primjenjivana otapala su etanol različitih koncentracija, metanol, acetone, kloroform, diklor metan, kao i smjese različitih otapala, a moguće je i koristiti različita otapala za otapanje djelatne i pomoćne tvari. Zbog određenih prednosti u odnosu na metodu taljenja, metoda isparavanjem otapala. Budući da se tijekom procesa ne koriste visoke temperature, primjenom ove metode moguće je izraditi čvrste disperzije termolabilnih djelatnih tvari. Korištenjem otapala omogućena je izrada nosača čvrstih disperzija od komponenti koje imaju visoku  $T_m$ , odnosno  $T_g$ , kao što je polivinilpirolidon. Primjena ove tehnike zahtijeva velike količine organskih otapala, a shodno navedenom i visoke troškove proizvodnje, a njihovo uklanjanje iz proizvoda zahtijeva posebne uvjete, što može rezultirati zaostalim količinom otapala u konačnom proizvodu i potencijalno štetne posljedice za zdravlje krajnjeg korisnika. Također je pokazano da male promjene uvjeta pri kojima se otapalo uklanja mogu dovesti do velikih promjena u karakteristikama krajnjeg proizvoda. Svi ovi razlozi su doprinijeli tome da se ekstruzija taljenjem danas smatra metodom izbora u izradi čvrstih disperzija. Ipak, treba napomenuti da su tehnike uklanjanja otapala posljednjih godina znatno unaprijeđene, a pojedine od njih omogućavaju i gotovo potpuno njihovo uklanjanje.

Uz tehnike uklanjanja otapala zagrijavanjem ili korištenjem rotirajućeg isparivača, koje se koriste na laboratorijskom nivou, razvijene su i tehnike koje omogućavaju vrlo efikasno uklanjanje otapala, a pri tome su pogodne za primjenu na industrijskoj razini, kao što su tehnika sušenja s raspršivanjem, primjena superkritičnog fluida i oblaganje peleta raspršivanjem.<sup>2</sup>

### **2.3. Značaj kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari**

Uslijed nekompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari dolazi do deaktivacije lijeka zbog raspadanja ili gubitka lijeka njegovom konverzijom u manje povoljan fizički ili kemijski oblik. Kada se međusobno miješaju dvije ili više djelatnih tvari i/ili pomoćnih tvari i ako su one antagonisti, tj. protivnog djelovanja te nepovoljno utječu na sigurnost, terapijsku djelotvornost i izgled onda se kaže da su nekompatibilne.

Kompatibilnošću djelatne i pomoćne tvari stabilnost dozirnog oblika lijeka može se dovesti na najvišu razinu. Bilo koja fizička ili kemijska interakcija između djelatne i pomoćne tvari može utjecati na bioraspoloživost i stabilnost lijeka. Kompatibilnost pomaže u izbjegavanju nepredviđenih problema. Izvođenjem studija kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari mogu se predvidjeti moguće reakcije prije formuliranja konačnog dozirnog oblika.

Podaci studija kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari su neophodni za podnošenje zahtjeva za istraživanje novog lijeka. Američka Agencija za hranu i lijekova je obvezala dostaviti podatke studija kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari za bilo koju novu formulaciju prije nego što se ona odobri.

Provođenjem studija kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari moguće je odrediti popis pomoćnih tvari koji se mogu upotrijebiti u konačnom dozirnom obliku, smanjiti nuspojave lijekova, prevladati probleme povezane s ugradnjom više pomoćnih tvari.<sup>4</sup>

## 2.4. Mehanizam interakcije djelatne i pomoćne tvari

Točan mehanizam interakcije pomoćne tvari s aktivnom nije jasan. Međutim, postoji nekoliko dobro dokumentiranih mehanizama koji se mogu pronaći u literaturi. Interakcije aktivna tvar- pomoćna tvar su mnogo češće nego interakcije pomoćna tvar- pomoćna tvar. Interakcija pomoćne s aktivnom tvari može biti korisna ili štetna. Interakcije se jednostavno klasificiraju kao fizikalne, kemijske i biofarmaceutske interakcije. Interakcije djelatne i pomoćne tvari mogu biti korisne ili štetne, a jednostavno se mogu klasificirati kao:

- 1) Fizikalne interakcije koje dovode do fizikalne nekompatibilnosti. Za utvrđivanje nekompatibilnosti promatraju se promjene u fizičkom obliku formulacije, kao što su promjene boje, otapanje, topivost, brzina taloženja, ukapljivanje, razdvajanje faza ili nemješljivost.
- 2) Kemijske interakcije koje mogu dovesti do kemijske nekompatibilnosti. Za utvrđivanje nekompatibilnosti promatra se pojava nepoželjnih reakcija između djelatne i pomoćne tvari kao što su hidroliza, oksidacija, redukcija, taloženje, dekarboksiliranje i racemizacija.
- 3) Biofarmaceutske interakcije koje mogu dovesti do terapijske nekompatibilnosti. Za utvrđivanje nekompatibilnosti promatraju se interakcije nakon primjene lijeka. Primjeri biofarmaceutskih interakcija su prerana razgradnja enteričkog sloja, interakcije zbog dodatne terapije i povećanje gastrointestinalne pokretljivosti.<sup>4</sup>

### 2.4.1. Fizikalne interakcije

U dozirnim oblicima lijeka fizičke interakcije su vrlo česte, ali ih je teško otkriti. Fizičke interakcije mogu, ali i ne moraju uključivati i kemijske promjene, a time mogu osigurati da druge tvari u formulaciji zadrže svoju molekulsku strukturu. Fizičke interakcije mogu uključivati promjenu u otapanju(dissolution), topljivosti, brzini taloženja itd. Fizikalne interakcije mogu biti korisne ili štetne za konačni proizvod, a to ovisi o njegovoj primjeni

Fizikalne interakcije mogu biti različite:

1. Stvaranje kompleksa - sredstvo za kompleksiranje veže se reverzibilno s aktivnom tvari u obliku kompleksa. Ponekad nastaju netopivi kompleksi što dovodi do sporijeg otapanja i smanjenja apsorpcije samog lijeka koja je štetna. Sredstva za kompleksiranje također se

moгу koristiti za povećanje bioraspoloživosti lijekova slabo topljivih u vodi, a takav učinak je povoljan.

2. Adsorpcija - adsorpcija lijeka putem pomoćne tvari može dovesti do smanjenja bioraspoloživosti ukoliko lijek nije podložan otapanju. Adsorpcija aktivne tvari na površinu pomoćne može doprinijeti povećanju površine aktivne tvari koja je dostupna za otapanje (dissolution) što rezultira povećanjem bioraspoloživosti.

3. Nastanak čvrstih disperzija: ovakve interakcije doprinose otapanju i bioraspoloživosti hidrofobnih lijekova. Ponekad interakcije čvrstih disperzija mogu rezultirati i sporim otapanjem lijeka.<sup>4</sup>

#### **2.4.2. Kemijske interakcije**

Aktivne i pomoćne tvari kemijskom interakcijom stvaraju nestabilne spojeve. Općenito, kemijske interakcije imaju štetan učinak na formulaciju stoga takve interakcije nisu povoljne i potrebno ih je izbjegavati.<sup>4</sup>

#### **2.4.3. Biofarmaceutske interakcije**

Biofarmaceutske interakcije su interakcije koje se promatraju nakon primjene lijeka. Interakcija lijeka s tjelesnom tekućinom utječe na brzinu apsorpcije. Kada se primjenjuju zajedno s aktivnim tvarima sve pomoćne tvari djeluju na fiziološki način. Različiti primjeri biofarmaceutskih interakcija navedeni su kako slijedi:

##### **1. Prijevremeni raspad enteričkog premaza**

Polimeri enteričkog premaza poput celuloza acetat ftalata i hidroksilpropil celuloza acetat ftalata su više topljivi pri bazičnom pH, ali antacidi povećavaju pH želuca što rezultira raspadom enteričkog premaza u želucu i oslobađanjem djelatne tvari u samom želucu što rezultira degradacijom lijekova u želucu. U slučaju preuranjene razgradnje enteričkog sloja nestereoidnih protuupalnih lijekova može doći do nuspojave poput želučanog krvarenja

##### **2. Interakcije zbog dodatne terapije**

Tetraciklinski antibiotici tvore komplekse s kalcijevim i magnezijevim ionima koji su prilično uobičajene pomoćne tvari u različitim formulacijama koje se mogu davati zajedno s tetraciklinom kao pomoćnom terapijom, tako formirani kompleks se ne apsorbira iz gastrointestinalnog trakta.

##### **3. Povećanje gastrointestinalne pokretljivosti**

Mnoge pomoćne tvari poput sorbitola i ksilitola imaju tendenciju povećanja gastrointestinalne pokretljivosti, čime se smanjuje vrijeme za apsorpciju lijekova poput metoprolola.<sup>4</sup>

## 2.5. Metode predviđanja kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari

Znanstvenici koji rade na području formulacija lijeka istraživali su različite toplinske i ne-toplinske analitičke tehnike za rano predviđanje, tj. mogućnost odabira prikladnih pomoćnih tvari za dozirne oblike lijeka kako bi se smanjile ili ublažile nepovoljne reakcije (problemi stabilnosti) koji proizlaze iz nekompatibilnosti djelatnih i pomoćnih tvari. Do danas nije dostupan opće prihvaćeni protokol za procjenu kompatibilnosti aktivne tvari s pomoćnim tvarima. Međutim, proteklog desetljeća sve je veći broj izvješća koja naglašavaju upotrebu analitičkih metoda u svrhu proučavanja kompatibilnosti pomoćnih tvari u potrazi za prikladnim pomoćnim tvarima. Često korištene analitičke tehnike za proučavanje kompatibilnosti uključuju toplinske metode kao što su diferencijalna pretražna kalorimetrija, termogravimetrijska analiza, diferencijalna toplinska analiza, izotermalna mikro kalorimetrija i druge analitičke metode kao što su rendgenska difrakcija praha, Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija, skeniranje elektronskim mikroskopom i tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti. Ove se tehnike razlikuju obzirom na način rada, mehaničko i toplinsko opterećenje koje se primjenjuje na uzorak, vrijeme analize i potrebnu količinu uzorka, osjetljivost tehnike s vremenom i nužnost korištenja unutarnjih ili vanjskih standarda. Štoviše, neke od navedenih metoda za procjenu kompatibilnosti imaju slabu moć predviđanja, dok neke od njih zahtijevaju mnogo vremena u razvoju farmaceutskih proizvoda. Zbog toga su kombinacije toplinskih i ne-toplinskih metoda uspješne u pravilnoj identifikaciji nekompatibilnosti, tj. predviđanju kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari.<sup>4</sup>

Toplinske metode analize:

- Diferencijalna pretražna kalorimetrija (opisuje se u poglavlju 3),
- Termogravimetrijska analiza (opisuje se u poglavlju 3),
- Izotermalna mikrokalorimetrija,
- Termomikroskopija.

Spektroskopske tehnike:

- Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija (opisuje se u poglavlju 3),
- Rendgenska difrakcija na praškastom uzorku (opisuje se u poglavlju 3)
- Nuklearna magnetska rezonancija čvrstog stanja (ss NMR),

Tehnike karakterizacije površine:

- Pretražna elektronska mikroskopija,
- Tehnika mjerenja kontaktnog kuta.

Kromatografske tehnike

- Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC).

### 2.5.1. Toplinske metode analize

Toplinska analiza ima ključnu ulogu u ispitivanjima kompatibilnosti i često se koristi za brzu procjenu fizikalno-kemijske nekompatibilnosti. Konvencionalne metode testiranja kompatibilnosti zahtijevaju i višekratno pripremanje uzoraka i dugo vrijeme skladištenja kako bi se dobili smisleni rezultati. Ipak, toplinske metode nude potencijalne prednosti u odnosu na konvencionalne tehnike ispitivanja izotermnog stresa. Toplinska analiza eliminira dugo vrijeme skladištenja, a razvoj metode, za djelatne tvari ispitivane tijekom eksperimenta i izotermalnog opterećenja, omogućuje ispitivanje mnogih pomoćnih tvari u kratkom vremenu. Rezultati dobiveni toplinskim analizama su izravni pokazatelji koja pomoćna tvar će vrlo vjerojatno biti kompatibilna.

Izotermna mikrokolorimetrija pokazala se neprocjenjivim sredstvom u određivanju kompatibilnosti u području farmaceutika u čvrstom stanju. Djeluje na principu da se svi fizički i kemijski procesi prate izmjenom topline unutar svoje okoline. Omogućuje određivanje malih količina evoluiranih ili apsorbiranih signala topline, a lako se mogu detektirati i toplinski signali u području  $\mu\text{W}$ . Nadalje, mikroreakcijski kalorimetar daje smislene rezultate bez potrebe za višestrukim pripremama uzoraka i dugim vremenima skladištenja. U tipičnom eksperimentu kompatibilnosti, u kalorimetar se stavlja otopina, suspenzija ili čvrsta smjesa djelatne i pomoćne tvari i prati se toplinska aktivnost (toplinski tok) pri konstantnoj temperaturi. Osnovna pretpostavka je da je stopa proizvodnje toplinske energije proporcionalna stopi kemijskih i / ili fizikalnih procesa u uzorku. Toplinska aktivnost djelatne i pomoćne tvari se mjeri pojedinačno, a zatim se izlaz mješavine uspoređuje s krivuljom "neinterakcije" konstruirane od pojedinačnih komponenti. Ukoliko se opazi eksperimentalno značajna razlika, smatra se da je pomoćna tvar potencijalno nespojiva s djelatnom tvari. Budući da signal može biti zbroj brojnih kemijskih i fizikalnih procesa, treba se biti oprezan prije pokušaja korelacije signala s brzinom degradacije. Umjesto toga, metoda se treba koristiti kao pokazatelj potencijalne nekompatibilnosti. Primjenom ovih jednostavnih kriterija prilikom ispitivanja smanjuje se broj uzoraka koji se moraju provjeriti pomoću HPLC, rendgenskih snimaka i drugih metoda, čime se štedi dragocjeno vrijeme i trud tijekom procesa formulacije.

Termo mikroskopija je analitička tehnika koja kombinira najbolja svojstva toplinske analize i mikroskopije. Dakle, to je komplementarna tehnika toplinske analize korisna za

vizualizaciju toplinskih događaja snimljenih DSC i TGA tehnikama, kao i svestran alat za pretraživanje čvrstog stanja. Premda se DSC i izotermna mikrokalorimetrija smatraju učinkovitim metodama, nekoliko je studija pokazalo da istodobna primjena termo mikroskopije pomaže u pravilnoj identifikaciji nekompatibilnosti. Budući da je termo mikroskopija tehnika vizualne toplinske analize, omogućava učinkovito praćenje interakcija čvrstog stanja, kao što je moguća disipacija jedne komponente u drugu, koje se mogu pogrešno tumačiti kao nekompatibilnost DSC-om. Također, degradacija jedne komponente nije „maskirana“ drugim toplinskim događajem. Dakle, vizualni sustav omogućuje razlikovanje između interakcija čvrstog stanja i nekompatibilnosti. Jedna od velikih prednosti metode je i zahtjev vrlo male količine uzorka za vizualno promatranje prilikom izvođenja studija kompatibilnosti.<sup>4</sup>

### **2.5.2. Spektroskopske tehnike**

Nuklearna magnetska rezonancija u krutom stanju pokazala je veliki potencijal u kvalitativnoj i kvantitativnoj analizi farmaceutskih krutina (djelatnih tvari i formulacija lijekova) dajući uvid u kemijsko vezivanje i sastav lijekova, visoko je selektivna. Jedinstvena prednost ove metode je mogućnost otkrivanja kompatibilnosti u kristaliničnoj i amorfnoj komponenti u smjesi. Ova tehnika istražuje postojanje interakcija djelatna tvar-pomoćna tvar u čvrstom stanju kroz promjene u kemijskom pomaku zbog promjene u gustoći elektrona na interaktivnim ugljikovim atomima. Molekularna pokretljivost vode, u sustavu djelatna-pomoćna tvar, koja utječe na kemijske reakcije može se izravno mjeriti nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR). Iako posjeduje brojne prednosti nad drugim spektroskopskim tehnikama, prikupljanje podataka je dugotrajno, a u mnogim slučajevima može biti komplicirano.

Važno je napomenuti da slabo adsorbirana voda na pomoćnim tvarima poput škroba, laktoze i celuloze ima značajnu ulogu u promjeni molekularne pokretljivosti unutar sustava koji ubrzava kemijske reakcije. Nuklearna magnetska rezonancija (NMR) može izravno mjeriti molekularnu pokretljivost vode i njezinu korelaciju sa stabilnošću u smjesi djelatne i pomoćne tvari, tj. korelaciju sa stabilnošću lijeka.<sup>4</sup>

### 2.5.3. Metode karakterizacije površine

Pretražna elektronska mikroskopija (*Scanning Electron Microscopy, SEM*) dopušta karakterizaciju površinske morfologije materijala i posebno je korisna kada postoje značajne razlike u njihovim kristalnim stanjima. Ne daje nikakav uvid u kemijsku strukturu/toplinsko ponašanje tvari koje su sadržane u lijeku i zahtijeva pripremu uzorka uz postavljanje početnih uvjeta. Međutim, sprega SEM analize s drugim toplinskim i spektroskopskim tehnikama kao što su DSC, FT-IR, TGA nude neke mogućnosti za karakterizaciju, tj. predviđanje nekompatibilnosti materijala.<sup>4</sup>

Metoda mjerenja kontaktnog kuta zasniva se na fizikalnoj adsorpcijskoj teoriji adhezije. Određivanje kontaktnog kuta provodi se upotrebom uređaja goniometra. Goniometar preko video sustava projicira sliku kapljice na zaslonu računala; te određuje poziciju kapljice s točnošću od  $\pm 1$  mm. Mjerenje se provodi testnim kapljevinama poznatih vrijednosti energija površine. Mjeri se kut kapi na površini uzorka koji zajedno energijom površine poznatih kapljevinama i računanjem pomoću modela (Owens – Wendt – Kaelble model, Wu model i van Oss model) daje vrijednost energije površine uzorka. Kut močenja može se odrediti kompjuterski; pomoću Whilhelmy metode ili Sessile drop metode, te može varirati od 0 do 180 °, ovisno razlici energija površine.<sup>5</sup> Kontaktni kut se mjeri između osnove razine ( dodirne površine tekućine i krute tvari) i tangente kapljice na granici triju faza ( čvrsto, tekuće i plinovito).

### 2.5.4. Kromatografske tehnike

Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (*High-performance liquid chromatography, HPLC*) koristi se za ispitivanje kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari kvantitativnom procjenom uzoraka koji su podvrgnuti testu izoternog stresa . Test izoternog stresa uključuje skladištenje samih djelatnih tvari i mješavina djelatnih i pomoćnih tvari sa ili bez vlažnosti na visokoj temperaturi tijekom određenog vremenskog perioda (oko 3-4 tjedna) kako bi se ubrzala sva interakcija djelatne i pomoćne tvari. Kemijska nekompatibilnost se tada vrednuje određivanjem sadržaja djelatne tvari u pohranjenim uzorcima. HPLC rezultati koji pokazuju postotak gubitka sličan djelatnoj tvari koja se razmatra pojedinačno ne ukazuju na interakciju između djelatne i pomoćnih tvari i obratno. Sofisticirane analitičke tehnike kao što su tekućinska kromatografija masena spektrometrija / masena spektrometrija (LC-MS/MS) korištene su za daljnje karakteriziranje produkata nekompatibilnosti. Unatoč svojoj optimalnoj primjenjivosti HPLC tehnika je dugotrajna.<sup>4</sup>



## 2.6. *In silico* predviđanje kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari

Danas, koristimo se računalnim okruženjem u predviđanju kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari. U tu svrhu razvijaju se i primjenjuju softverski paketi.

### 2.6.1. CAMEO (*Computer-Assisted Mechanistic Evaluation of Organic reactions*)

U prošlosti, predviđanja razgradnji uključivala su uporabu softvera za modeliranje i predviđanje organske kemijske reaktivnosti, kojeg je razvio William L. Jorgensen. Ovaj softver više nije u uporabi jer su se često događala previđanja sekundarne ili tercijarne razgradnje. Najveći nedostatak bio je nemogućnost programiranja softvera s novim kemijskim reakcijama.<sup>4</sup>

### 2.6.2. DELPHI (*Degradation Expert Leading to Pharmaceutical Insight*)

Bio je to još jedan povijesni ekspertni/ stručni sustav koji je sposoban predvidjeti reakcijske produkte u danim uvjetima. Za razliku od CAMEO softvera, DELPHI je bio posebno dizajniran da predviđa reaktivnost i razgradnju molekula i dalje od primarne reaktivne razgradnje do sljedećih produkata degradacije. Iako je opisan u literaturi, DELPHI je vlasnički softverski sustav tvrtke Pfizer koji se više ne koristi zbog svoje nefleksibilnosti.<sup>4</sup>

### 2.6.3. Zeneth

Ovaj *in silico* softver objavljen 2010. godine jedini je komercijalno dostupan program namijenjen predviđanju puteva degradacije farmaceutskih spojeva. Razvila ga je tvrtka Lhasa Limited u konzorciju s grupom farmaceutskih tvrtki, a temelji se na okosnici Meteora, softvera za predviđanje metabolita također razvijenog od strane Lhase. Zeneth sadrži kemijski mehanizam koji omogućuje opisivanje i primjenu degradacijskih transformacija, mehanizam za razmišljanje koji omogućuje opis i primjenu degradacijske transformacije, mehanizam za razmišljanje koji omogućava procjenu vjerojatnosti transformacije i grafičko sučelje koje omogućuje uvid u strukturu i prikaz rezultata predviđanja. Zeneth predviđa degradaciju pod utjecajem reakcijskih uvjeta i po izboru u prisutnosti drugih spojeva kao što su pomoćne tvari. Dvije glavne prednosti Zenetha su sveukupni opoziv i nepostojanje previđanja. Daljnja značajna prednost je stalna akumulacija znanja o kemiji degradacije u pristupačnom obliku.

Klasična kemija je i dalje uvelike potrebna, a moć i mogućnost predviđanja može se iskoristiti za ciljano razvijanje protokola za testiranje otpornosti na stres i kao alat koristan za znanstvenike u cilju istraživanja i objašnjavanja struktura te kako bi se predviđene strukture degradacijskih produkata uskladile podacima dobivenim analizom tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti - masena spektroskopija.<sup>4</sup>

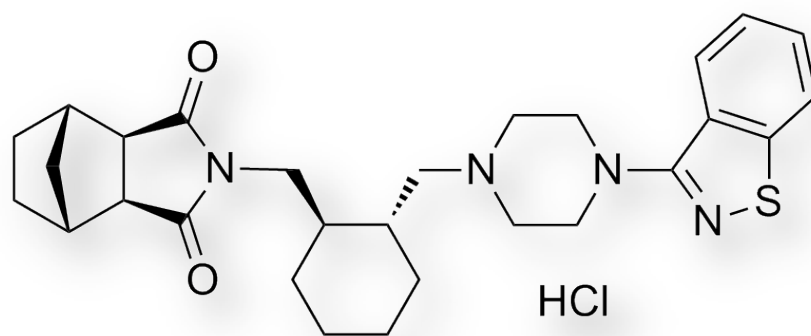
### 3. METODIKA

#### 3.1. Lurasidon-hidroklorid

U ovom istraživanju kao djelatna tvar korišten je lurasidon-hidroklorid. Lurasidon-hidroklorid, trgovačko ime *Latuda*, je atipični antipsihotik (antipsihotik druge generacije) i koristi se za liječenje depresivnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem (bipolarna depresija) u odraslih osoba.

Točan mehanizam djelovanja lurasidon-hidroklorida je nepoznat. Međutim, pretpostavka je da se vezuje na nekoliko različitih receptora za neurotransmitere na površini živčanih stanica u mozgu. Djeluje uglavnom blokirajući receptore za neurotransmitere dopamina, 5-hidroksitriptamina (serotonin) i noradrenalina.<sup>6</sup>

Molarna masa lurasidon-hidroklorida je 529,14 g mol<sup>-1</sup>, a molekulska formula spoja je C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>SHCl.



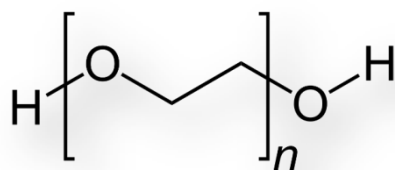
**Slika 3.1.** Strukturna formula LRS HCl

Niska topljivost u vodenom mediju je jedan od glavnih problema s kojima se struka suočava tijekom formuliranja novih molekula lijeka. Lurasidon, iako ima dobru permeabilnost kroz crijevnu membranu, predstavlja dobar primjer problema vezanih za nisku topljivost u vodi. Lurasidon je praktički netopljiv u vodi, ima slabu bioraspoloživost i usporen početak djelovanja i stoga se ne može dati u hitnim kliničkim situacijama kao što je shizofrenija. Upravo zbog navedenih razloga, ovim radom, se nastoji istražiti eventualno poboljšanje topljivosti i bioraspoloživosti lurasidona kroz pripremu čvrstih disperzija postupkom isparavanjem otapala.<sup>7</sup>

### 3.2. Polietilen glikol

Kao pomoćna tvar u istraživanju korišten je polietilen glikol 4000. Polietilen glikoli se dobivaju procesom polimerizacije etilen oksida s vodom, etilen glikolom ili dietilen glikolom. Reakcija je katalizirana bazičnim katalizatorom. Nakon dostignute molekulske mase reakcija završava neutralizacijom bazičnog katalizatora kiselinom, najčešće se koristi mliječna kiselina, iako se ponekad primjenjuje octena i neke druge kiseline. Krajnji ishod takvog procesa je spoj jednostavne strukture:  $\text{HO}[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]_n\text{-H}$ , gdje je (n) broj ponavljajućih jedinica ( $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}-$ ). Iako bi se ovakvi produkti trebali nazivati polietilen oksidi, za produkte srednje relativne molekulske mase 200-35 000, uobičajen je naziv polietilen glikoli kako bi se ukazalo na značajan utjecaj krajnjih hidroksilnih skupina te na njihovu fizikalnu i kemijsku važnost.

Kao skraćena za poliglikole koristi se izraz „PEG“ u kombinaciji s određenom brojčanom vrijednošću. U farmaceutskoj industriji ta brojčana vrijednost označava srednju molekulsku masu polimera iskazanu u Daltonima (Da), a u kozmetičkoj industriji odnosi se na broj monomernih jedinica n, tj. broj ( $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}-$ ) jedinica.



Slika 3.2. Strukturna formula polietilen glikola

Polietilen glikoli, srednje molekulske mase do 400, su pri sobnoj temperaturi nestabilne tekućine. PEG 600 Da ima temperaturu taljenja u području 17-22 °C pa na sobnoj temperaturi može biti tekući, ali i ljepljiv na nižim temperaturama. Polietilen glikoli koji imaju srednju molekulsku masu 800-2000 Da su ljepljivi materijali i taljivi u uskom rasponu temperatura. Iznad srednje molekulske mase od 3000 Da polietilen glikoli su krutine, a dostupne su ne samo u obliku ljuskica već i u praškastom obliku. Općenito, na tržištu su dostupni PEG- ovi srednje molekulske mase do 35 000. Tvrdoća PEG- ova povećava se porastom molekulske mase, ali temperatura taljenja seže do najviše vrijednosti od približno 60 °C.

Najvažnije svojstvo polietilen glikola je njihova topljivost u vodi i upravo ona ih čini pogodnima za uporabu u različite primjene. Tekući polietilen glikoli sa srednjom

molekulskom masom do 600 Da miješaju se s vodom u bilo kojem omjeru. Kruti polietilen glikoli također pokazuju izvrsnu topljivost u vodi, iako se ona ponešto smanjuje s povećanjem srednje molekulske mase. Zanimljiva je i činjenica da se PEG 35 000 Da može otopiti u vodi, do 50 % od ukupne mase vode, na sobnoj temperaturi (50 % w/w). Polietilen glikoli nisu ionske prirode pa prisutnost elektrolita ne utječe na njihovu topljivost i viskoznost.

Polietilen glikoli su prilično topljivi u vodi te vodenim otopinama različitih soli. Neke od tvari, kao što su fenol, krezol, rezorcinol, salicilna kiselina, tanin, kalijev jodid, živin klorid reagiraju s polietilen glikolima na način da stvaraju precipitate (taloge). Neke od tih reakcija se koriste u svrhu kvalitativnih i kvantitativnih analiza polietilen glikola. Osim toga, u slučaju spaljene kože neke od gore navedenih toksičnih tvari mogu se ukloniti polietilen glikolom koji u tom slučaju djeluje kao protuotrov.

Drugo vrlo važno svojstvo je moć otapanja brojnih tvari koje su slabo topljive u vodi. Ova se pojava može pripisati stvaranju složenog kompleksa između polietilen glikola i aktivne tvari. Većina tih kompleksa su nestabilni i stoga podložni reverzibilnoj reakciji. Postoje samo neki primjeri kod kojih kompleksi imaju tendenciju inaktiviranja aktivne tvari, dobro poznati su penicilin ili acetilsalicilna kiselina.

Od iznimne važnosti su saznanja da polietilen glikoli pokazuju izvanrednu toksikološku sigurnost u pogledu akutne i kronične oralne toksičnosti, embriotoksičnosti ili kompatibilnosti s kožom. Stoga oni svoju primjenu već dugi niz godina nalaze u kozmetici, prehrambenim proizvodima i farmaceutskoj. Prihvatljivi dnevni unos (*Acceptable Daily Intake* ADI-vrijednost;) za polietilen glikole u hrani je definirana od strane Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) i iznosi maksimalno 10 mg/kg tjelesne težine.<sup>8</sup>

### **3.2.1. Polietilen glikoli kao pomoćne tvari**

#### **1. Tekućine**

Zbog jako dobre moći otapanja polietilen glikoli niske molekulske mase 200-400 Da nalaze široku primjenu u tekućim dozirnim oblicima lijeka kao što su kapi (u oftalmološkim dozirnim oblicima), parenteralni dozirni oblici ili kao punila za želatinske kapsule. Tekući polietilen glikoli imaju pomalo gorak okus, ali se on nadomješta drugim dodacima kao što su zaslađivači. Kruti polietilen glikoli su neutralnog okusa.

#### **2. Masne baze (*ointment bases*)**

Zanimljivo je da kruti polietilen glikoli nisu topljivi u tekućim polietilen glikolima. Miješanje krutog polietilen glikola s tekućim polietilen glikolom daje produkt koji je bijela, pastasta mast dobre topljivosti u vodi, dobrih otapajućih svojstava i kao takva je pogodna za mnoge aktivne tvari.

#### **3. Čepići**

Kruti poliglikoli su poželjni kao baza u masi čepića. Mnoge aktivne tvari mogu biti otopljene u polietilen glikolima, a sam time imati i dobru bioraspoloživost. Disipacija aktivne tvari ne odvija se samo topljenjem unutar tijela već i otapanjem u tjelesnim tekućinama. Tijekom proizvodnje pokazuju lagano odvajanje od kalupa, visoku stabilnost te nema potrebe za hlađenjem za vrijeme skladištenja.

#### **4. Tablete**

Proizvodnja tableta zahtijeva brojne pomoćne tvari različitih namjena, a polietilen glikoli imaju nekoliko namjena. Mogu biti nosači, solubilizatori, poboljšivači apsorpcije djelatnih tvari. Obično se obrađuju kao talina. Taj način je ograničen na slučajeve u kojima aktivne tvari mogu podnijeti grijanje do oko 70 °C. Mogu imati ulogu mazivog sredstva i veziva tijekom tabletiranja. Zbog relativno niske temperatura taljenja pogodno je sinteriranje ili tehnika kompresije. Polietilen glikoli istovremeno imaju plastificirajući učinak što olakšava oblikovanje mase tablete u procesu kompresije. Kruti polietilen glikoli se često koriste za oblaganje tableta. Fleksibilnost šećerom obloženih tableta povećava se dodatkom PEG-a jer PEG djeluje kao sredstvo koje onemogućava sljepljivanje jezgara. U formulacijama bez šećera s uobičajenim graditeljima prevlake PEG ima ulogu omekšivača.<sup>8</sup>

### **3.2.2. Polietilen glikoli kao djelatne tvari**

#### **1. Oftalmološki demulcenti**

Kao djelatne tvari u oftalmološkim demulcentima djeluju polietilen glikoli 300 i 400 Da pri čemu je njihov udio od 0,1 do 1 %. Polietilen glikoli se tretiraju kao jedna skupina spojeva što znači da vjerojatno i polietilen glikoli veće molekularne težine pokazuju slična svojstva za ovu namjenu. Tako je i polietilen glikol 6000 Da naveden kao djelatna tvar oftalmološkog demulcenta.

#### **2. Laksativi**

Budući da je polietilen glikol dobro topljiv u vodi, a ljudi ga ne apsorbiraju, predstavlja bolje rješenje u odnosu na druge materijale koji se teško apsorbiraju, a imaju osmotski način djelovanja, kao što je npr. manitol. PEG uzrokuje manje nuspojave kao što su mučnina ili stvaranje plinova.

#### **3. Čuvanje i zaštita organa**

Vrlo specifična i zanimljiva primjena je uporaba linearnog polietilen glikola visoke molekulske mase (20 000 Da) u pripravcima koji pokazuju antiapoptotsku aktivnost koji se stoga mogu koristiti za zaštitu, očuvanje ili vraćanje funkcije stanice, tkiva ili organa. U ovoj primjeni polietilen glikol se promatra kao djelatni sastojak. Potpuno objašnjenje, zašto PEG pokazuje antiapoptotsku aktivnost i zašto su dulji lanci učinkovitiji od kratkih, ipak nedostaje. Collins (40) sugerira da PEG veće molekularne težine ima direktno tolerantno djelovanje na donorski antigen u transplantiranom organu. Pretpostavlja da je neka vrsta vezanja PEG-a na transplantacijske antigene morala doći bez kemijskih spojeva, ali to nije dokazano. Ranije objašnjenje od Daniela (41) je da je bitna komponenta medija netoksična otopina koja ne prelazi staničnu membranu niske temperature i stoga može nadomjestiti osmotski učinak unutarstaničnih proteina.<sup>8</sup>

### 3.3. Priprava čvrstih disperzija isparavanjem otapala

U ovom radu čvrste disperzije (lurasidon-hidroklorida i polietilen glikola) su pripravljene postupkom uz isparavanje otapala, metanola. Pripremljene su tri čvrste disperzije (oznake SOL) s različitim udjelima lurasidona: 15 %, 50 % i 75 %. Ograničavajući faktor za vrijeme pripreme čvrstih disperzija je bila topivost lurasidona 2 g u 100 ml otapala.

U tri tikvice od 250 ml odvagana je masa lurasidon-hidroklorida i polietilen glikola 4000 Da kako je prikazano tablicom 3.1. Do oznake tikvice ulio se metanol te su tikvice stavljene u vodenu kupelj s UV zračenjem kako bi se sav sadržaj tikvica otopio i homogenizirao. Zatim je uslijedilo uklanjanje otapala na magnetskoj miješalici uz zagrijavanje (magnetska miješalica uz zagrijavanje LLG-unit STIRRER 3), u digestoru, pri temperaturi 60 °C pri 500 min<sup>-1</sup> (slika 3.3.). Eventualni ostatak otapala, metanola uklonio se sušenjem u sušioniku pri 40 °C.

**Tablica 3.1.** Proračunate i odvagane mase lurasidon-hidroklorida i polietilen glikola za pripravu čvrstih disperzija

	$m(\text{LRS HCl})_{\text{izračun}}, \text{ g}$	$m(\text{LRS HCl})_{\text{odvaga}}, \text{ g}$	$m(\text{PEG 4000})_{\text{izračun}}, \text{ g}$	$m(\text{PEG 4000})_{\text{odvaga}}, \text{ g}$
15 % LRS HCl	4	4,0008	22,6670	22,6676
50 % LRS HCl	4	4,0023	4,0000	4,0006
75 % LRS HCl	4	4,0003	1,3300	1,3327

Primjer proračuna mase PEG 4000 za pripremu čvrste disperzije:

$$m(\text{LRS HCl}) = 4 \text{ g}$$

$$w(\text{LRS HCl}) = 15 \%$$

$$m(\text{PEG 4000}) = ?$$

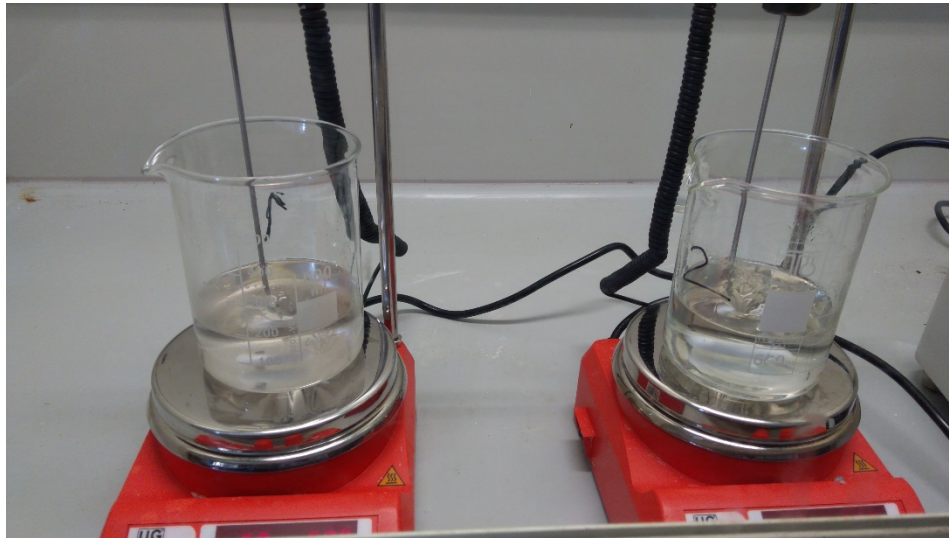
$$w(\text{LRS HCl}) = \frac{m(\text{LRS HCl})}{m(\text{ukupno})}$$

$$m(\text{ukupno}) = \frac{4 \text{ g}}{0,15}$$

$$m(\text{ukupno}) = 26,667 \text{ g} = m(\text{LRS HCl}) + m(\text{PEG 4000})$$

$$m(\text{PEG 4000}) = m(\text{ukupno}) - m(\text{LRS HCl}) = 26,667 \text{ g} - 4 \text{ g} = 22,667 \text{ g}$$





**Slika 3.3.** Uklanjanje otapala zagrijavanjem na magnetskoj miješalici LLG-uniSTIRRER 3

U svrhu usporedbe karakteristika čvrstih disperzija (oznake SOL) te same provedbe ispitivanja pripravljene su i tri fizikalne mješavine (FM) djelatne i pomoćne tvari u identičnim masenim omjerima. LRS HCl i PEG 4000 Da pomiješani su tako da sastavi mješavina budu sljedeći 15/85, 50/50, 75/25 (% w/w).

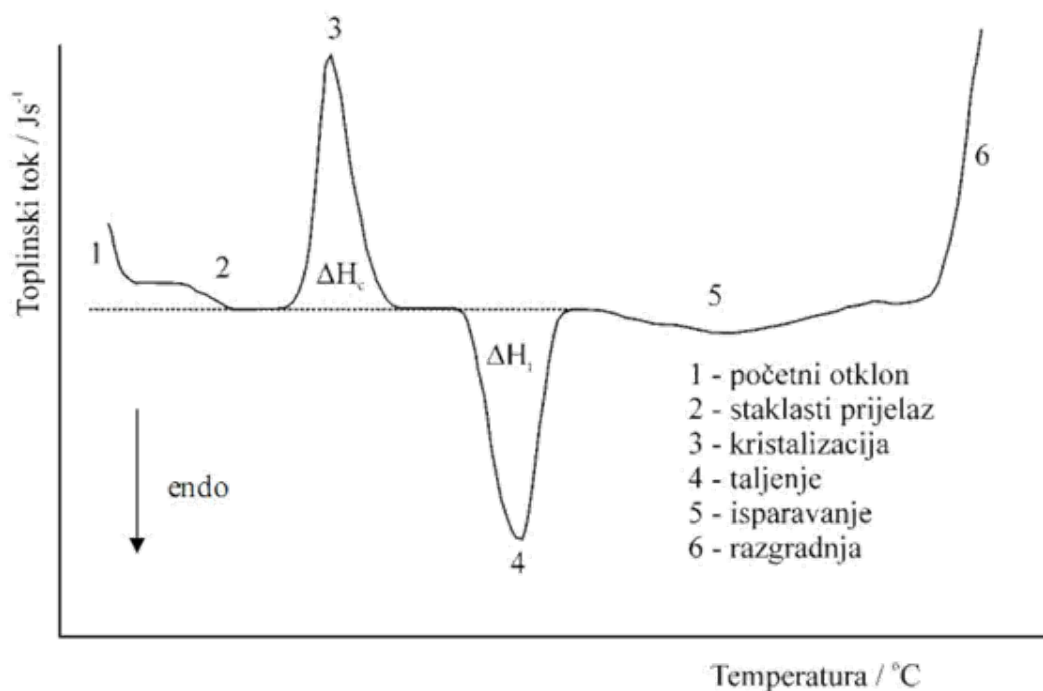
### 3.4. Metode ispitivanja kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari

#### 3.4.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC)

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential Scanning Calorimetry, DSC*) obuhvaća mjerenje promjene protoka topline između posudice s uzorkom i referentne posudice kao funkcije vremena i temperature u kontroliranim uvjetima tlaka i inertne atmosfere. Temperaturni program može biti izotermni ili neizotermni pri čemu se temperatura može mijenjati linearno u vremenu. Kad uzorak prolazi kroz fazne transformacije, trebat će više (ili manje) topline da uzorak ostane na istoj temperaturi (u odnosu prema referentnoj posudici). DSC instrument mjeri protok topline ( $dH/dt$ ) koji je potreban da se razlika temperatura između uzorka i referentne posude svede na nulu. Detektiraju se različiti: a) endotermni prijelazi (apsorbiraju toplinu), npr. taljenje ili dehidracija/desolvacija, b) egzotermni prijelazi (otpuštaju toplinu), npr. kristalizacija (i razgradnja iako ne pripada u fazne prijelaze) ili c) prijelazi koji podrazumijevaju promjenu toplinskog kapaciteta kao što je staklasti prijelaz. Rezultat DSC mjerenja jest krivulja grijanja ili hlađenja koja se naziva termogramom.<sup>3</sup>

U karakterizaciji čvrstih disperzija ova se tehnika koristi za ispitivanje fizičkog stanja lijeka u disperziji, procjenu stupnja miješanja ili topivosti djelatne tvari u nosaču pri različitim temperaturama.<sup>2</sup> DSC krivulje čistih komponenti uspoređuju se s krivuljama mješavina djelatne i pomoćne tvari (npr. omjer 1:1). Pretpostavka je da su toplinska svojstva (temperatura taljenja, promjena entalpije itd.), ukoliko su komponente mješavine kompatibilne, zbroj individualnih komponenata. Izostanak, značajan pomak temperature taljenja komponenata ili pojava novog egzoternog/endoternog pika i/ili promjena odgovarajućih reakcijskih entalpija fizikalne mješavine upućuje na nekompatibilnost. Međutim, male promjene u obliku, visini i širini pika su očekivane zbog mogućih razlika u geometriji mješavine. DSC ima prednost nad drugim konvencionalnim metodama zbog kratkog vremena analize te zbog male količine uzorka koja je potrebna za analizu. Također, dobar je pokazatelj potencijalnih problema te se na taj način pomoćna tvar može odbaciti još u početnoj fazi razvoja proizvoda.

Ako je pomoćna tvar koja se razmatra nezamjenjiva tada slijedi dublje proučavanje prirode interakcija s djelatnom tvari.<sup>4</sup> Ovom tehnikom nemoguće je detektirati tvari u kristalnom obliku u udjelu manjem od 2 %. Zato, unatoč svim prednostima treba oprezno i pažljivo tumačiti rezultate DSC analize.<sup>2</sup>



**Slika 3.4.** Prikaz zbirne DSC krivulje (termogram)

U ovome radu ispitivanja toplinskih svojstava istražena su primjenom diferencijalne pretražne kalorimetrije (DSC) na uređaju Mettler Toledo. Uzorci mase oko 10 mg vagani su u aluminijske posudice s probušenim poklopcem. Mjerenja su provedena u struji dušika  $60 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$  brzinom od  $10 \text{ °C min}^{-1}$  u dva ciklusa zagrijavanja. 1. ciklus zagrijavanja proveden je od  $30 \text{ °C}$  do  $300 \text{ °C}$ , zatim je uzorak hlađen od  $300 \text{ °C}$  do  $30 \text{ °C}$  te je ponovo zagrijavan od  $30 \text{ °C}$  do  $300 \text{ °C}$ .

U radu istraživana su svojstva čistih komponenata LRS HCl i PEG 4000 i njihovih čvrstih disperzija te fizikalnih mješavina sastava 15/85, 50/50, 75/25. DSC tehnikom praćena je promjena tališta,  $T_m$  i entalpije taljenja,  $\Delta H_m$ . DSC termogrami istraživanih uzoraka prikazani su na slikama 4.1.-4.4., a vrijednosti tališta i entalpije taljenja prikazane su u tablici 4.1.



**Slika 3.5.** Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822<sup>e</sup>  
(Mettler Toledo, Columbus, Sjedinjene Američke Države)

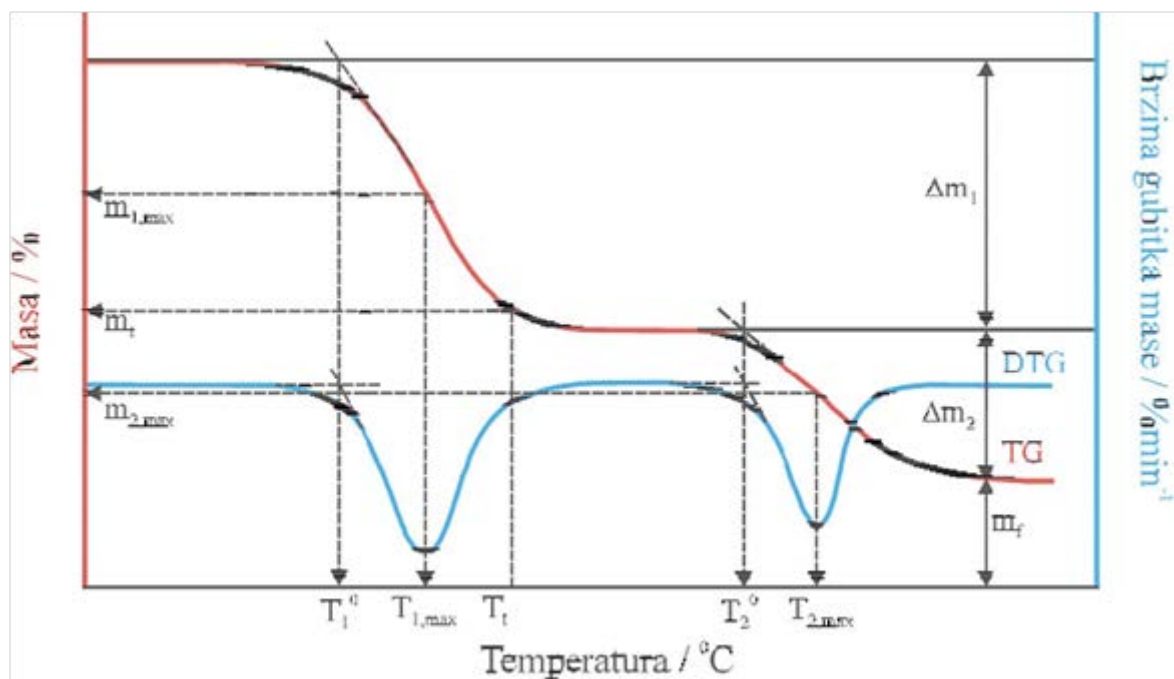
### 3.4.2. Termogravimetrijska analiza (TGA)

Termogravimetrijska analiza (*Thermogravimetric Analysis, TGA*) je toplinska tehnika kojom se prati promjena mase uzorka u ovisnosti o temperaturi i/ili vremenu tijekom programiranog zagrijavanja uzorka u uvjetima kontrolirane atmosfere (dušik, zrak, kisik).

Ukoliko se prati promjena (gubitak) mase uzorka pri konstantnoj temperaturi u ovisnosti o vremenu govori se o izotermnoj termogravimetriji, dok se promjena mase uzorka u funkciji temperature prati neizotermnom (dinamičkom) termogravimetrijom (uzorak se zagrijava određenom brzinom).

Toplinska stabilnost materijala najčešće se definira kao temperatura početka razgradnje uzorka pri nekoj programiranoj brzini zagrijavanja, ali kao karakteristične vrijednosti mogu se uzeti i temperature npr. 5 % - tnog ili 10 % - tnog gubitka mase.

Termogravimetrijska analiza je najčešće korištena metoda za karakterizaciju i identifikaciju materijala. Krivulja dobivena neizotermnom termogravimetrijskom analizom, termogravimetrijska (TG) krivulja, pokazuje niz manje ili više oštih gubitaka mase međusobno odvojenih platoima konstantne mase, a predstavlja promjenu mase uzorka u ovisnosti o temperaturi (Slika 3.6.). Deriviranjem TG krivulje dobije se tzv. DTG krivulja koja predstavlja ovisnost brzine promjene mase o temperaturi, a pokazuje seriju pikova koji odgovaraju pojedinim stupnjevima razgradnje uzorka.<sup>9</sup>



**Slika 3.6.** Prikaz određivanja značajki termogravimetrijskih krivulja

Najvažnije značajke TG i DTG krivulja (slika 3.6.) su:

- $T^{\circ}$  - temperatura početka razgradnje (onset) - određuje se kao sjecište tangenti povučenih uz baznu liniju i uz silazni dio DTG krivulje u točki minimuma ( $^{\circ}\text{C}$ ),
- $T_{\text{max}}$  - temperatura pri maksimalnoj brzini ( $^{\circ}\text{C}$ ),
- $\alpha_m$  - konverzija pri maksimalnoj brzini razgradnje  $m_f$  - konačna masa uzorka (g),
- $R_{\text{max}}$  - brzina gubitka mase uzorka (%),
- $m$  - gubitak mase uzorka (g).

Mjerenja su provedena na uređaju za termogravimetrijsku analizu TGA Q 500 2910 (Slika 3.7.) u struji dušika. Testirani su uzorci čvrstih disperzija (SOL) i fizikalnih mješavina (FM) LRS HCl i PEG 4000 sastava 15/85, 50/50, 75/25 te čistih komponenata (djelatne tvari i polimerne matrice). Uzorci su vagani u platinske posudice mase približno 5mg. Ispitivanja su provedena uz brzinu zagrijavanja  $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$  pri čemu je temperaturno područje bilo  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

U ovome radu se iz termogravimetrijske krivulje (TGA I DTG) određivala  $T_{\text{max}}$  - temperatura pri maksimalnoj brzini razgradnje. TGA termogrami istraživanih uzoraka prikazani su na slikama 4.5.-4.10., a vrijednosti temperatura pri maksimalnoj brzini razgradnje prikazane su u tablici 4.2.



**Slika 3.7.** Fotografija uređaja za termogravimetrijsku analizu Q500 (TA Instruments, New Castle, SAD)

### 3.4.3. Fourier-transformirana infracrvena spektroskopija (FT-IR)

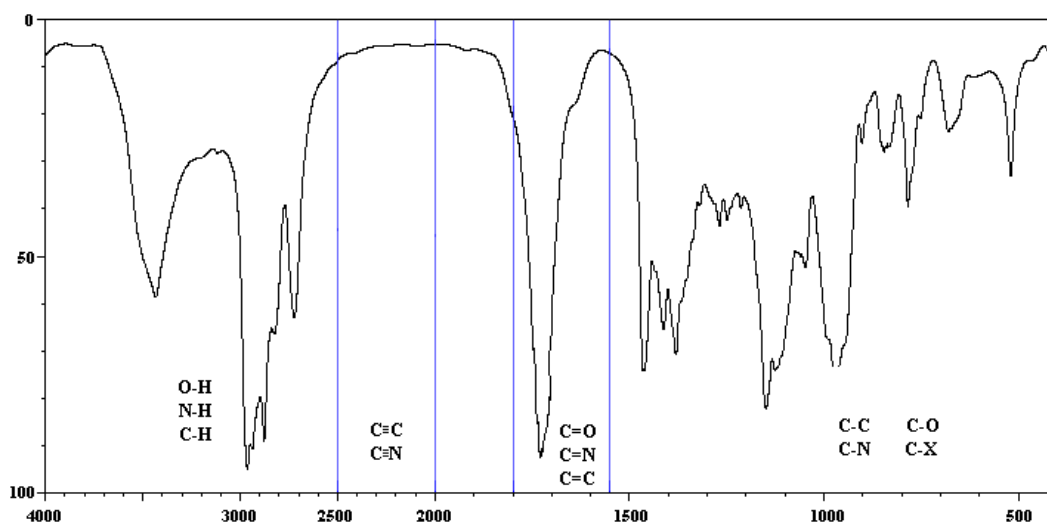
Infracrvena (IR) spektroskopija instrumentalna je metoda za detekciju, odnosno identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekuli. Kada govorimo o IR spektroskopiji, podrazumijevamo područje spektra elektromagnetskog zračenja u rasponu od 2,5-15,0 mm.

IR spektar je snimka apsorbiranog svjetla kao funkcija valne duljine. Apsorbira se samo svjetlo čija se frekvencija podudara s frekvencijom vibracija veze u molekuli, odnosno frekvencije radijacije i vibracije moraju biti iste da bi došlo do apsorpcije. Faktori koji određuju apsorpcijsku poziciju su jačina veze, masa atoma u vezi (uz istu jakost veze) i vrsta vibracije, a jačinu veze određujemo iz energija disocijacije molekule promatrane molekule.

Postoje sljedeće vrste vibracija:

- RASTEZANJE (*STRETCHING*), kojima odgovaraju veće vrijednosti valnog broja i
- SVIJANJE (*BENDING*) ili deformacijske vibracije), kojima odgovaraju niži valni brojevi, a koje mogu biti simetrične i asimetrične.

Kao rezultat mjerenja dobiva se infracrveni spektar (Slika 3.8.) koji prikazuje karakteristične vrpce funkcionalnih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva, prilikom čega je na apscisi uvijek valni broj (cm<sup>-1</sup>), a na ordinati apsorbancija (%).



**Slika 3.8.** Prikaz infracrvenog (IR) spektra

Područje od  $500\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$  naziva se područjem otiska prsta (*fingerprint region*) prema kojem se sa potpunom sigurnošću može tvrditi radi li se o identičnoj molekuli ili ne uspoređujući dva infracrvena spektra. IR spektar molekule obično sadrži veliki broj pikova, dodatni pikovi rezultat su preklapljenih (*overtone, harmonic*) pikova koji su slabiji i niže frekvencije, a kaže se da je jedan infracrveni spektar zapravo otisak prsta cijele molekule, jer je jedinstven za pojedinu molekulu.<sup>10</sup>

Fourier-transformirana IR (FT-IR) najčešće se upotrebljava za identifikaciju funkcionalnih skupina unutar molekula koje se karakteristično pojavljuju na odgovarajućim vrpčama (područje funkcionalnih skupina,  $1\ 200 - 1\ 400\text{ cm}^{-1}$ ).

Spektri čvrstih disperzija služe za identifikaciju karakterističnih vrpci kristalne tvari ako se one razlikuju od amorfnih oblika. FT-IR se ipak najčešće rabi za utvrđivanje interakcija između polimera i lijeka. Vrlo često npr. karbonilne i hidroksilne skupine međusobno grade vodikove veze koje uzrokuju pomak karbonilne vrpce prema nižim valnim duljinama (pomak nadesno ili batokromni pomak). Taj je pomak jasna naznaka postojanja interakcije, a one mogu također uvjetovati pojavu ili nestajanje pojedinih vrpci.<sup>3</sup> Dakle, farmaceutske interakcije koje dovode do odstranjivanja, stvaranja hidrata, dehidracije, polimornih promjena ili transformacije kristaliničnih do amorfnih oblika i obrnuto tijekom obrade mogu se lako otkriti pomoću spektroskopskih tehnika. Međutim, prisutnost preklapajućih vrhova u spektru može ometati analizu.<sup>4</sup>

FT-IR spektroskopija korištena je s ciljem detektiranja potencijalnih interakcija između djelatne tvari LRS HCl i pomoćne tvari, polietilen glikola (PEG) 4000. Ukoliko interakcije postoje, pomak apsorpcijskih vrpca specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji bi trebao biti vidljiv. FT-IR spektri čistih komponenti i realnih uzoraka snimljeni su korištenjem FT-IR-ATR spektrofotometra Shimadzu IRSpirit-T s dijamantnim detektorom prikazanog na slici 3.9. Dobiveni spektri prikazani su slikama 4.11.-4.14..



**Slika 3.9.** Fotografija FT-IR-ATR spektrofotometra IRSpirit-T s dijamantnim detektorom (Shimadzu, Kyoto, Japan)

#### **3.4.4. Rendgenska difrakcijska analiza na praškastom uzorku (XRPD)**

Rendgenska difrakcijska analiza na praškastom uzorku je spektroskopska metoda i omogućuje otkrivanje materijala s uređenošću dugog dosega. Rendgensko zračenje vrsta je elektromagnetskog zračenja visokih frekvencija i energija (samo  $\gamma$ -zračenje ima više frekvencije). Valna duljina rendgenskog zračenja vrlo je mala, reda veličine razmaka među atomima u kristalu. Stoga se kristalični uzorci ponašaju kao optička rešetka za rendgensko zračenje. Ako zrake vidljive svjetlosti padnu na optičku rešetku dolazi do rasipanja ili difrakcije svjetlosti. Pri tome se amplituda upadnog vala interferencijom pojačava ili smanjuje, ovisno o tome dolazi li do preklapanja vrha vala s vrhom ili dolom drugog vala. Razmak između vrhova valova naziva se faznim pomakom. Kad je fazni pomak jednak polovici valne duljine, dolazi do potpunog poništenja preklapanjem dva vala. Difrakcija rendgenskog zračenja zapravo je posljedica međudjelovanja rendgenskih zraka i elektronskog omotača atoma. Rendgenska zraka predaje svoju energiju elektronskom omotaču, a atom zatim zrači rendgensko zračenje iste valne duljine (koherentno zračenje) u svim smjerovima. Pri tom dolazi do interferencije kao kod vidljive svjetlosti. Intenzitet raspršenog rendgenskog



zračenja opada s kutom odklona od primarnog snopa, a amplituda mu je proporcionalna broju elektrona u elektronskom omotaču, tj. atomskom broju.

Rendgensko zračenje nastaje u rendgenskoj cijevi. U njoj se elektroni s katode ubrzavaju velikom razlikom potencijala (20-60 kV) i udaraju u anodu ili protukatodu. Kako se najveći dio energije elektrona (99 %) prilikom udara u anodu gubi u toplinu, anodu je potrebno stalno hladiti tekućom vodom.

Brzi elektroni prilikom sudara izbijaju elektrone iz atoma anode, koji povratkom u ravnotežno stanje oslobađaju višak energije u obliku rendgenskog zračenja. Tako nastaje diskontinuirani (linijski) spektar rendgenskog zračenja, a valna duljina linija spektra ovisi o energiji oslobođenoj skokom elektrona u ravnotežno stanje. Linije rendgenskog spektra označuju se prema ljuskama u koje se elektroni vraćaju. Tako elektroni koji u K ljusku skaču iz L ljuske oslobađaju  $K_{\alpha}$  zračenje, oni iz M ljuske  $K_{\beta}$  zračenje, itd. Kako L ljuska ima nekoliko različitih energetske podrazina, dolazi do cijepanja  $K_{\alpha}$  linije u  $K_{\alpha 1}$  i  $K_{\alpha 2}$  liniju, male razlike valnih duljina. Linijski spektar karakterističan je za materijal od kojeg je izrađena anoda, tj. spektri različitih materijala međusobno se razlikuju. Kočenjem brzih elektrona u elektronskom omotaču atoma anode nastaje pak kontinuirani ("bijeli") rendgenski spektar. Intenzitet kontinuiranog spektra ovisi o materijalu anode, dok raspodjela valnih duljina ovisi o razlici potencijala, tj. brzini elektrona. Što je atomski broj materijala anode veći, to je jači intenzitet kontinuiranog spektra. Stoga se za izradu anode rabe srednje teški metali, jer laki metali daju  $K_{\alpha}$  zračenje prevelike valne duljine, dok se kod teških metala  $K_{\alpha}$  linija gubi u intenzitetu kontinuiranog spektra.

Za kvalitetnu analizu većinom je potrebno monokromatsko rendgensko zračenje točno određene valne duljine, i obično se radi s  $K_{\alpha}$  zračenjem. Da bi se uklonile ostale valne duljine rabe se metalni filtri koji apsorbiraju nepoželjni dio spektra, kao i kristalični monokromatori (optičke rešetke), obično grafitni. Metalni filter apsorbira sve zračenje čija je valna duljina ispod apsorpcijskog praga tog metala. Izbor materijala za filter ovisi stoga o metalu od kojeg je načinjena anoda u rendgenskoj cijevi, i bira se tako da mu apsorpcijski prag bude nešto ispod valne duljine  $K_{\alpha}$  linije. Za razliku od DSC tehnike, difrakcijom X-zraka se detektira oblika lijeka u disperziji na sobnoj temperaturi pa stoga ne postoji bojazan od eventualnog utjecaja same tehnike na promjenu oblika tvari.<sup>11</sup>

U ovome radu, identifikacija kristalnih faza u uzorcima čistih komponenata te čvrstih disperzija u različitim masenim omjerima provedena je rendgenskom difrakcijom praha na uređaju Shimadzu XRD 6000 (Slika 3.10.) s Cu K $\alpha$  zračenjem valne duljine  $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$  uz napon od 40 kV i jakost struje 30 mA. Podatci su prikupljeni između 5 i 50° 2 $\Theta$  s korakom od 0,02° i zadržavanjem od 0,6 sekundi po koraku, a prikazani su slikom 4.15.



**Slika 3.10.** Fotografija uređaja za rendgensku difrakciju XRD 6000 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

#### 4. REZULTATI I RASPRAVA

Studij kompatibilnosti iznimno je značajan korak u preliminarnoj fazi istraživanja novih lijekova. Naime, utvrđivanjem kompatibilnosti, tj. nekompatibilnosti pomoćne i djelatne tvari, stabilnost dozirnog oblika lijeka se može uvelike poboljšati te dovesti na najvišu moguću razinu. U okviru ovog istraživanja, proveden je studij kompatibilnosti djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida i pomoćne tvari, polietilen glikola. Postupkom uz isparavanje otapala pripravljene su čvrste disperzije. Kako bi se proveo studij bilo je potrebno pripremiti i fizikalne mješavine, ali ispitati i čiste komponente djelatne i pomoćne tvari.

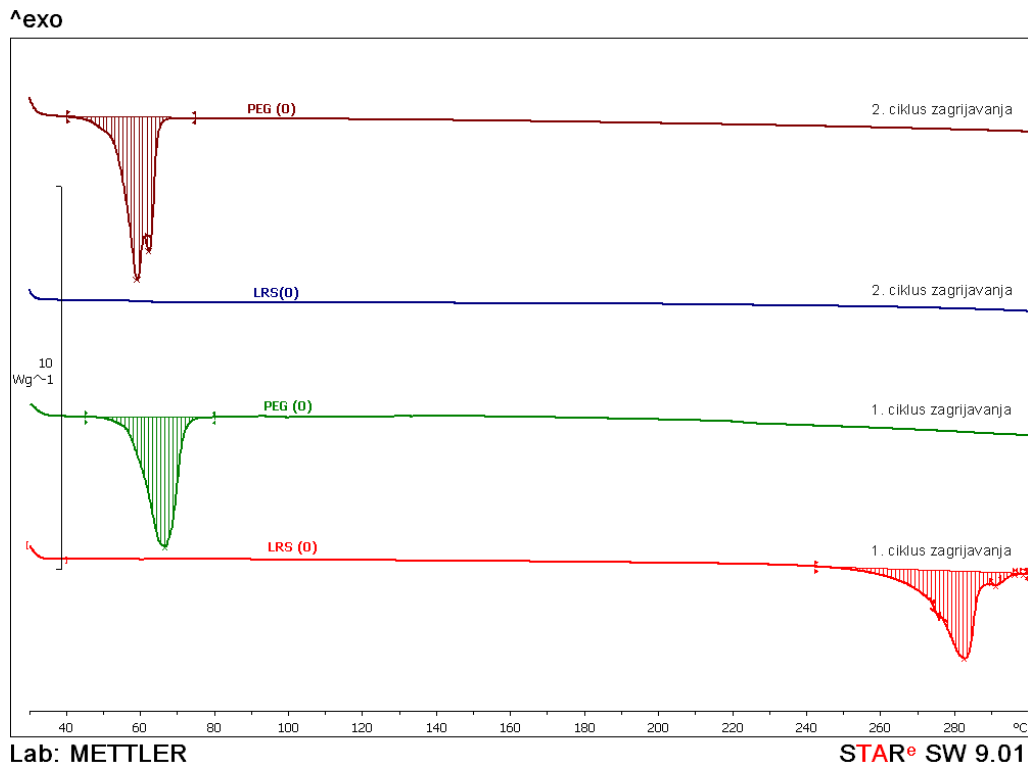
Pomoćna tvar je polietilen glikol čije je najvažnije svojstvo njegova topljivost u vodi i upravo ona ga čini pogodnim za uporabu u različite primjene. Drugo vrlo važno svojstvo je moć otapanja brojnih tvari koje su slabo topljive u vodi, kao što su to često djelatne tvari. Budući da polietilen glikoli pokazuju izvrsnu toksikološku sigurnost u pogledu akutne i kronične oralne toksičnosti, embriotoksičnosti ili kompatibilnosti s kožom ne čudi da se već dugi niz godina primjenjuju u kozmetici, prehrambenim proizvodima i farmaceutskoj industriji.

Lurasidon-hidroklorid, antipsihotik druge generacije, djelatna je tvar korištena u okviru ovog istraživanja. Primjer je lijeka niske topljivosti u vodi, a vrlo dobre permeabilnosti kroz crijevnu membranu. Upravo kako bi mu se povećala topljivost u vodenim medijima, a time i bioraspoloživosti te brzina početka djelovanja lijeka, jedna od mogućnosti je priprema čvrstih disperzija koja predstavlja koristan način dispergiranja lijekova na molekularnoj razini pomoću hidrofilnog nosača (PEG).

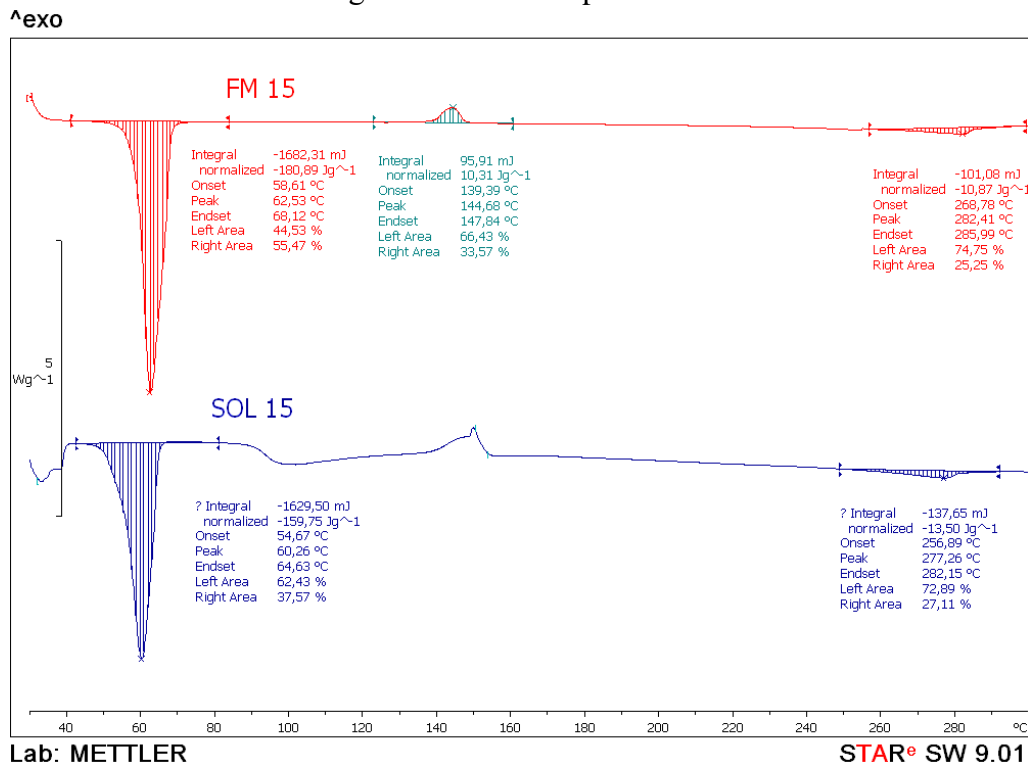
Prilikom pripreme čvrstih disperzija s udjelima LRS HCl 50 i 75 %, u trenutku početka kristalizacije (za vrijeme uklanjanja metanola na magnetskoj miješalici uz zagrijavanje pri 60°C i 500 okrmin<sup>-1</sup>) došlo je do intenzivnog prskanja koje je prestajalo tek smanjivanjem temperature na 25°C. S druge strane, za vrijeme pripreme čvrste disperzije s udjelom LRS HCl od 15% nije zabilježena pojava prskanja.

U nastavku dobivene su čvrste disperzije karakterizirane toplinskim metodama DSC i TGA te spektroskopskim metodama FT-IR i XRPD.

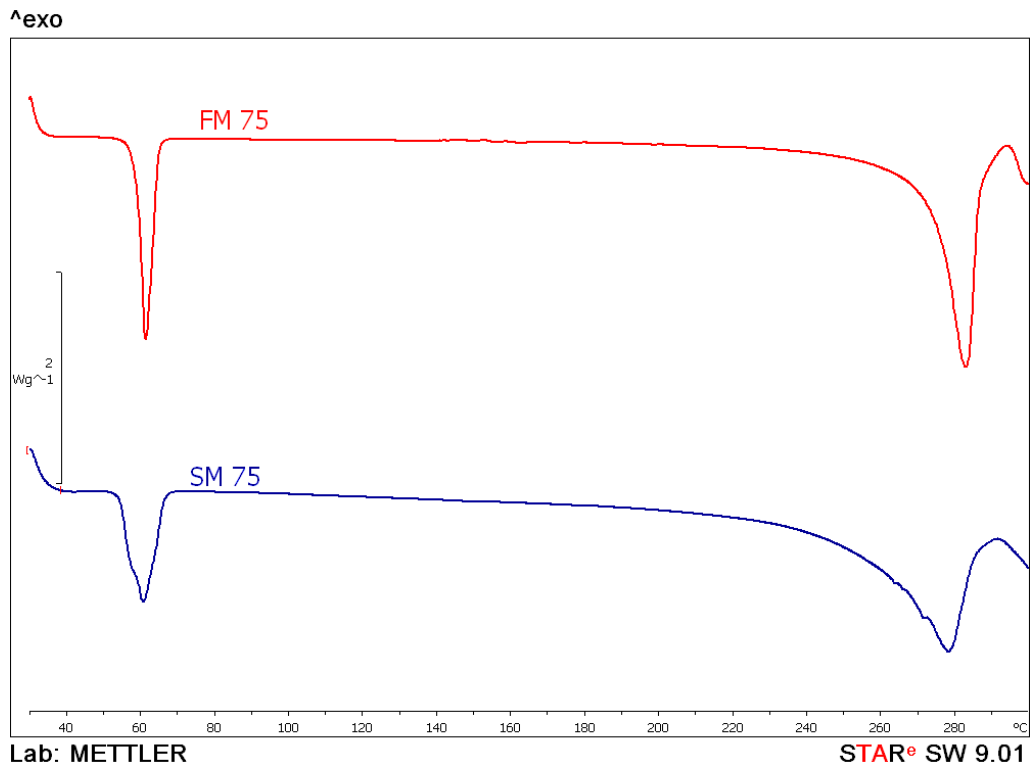
#### 4.1. Rezultati ispitivanja diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom



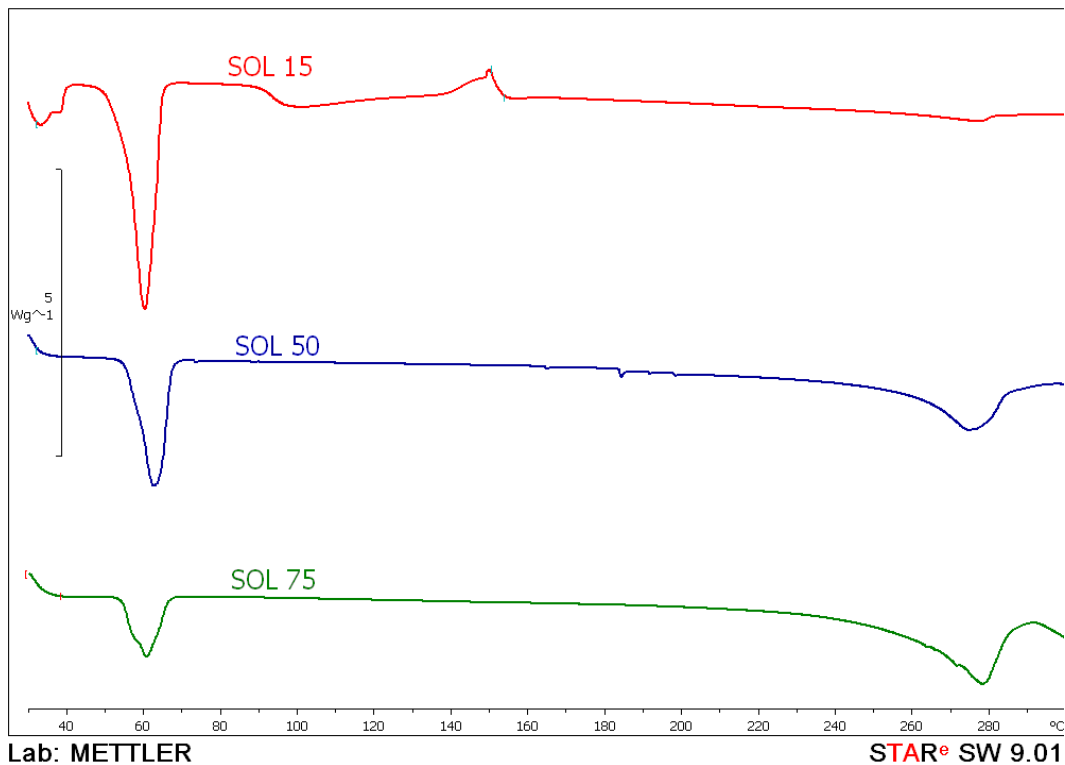
Slika 4.1. DSC termogram za čiste komponente LRS HCl i PEG 4000



Slika 4.2. DSC termogram za fizikalnu mješavinu i čvrstu disperziju,  $w(\text{LRS HCl}) = 15\%$



**Slika 4.3.** DSC termogram za čvrstu disperziju i fizikalnu mješavinu,  $w(\text{LRS HCl}) = 75 \%$



**Slika 4.4.** Usporedni prikaz DSC krivulja za čvrste disperzije s različitim udjelima djelatne tvari;  $w(\text{LRS HCl}) = 15 \%$ ,  $w(\text{LRS HCl}) = 50 \%$ ,  $w(\text{LRS HCl}) = 75 \%$ .

**Tablica 4.1.** Vrijednosti temperature taljenja i entalpije taljenja za vrijeme zagrijavanja; čiste komponente, polietilen glikol 4000 i lurasidon-hidroklorid, za fizikalne mješavine (FM) i čvrste disperzije (SOL) s različitim udjelima djelatne tvari (15 %, 50 % i 75 %).

Uzorak	$T_m(\text{PEG})$ [°C]	$\Delta H_m(\text{PEG})$ [J g <sup>-1</sup> ]	$T_{m2}(\text{PEG})$ [°C]	$\Delta H_{m2}(\text{PEG})$ [J g <sup>-1</sup> ]	$T_m(\text{LRS})$ [°C]	$\Delta H_m(\text{LRS})$ [J g <sup>-1</sup> ]
<b>PEG (čista komp.)</b>	66,50	190,40	-	-	-	-
<b>LRS (čista komp.)</b>	-	-	-	-	282,30	177,40
<b>FM 15</b>	62,53	180,89			282,41	10,87
<b>SOL 15</b>	60,26	159,75			277,26	13,50
<b>FM 50</b>	62,90	101,10	170,90	3,30	265,4/281,4	101,30
<b>SOL 50</b>	62,47	93,87			274,92	104,25
<b>FM 75</b>	61,39	44,13			283,20	157,61
<b>SOL 75</b>	60,68	45,92			278,52	138,19

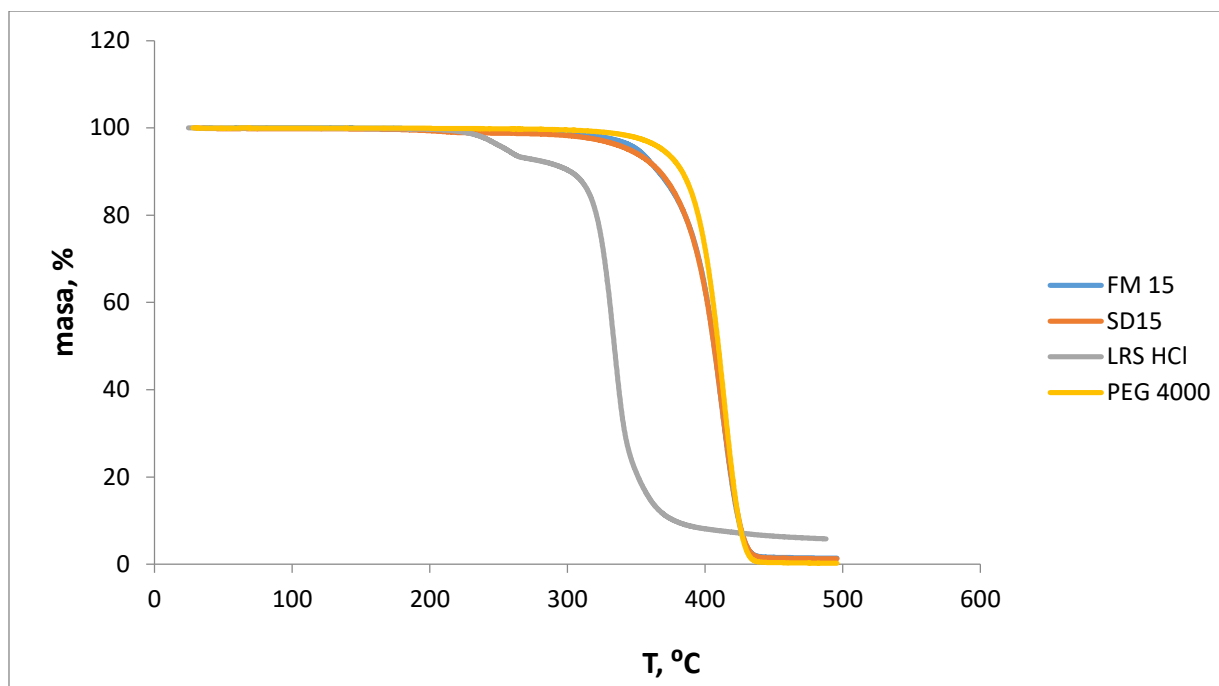
Na DSC termogramu prvog ciklusa zagrijavanja (slika 4.1.) vidljiv je oštar jednostruki endotermni prijelaz u području temperatura od ~50 do ~70°C s minimumom kod 66,50 °C koji odgovara temperaturi taljenja,  $T_m$  čiste komponente, PEG-a. Na DSC krivulji LRS HCl uzorka vidljiv je nešto širi višestruki endotermni prijelaz u području viših temperatura od ~250 do ~300 °C s minimumom kod 282,30 °C i odgovara temperaturi taljenja,  $T_m$  LRS HCl. Nekoliko manjih pikova kod 274,7 °C, 290,8 °C, 295,9 °C i 298,31 °C ukazuju na prisutnost kristalita različitih veličina. Bitno je naglasiti da je kao referent za boje komponente uzet prvi ciklus zagrijavanja, naime u drugom ciklusu zagrijavanja čisti LRS HCl je amorfizirao i nema pojave endoternog pika pa tako ni temperature taljenja.

Budući da vrijednost  $T_m$  ovisi o veličini kristalita svakako treba naglasiti da se u svim čvrstim disperzijama temperatura taljenja i komponente LRS HCl i komponente PEG 4000

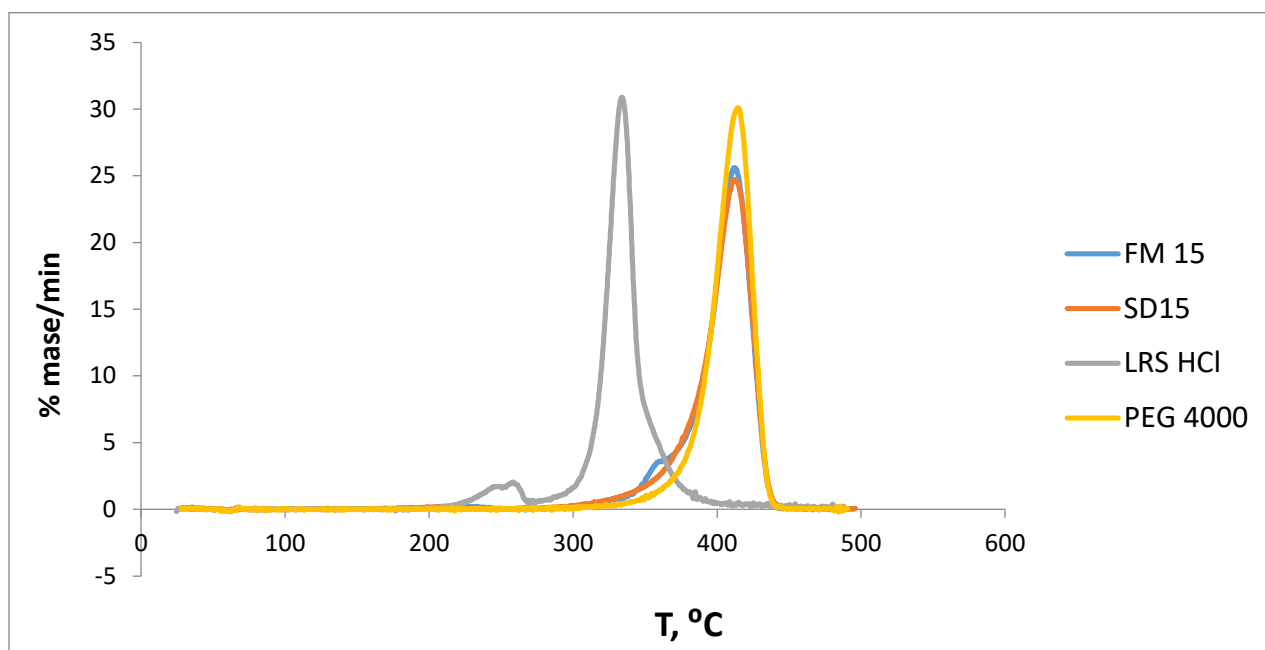
smanjila u odnosu na fizikalnu mješavinu. Navedeno se može objasniti smanjenjem veličine kristalita čime bi se u teoriji trebala povećati brzina otapanja djelatne tvari LRS HCl, a time i bioraspodivnost. Posebno je to vidljivo za čvrstu disperziju i fizikalnu mješavinu s udjelom LRS HCl od 15 i 75% gdje je razlika temperatura taljenja komponente LRS HCl 5,15 °C, tj. 4,68°C (tablica 4.1.). Tome u prilog ide i podatak da fizikalna mješavina s udjelom LRS HCl od 75 % ima vrijednost  $\Delta H_m$  157,61 J g<sup>-1</sup> dok čvrsta disperzija istog udjela poprima vrijednost od 138,19 J g<sup>-1</sup> (Tablica 4.1.).

Entalpija taljenja za čistu komponentu PEG iznosi 190,40 J g<sup>-1</sup> i viša je u odnosu na čistu komponentu LRS HCl, 177,40 J g<sup>-1</sup> (tablica 4.1.). Za vrijeme prvog ciklusa zagrijavanja, za čvrste disperzije i fizikalne mješavine  $w(\text{LRS HCl}) = 15 \%$ , postoji mogućnost da dolazi do jako spore kristalizacije polietilen glikola (hladna kristalizacija), a navedeno može ukazivati na mješljivost komponenti u tim omjerima.

## 4.2. Rezultati ispitivanja termogravimetrijskom analizom

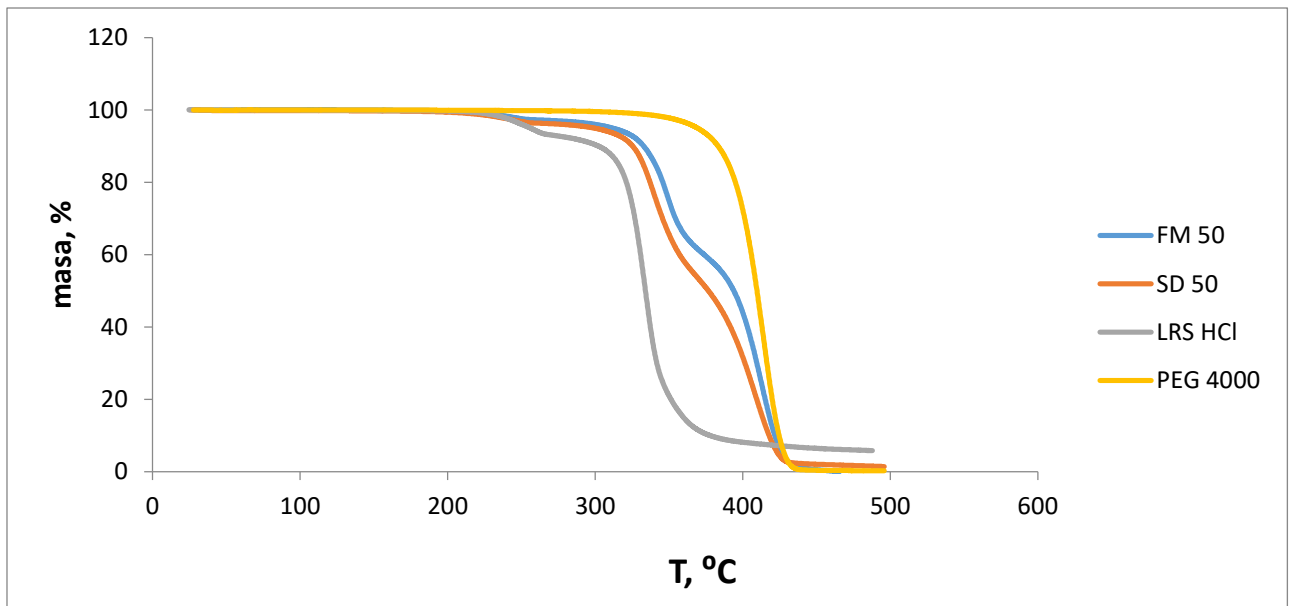


Slika 4.5. TGA krivulja za čiste komponente LRS HCl i PEG 4000 te fizikalne mješavine i čvrste disperzije gdje je  $w(\text{LRS HCl}) = 15\%$

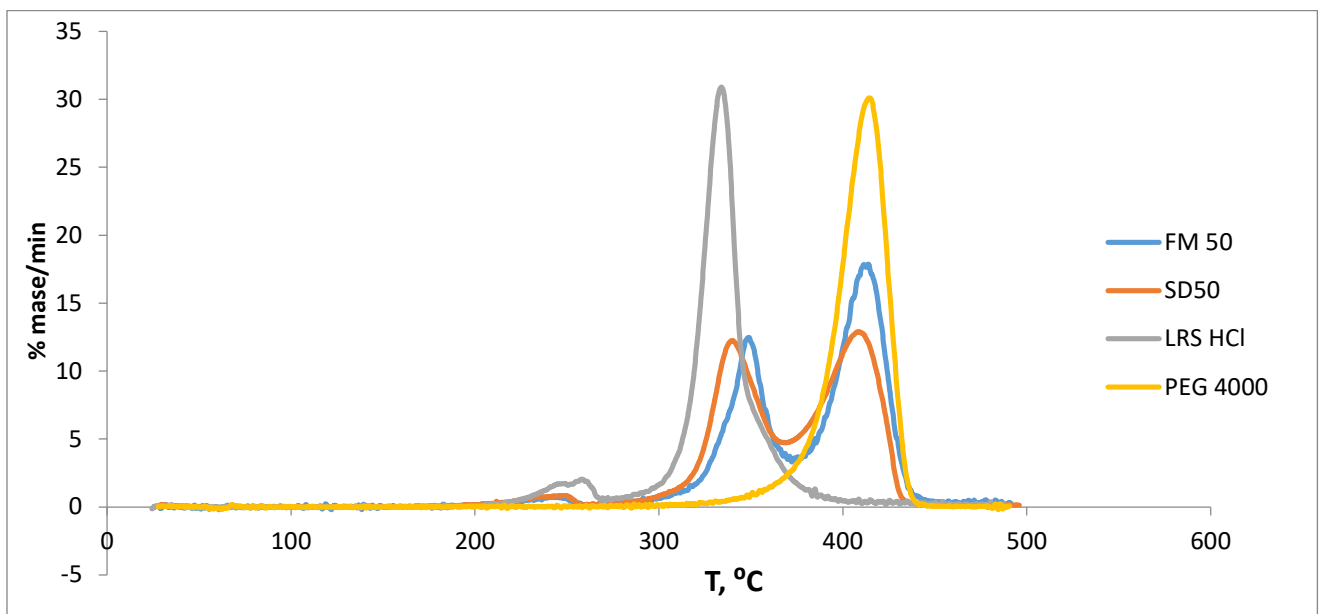


Slika 4.6. DTG krivulja za čiste komponente LRS HCl i PEG 4000 te fizikalne mješavine i čvrste disperzije gdje je  $w(\text{LRS HCl}) = 15\%$

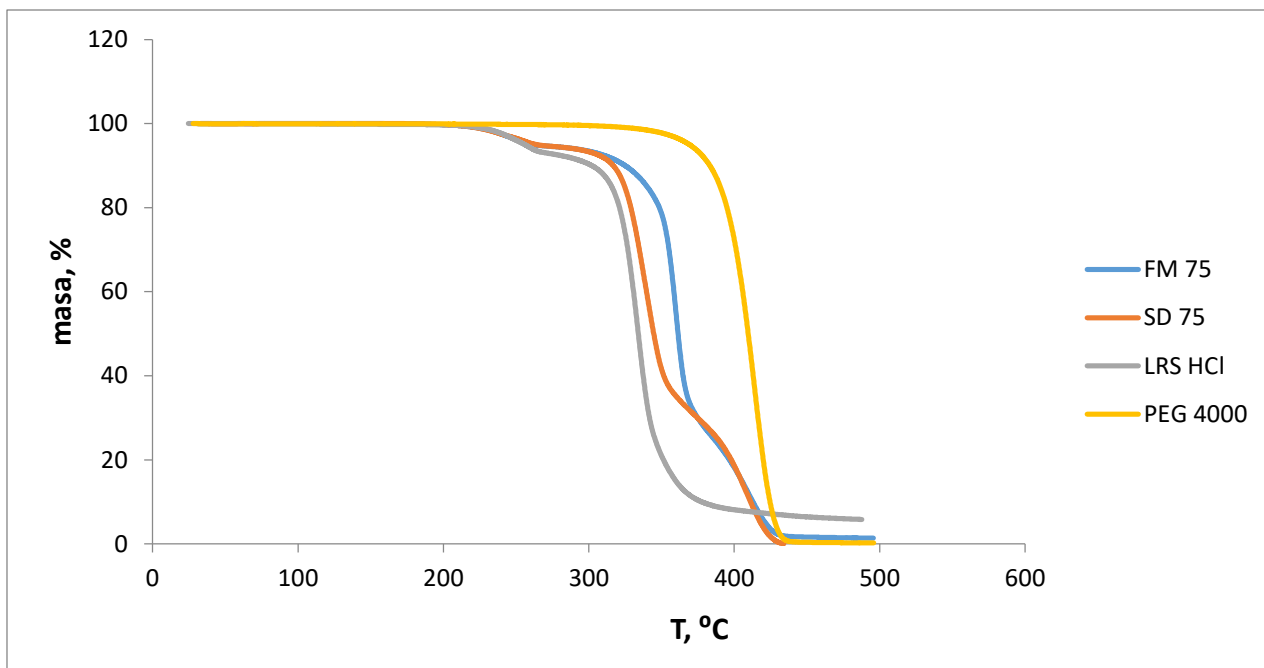




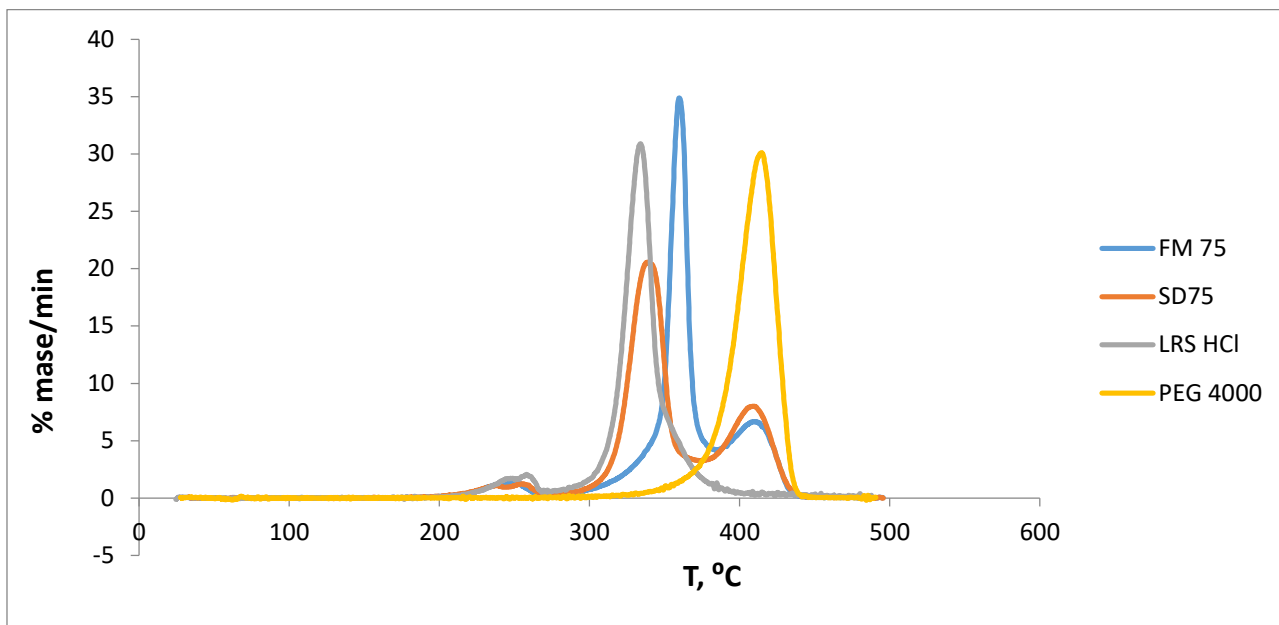
**Slika 4.7.** TGA krivulja za čiste komponente LRS HCl i PEG 4000 te fizikalne mješavine i čvrste disperzije gdje je  $w(\text{LRS HCl}) = 50\%$



**Slika 4.8.** DTG krivulja za čiste komponente LRS HCl i PEG 4000 te fizikalne mješavine i čvrste disperzije gdje je  $w(\text{LRS HCl}) = 50\%$



**Slika 4.9.** TGA krivulja za čiste komponente LRS HCl i PEG 4000 te fizikalne mješavine i čvrste disperzije gdje je  $w(\text{LRS HCl}) = 75 \%$



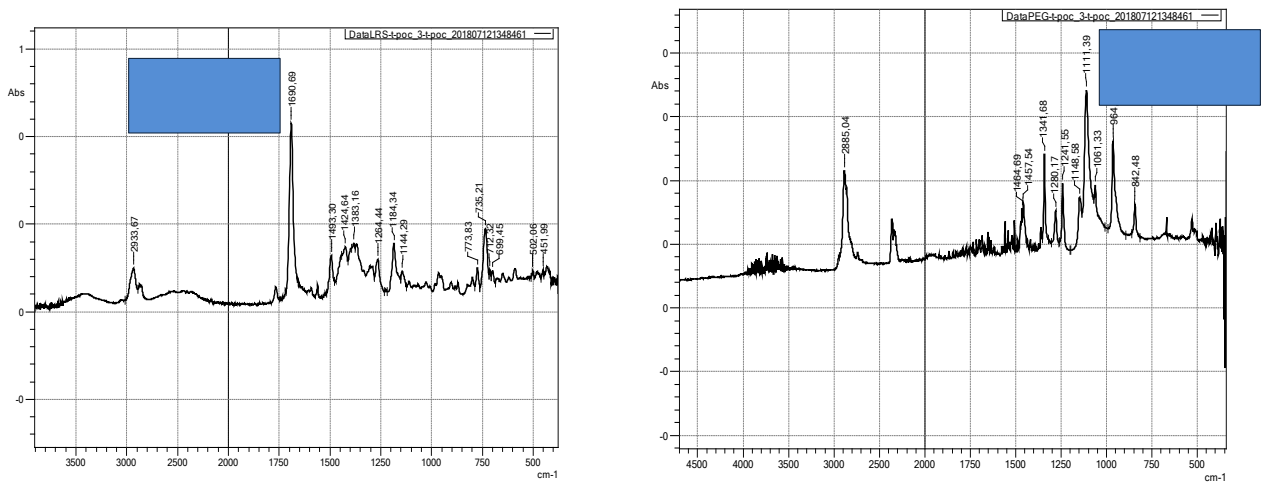
**Slika 4.10.** DTG krivulja za čiste komponente LRS HCl i PEG 4000 te fizikalne mješavine i čvrste disperzije gdje je  $w(\text{LRS HCl}) = 75 \%$

**Tablica 4.2.** Vrijednosti temperature pri maksimalnoj brzini razgradnje,  $T_{\max}$  (°C) i za čiste komponente, polietilen glikol 4000 i lurasidon-hidroklorid, za fizikalne mješavine i čvrste disperzije s različitim udjelima djelatne tvari (15 %, 50 % i 75 %).

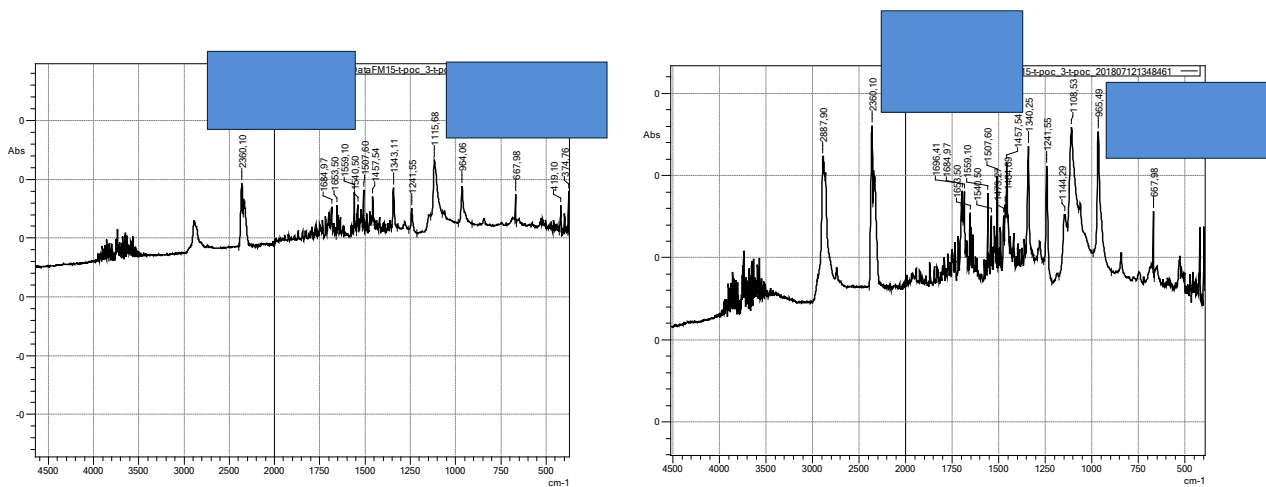
	$T_{\max}$ , °C		
	LRS HCl		PEG 4000
<b>PEG (čista komp.)</b>	257,99	333,91	
<b>LRS (čista komp.)</b>			414,84
<b>FM 15</b>	/	356,41	412,11
<b>SOL 15</b>	/	/	412,51
<b>FM 50</b>	243,05	349,04	414,06
<b>SOL 50</b>	248,00	339,78	408,79
<b>FM75</b>	249,42	359,72	414,06
<b>SOL 75</b>	255,55	338,52	409,19

Rezultati termogravimetrijske analize ukazuju na postojanje dvaju karakterističnih područja razgradnje lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) i to pri 257,99 °C i 333,91 °C (Tablica 4.2.). Pritom većina, ukupno 84,7 % početne mase uzorka, degradira pri višoj temperaturi (Slika 4.5.). Termogram čistog polietilen glikola (PEG) ukazuje na jednostupnjevitu, potpunu razgradnju polimera s vrijednošću temperature pri maksimalnoj razgradnji od 414,84 °C. Analizom termograma realnih uzoraka uočen je pomak maksimalnih temperatura razgradnje lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) prema većim vrijednostima (tablica 4.2.). Navedeno je vidljivo u pripremljenim čvrstim disperzijama s različitim udjelima djelatne tvari, ali i fizikalnim mješavinama istog sastava. Pomak u područje viših temperatura je značajan kod čvrstih disperzija i fizikalnih mješavina s 50, odnosno 75 % udjela lurasidon-hidroklorida. Viša temperatura razgradnje općenito ukazuje na postojanje snažnije veze jer je potrebno dovesti više energije za razaranje iste i nastanak lako hlapive komponente. Stoga, navedeno potencijalno ukazuje na postojanje fizikalnih interakcija između djelatne tvari i polimera što može rezultirati povećanom topljivošću djelatne tvari. Termogram čvrste disperzije s 15 mas.% LRS HCl ne pokazuje karakterističan pik razgradnje LRS HCl. Postoji mogućnost da djelatna tvar u matricu polimera nije ugrađena na željen način, a isto tako se javlja problem reprezentativnog uzorkovanja prašaka budući je inicijalna masa analiziranih uzoraka iznosila približno 5 mg.

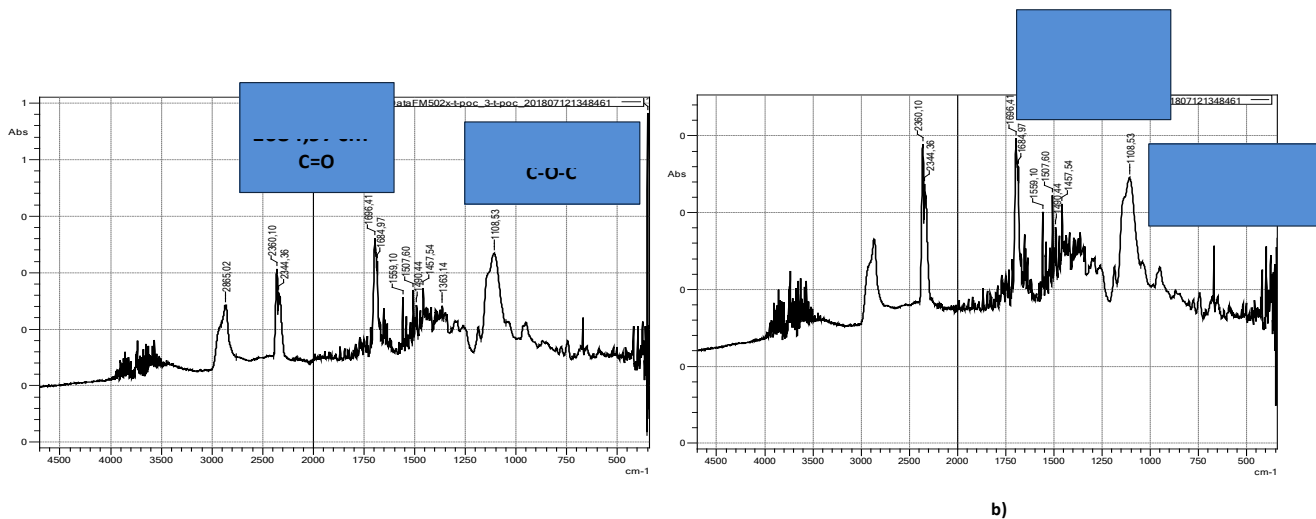
### 4.3. Rezultati dobiveni Fourier-transformiranom infracrvenom spektroskopijom



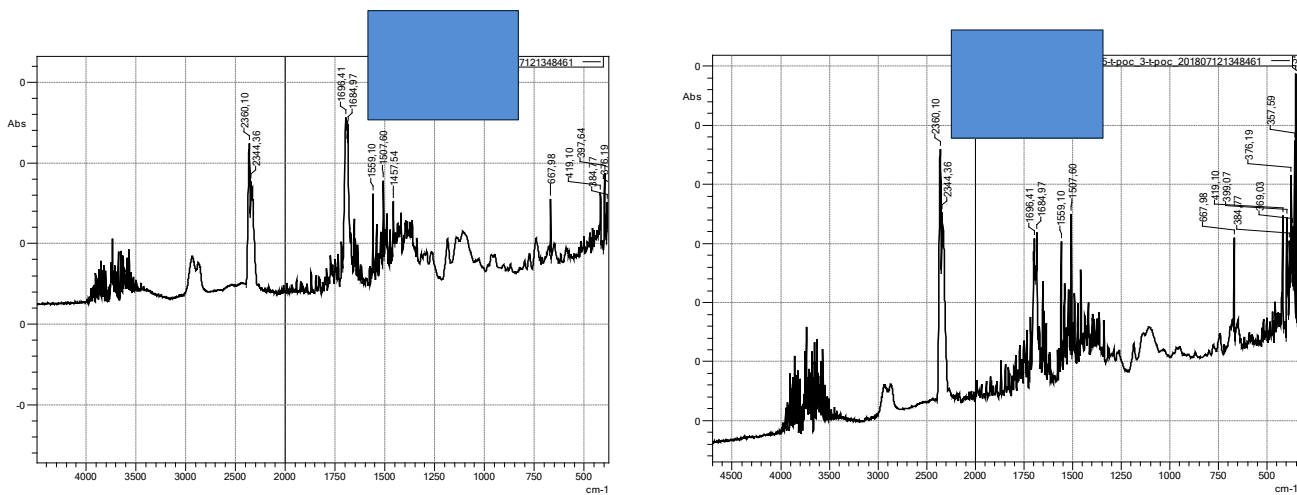
**Slika 4.11.** FT-IR spektri čistih komponenti korištenih za pripravu čvrstih disperzija:  
a) lurasidon-hidroklorid (LRS HCl); b) polietilen glikol 4000 Da (PEG 4000)



**Slika 4.12.** FT-IR spektri mješavina s 15 mas. % LRS HCl:  
a) fizikalna mješavina; b) čvrsta disperzija



**Slika 4.13.** FT-IR spektri mješavina s 50 mas. % LRS HCl:  
a) fizikalna mješavina; b) čvrsta disperzija



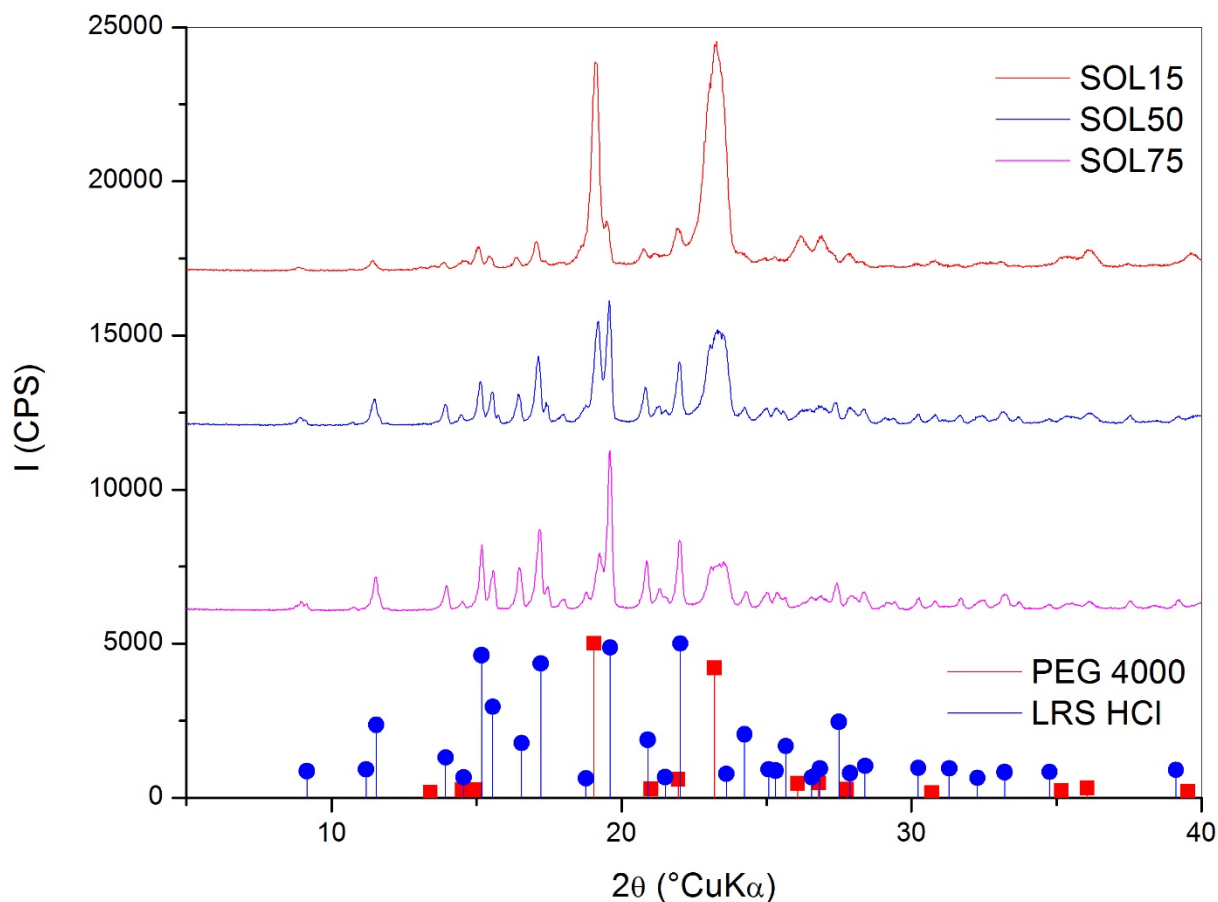
**Slika 4.14.** FT-IR spektri mješavina sa 75 mas. % LRS HCl:  
a) fizikalna mješavina; b) čvrsta disperzija

FT-IR spektar lurasidon-hidroklorida pokazuje karakteristične apsorpcijske vrpce na  $1690,69\text{ cm}^{-1}$  (C=O rastezanje) te  $1493,30$  i  $1561,1\text{ cm}^{-1}$  (C=C rastezanje u aromatskom prstenu) dok se iz spektra polietilen glikola 4000 očitavaju karakteristične apsorpcijske vrpce na  $2885,04\text{ cm}^{-1}$  (rastezanje C-H veze unutar O-CH<sub>2</sub> skupine) i  $1111,39\text{ cm}^{-1}$  (C-O-C rastezanje) (Slika 4.11.).

U spektrima svih pripremljenih fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija vidljiva je pojava dvaju novih apsorpcijskih maksimuma na  $1696,41$  i  $1684,97\text{ cm}^{-1}$  karakteristična za simetrične karbonilne skupine (Slike 4.12.-4.14.). Očigledno dolazi do promjene u jačini vibracija rastezanja karbonilne skupine unutar amidne veze što potencijalno može ukazati na uspostavljanje interakcija između dviju komponenti. Ukoliko je karbonilna skupina stupila u vodikovu vezu, potrebno je utrošiti više energije za njezino rastezanje što rezultira većom vrijednošću valnog broja ( $1696,41\text{ cm}^{-1}$ ). Isto tako, drugi apsorpcijski maksimum pri višim vrijednostima može biti posljedica tzv. asimetričnog rastezanja dviju simetričnih karbonilnih skupina unutar strukture lurasidon-hidroklorida za koje je vjerojatno potrebna manja energija.

Porastom udjela LRS HCl u fizikalnim mješavinama i pripremljenim čvrstim disperzijama javlja se uz oštru vrpcu i široka apsorpcijska vrpca u rasponu od 4000 do 3000  $\text{cm}^{-1}$ , području karakterističnom za -OH funkcionalnu skupinu. Široka apsorpcijska vrpca može ukazivati na stvaranje vodikove veze između hidroksilne skupine polimera i karbonilne skupine u lurasidon-hidrokloridu, ali i vlagu adsorbiranu na uzorak. Iz tog razloga, praćenje promjena valnih brojeva apsorpcijskih vrpca karakterističnih za karbonilne skupine, puno je pouzdanije za potrebe donošenja zaključaka o mogućim postignutim interakcijama unutar mješavina i disperzija.

#### 4.4. Rezultati dobiveni rendgenskom difrakcijom na praškastom uzorku



**Slika 4.15.** Difraktogram za čiste komponente LRS HCl i PEG 4000 te za čvrste disperzije s udjelima lurasidona od 15, 50 i 75 % (SOL 15, SOL 50, SOL 75)

Difraktogramom (slika 4.15) prikazuju se difrakcijski maksimumi čistih komponenata LRS HCl i polimerne matrice te njihovih čvrstih disperzija u različitim masenim omjerima. Zaključuje se da su svi ispitivani uzorci (i čistih komponenata i triju čvrstih disperzija) kristalnog faznog sastava. Nema dijelova difraktograma koji bi ukazivali na postojanje amorfne faze. Međutim, visina difrakcijskih maksimuma za komponentu LRS HCl u mješavini povećava se povećanjem udjela lurasidona u čvrstim disperzijama. Isto tako, visina difrakcijskih maksimuma smanjuje se za komponentu PEG 4000 smanjenjem udjela PEG-a što upućuje na dobru pripremu samih čvrstih disperzija.

## 5. ZAKLJUČAK

Ovim radom proveden je studij kompatibilnost djelatne i pomoćne tvari. Pripremljene su čvrste disperzije djelatne i pomoćne tvari postupkom isparavanja otapala. Kao djelatna tvar korišten je lurasidon hidroklorid, a kao pomoćna tvar polietilen glikol 4000 Da.

Diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom uočeno je da u čvrstim disperzijama u odnosu na fizikalne mješavine dolazi do smanjenja temperatura taljenja lurasidon hidroklorida što se može pojasniti smanjenjem veličine kristalita samog lurasidon hidroklorida, a to bi za posljedicu trebalo imati bolju topivost i veću bioraspoloživost djelatne tvari pripremljenih čvrstih disperzija.

Termogravimetrijskom analizom primjećuje se dvostupnjevita razgradnja čistog lurasidon hidroklorida. Termogram čistog polietilen glikola ukazuje na jednostupnjevitu, potpunu razgradnju polimera. Uočen je i pomak maksimalnih temperatura razgradnje lurasidon hidroklorida prema većim vrijednostima što može ukazati na postojanje fizikalnih interakcija između djelatne tvari i polimerne matrice. Navedeno može rezultirati povećanom topljivošću djelatne tvari.

U FT-IR spektrima svih pripremljenih fizikalnih mješavina i čvrstih disperzija vidljiva je pojava dvaju novih apsorpcijskih maksimuma. Uočava se promjena u jačini vibracija rastezanja karbonilne skupine unutar amidne veze što potencijalno može ukazati na uspostavljanje interakcija između dviju komponenti.

Nadalje, temeljem difraktograma rendgenske difrakcije analize na praškastom uzorku može se zaključiti da su i djelatna i pomoćna tvar u svim pripremljenim čvrstim disperzijama u kristalnoj fazi te da nema traga amorfnom faznom sastavu.

Toplinske analitičke i spektroskopske tehnike imaju značajnu ulogu u karakterizaciji interakcija čvrstog stanja i ranom otkrivanju kompatibilnosti djelatne i pomoćne tvari. Odgovarajuća primjena tih analitičkih tehnika daje vrijedne informacije koje pomažu u odabiru odgovarajućih pomoćnih tvari za stabilan i učinkovit čvrsti dozirni oblika lijeka.



## 6. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_06\\_76\\_1522.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html) (pristup 25. kolovoza 2018.)
2. Đ. Medarević, S. Ibrić, J. Đuriš, Z. Đurić, Primena čvrstih disperzija u farmaceutskoj tehnologiji: postupci izrade i metode karakterizacije; Arh. farm. 63 (2013) 475-478, 481-482
3. M. Dürriegl, 2011. Priprava čvrstih disperzija za kontrolirano oslobađanje lijeka metodom sušenja raspršivanjem, Doktorska disertacija, Zagreb, Republika Hrvatska, 26-29
4. P. Patel, K. Ahir, V. Patel, L. Manani, C. Patel, Drug- Excipient compatibility studies: First step for dosage form development, Pharm. J. 4(5) (2015) 14-20
5. P.Y. Žitinski Elías, 2010. Novi pristup razmatranju funkcionalnih svojstava otopina za vlaženje, Diplomski rad, Zagreb, Republika Hrvatska, 5
6. Mrežna stranica [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002713/WC500164685.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002713/WC500164685.pdf); Latuda, EPAR- Sažetak za javnost, EMA/60300/2014 (pristup 1. rujna 2018.)
7. J.R. Madan, K.T. Pawar, K. Dua, Solubility enhancement studies on lurasidone hydrochloride using mixed hydrotrophy, Int. J. Pharm. Investig. 5(2) (2015) 114-120
8. T. Henning, Polyethylene glycols (PEGs) and the pharmaceutical industry, Pharma Chem. (2002) 57- 59
9. T. Kovačić, B. Andričić, Struktura i svojstva polimera, Split, 2007.
10. I. Škorić, Molekulska spektroskopija, nastavni tekst, 3-6
11. Mrežna stranica [https://hr.wikipedia.org/wiki/Rendgenska\\_difrakcija\\_praha](https://hr.wikipedia.org/wiki/Rendgenska_difrakcija_praha) (pristup 9. rujna 2018.)

## 7. SIMBOLI

$m$  - masa (kg)

$\Delta H_m$  - entalpija taljenja ( $\text{J kg}^{-1}$ )

$T_{\max}$  - temperatura pri maksimalnoj brzini razgradnje ( $^{\circ}\text{C}$ )

$T_m$  - temperatura taljenja ( $^{\circ}\text{C}$ )

$w$  - maseni udio (%)

