

Sprega metode uklanjanja otapala i taljenja za pripremu čvrste disperzije djelatne tvari

Adamić-Golić, Melani

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

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:149:325515>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Melani Adamić-Golić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidatkinja **Melani Adamić-Golić**

Predala je izrađen završni rad dana: 6. rujna 2022.

Povjerenstvo u sastavu:

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu
prof. dr. sc. Irena Škorić, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu
doc. dr. sc. Vesna Očelić Bulatović, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 9. rujna 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Melani Adamić-Golić

**SPREGA METODE UKLANJANJA OTAPALA I TALJENJA
ZA PRIPRAVU ČVRSTE DISPERZIJE DJELATNE TVARI**

ZAVRŠNI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva: izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek
prof. dr. sc. Irena Škorić
doc. dr. sc. Vesna Ocelić Bulatović

Zagreb, rujan 2022.

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

*Karakterizacija čvrstih disperzija provedena je u
Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala,
Zavodu za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju i
Zavodu za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

Zahvala

Zahvaljujem mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku, prvenstveno na prihvaćanju mentorstva, strpljenju, trudu, zalaganju, savjetima, podukama i prenesenom znanju tijekom izrade ovog rada.

Asistentici Katarini Sokač, mag. ing. cheming. zahvaljujem na usmjeravanju, trudu, velikoj pomoći i savjetima prilikom provedbe eksperimenata i analizi dobivenih rezultata.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci, ljubavi i razumijevanju.

SAŽETAK

SPREGA METODE UKLANJANJA OTAPALA I TALJENJA ZA PRIPRAVU ČVRSTE DISPERZIJE DJELATNE TVARI

Lurasidon-hidroklorid je antipsihotik koji se koristi za liječenje shizofrenije i bipolarnog poremećanja. Karakterizira ga slaba topljivost u intestinalnim fluidima, a time i slaba apsorpcija djelatne tvari u organizmu. Povećanje topljivosti lurasidon-hidroklorida, te samim time i bioraspoloživosti lijeka, znači bolje farmakološko djelovanje u liječenju psihičkih bolesti.

Obećavajući pristup povećanju topljivosti, slabo topljivih, djelatnih tvari je priprava čvrstih disperzija. U ovom radu, čvrste disperzije hidrofobnog lurasidon-hidroklorida, u hidrofilnom, polimernom nosaču poli(etilen-glikolu), pripravljaju se u različitim omjerima spregom metode uklanjanja otapala i taljenja.

Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha i infracrvenom spektroskopijom.

Spektroskopske analize potvrđuju da nema amorfizacije za ovu metodu priprave niti međumolekulskih interakcija između lurasidon-hidroklorida i poli(etilen-glikola). Toplinska analiza dokazala je postojanje različitih kristalnih formi u čvrstim disperzijama.

Ključne riječi:

lurasidon-hidroklorid, poboljšanje topljivosti lijeka, čvrsta disperzija, metoda uklanjanja otapala i taljenja

.

ABSTRACT

COUPLING SOLVENT REMOVAL AND FUSION METHOD TO PREPARE SOLID DISPERSION OF DRUG

Lurasidone hydrochloride is an antipsychotic drug used for the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. It is characterized by low solubility in intestinal fluids and thus poor absorption of drug in the organism. Solubility improvement of lurasidone hydrochloride and thus the bioavailability of drug, means its better pharmacological response in the treatment of psychotic disorders.

Promising approach for drug solubility enhancement of poorly soluble drugs is preparation of solid dispersions. In this research, solid dispersions of hydrophobic lurasidone-hydrochloride in a hydrophilic polymer carrier poly(ethylene glycol), are to be made, in different ratios, by coupling solvent removal and fusion method.

Obtained solid dispersions were characterized by differential scanning calorimetry, X-ray powder diffraction analysis and infrared spectroscopy.

Spectroscopic analyses confirmed that there is no amorphization for this preparation method and there is no intermolecular interactions between lurasidone-hydrochloride and poly(ethylene glycol). Thermal analysis proved the existence of different crystalline forms in solid dispersions.

Keywords:

lurasidone hydrochloride, drug solubility improvement, solid dispersion, coupling solvent removal and fusion method

SADRŽAJ

| | | |
|----|---|----|
| 1. | UVOD | 1 |
| 2. | HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 2 |
| 3. | OPĆI DIO | 3 |
| | 3.1. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima: značaj i načini poboljšavanja..... | 3 |
| | 3.2. Čvrsta disperzija | 4 |
| | 3.3. Sprega metoda uklanjanja otapala i taljenja | 9 |
| 4. | METODIKA | 10 |
| | 4.1. Djelatna tvar - aktivni sastojak lijeka | 10 |
| | 4.2. Makromolekulna tvar-polimer..... | 11 |
| | 4.3. Provedba ispitivanja | 12 |
| | 4.3.1. Priprava otopina | 12 |
| | 4.3.2. Kombinirani postupak isparavanja otapala i taljenja polimera..... | 13 |
| | 4.3.3. Vakuum sušenje | 13 |
| | 4.4. Karakterizacija čvrstih disperzija | 13 |
| | 4.4.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija | 13 |
| | 4.4.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama | 15 |
| | 4.4.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha..... | 17 |
| 5. | REZULTATI I RASPRAVA..... | 19 |
| | 5.1. Karakterizacija čvrstih disperzija | 19 |
| | 5.1.1. Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza | 19 |
| | 5.1.2. Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR i XRPD analiza | 20 |
| 6. | ZAKLJUČAK..... | 23 |
| 7. | LITERATURA..... | 24 |
| 8. | POPIS SIMBOLA I AKRONIMA | 26 |

1. UVOD

Lurasidon-hidroklorid je djelatna tvar čvrstog oralnog dozirnog oblika komercijalnog imena *Latuda*[®] koji služi kao lijek za ljude oboljele od shizofrenije i bipolarnog poremećaja. Neovisno o kulturi i podneblju, prevalencija shizofrenije u svijetu je između 0,33 % i 0,75 % i zahvaća podjednako oba spola. Prevedeno s grčkog, shizofrenija je u doslovnom prijevodu cijepanje duše, odnosno očituje gubitak veze sa stvarnošću i povlačenje u svijet bizarnih fantazija. Bipolarni poremećaj popraćen je maničnim epizodama koje podrazumijevaju povećanu energiju i aktivnost, odnosno hipomaniju te sniženo raspoloženje, energiju i aktivnost, odnosno depresiju.

40 % novih djelatnih tvari je netopljivo u vodenom mediju, a u tu skupinu pripada i lurasidon-hidroklorid. Kako navodi Skočibušić i sur. (2020)¹ u svom radu objavljenom u časopisu *Kemija u industrija*: “lurasidon-hidroklorid je djelatna tvar niske topljivosti u vodenom mediju. Iako ima izvrsnu propusnost kroz crijevnu membranu, ovo svojstvo slabe topljivosti dovodi do otežane apsorpcije lijeka u organizmu i usporenog farmakološkog djelovanja. Kao posljedica slabe topljivosti lurasidon-hidroklorida javlja se i niska bioraspoloživost (9-19 %) te ukupno nepovoljan terapijski učinak lijeka. Zbog svega navedenog, primjena ove djelatne tvari u liječenju poremećaja, kada je nužno osigurati brzo farmakoterapijsko djelovanje (poput napadaja shizofrenije i manije), je značajno otežana.”

U ovom se istraživanju, nastoji po prvi puta (za ovu djelatnu tvar i u ovom istraživačkom timu) spregom metode isparavanja otapala i tehnika taljenja pripremiti čvrste disperzije u pogodnoj polimernoj matrici kako bi se povećala topljivost ove specifične djelatne tvari. Tako pripremljene čvrste disperzije karakterizirat će se metodama analize koje potencijalno mogu ukazati i objasniti pomak u topljivosti djelatne tvari. U karakterizaciji koristit će se metode analize koje mogu ukazati na dobru odnosno lošu pripremu disperzija odnosno na stupanj dispergiranosti i analitičke tehnike kojima se mogu detektirati potencijalne interakcije između djelatne tvari i polimerne matrice u slučaju izvrsne dispergiranosti. To su toplinska metoda analize (diferencijalna pretražna kalorimetrija) i spektroskopske metode analize (infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama i rendgenska difrakcijska analiza praha).

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Spregom metode isparavanja otapala i tehnike taljenja moguće je uspješno pripremiti binarne čvrste disperzije.

CILJ ISTRAŽIVANJA

Spregom metode uklanjanja otapala i taljenja pripremiti disperzije lurasidon-hidroklorida (LRS HCL) u čvrstom polimeru poli(etilen-glikolu) (PEG).

3. OPĆI DIO

3.1. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima: značaj i načini poboljšavanja

Topljivost je sposobnost kemijske tvari da se otapa u otapalu kako bi se dobila homogena otopina. Kemijska tvar se u tom slučaju naziva otopljenom tvari i može biti u plinovitom, krutom ili tekućem agregatnom stanju kao i otapalo. Topljivost neke tvari ovisi o vrsti otapala, temperaturi i tlaku. Stupanj topljivosti tvari u točno određenom otapalu mjeri se kao koncentracija zasićenja čiji je raspon topljivosti na skali od beskonačno topljivih tvari u otapalu (etanol u vodi) do netopljivih tvari u otapalu (izraz se primjenjuje za slabo i vrlo slabo topljive tvari). Topljivost predstavlja najvažniji parametar ograničenja brzine za postizanje željene koncentracije lijeka u sustavnoj cirkulaciji kod svih dozirnih oblika lijeka, ali najviše kod oralnih oblika. Oralni dozirni oblicu su čvrsti oblici, a koriste se za enteralnu primjenu lijeka odnosno ulaze u cirkulaciju putem gastrointestinalnog trakta i zbog lakoće unošenja (proguta se) najčešća je i najpogodnija metoda uzimanja lijeka. Kako bi se postigli potrebni farmakološki odgovori, potrebno je postići željenu koncentraciju lijeka u sustavnoj cirkulaciji, a jedan od bitnijih parametara za postizanje iste je upravo topljivost. Kako bi se lijek apsorbirao u gastrointestinalnom traktu, mora biti prisutan u obliku vodene otopine. Lijekovi koji su slabo topljivi u vodi često zahtijevaju velike doze kako bi se postigla terapijska koncentracija u plazmi nakon oralne primjene, imaju sporije djelovanje, promjenjivu bioraspoloživost i toksični su za gastrointestinalne sluznice. S obzirom da je više od 40 % novih djelatnih tvari gotovo netopljivo u vodi, najizazovniji aspekt procesa razvoja lijekova je poboljšanje topljivosti.²

Tehnike za poboljšanje topljivosti su raspodijeljene na fizikalne i kemijske modifikacije te na razne druge metode. Fizikalne modifikacije podrazumijevaju smanjenje veličina čestica (mikronizacija, nanosuspenzije), modificiranje kristalnih oblika (polimorfi, amorfni oblici, kokristalizacija) te disperzije lijeka u nosačima (eutektičke smjese, čvrste otopine, čvrste disperzije). Promjena pH vrijednosti, upotreba pufera, stvaranje kompleksa i soli neke su od kemijskih modifikacija. Ostale tehnike koje se primjenjuju su procesi superkritičnog fluida te dodavanje pomoćnih tvari poput površinski aktivnih tvari, solbilizatora i drugih. Izbor tehnika ovisi o svojstvu lijeka, mjestu apsorpcije i potrebnim karakteristikama dozirnog oblika.²

Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova (engl. *Biopharmaceutics Classification System of drugs, BCS*) predstavlja znanstveni okvir koji omogućuje lakše i bolje razumijevanje procesa otpuštanja djelatne tvari iz lijeka i njene intestinalne apsorpcije u organizmu. Odnosi se na oralne dozirne oblike te predstavlja vodič za predviđanje crijevne apsorpcije lijeka i dijeli lijekove u 4 skupine s obzirom na njihovu topljivost i permeabilnost. Prema BCS klasifikaciji

lijek se klasificira kao dobro topljiv ako je najveća pojedinačna terapijska doza potpuno topiva u 250 ml ili manje vodenog medija u pH rasponu od 1,2-6,8 pri temperaturi od 37 ± 1 °C. Permeabilnost odnosno propusnost temelji se na apsolutnoj bioraspoloživosti ili ravnoteži mase. Tvar ima visoku propusnost ako je apsolutna bioraspoloživost ≥ 85 %. Lijekovi koji se nalaze u prvoj klasi imaju visoku topljivost i propusnost, u drugoj klasi nisku topljivost i visoku propusnost, u trećoj klasi visoku topljivost i nisku propusnost, a četvrtoj klasi pripadaju lijekovi niske topljivosti i niske propusnosti. Radi bolje preglednosti, prethodno navedeni podatci nalaze se u tablici 1. Djelatne tvari koje se nalaze u prvoj klasi imaju vrlo dobru bioraspoloživost za razliku od djelatnih tvari koje se nalaze u četvrtoj klasi gdje je bioraspoloživost vrlo mala. Znanstvenici mogu pomoću BCS klasifikacije i poznatih karakteristika topljivosti i permeabilnosti odabrati najbolje tehnologije za najbolju dostavu djelatne tvari u organizam.^{3,4}

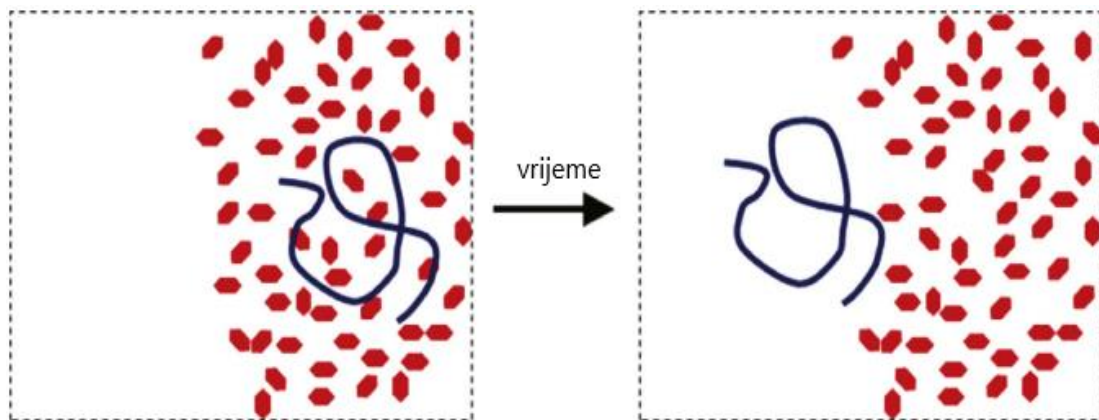
Tablica 1. Prikaz svojstava topljivosti i permeabilnosti unutar BCS klasifikacije

| BSC skupina | Topljivost | Permeabilnost |
|-------------|------------|---------------|
| I | Visoka | Visoka |
| II | Niska | Visoka |
| III | Visoka | Niska |
| IV | Niska | Niska |

3.2. Čvrsta disperzija

Kako bi se povećala topljivost i apsorpcija lijeka u vodenom mediju, početkom šezdesetih godina prošlog stoljeća, Sekiguchi i Obi su predložili formiranje eutektične smjese slabo topljivog lijeka s fiziološki inertnim i lako topljivim nosačem, odnosno čvrstu disperziju. Čvrste disperzije zadnjih šezdeset godina i dalje predstavljaju jednu od najboljih metoda za poboljšanje topljivosti i privlače pažnju brojnih istraživanja, a definiraju se kao čvrste smjese fino raspršene jedne ili više djelatnih tvari u matrici inertnog i hidrofilnog nosača. Postoji više vrsta čvrstih disperzija, ovisno o tome kako su komponente raspodijeljene u njoj dijele se na eutektične mješavine, staklaste ili kristalične otopine i amorfne ili kristalne suspenzije. Aktivna tvar je onda dispergirana unutar čvrste disperzije sljedećim redom: molekularno, kao kristalne ili amorfne čestice. Pripreme čvrstih disperzija kod hidrofobnih aktivnih tvari omogućuje da se hidrofilni nosač otopi prije aktivne tvari koja je u njemu raspršena u gastrointestinalnoj tekućini. To omogućuje da aktivna tvar bude bolje raspršena u gastrointestinalnom traktu čime

se povećá površina i omogućuje bolja brzina otapanja i bolja apsorpcija kroz crijevnu membranu kada se lijek uzima oralno (slika 1).^{5,6,7}



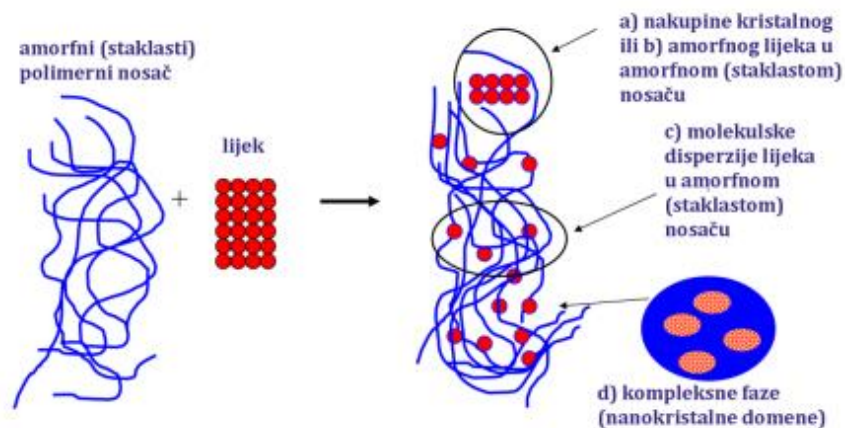
Slika 1. Shematski prikaz čvrste disperzije u kojoj polimerni lanac difundira izvan domene lijeka

Priprava čvrstih disperzija se najviše koristi za lijekove koji pripadaju drugoj klasi u BCS klasifikaciji, odnosno lijekovima koji su slabo topljivi u vodi i visoko propusni kroz biološku membranu.^{5,6}

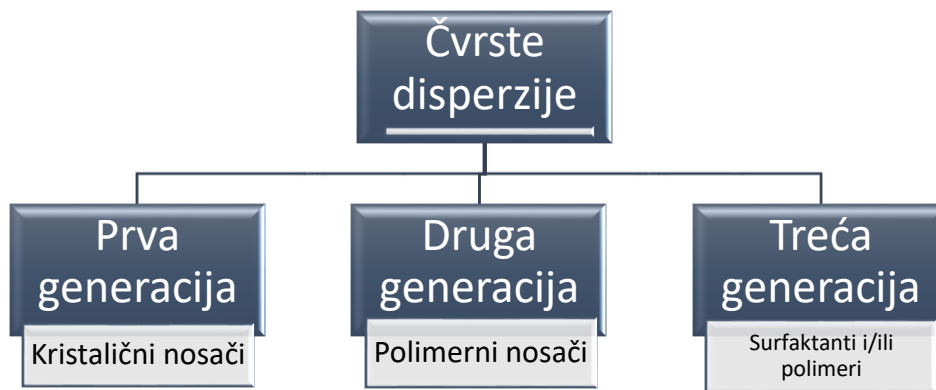
Kod čvrstih disperzija, disperzija djelatne tvari u polimernoj matrici ostvarena je na molekularnoj razini. Kada je djelatna tvar raspodijeljena u masi polimernog nosača na razini molekula ostvarene su međumolekulske interakcije koje doprinose povećanju topljivosti. Tradicionalnim metodama miješanja, homogeniziranja i eventualnog usitnjavanja, koje se koriste za pripravu fizikalnih mješavina djelatne tvari i polimera, nije moguće postići takvu razinu raspodijeljenosti te je mješljivost postignuta samo na makro-razini.^{5,6}

Čvrste disperzije se dijele na tri vrste: čvrste disperzije prve, druge i treće generacije. Prva generacija čvrstih disperzija podrazumijeva korištenje kristalnih nosača koji tvore termodinamički stabilne kristalne čvrste disperzije koje sporo otpuštaju djelatnu tvar. Prva takva čvrsta disperzija napravljena je od strane Sekiguchia i Obija 1961. koji su formirali eutektičnu smjesu koja se sastoji od djelatne tvari i nosača. Eutektičke smjese nastaju kada su lijek i nosač homogeno pomiješani u otopini, no ne miješaju se kada su ohlađeni i u kristalnom obliku. Temperatura taljenja kod eutektičkih smjesa je niža nego temperatura taljenja svake komponente zasebno što neki znanstvenici smatraju izravnim dokazom interakcije aktivne tvari i nosača. Poli(etilen-glikol) (PEG), urea i polioksietilen-polioksipropilen tvore eutektične smjese s dobrim farmaceutskim svojstvima. Čvrste disperzije druge generacije sadrže amorfne nosače koji su uglavnom polimeri. Polimeri mogu biti potpuno sintetski kao što su povidon

(PVP), poli(etilen-glikol) (PEG) i polimetakrilat ili prirodni kao što su derivati celuloze (hidroksipropil metilceluloze (HPMC) i etilceluloze) ili derivati škroba (ciklodekstrin). Amorfne čvrste disperzije se dijele na čvrste otopine, čvrste suspenzije te na mješavinu prethodne dvije vrste. U amorfnim čvrstim otopinama aktivna tvar i polimer su međusobno potpuno topljivi i čine homogenu smjesu. U čvrstim amorfnim suspenzijama aktivna tvar je djelomično topljiva s polimerom ili ima visoku temperaturu tališta te takve suspenzije nisu homogene i nalaze se u dvije faze. Amorfne čestice aktivne tvari su raspršene u polimernom nosaču. U krutim disperzijama druge generacije, polimerni nosači daju aktivnoj tvari mogućnost vlaženja i disperzibilnosti. Kod treće generacije čvrstih disperzija uvode se dodatni površinski aktivni nosači te je poboljšano otapanje, a kod nosača koji nemaju površinski aktivna svojstva dodaju se surfaktanti. Najčešći surfaktanti su inulin, inutec SP1 i poloksamer 407. Površinska aktivnost koja sprječava nukleaciju i aglomeraciju može poboljšati fizičku i kemijsku stabilnost.^{5,6}



Slika 2. Shematski prikaz čvrstih disperzija s amorfnim nosačem



Slika 3. Pregled podjele čvrstih disperzija

Osim što poboljšavaju topljivost slabo topljivih djelatnih tvari, čvrste disperzije imaju i ostale prednosti kao što su:

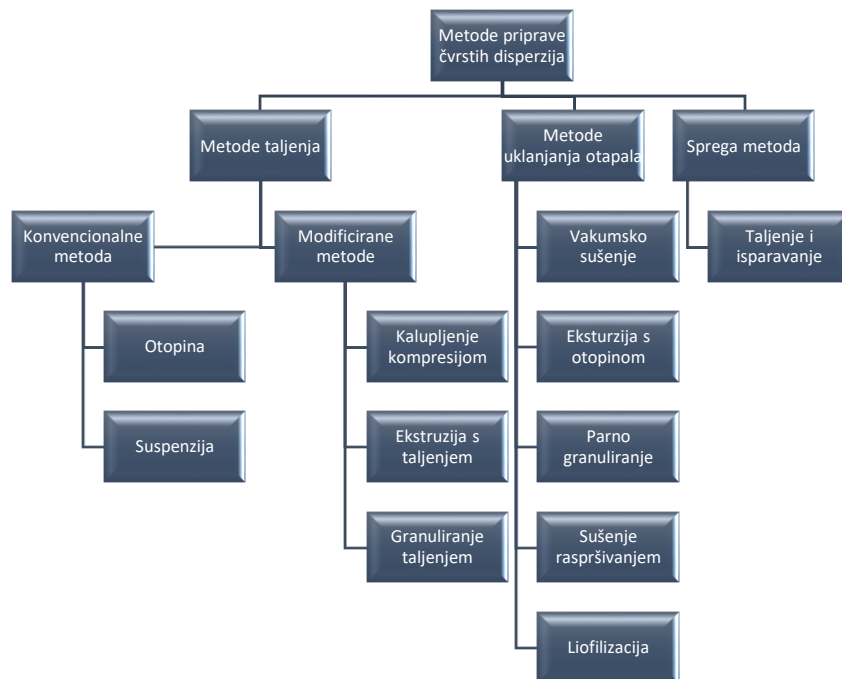
- Aktivna tvar ne mora biti potpuno topljiva u pomoćnoj tvari (kao što je slučaj kod drugih metoda),
- Čestice su manjih veličina ($< 1 \mu\text{m}$) što povećava površinu djelovanja i brzinu otpuštanja djelatne tvari (bolja bioraspoloživost),
- Veća poroznost lijeka omogućava lijeku da se brže oslobađa (bolja bioraspoloživost),
- Kada se koriste površinski aktivne tvari, vlaženje lijeka u gastrointestinalnom traktu je poboljšano (time i topljivost),
- Kod čvrstih disperzija druge generacije aktivna tvar mijenja svoju strukturu iz kristalne u amorfnu što poboljšava topljivost jer nije potrebna tolika energija kod otapanja amorfne strukture.

Uz istaknute prednosti, čvrste disperzije također imaju određene nedostatke:

- Metode priprema čvrstih disperzija su izrazito skupe,
- Fizikalno-kemijska svojstva aktivne tvari i nosača se mogu promijeniti tokom proizvodnje ili se mogu degradirati,
- Nestabilnost čvrstih disperzija na kemijskoj i fizikalnoj razini. Osim kristalnih oblika,

- Teško ih je ugraditi u konačne oblike lijeka jer su premekane, slabog protoka i niske stabilnosti.^{5,6,7}

Metode pripreve čvrstih disperzija dijele se na dvije glavne metode: metode taljenja i metode uklanjanja otapala. Metode taljenja karakterizira taljenje djelatne tvari unutar nosača nakon čega slijedi hlađenje i usitnjavanje dobivenog praha. Ova metoda ima određene nedostatke kao što su mogućnost degradiranja djelatne tvar i polimera zbog visokih temperatura, separacija faza te na kraju, moguće je da djelatna tvar i nosač nisu dobro pomiješani što dovodi do nehomogene čvrste disperzije. Kako bi se izbjegli ovi problemi uvedene su određene modifikacije primarne metode kao što su: ekstruzija s taljenjem, granuliranje taljenjem i kalupljenje kompresijom. Metode isparavanja otapala rade na principu otapanja djelatne tvari i polimera u hlapljivom otapalu te kasnijeg isparavanja otapala. Metode isparavanja otapala riješile su većinu problema povezanih s metodom taljenja, no nastali su novi problemi vezani uz ekološka pitanja koji su posljedično utjecali i na ekonomske aspekte. U ovu metodu spadaju liofilizacija, ekstruzija/sferonizacija s otopinom, sušenje raspršivanjem i parno granuliranje. Postoji i sprega ove dvije metode koja koristi taljenje i isparavanje otapala te obuhvaća prednosti obje metode. Navedena metoda bit će korištena u ovom istraživanju.^{5,6,7}



Slika 4. Prikaz metoda pripreve čvrstih disperzija

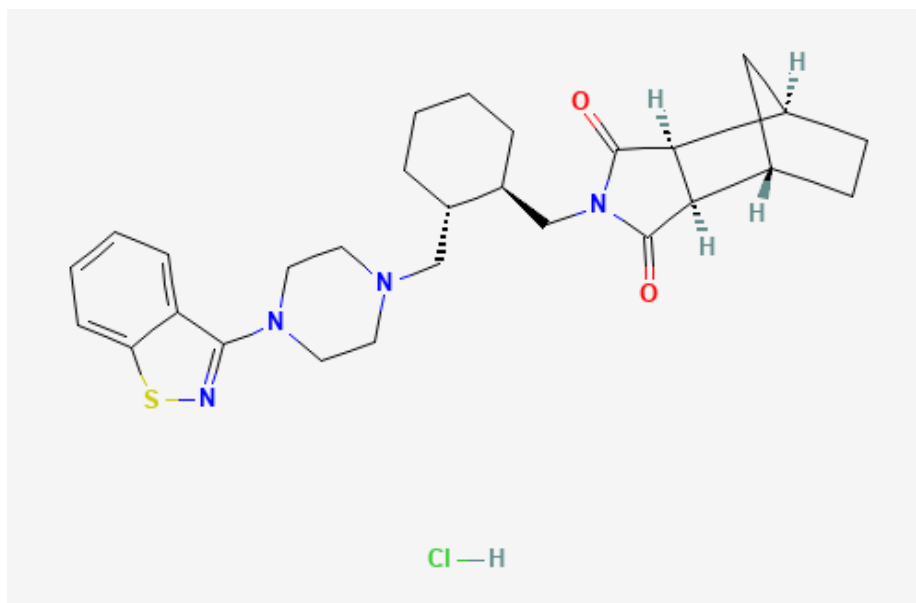
3.3. Sprega metoda uklanjanja otapala i taljenja

Sprega metoda uklanjanja otapala i taljenja sadrži prednosti obje metode pripreve čvrstih disperzija, metodu taljenja i metodu uklanjanja otapala. U ovoj se metodi djelatna tvar otapa u pogodnom otapalu nakon čega slijedi ugradnja otopine u rastaljeni polimer. Nakon miješanja otapalo se isparuje do suhog, čime se djelatna tvar lako ugrađuje u polimernu matricu. Ova je metoda vrlo korisna za lijekove s visokom točkom taljenja. Ova je metoda ograničena samo na lijekove s niskom terapijskom dozom (ispod 50 mg).^{6,8,9}

4. METODIKA

4.1. Djelatna tvar - aktivni sastojak lijeka

Djelatna tvar predstavlja aktivni sastojak lijeka koji sadrži farmakološka svojstva. U ovom istraživanju, kao djelatna tvar, koristi se lurasidon-hidroklorid (LRS HCL). Strukturna formula je prikazana na slici 5, a molekularna formula je $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$.



Slika 5. Prikaz strukturne formule lurasidon-hidroklorida

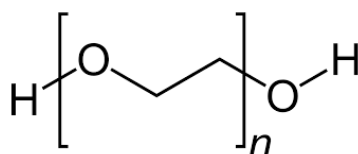
Lurasidon HCl je bijeli prah koji se koristi za liječenje shizofrenije i bipolarnosti kod odraslih ljudi i adolescenata te spada u antipsihotike druge generacije. Karakterizira ga loša topljivost u vodenom mediju te posljedično, slaba bioraspoloživost, ali velika propusnost kroz biološke membrane zbog čega spada u II. skupinu prema BSC klasifikaciji. Za primjenu kod pacijenata dostupan je kao čvrsti oralni dozirni oblik komercijalnog imena Latuda[®] (*Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd*). Na tržištu se mogu pronaći Latuda tablete koje sadrže 20 mg, 40 mg i 80 mg lurasidon-hidroklorida. Apsorpcija lijeka i dospijevanje u krvotok se postiže nakon 1-3 sata te se procjenjuje da 9-19 % doze bude apsorbirano.^{10,11}

Tablica 2. Prikaz svojstava lurasidon-hidroklorida

| Opis | Svojstvo |
|-------------------------------|--|
| Izgled | Bijeli do prljavo bijeli prašak |
| Točka taljenja | 198-205 °C |
| Permeabilnost (log <i>P</i>) | 4,89 |
| Topljivost u vodi | 5,32x10 ⁻² mg ml ⁻¹ |
| Biološka raspoloživost | 9-19 % |
| BCS klasifikacija | II. skupina |
| Stabilnost | Stabilan pri preporučenim uvjetima skladištenja (4 °C) |

4.2. Makromolekulna tvar-polimer

Poli(etilen-glikol) (PEG) je sintetski, hidrofilni i biokompatibilni polimer koji ima široku primjenu u medicini, farmaceutskoj, tekstilnoj, keramičkoj, drvnoj i drugim industrijama. Sintetizira se pomoću polimerizacije etilen oksida s otvaranjem prstena i bijele je ili prozirne boje. PEG se u farmaceutskoj industriji koristi kao pomoćna tvar u pripravi lijekova te kao djelatna tvar gdje je zamjena za laksative jer je sigurniji. Primjenjuje se u mastima, kremama, supozitorijima, vagitorijima, tabletama, kapsulama, kapima za oči i nos. Njegove uloge su produženje aktivnosti lijeka te poboljšavanje topljivosti lijekova.¹²

**Slika 6.** Prikaz strukturne formule poli(etilen-glikola)

Miješanjem djelatne tvari s PEG-om očekuje se postizanje željenog oblika, viskoznosti, tališta i topljivosti u vodi. Kemijska formula PEG-a je $\text{OHCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n \text{CH}_2\text{OH}$, mijenjanjem broja n odnosno polimeriziranih jedinica, moguće je napraviti lijek željenih svojstava. Kod lijekova sa slabom topljivosti u vodi, dodatkom PEG-a može se poboljšati hidrofilnost i posljedično bioraspoloživost. Poli(etilen-glikoli) molekulske mase između 100 i 700 su u tekućem stanju pri sobnoj temperaturi, oni između 1000 i 2000 su meke čvrste tvari, a PEG-ovi molekulske mase veće od 2000 su tvrde kristalne krutine s talištem oko 63 °C. Molekularna težina PEG-a u rasponu od 1500 do 20000 koristi se za pripravu čvrstih disperzija. Zbog svoje polarnosti dobro je topljiv u vodenom mediju, no dobro se otapa i u raznim

organskim otapalima koja se koriste za pripremu lijeka što olakšava sami proces pripreme. Moguće je i poboljšati vlaženje lijeka zbog amfipatske topljivosti PEG-a kao i mijenjanje temperature tališta podešavanjem molekularne težine polimera. Drugim riječima, ako se koristi odgovarajuća molekularna težina poli(etilen-glikola), može se pripremiti čvrsta disperzija s nižom točkom taljenja. Iz tog razloga, kod nekih metoda pripreme čvrstih disperzija, kao što je taljenje koje uključuje zagrijavanje smjese lijeka i polimera do njihove točke taljenja, točka taljenja se može prilagoditi. S druge strane, ako se koriste premale molekulske mase poli(etilen-glikola) s određenim djelatnim tvarima, čvrsta disperzija može postati premekana. Potrebno je pronaći ispravnu metodu pripreme čvrstih disperzija jer PEG može postati nestabilan. Poli(etilen-glikoli) s višim molekulskim masama nemaju rizik od toksičnosti, no kod PEG-ova s nižim molekulskim masama rizik od toksičnosti se povećava.^{6,13,14}

U ovom je istraživanju korišten PEG 4000 kojemu je n između 69 i 84. Temperatura taljenja je na 60°C. Poli(etilen-glikol) molekulske mase 4000 ima široku primjenu kod lijekova. Može se koristiti za oralnu, intramuskularnu, intrazglobovnu, intralezijsku, intrasinovijalnu, vaginalnu, rektalnu i sublingvalnu primjenu. Kao PEG 6000 i PEG 20000, PEG 4000 dopušta lijeku da bude zarobljen u intersticijskim prostorima PEG-a kada se rastaljeni PEG skruti.⁶

4.3. Provedba ispitivanja

4.3.1. Priprava otopina

Prilikom provedbe ovog istraživanja bilo je potrebno pripremiti tri otopine LRS HCL različitih omjera. Kao otapalo korišten je etanol kod kojeg djelatna tvar ima mnogo veću topljivost nego u vodenom mediju (165 mg ml⁻¹).

Početak pripreme otopina bilo je vaganje određene mase LRS HCL kako bi omjer djelatne tvari i polimera bio: 3:1, 1:1 i 1:3. Nakon vaganja LRS HCL je pomiješan s određenim volumenom etanola. Dobivene otopine stavljene su na magnetsku miješalicu i zagrijane na 60 °C kako bi se otopina čim bolje homogenizirala. U tablici 3 mogu se vidjeti izvagane mase LRS HCl-a i PEG-a 4000, omjeri i volumeni etanola.

Tablica 3. Eksperimentalni podatci potrebni za pripravu čvrstih disperzija

| UZORAK | m (LRS HCL), g | m (PEG), g | V (EtOH), ml | Omjer LRS HCL: PEG 4000 |
|----------|------------------|--------------|----------------|-------------------------------|
| SOL-F-25 | 0,75 | 2,25 | 185 | 3:1 |
| SOL-F-50 | 4,70 | 4,70 | 500 | 1:1 |
| SOL-F-75 | 4,70 | 1,57 | 500 | 3:1 |

4.3.2. Kombinirani postupak isparavanja otapala i taljenja polimera

Pripremljene su tri različite odvage PEG 4000 kako bi zadovoljile potrebne omjere (Tablica 3). Odvagano masu polimera bilo je potrebno najprije rastaliti na 40 °C uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici. Rastaljeni PEG 4000 je dodan u otopinu djelatne tvari i etanola. Smjesa je stavljena na magnetsku miješalicu radi bolje homogenizacije te stavljena na 70 °C (vrelište etanol je približno 78 °C) kako bi etanol lagano ispario te se uklonio iz smjese.

4.3.3. Vakuum sušenje

Nakon što je etanol ispario, kako bi uklonili preostalo otapalo u uzorku, uzorci su stavljeni u vakuum sušionik. Sušenje se provodilo pod uvjetima niskog tlaka kroz 24 sata. Nakon što je uzorak izvađen iz sušionika bilo ga je potrebno dodatno homogenizirati i usitniti u tarioniku.

4.4. Karakterizacija čvrstih disperzija

4.4.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC) ili razlikovna pretražna kalorimetrija je najčešće korištena toplinska metoda koja izlaže materijal kontroliranom programu i atmosferi te mjeri količinu topline koju uzorak zrači ili apsorbira na temelju temperaturne razlike između uzorka i referentnog materijala. U osnovnom DSC eksperimentu, energija se istovremeno dovodi uzorku i referentnom materijalu. Temperature oba uzorka se identično povećavaju tijekom vremena. Razlika u ulaznoj energiji potrebnoj da se temperatura uzorka uskladi s temperaturom referentnog uzorka bila bi količina viška topline koju apsorbira ili oslobodi uzorak.^{15,16}



Slika 7. Prikaz mjesta za stavljanje referentnog materijala i uzorka

Ova se metoda koristi kako bi se odredila kemijska i fizikalna svojstva tvari kao što su temperatura staklastog prijelaza polimera, temperatura kristalizacije i taljenja, kristalnost, specifični toplinski kapacitet, kinetika i brzina reakcije, termička i termooksidativna stabilnost materijala, čistoća itd. DSC instrumenti se klasificiraju u dvije skupine na temelju principa rada. U prvi tip spadaju DSC instrumenti koji mjere razliku toplinskog protoka između uzorka i referentnog materijala koji su izloženi istoj energiji, ali postoji razlika zbog njihove razlike u toplinskim kapacitetima. U drugi tip spadaju instrumenti s kompenziranom snagom, gdje se mjeri razlika u snazi potrebnoj da grijač održi uzorak na istoj temperaturi kao i referentni uzorak. DSC analiza pogodna je za analiziranje svih tipova materijala, kao što su polimeri, metali, keramika, anorganski materijali i dr. Za analizu je potrebna vrlo mala količina uzorka (5-25 mg) što joj daje prednost pred ostalim tehnikama toplinske analize.^{15,16}

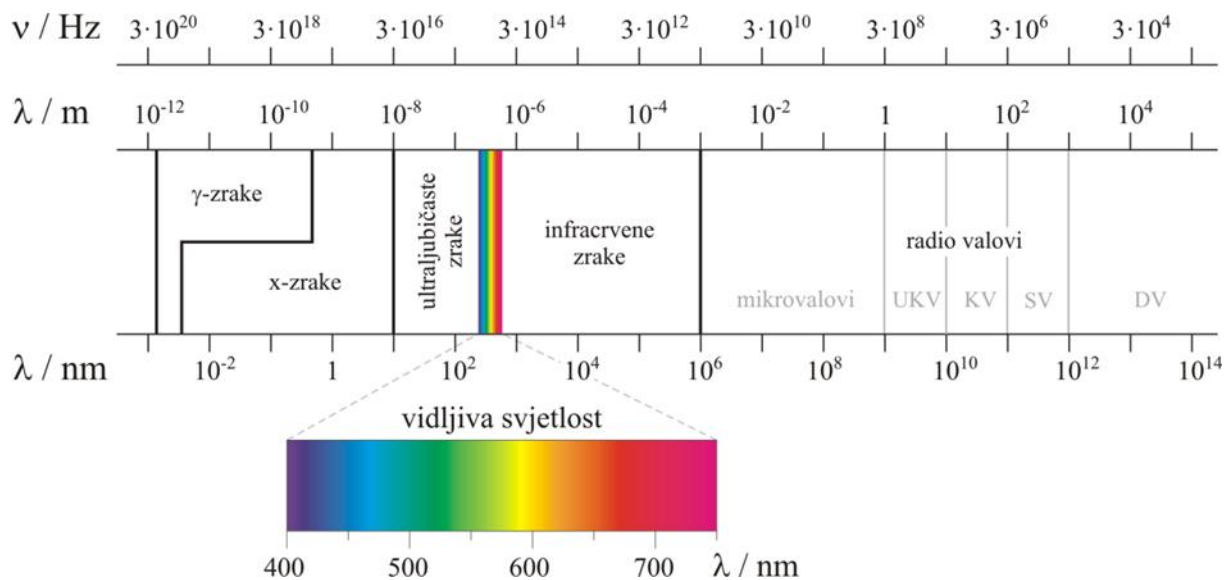
U ovom su istraživanju uzorci bili zagrijavani od 0 ° do 360 ° s jednim ciklusom zagrijavanja na uređaju prikazanom na slici 8.



Slika 8. Fotografija diferencijalnog pretraženog kalorimetra Mettler Toledo 822e (Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Švicarska)

4.4.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama

Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama (engl. *Fourier Transform Infrared Spectrometry*, FTIR) je najčešće korištena metoda infracrvene spektroskopije. Infracrvena spektroskopija je instrumentalna metoda detekcije funkcionalnih skupina koja radi na području spektra elektromagnetskih valnih duljina od 2,5 do 15 μm .

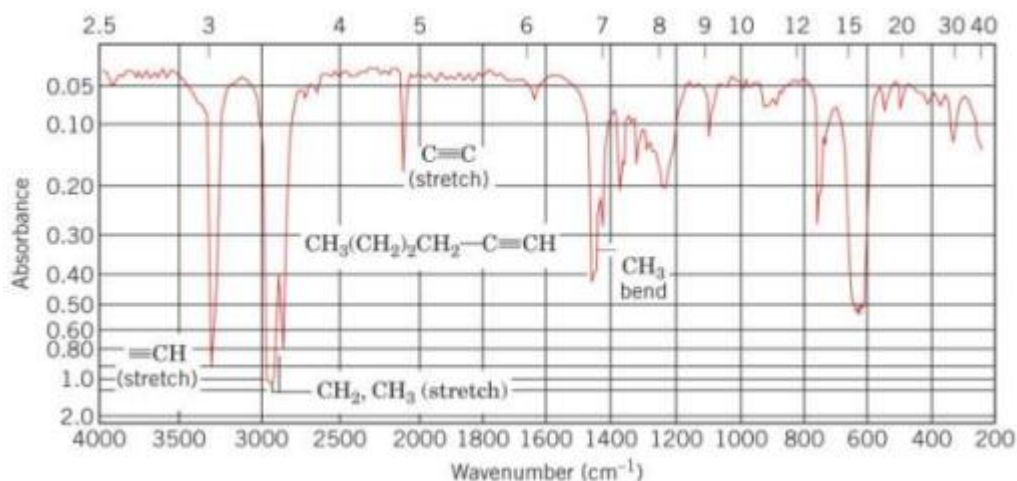


Slika 9. Prikaz spektra elektromagnetskog zračenja

U infracrvenoj spektroskopiji, IR zračenje prolazi kroz uzorak te uzorak dio zračenja apsorbira, a dio propušta. Da bi došlo do apsorpcije frekvencije radijacije i vibracije, veze u molekuli moraju biti iste. Faktori koji određuju apsorpcijsku poziciju su jačina veze, masa atoma u vezi i vrta vibracije. Postoje dvije glavne vrste vibracija veza u molekuli, a to su:

- rastezanje: mijenja se duljina veze, ima veće vrijednosti valnog broja i veću frekvenciju
- svijanje: mijenja se kut veze, ima nižu frekvenciju i nižu vrijednost valnog broj.

Veze koje spajaju lakše atome vibriraju pri višim frekvencijama od veza težih molekula. Frekvencija vibriranja veza opada od trostruke, dvostruke do jednostruke veze. Rezultat infracrvenog spektra uvijek prikazuje karakteristične vrpce funkcionalnih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva, prilikom čeka je na x osi uvijek valni broj (cm^{-1}), a na y osi apsorbancija (%). Područje od 500 do 1500 cm^{-1} , naziva se područjem otiska prsta jer je jedinstven za svaku molekulu. Može se definirati tip molekule i vrsta veze iz podataka o valnom broju na kojima se pojavljuju određene vrpce pri definiranim područjima IR spektra, ali se ne može donijeti zaključak o kompletnoj strukturi molekule.^{17,18,19}



Slika 10. Primjer FTIR spektra

Uobičajeni FTIR spektrometar radi na način da izvor stvara zračenje koje prolazi kroz uzorak i interferometar te dolazi do detektora. Signal se zatim pojačava i pretvara u digitalni signal pomoću pojačala, odnosno analogno-digitalnog pretvarača. Na kraju se signal prenosi na računalo u kojem se provodi matematička tehnika zvana Fourierova transformacija. Najveće prednosti FTIR spektroskopije su brzina, osjetljivost, mehanička jednostavnost i kalibracija. Zbog toga su mjerenja vrlo precizna i jednostavna za upotrebu te pogodna za identifikaciju bilo kojeg uzorka.^{17,18,19}

Kod analize čvrstih disperzija, spektri služe kako bi se otkrile interakcije između polimera i djelatne tvari i za identifikaciju karakterističnih vrpci kristalne tvari ako se razlikuju od amornih oblika.^{17,18,19}

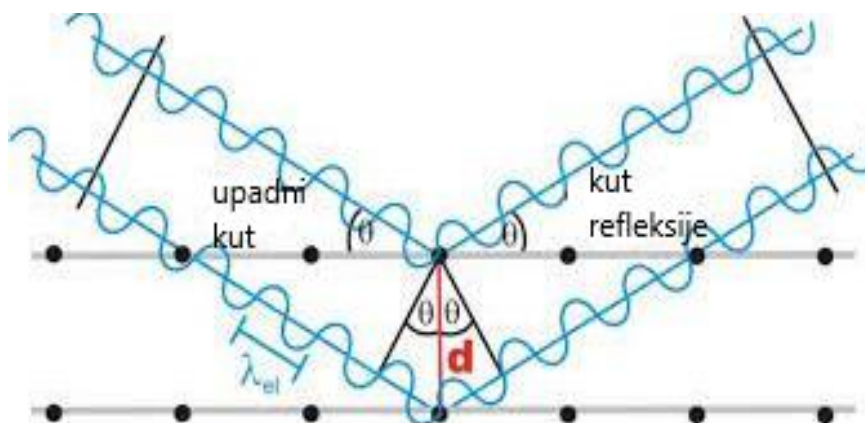
FTIR spektroskopija korištena je u ovom istraživanju kako bi se detektirale potencijalne interakcije između djelatne tvari lurasidon-hidroklorida i polimera poli(etilen-glikola). Za tu je priliku korišten FTIR spektrofotometar Vertex 70 s platinastim detektorom.



Slika 11. Fotografija FTIR spektrometra Vertex 70 s platinastim detektorom (Bruker, Billerica, SAD)

4.4.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha

Rendgensko zračenje je elektromagnetsko zračenje valne duljine od 0,01 do 10 nm koje ima dovoljno visoku energiju da je sposobno izazvati ionizaciju atoma, odnosno u interakciji s atomima može izbaciti elektrone iz njihovih orbita i stvoriti ione. Rendgenska difrakcija praha (XRPD) je metoda pri kojoj se zraka karakterističnog rendgenskog zračenja usmjerava na ravnu površinu fino usitnjenog materijala smještenog u nosač uzorka. Pri analizi se koristi sedifraktometar s kojim se mjeri intenzitet difraktiranog zračenja mijenjajući upadni kut zračenja (2θ). Rezultat mjerenja difraktometrom je difraktogram koji je grafički prikaz ovisnosti intenziteta difraktiranog zračenja o difrakcijskom kutu. XRPD se koristi za analizu kristalinih uzoraka jer svaka kristalična tvar ima jedinstveni uzorak difrakcije iz kojeg se može izvesti porijeklo karakterističnog seta ravnina u kristalnoj rešetci. Može se dokazati i prisutnost amorfne faze ako se poveća intenzitet dijela krivulje na difraktogramu.^{20,21,22}



Slika 12. Braggov zakon difrakcije

XRPD analiza koristi se kako bi se identificirale kristalne faze u uzorcima čistih komponenti i čvrstih disperzija. U ovom je istraživanju korišten uređaj Shimadzu XRD 6000 (Shimadzu, Kyoto, Japan) prikazanom na slici 13 s Cu-K α izvorom zračenja valne duljine $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$ uz napon od 40 kV i jakosti struje 30 mA. Podaci su prikupljeni između $2\theta = 5-50^\circ$, s korakom od $0,02^\circ$ i zadržavanjem od 0,6 sekundi po koraku.



Slika 13. Fotografija uređaja za rendgensku difrakcijsku analizu praha XRD-6300 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

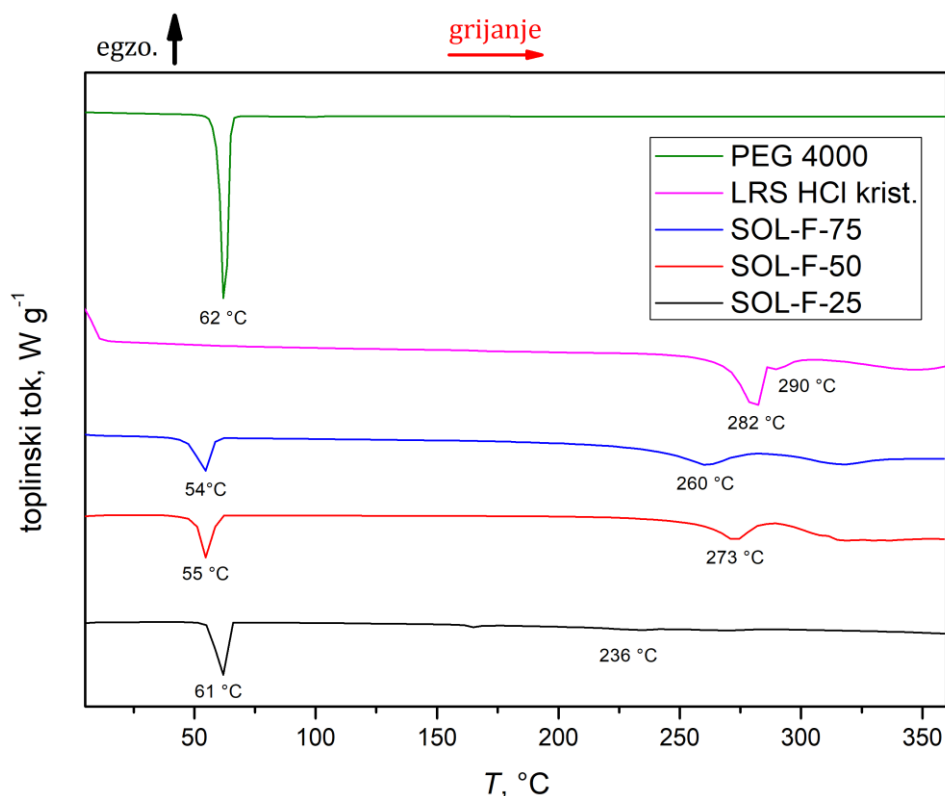
5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Karakterizacija čvrstih disperzija

5.1.1. Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza

Diferencijalna pretražna kalorimetrija provodi se unaprijed definiranim temperaturnim režimom. Uzorci su zagrijavani u temperaturnom rasponu od 0 °C do 360 °C u jednom ciklusu. Termogrami poli(etilen-glikola) 4000, lurasidon-hidroklorida i pripremljenih čvrstih disperzija SOL-F-25, SOL-F-50 i SOL-F-25 prikazani su na slici 14.

Termogram čistog poli(etilen-glikola) (PEG-a) prikazuje endotermni prijelaz s minimumom pri 62 °C koji odgovara taljenju polimera i u skladu je s literaturnim podacima. Dva endotermna pika DSC termograma lurasidon-hidroklorida (LRS HCl-a) kod temperatura od približno 280 °C do 300 °C odgovaraju dvama kristalnim fazama različite uređenosti i stabilnosti. Ti karakteristični minimumi, fazni su prijelazi taljenja tih dviju kristalnih faza. Endotermni prijelaz na temperaturama višim od 300 °C ukazuje na termičku degradaciju LRS HCl-a, što je dokazano termogravimetrijskom analizom u prijašnjim istraživanjima. Termogrami pripremljenih čvrstih disperzija prikazuju neznatne promjene točke taljenja poli(etilen-glikola). Također, dolazi do razdvajanja endotermnih minimuma u odnosu na čistu djelatnu tvar što može potencijalno ukazati na postojanje različitih kristalnih formi uslijed pripreme čvrstih disperzija. Isto tako razmicanje pikova taljenja može ukazati i na povećanu razliku u veličini kristala što kao posljedicu u konačnici može imati povećanu brzinu oslobađanja i porast topljivosti djelatne tvari u vodenom mediju. Tijekom provedbe mjerenja ne dolazi do promjene toplinske stabilnosti LRS HCl u čvrstim disperzijama budući da se degradacija djelatne tvari također odvija u rasponu od 300 °C do 350 °C. Moguće je zaključiti da nije došlo do otapanja LRS HCl u rastaljenom polimeru.



Slika 14. DSC termogrami (prvi ciklus zagrijavanja) ishodnog lurasidon-hidroklorida, poli(etilen.glikola) i čvrstih disperzija s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača

5.1.2. Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR i XRPD analiza

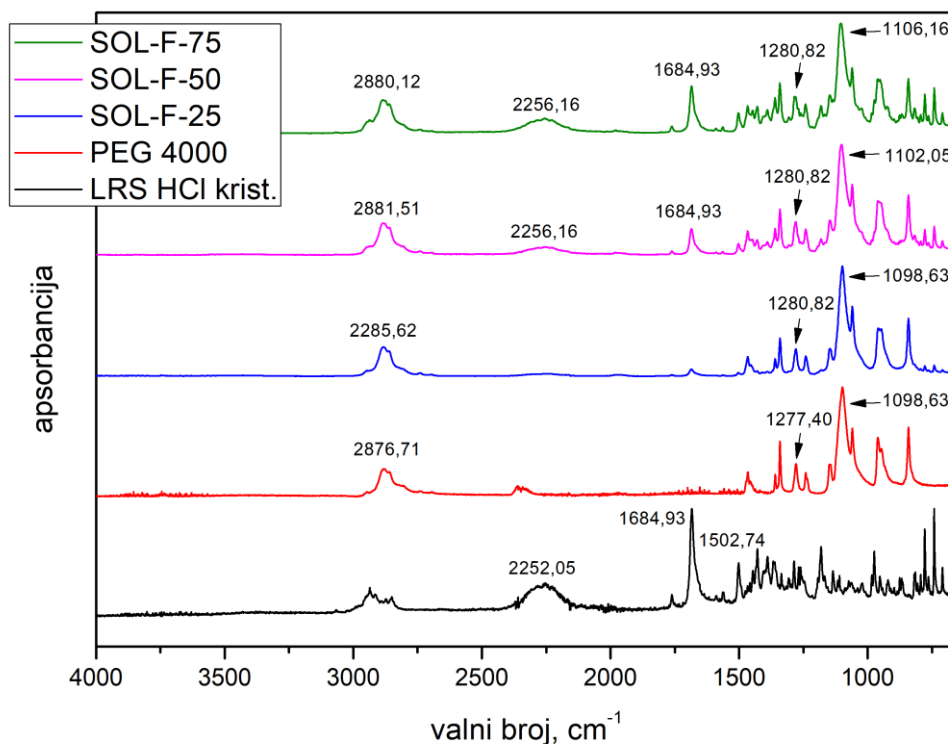
Rezultati infracrvene spektroskopije s Fourierovom transformacijom uzoraka čvrstih disperzija, čistog poli(etilen-glikola) 4000 i lurasidon-hidroklorida prikazani su na slici 15.

FTIR spektri mogu ukazati na potencijalne interakcije između djelatne tvari i polimera, a detektiraju se pomakom apsorpcijskih vrpca karakterističnih za točno određene funkcionalne skupine koje mogu stupiti u interakcije. Spektar čistog lurasidon-hidroklorida prikazuje karakteristične apsorpcijske vrpce na $1684,93\text{ cm}^{-1}$ (C=O rastezanje karbonilne skupine unutar amidne veze), $1502,74\text{ cm}^{-1}$ (C=C rastezanje u aromatskom prstenu) i $2252,05\text{ cm}^{-1}$ (N⁺-H rastezanje). Iz FTIR spektra čistog poli(etilen-glikola) očitavaju se karakteristične apsorpcijske vrpce na $2876,71\text{ cm}^{-1}$ (rastezanje C-H veze unutar O-CH₂ skupine), zatim na $1277,40\text{ cm}^{-1}$ (C-O rastezanje u ravni -OH skupine) te na $1098,63\text{ cm}^{-1}$ (C-O-C rastezanje).

Spektri svih pripremljenih čvrstih disperzija ukazuju na postojanje apsorpcijske vrpce na $1684,93\text{ cm}^{-1}$, odnosno pri istom valnom broju kao i kod čiste djelatne tvari. Upravo bi pomak ove apsorpcijske vrpce prema drugim vrijednostima valnih brojeva mogao potencijalno ukazati na uspostavu vodikovih interakcija između karbonilne skupine lurasidon-hidroklorida i

hidroksilne skupine polimera. Budući da pomaka ove karakteristične apsorpcijske vrpce nema može se zaključiti da se ovom metodom analize ne dokazuje prisutnost međumolekulskih interakcija između lurasidon-hidroklorida i poli(etilen-glikola).

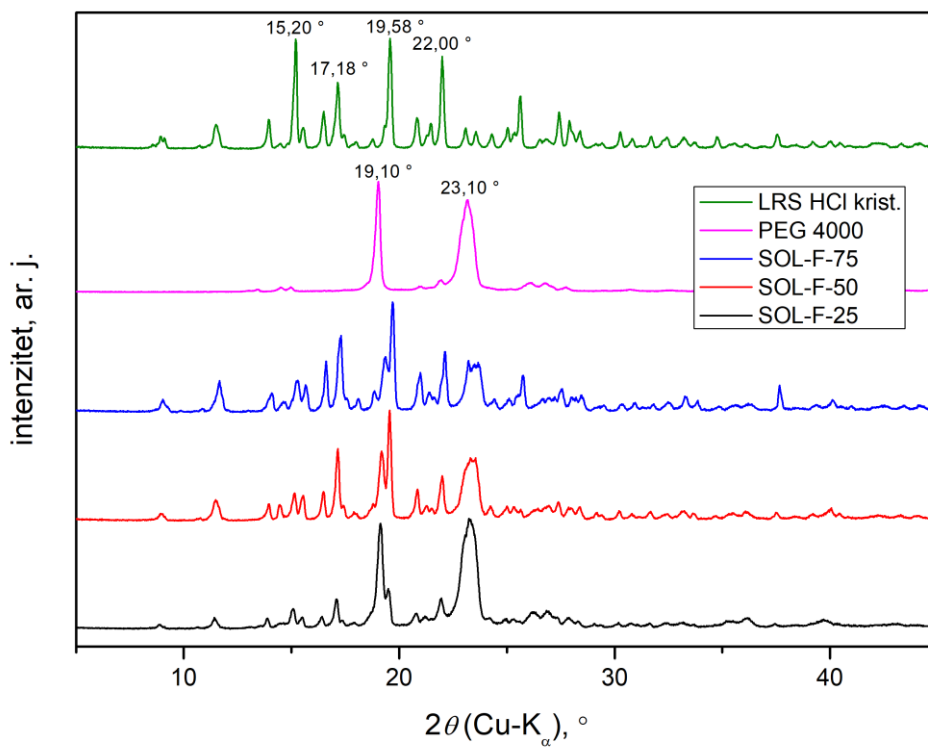
Pomak apsorpcijskog maksimuma svojstvenog C-O rastezanju u ravni -OH skupine prema većim vrijednostima valnih brojeva prilikom smanjenja udjela polimera u disperzijama vjerojatno je posljedica različitih *gauche* konformacija molekule poli(etilen-glikola).²³



Slika 15. FTIR spektri ishodnog lurasiodn-hidroklorida, poli(etilen-glikola) i čvrstih disperzija s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača

Rendgenskom difrakcijskom analizom praha dobiveni su difraktogrami djelatne tvari, polimernog nosača i pripremljenih disperzija. Na difraktogramu čistog lurasidon-hidroklorida (slika 16) vidljivi su oštri difrakcijski maksimumi pri vrijednostima kuta difrakcije (2θ) od $15,20^\circ$, $17,18^\circ$, $19,58^\circ$ i $22,00^\circ$ koji jasno ukazuju na kristalni fazni sastav. Difraktogramom poli(etilen-glikola) (slika 16) utvrđena je njegova kristalna struktura. Vidljivi su difrakcijski maksimumi pri vrijednostima kuta difrakcije 2θ od $19,10^\circ$ i $23,10^\circ$. Isti difrakcijski maksimumi ostaju vidljivi i mogu se detektirati i na difraktogramima čvrstih disperzija (slika 16) čime se dokazuje kristalni fazni sastav i pripremljenih disperzija odnosno potvrđuje prisutnost

kristaliničnog oblika djelatne tvari u njima. Difraktogrami ukazuju da nije ostvarena promjena faznog sastava djelatne tvari i polimera uslijed pripreve čvrstih disperzija.



Slika 16. XRPD difraktogrami ishodnog lurasidon-hidroklorida, poli(etilen-glikola) i čvrstih disperzija s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača

6. ZAKLJUČAK

Spregom metoda uklanjanja otapala i taljenja pripravljene su čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida i poli(etilen-glikola) u različitim masenim odnosima. Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, infracrvenom spektroskopijom s Fourierovom transformacijom i rendgenskom difrakcijskom analizom praha.

Diferencijalna pretražna kalorimetrija ukazuje na promjenu u kristalnoj uređenosti sustava, isto tako i na razliku u veličini kristala koje povećavaju topljivost i brzinu oslobađanja djelatne tvari ugrađene u polimerni nosač. Toplinska metoda analize ukazuje da nije došlo do otapanja lurasidon-hidroklorida u rastaljenom poli(etilen-glikolu).

Infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama ne dokazuje se prisutnost međumolekulskih interakcija između lurasidon-hidroklorida i poli(etilen-glikola). Ovom karakterističnom metodom pripreme disperzija nije ostvarena amorfizacija djelatne tvari i polimera.

Ovim istraživanjem ne mogu se donijeti zaključci o poboljšanju topljivosti lurasidon-hidroklorida ovom specifičnom metodom pripreme disperzija. Potrebno je provesti daljnja istraživanja. *In-vitro* testovima otapanja na konačnom dozirnom obliku (tableti) moguće je detektirati poboljšanu topljivost lurasidon-hidroklorida u tabletama koje sadrže ovako pripravljene disperzije. Takva karakterizacija konačnog dozirnog oblika ukazat će na opravdanost pripreme čvrstih disperzija upravo ovom kombiniranom metodom i njezin puni potencijal u formulaciji tableta s poboljšanom topljivosti djelatne tvari.

7. LITERATURA

1. J. Skočibušić, J. Barbarić, K. Žižek, Povećanje brzine oslobađanja lurasidon-hidroklorida iz raspadljivih tableta za usta primjenom liofilizacije, *Kem. Ind.*, 69 (2020), str. 11-20
2. K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K.Savjani, Drug solubility: importance and enhancement techniques, *ISRN Pharm.* (2012) str: 1-10
3. N.K. Sachan, A. Bhattacharya, S, Pushkar, Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology, *Asian J. Pharm.* 3(2) (2009), str: 76-81
4. Internacional council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, *Biopharmaceutics classification system-based biowaivers*, M9, 2019
5. Y. Huang, W.G. Dai, Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs, *Acta Pharm.* 4(1) (2014) str:18-25
6. K.T. Kim, J. Y. Lee, M. Y. Lee, C.K. Song, J. Choi, D. D. Kim, Solid Dispersion as a Drug Delivery System, *J. Pharm. Invest.*, 41 (2011), str: 125-142
7. N. Saffoon, R. Uddin, N. H. Huda, K. B. Sutradhar, Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review, *J. Appl. Pharm. Sci.* (2011), str: 13-20
8. P. Tran, Y. C. Pyo, D. H. Kim, S. E. Lee, J.K. Kim, J. S. Park, Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water- Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs, *Pharmaceutics*, 11(3), (2019)
9. S. A. Mogal, P.N. GUjar, D.S. Yamgar, A. C: Kamod, Solid dispersion technique for improving solubility of some poorly soluble drugs, *Pharm. Lett.*, 4(5), (2012), str: 1574-1586
10. Australian Product Information-LATUDA[®] (lurasidone-hydrochloride)
Mrežna stranica:
<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2014-PI-0171> (pristup 20. lipnja 2022.)
11. National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 11237860, Lurasidone-hydrochloride. Retrieved June 20, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurasidone-hydrochloride>.
12. Mrežna stranica:
<https://imunizacija.hr/sto-je-to-polietilen-glikol-peg/> (pristup 20. lipnja 2022.)
13. A. A. D'souza, R. Shegokar, Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical application, *Expert Opin. Drug Delivery* 13(2016), str: 1257-1275
14. L. A. Nikghalb, G. Singh, G. Singh, K. F. Kahkeshan, Solid Dispersion: Methods and Polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs, *J. Appl. Pharm. Sci.*, 2(10) (2012), str: 170-175
15. P. Gill, T. T. MOghadam, B. Ranjbar, Differential Scanning Calorimetry Techniques: Applications in Biology and Nanoscience, *J. Biomol. Tech.*, 21(4), (2010), str: 167-193

16. T. H. Grgurić, Struktura i svojstva materijala, Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, str: 27-34
17. I. Škorić, Molekulska spektroskopija, nastavni tekst, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, str: 3-6
18. Introduction to Fourier Transform Infrared Spectrometry, Thermo Nicolet Corporation
Mrežna stranica:
<https://www.chem.uci.edu/~dmitryf/manuals/Fundamentals/FTIR%20principles.pdf>
(pristup 18. srpnja 2022.)
19. Mrežna stranica:
[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_Chemistry\)/Spectroscopy/Vibrational_Spectroscopy/Infrared_Spectroscopy/How_an_FTIR_Spectrometer_Operates](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Spectroscopy/Vibrational_Spectroscopy/Infrared_Spectroscopy/How_an_FTIR_Spectrometer_Operates) (pristup: 9. lipnja 2022.)
20. M. Budimir, Usporedna rendgensko-difrakcijska analiza glina, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, str: 11-12
21. Katalog opreme Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije, mrežna stranica:
https://www.fkit.unizg.hr/znanost/znanstvena_oprema#XRD%20Shimadzu%206000
(pristup: 10. lipnja 2022.)
22. V. Pavkov, G. Bakić, V. Maksimović, B. Matović, Rendgenska difraktometrija praha-XRPD, Sinteza 2019, International scientific conference on information technology and data related research (2019), str: 341-348
23. P. Harder, M. Grunze, R. Dahint, G. M. Whitesides, P. E. Laibinis, Molecular Conformation in Oligo(ethylene glycol) – Terminated Self-Assembled Monolayers on Gold and Silver Surfaces Determines Their Ability To Resist Protein Adsorption, J. Phys. Chem. B 102 (1998) str: 426-436

8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

m - masa čistih komponenti (g)

T - temperatura (°C)

V - volumen otapala (l)

Grčki simboli:

λ - valna duljina zračenja (nm)

Indeksi:

° - stupanj

Akronimi korišteni u radu:

| | |
|---------|---|
| BCS | - <i>Biopharmaceutics Classification System</i> Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima |
| DCS | - <i>Differential Scanning Calorimetry</i> Diferencijalna pretražna kalorimetrija |
| FTIR | - <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama |
| HPMC | - hidroksiopropil metilceluloza, hipromeloza |
| LRS HCL | - lurasidon-hidroklorid |
| PEG | -poli(etilen-glikol) |
| PVP | -polivinilpirolidon, povidon |
| XRPD | - <i>X-ray powder diffraction</i> rendgenska difrakcijska analiza praha |