

Predviđanje ravnotežne topljivosti djelatne tvari u čvrstom polimeru

Matejaš, Andrea

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:692403>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Andrea Matejaš

**PREDVIĐANJE RAVNOTEŽNE TOPLJIVOSTI
DJELATNE TVARI U ČVRSTOM POLIMERU**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Prof. dr. sc. Marko Rogošić

Zagreb, rujan 2019.

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

*Karakterizacija čvrstih disperzija izvodi se u
Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala
na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

SAŽETAK

PREDVIĐANJE RAVNOTEŽNE TOPLJIVOSTI DJELATNE TVARI U ČVRSTOM POLIMERU

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

Prezentirana je metodologija predviđanja ravnotežne topljivosti djelatne tvari u čvrstom polimeru. Metoda počiva na termodinamičkom modelu izračuna promjene Gibbsove energije nastajanja binarne čvrste disperzije djelatna tvar-polimer. Procjenjuje se ravnotežna topljivost lurasidon-hidroklorida u poli(etilen-glikolu) 4 kDa. Dodatno, nameće se zaključak o sastavima koji će rezultirati termodinamički stabilnim čvrstim disperzijama koje će posljedično doprinijeti povećanju topljivosti djelatne tvari.

Ključne riječi:

lurasidon-hidroklorid, poboljšanje topljivosti lijeka, čvrsta disperzija, poli(etilen-glikol), metoda isparavanja otapala, DSC analiza, termodinamički model, ravnotežna topljivost

ABSTRACT

EQUILIBRIUM SOLUBILITY PREDICTION OF A DRUG IN A SOLID POLYMER

Lurasidone hydrochloride is an active pharmaceutical ingredient with extremely low aqueous solubility that makes this drug difficult to use for the treatment of psychotic disorders. For the purpose of drug solubility enhancement, solid dispersions of a drug in a matrix of hydrophilic polymer, poly(ethylene glycol), were prepared by solvent evaporation method. Derived solid dispersions were characterized by differential scanning calorimetry.

A methodology is presented for predicting the equilibrium solubility of a drug in a solid polymer. The method relies on a thermodynamic model to calculate the Gibbs energy change for forming a binary drug-polymer solid dispersion. The equilibrium solubility of lurasidone hydrochloride in poly(ethylene glycol) 4 kDa is estimated. Additionally, conclusion arises on contents that will result in thermodynamically stable solid dispersions that will consequently contribute to drug solubility enhancement.

Keywords:

lurasidone hydrochloride, drug solubility enhancement, solid dispersion, poly(ethylene glycol), solvent evaporation method, DSC analysis, thermodynamic model, equilibrium solubility

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentoru izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na iskazanom povjerenju, vodstvu i korisnim savjetima tijekom izrade ovog rada.

Također se zahvaljujem asistentu Jošku Barbariću, mag. ing. cheming. na pomoći pri provedbi eksperimentalnog dijela rada.

Na kraju bih se zahvalila svojoj obitelji i prijateljima na strpljenju i moralnoj podršci koju su mi pružili tokom studiranja.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	2
3. OPĆI DIO.....	3
3.1. Lijek.....	3
3.2. Topljivost djelatne tvari.....	5
3.2.1. Značaj topljivosti djelatne tvari.....	5
3.2.2. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari.....	6
3.3. Čvrste disperzije	7
3.4. Metoda isparavanja otapala	9
3.5. Ravnotežna topljivost djelatne tvari u čvrstom polimeru	10
3.6. Termodinamički model binarnih čvrstih disperzija.....	11
4. METODIKA.....	13
4.1. Djelatna tvar – lurasidon-hidroklorid	13
4.2. Polimerna tvar – poli(etilen-glikol)	13
4.3. Priprava čvrstih disperzija	17
4.3.1. Priprava otopina.....	17
4.3.2. Metoda isparavanja otapala	17
4.4. Predviđanje ravnotežne topljivosti lurasidon - hidroklorida u čvrstom polimeru...18	
4.4.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija – prikupljanje i obrada podataka toplinske karakterizacije	18
4.4.2. Određivanje toplinskog kapaciteta metodom diferencijalne pretražne kalorimetrije.....	19
4.4.3. Termodinamički model u predviđanju ravnotežne topljivosti.....	20
5. REZULTATI I RASPRAVA.....	22
5.1. Podatci toplinske analize tvari.....	22
5.2. Procjena promjene Gibbsove energije u binarnim čvrstim disperzijama	27
5.3. Predviđanje ravnotežne topljivosti djelatne tvari u čvrstom polimeru	30
6. ZAKLJUČAK	31
7. LITERATURA	32
8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA	34

1. UVOD

Shizofrenija je psihička bolest, kompleksan poremećaj funkcije mozga zbog kojeg kvaliteta života oboljelih može biti narušena do te mjere da nisu sposobni za samostalan život, što često dovodi do samoubojstava. Ona je jedan od najzastupljenijih mentalnih poremećaja u Republici Hrvatskoj i u svijetu. Stoga, shizofrenija je danas predmet mnogih znanstvenih istraživanja. Osim što se istražuju uzroci i simptomi shizofrenije, velika pozornost posvećena je upravo liječenju ili ublažavanju simptoma bolesti. To je doista velik znanstveni problem jer, osim što su funkcije mozga još prilično neistražene i neshvatljive, pojedini simptomi shizofrenije, kao i posljedice bolesti mogu se razlikovati od osobe do osobe.

Pri liječenju shizofrenije i bipolarnih poremećaja koristi se djelatna tvar lurasidon-hidroklorid (LRS HCl) koju karakterizira loša topljivost u vodenom mediju, posljedično slaba apsorpcija u sustavnoj cirkulaciji pacijenta te loša bioraspoloživost lijeka. Loša topljivost djelatne tvari je u ovom slučaju ograničavajući faktor i parametar kojim se postižu preniske koncentracije lijeka u sustavnoj cirkulaciji kako bi se dobio željeni terapijski rezultat. Time, djelovanje lijeka nije pogodno u liječenju poremećaja shizofrenije i bipolarnih poremećaja.

Pripravom čvrstih disperzija u kojima je lurasidon-hidroklorid bolje ili lošije raspodijeljen u matrici hidrofilnog polimernog materijala moguće je povećati topljivost djelatne tvari i doprinijeti apsorpciji lijeka u organizmu. Topljivost djelatne tvari, lurasidon-hidroklorida, u ovom istraživanju nastoji se povećati pripravom čvrstih disperzija s hidrofilnom polimernom matricom. U pripravi čvrstih disperzija koristit će se metoda isparavanja otapala i sintetički polimer hidrofilnog karaktera poli(etilen-glikol) (PEG).

Pokazuje se mnogim istraživanjima da su čvrste disperzije, u kojima je sadržaj otopljene djelatne tvari iznad ravnotežne topljivosti, termodinamički nestabilne. Tako pripravljene čvrste disperzije ne pokazuju svoje prednosti i ne doprinose povećanju topljivosti djelatne tvari. Stoga je od velikog značaja detektirati odnosno predvidjeti ravnotežnu topljivost djelatne tvari u čvrstom polimeru.

U ovom istraživanju, nastoji se procijeniti ravnotežna topljivost lurasidon-hidroklorida u čvrstom poli(etilen-glikolu) srednje molekulske mase 4 kDa. Predviđanje ravnotežne topljivosti djelatne tvari u polimeru počiva na termodinamičkom razmatranju topljivosti čvrste tvari u čvrstom polimeru.

Istraživanje podrazumijeva pronalaženje onog sadržaja djelatne tvari koji će za odabranu polimernu matricu rezultirati termodinamički najstabilnijim sustavom s minimumom vrijednosti promjene Gibbsove energije.

Donosi se zaključak o ravnotežnoj topljivosti lurasidon-hidroklorida u poli(etilen-glikolu) 4 kDa te sastavima koji će rezultirati termodinamički stabilnim čvrstim disperzijama koje će posljedično doprinijeti povećanju topljivosti djelatne tvari.

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Hipoteze istraživanja

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

DSC analizom i termodinamičkim modelom moguće je procijeniti ravnotežnu topljivost djelatne tvari u čvrstom polimeru.

Ciljevi istraživanja

Pripraviti disperzije lurasidon-hidroklorida (LRS HCl) u čvrstom polimeru.

DSC analizom i termodinamičkim razmatranjem predvidjeti ravnotežnu topljivost djelatne tvari u čvrstom polimeru.

3. OPĆI DIO

3.1. Lijek

Lijek (*drug product*) je svaka tvar ili kombinacija tvari koju karakteriziraju svojstva liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi, odnosno 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 u svrhu postavljanja medicinske dijagnoze. Tvar može biti ljudskog, životinjskog, biljnog ili kemijskog podrijetla. Lijek se sastoji od djelatne tvari i pomoćnih tvari. Djelatna tvar (*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 dijagnoze. Pomoćna tvar (*excipient*) predstavlja sastojak lijeka koji nije djelatna tvar.¹

Ovisno o načinu primjene odnosno o putu dostave lijeka u organizam razlikuju se sljedeći dozirni oblici lijeka (slika 3.1.):

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

Parenteralni dozirni oblici ne prolaze kroz gastrointestinalni trakt. Oni se mogu primjenjivati epiduralno (u čvrstu tvar leđne moždine), intravenozno (u venu), intramuskularno (u mišić), subkutano (u masni sloj ispod kože), intradermalno (u gornji sloj kože), intraokularno (u oko), intrakardijalno (u srce), intratekalno (u prostor koji okružuje leđnu moždinu) ili intaartikularno (u zglob). Dozirni oblici za inhalaciju primjenjuju se pomoću inhalatora kroz nos ili usta i prodiru u respiratorni sustav. Oftalmološki dozirni oblici primjenjuju se kroz oko npr. kapi za oči. Nazalni dozirni oblici primjenjuju se kroz nos npr. kapi i sprejevi za nos. Transdermalni dozirni oblici razvijeni su s ciljem dostave učinkovite doze kroz kožu. Oralni dozirni oblici su čvrsti dozirni oblici koji se primjenjuju putem gastrointestinalnog trakta kako bi se apsorbirali u krvotok i metabolizirali u jetri.²



Slika 3.1. Dozirni oblici lijeka:

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

Čvrsti oralni dozirni oblici su zbog svoje jednostavne primjene, najmanjeg ograničenja sterilnosti, točnosti doziranja i visoke usklađenosti pacijenta najpovoljniji i najčešće korišteni načini isporuke lijekova. Zbog toga predstavljaju zlatni standard dostave lijeka. Kao rezultat toga je činjenica da su mnoge tvrtke generičkih lijekova naklonjene više proizvodnji bioekvivalentnih oralnih oblika.³ Čvrsti oralni dozirni oblici mogu se podijeliti na monojedinične dozirne oblike (*single-unit dosage forms*) i višejedinične dozirne oblike (*multiparticulate dosage forms*). U monojedinične dozirne oblike spadaju kapsule i tablete, dok u višejedinične dozirne oblike spadaju granule, mini tablete, sferoidi, pelete itd. Višejedinični dozirni oblici razlikuju se od monojediničnih po tome što se sastoje od mnogo malih diskretnih jedinica. Njihove veličine variraju i mogu biti u rasponu promjera od 150 μm do 2-3 mm. Mogu sadržavati jednu djelatnu tvar ili kombinaciju djelatni tvari koje se mogu otapati tj. raspadati u ustima. Prednosti višejediničnih dozirnih oblika su prilagodljivost lakšem gutanju, lakša proporcionalnost doze i težine u usporedbi s monojediničnim dozirnim oblicima, u modulaciji otpuštanja lijeka miješanjem različitim prevlakama kako bi se ostvarili različiti profili otpuštanja djelatne tvari.⁴

Iako se ne apliciraju kroz gastrointestinalni trakt, zbog toga što se primjenjuju kroz usta, u kategoriju oralnih dozirnih oblika ubrajaju se i lijekovi za sublingvalnu i bukalnu primjenu. Kod sublingvalne primjene, lijek se stavlja ispod jezika gdje se otapa i resorbira. Za bukalnu primjenu je karakteristično da se lijek stavlja između sluznice usne šupljine i desni gdje se također vrlo brzo apsorbira.⁵

3.2. Topljivost djelatne tvari

3.2.1. Značaj topljivosti djelatne tvari

Ključni parametri o kojima ovisi brzina i opseg apsorpcije lijeka nakon oralne primjene su topljivost lijeka u vodenom mediju i njegova prolaznost (permeabilnost) kroz stijenku probavnog sustava. Dakle, topljivost je jedan od najvažnijih parametara za postizanje željene koncentracije lijeka u sistemsnoj cirkulaciji kako bi se dobio željeni terapijski rezultat. Lijek koji se apsorbira mora biti prisutan u obliku vodene otopine na mjestu apsorpcije. Niska topljivost u vodi glavni je problem koji se susreće u razvoju novih formulacija, a više od 40 % novih kemijskih entiteta razvijenih u farmaceutskoj industriji je netopljivo u vodi. Kako bi se zadovoljila željena terapijska koncentracija lijeka prilikom oralne primjene lijeka slabo topljivog u vodi, potrebna je primjena visokih doza. Lijekovi slabo topljivi u vodi imaju sporu apsorpciju što dovodi do neadekvatne bioraspodjelivosti.³

Kao vodeće sredstvo znanstvenicima za formulacije, za preporuku strategije u svrhu poboljšanja učinkovitosti razvoja lijeka i pravilnim odabirom oblika doziranja, razvio se Biofarmaceutski sustav klasifikacije (*Biopharmaceutical Classification System*). BSC klasifikacija (slika 3.2.) je općepriznati znanstveni okvir za podjelu svih djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima. BCS klasifikacija uzima u obzir tri glavna čimbenika: otpuštanje djelatne tvari, topljivost i crijevnu propusnost, koji reguliraju brzinu i opseg apsorpcije lijeka iz čvrstih dozirnih oblika oblika.⁶



Slika 3.2. Klasifikacija lijekova prema klasama Biofarmaceutskog klasifikacijskog sustava

Lijekovi se kategoriziraju u četiri klase na temelju njihovih parametara topljivosti i propusnosti. Lijekove prve klase karakterizira brzo otapanje i brza apsorpcija. Ti lijekovi su dobri kandidati za kontroliranu dostavu lijeka ako imaju dobre farmakinetičke i farmadinamičke predispozicije. Lijekove druge klase karakterizira slaba topljivost i visoka propusnost.⁶ Kod ove klase bioraspoloživost se može povećati povećanjem topljivosti i brzine otapanja lijeka u gastrointestinalnim tekućinama.³ Treća klasa lijekova podrazumijeva visoku topljivost i nisku propusnost. Lijekovi četvrte klase imaju nisku propusnost i nisku topljivost. Ovi lijekovi općenito nisu prikladni za oralnu isporuku lijekova već su potrebne posebne tehnologije isporuke lijekova, poput nanosuspenzija.⁶

3.2.2. Načini poboljšanja topljivosti djelatne tvari

Poboljšanje topljivosti lijeka, a time i njegove bioraspoloživosti jedan je od najizazovnijih aspekata kod postupaka razvoja lijekova. Postoje mnoge metode za povećanje topljivosti slabo topljivih lijekova koje možemo pronaći u literaturi. Postupci su izabrani na temelju aspekata kao što su svojstva lijeka koji se promatra, priroda pomoćnih tvari i priroda namjeravanog oblika doziranja.³

Tehnike poboljšanja topljivosti mogu se kategorizirati u fizikalne modifikacije lijekova, kemijske modifikacije lijekova i druge tehnike. Fizikalne modifikacije uključuju smanjenje veličine čestica poput mikronizacije i pripreve nanosuspenzija, disperziju lijeka u nosaču (eutektičke smjese, čvrste disperzije i kriogene tehnike) te modifikaciju kristalnih oblika kao što su polimorfni oblici, amorfna forma i kokristalizacija. Pod kemijske modifikacije spadaju promjena pH, upotreba pufera, derivatizacija, kompleksiranje i stvaranje soli. Ostale metode uključuju primjenu superkritičnog fluida, upotrebu pomoćnog sredstva kao što je površinski aktivna tvar, solubilizator i nove pomoćne tvari.³

Topljivost lijeka često je povezana s veličinom čestice lijeka. Veća površina omogućuje veće interakcije s otapalom što znatno utječe na poboljšanje topljivosti. Konvencionalne metode smanjenja veličine čestica, kao što su usitnjavanje i sušenje raspršivanjem, oslanjaju se na mehaničke sile prilikom razdvajanja aktivnog spoja. Smanjenje veličine čestica na taj način omogućava efikasnost i ekonomičnost sredstava. Kod upotrebe tih metoda može doći do razgradnje lijeka te valja biti oprezan pri provođenju istih. Mikronizacija je također metoda smanjenja veličine čestica, ona povećava brzinu otpuštanja djelatne tvari povećanjem specifične površine, ali ne povećava ravnotežnu topljivost. Nije prikladna za lijekove s visokim brojem doza jer ne mijenja topljivost lijeka. Vršiti se tehnikama mljevenja. Nanosuspenzijska tehnologija razvijena je kao obećavajuća tehnologija za

učinkovitu isporuku hidrofobnih lijekova, odnosno lijekova netopljivih u vodi i uljima. Farmaceutska nanosuspenzija je dvofazni sustav s prosječnom veličinom čestica između 200 i 600 nm. Superkritični fluidi omogućuju umjerene promjene tlaka kojima se mijenjaju karakteristike prijenosa gustoće i mase fluida koje u velikoj mjeri služe za određivanje snage otapala. Kriogene tehnike su razvijene kako bi poboljšale brzinu otapanja lijeka stvaranjem nanostrukturiranih amorfnih čestica lijeka s visokim stupnjem poroznosti pri vrlo niskim temperaturnim uvjetima. Kompleksiranje se provodi umetanjem nepolarne molekule ili nepolarne regije jedne molekule u šupljinu druge molekule. Kod metode solubilizacije, površinski aktivne tvari smanjuju površinsku napetost te tako poboljšavaju topljivost lijekova u vodenom mediju. Hidrotrofija podrazumijeva dodavanje velike količine druge tvari (hidrotropnog sredstva) koja svojim otapanjem rezultira povećanjem topljivosti prve tvari u vodenom mediju.³

3.3. Čvrste disperzije

Čvrste disperzije privukle su značajan interes kao učinkovito sredstvo za poboljšanje brzine otapanja, a samim tim i bioraspoloživost niza hidrofobnih lijekova. Pojam čvrsta disperzija odnosi se na grupu krutih proizvoda koji se sastoje od najmanje dvije različite komponente, općenito od hidrofobnog lijeka i hidrofilne matrice. Matrica može biti kristalna ili amorfnna. Unutar matrice tvar može biti raspršena na molekulskoj razini, u amorfnim nakupinama (klasterima) ili u kristalnim česticama. Na temelju molekuskog rasporeda unutar čvrste disperzije, moguće je razlikovati nekoliko tipova tih disperzija.⁷ Pripravom čvrstih disperzija uočavaju se mnoge prednosti kao što su:

- 1) Smanjenje veličine čestica čime se povećava njihova specifična površina i postiže se veća brzina otpuštanja djelatne tvari.
- 2) Poboljšanje sposobnosti vlaženja što rezultira većom topljivošću djelatne tvari.
- 3) Povećana poroznost krutih disperzijskih čestica ubrzava profil otpuštanja lijeka.
- 4) Djelatne tvari u čvrstim disperzijama su prezasićene otopine koje se smatraju metastabilnim polimorfnim oblikom, a tako pripravljene djelatne tvari u amorfnom obliku povećavaju topljivost čestica.⁸

Čvrste disperzije svrstavaju se u tri generacije. Čvrste disperzije prve generacije uključuju eutektičke smjese sulfatiazola (Sekiguchi i Obi, 1961.), kondenzirane konglomerate kloramfenikola i ureje (Sekiguchi i Obi, 1964.) pripravljene s manitolom kao nosačem (Levy, 1963., Kanig, 1964.). Sve te čvrste disperzije pripravljene su korištenjem kristalnih nosača poput ureje i šećera, ali oni imaju nedostatak formiranja kristalnih čvrstih disperzija, koje su

termodinamički stabilnije i ne otpuštaju djelatnu tvar onako brzo kao amorfne. Pojavila se druga generacija čvrstih disperzija jer je uočeno da djelatna tvar zadržana u kristalnom stanju neće biti djelotvorna kao ona u amorfnom stanju. U drugoj generaciji čvrstih disperzija djelatne tvari se molekularno dispergiraju u nepravilnom obliku unutar amorfnog nosača koji je obično polimer. Prema molekularnoj interakciji djelatne tvari i nosača, amorfne čvrste disperzije dijele se na čvrste otopine, čvrste suspenzije ili smjesu čvrstih otopina i čvrstih suspenzija. Čvrste disperzije druge generacije koriste potpuno sintetičke polimere i polimere na bazi prirodnih proizvoda. Čvrste disperzije treće generacije su one koje se dobivaju primjenom površinski aktivnih nosača ili nosača koji posjeduju samoemulgirajuća svojstva. One sadrže površinski-aktivan nosač, smjese amorfnih polimera i površinske aktivne tvari kao nosač. Namijenjene su postizanju najvišeg stupnja bioraspodivnosti slabo topljivih lijekova i stabilizaciji čvrste disperzije, pri tome izbjegavajući rekristalizaciju lijeka.⁸

U literaturi su opisani različiti postupci pripreme čvrstih disperzija. Jedna od njih je metoda vrućeg taljenja (*Hot-Melt Method*) ili drugog naziva metoda fuzije (*Fusion Method*). U ovoj metodi se fizikalna smjesa djelatne tvari i nosača topljivog u vodenom mediju izravno zagrijava do pojave otopine, otopljena smjesa se zatim ohladi i očvrstne u ledenoj kupelji uz strogo miješanje. Konačna kruta tvar se drobi, usitnjava i prosijava.

Metoda isparavanja otapala (*Solvent Evaporation Method*) podrazumijeva otapanje djelatne tvari i nosača u isparljivom otapalu. Otapalo se isparava pod vakuumom u svrhu dobivanja čvrste otopine. Glavna prednost metode je niska temperatura potrebna za isparavanje otapala jer se tako sprječava toplinsko raspadanje djelatne tvari i nosača.³

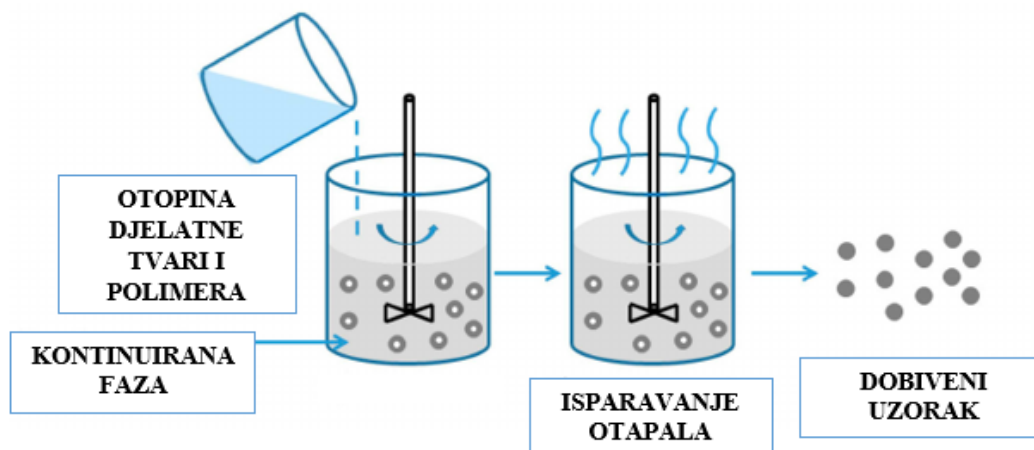
Metoda superkritičnih fluida (*Supercritical Fluid Method*) uključuje primjenu ugljikovog dioksida kao otapala za djelatnu tvar i nosač. Kada se kao otapalo koristi superkritični CO₂, djelatna tvar i nosač se otapaju i raspršuju kroz mlaznicu, u ekspanzijsku posudu s nižim tlakom gdje odmah dolazi do formiranja čestica. Budući da se ugljikov dioksid smatra ekološkim, tehnika ne zahtijeva upotrebu otapala.⁷

Liofilizacija ili sušenje smrzavanjem (*Lyophilization, Freeze-drying*) je postupak u kojem se voda smrzava, nakon čega slijedi uklanjanje iz uzorka, prvo sublimacijom (primarno sušenje), a zatim desorpcijom (sekundarno sušenje). To je postupak sušenja koji se primjenjuje pri proizvodnji određenih farmaceutskih i bioloških lijekova koji su termolabilni ili na drugi način nestabilni u vodenim otopinama tijekom dugog razdoblja skladištenja, ali koji su stabilni u suhom stanju.⁹

3.4. Metoda isparavanja otapala

U pripravi čvrstih disperzija različitih udjela koristi se metoda isparavanja otapala. Tachibana i Nakamura (1965.) bili su prvi koji su otopili i djelatnu tvar i nosač u isparljivom otapalu, potom isparili otapalo pod vakuumom kako bi se dobila čvrsta otopina. To im je omogućilo da proizvedu čvrstu otopinu visoko lipofilnog β -karotena u nosaču Povidonu koji je topljiv u vodenom mediju. Mnogi znanstvenici su proučavali čvrstu disperziju meloksikama, naproksena i nimesulida korištenjem tehnike isparavanja otapala.³

Prvi korak u metodi je priprema otopine koja sadrži djelatnu tvar i nosač. Drugi korak podrazumijeva uklanjanje otapala što rezultira stvaranjem čvrste disperzije.⁷ Metoda uključuje emulgiranje organskog otapala koje sadrži otopljeni polimer i otopljeni dispergirani lijek u suvišku kontinuirane faze. Emulgiranje se provodi pomoću miješalice. Otapalo se isparava atmosferskim ili smanjenim tlakom pri odgovarajućim temperaturama. Naknadno isparavanje otapala dispergirane faze daje čvrste polimerne mikročestice koje ulaze u lijek.¹⁰ Na slici 3.3. prikazuje se metoda isparavanja otapala.



Slika 3.3. Shematski prikaz metode isparavanja otapala

Korištenjem metode isparavanja otapala, farmaceutski inženjeri suočavaju se s dva izazova. Prvi izazov je miješanje djelatne tvari i nosača. Drugi je izazov sprječavanje odvajanja faza (npr. kristalizacije) bilo djelatne tvari ili nosača tijekom uklanjanja otapala. Isparavanje na visokim temperaturama ubrzava postupak i smanjuje raspoloživo vrijeme za odvajanje faza. S druge strane, pri visokim temperaturama molekulska pokretljivost djelatne tvari i nosača ostaje visoka, što pogoduje odvajanju faza.⁷

Metoda isparavanja ima značaj odnosno široku primjenu u farmaceutskoj industriji s ciljem kontrolirane dostave lijekova, maskiranja okusa i mirisa lijekova te zaštita lijekova od

razgradnje.¹⁰ Znanstvenici je smatraju jednom od najaktivnijih metoda za poboljšanje oralne bioraspoloživosti. No nedostaci ove metode povezani su s upotrebom organskih polimera i poteškoćama potpunog isparavanja otapala što dovodi do ekoloških i ekonomskih problema.^{3,8}

3.5. Ravnotežna topljivost djelatne tvari u čvrstom polimeru

Priprava čvrste disperzije pokazala se obećavajućim pristupom pri formuliranju slabo topljivih djelatnih tvari u amorfnom obliku. Topljivost i mješljivost djelatne tvari u polimeru izravno su povezani sa stabilizacijom amorfnog oblika protiv kristalizacije. Stoga je za znanstvenike važno racionalno procijeniti ravnotežnu topljivost i mješljivost kako bi se odabrala odgovarajuća formulacija i preporučeni uvjeti skladištenja uz maksimalnu stabilnost lijeka.¹⁴

Predložene metode uključuju određivanje topljivosti u tekućim oblicima monomera/dimera polimera, studije kompleksiranja djelatne tvari i polimera, određivanje parametara topljivosti, eutektičku karakterizaciju itd. Međutim ni jedna od metoda ne vodi računa o promjenama toplinskih kapaciteta koje nastaju prilikom formiranja čvrste otopine. Za određene količine djelatnih tvari i polimera, toplinski kapacitet čvrste otopine nije jednak zbroju toplinskih kapaciteta komponenti prije miješanja, što pridonosi promjeni Gibbsove energije zbog stvaranja čvrste disperzije. Stoga se razvila metoda kojoj je osnova termodinamički model, koji daje ΔG_{SD} , nastalu tvorbom binarnih čvrstih disperzija, koja će kasnije biti detaljnije objašnjena.¹⁵

Važna je priprava disperzija s udjelima djelatne tvari ispod ravnotežne topljivosti jer disperzije s udjelima djelatne tvari iznad ravnotežne topljivosti dovode do termodinamički nestabilnih sustava. Tako dispergirane molekule djelatne tvari imaju tendenciju taloženja unutar inertnog polimernog nosača što rezultira gubitkom topljivosti.¹⁵

Kako je većina polimera čvrsta ili jako viskozna na sobnoj temperaturi, mjerenje topljivosti lijeka u tim uvjetima nije izvedivo. Stoga se metode temelje na povišenoj temperaturi i naknadnoj ekstrapolaciji na sobnu temperaturu. Također, te su metode povezane s određenim stupnjem nesigurnosti. Da bi se izbjegao taj nedostatak, ravnotežna topljivost se procjenjuje pomoću metode protresanja tikvice (*Shake-Flask Method*). Ključna pretpostavka na kojoj se temelji ova metoda je ta da su interakcije između djelatne tvari i polimera u tekućem stanju slične interakcijama između djelatne tvari i čvrstog polimera. Polimerne otopine poznate koncentracije pripremaju se otapanjem polimera u otapalu (metanol ili etanol). Dodaje se višak djelatne tvari u poklopljenu staklenu cijev koja sadrži 1 ml otopine

polimera te se rotira. Nakon postizanja ravnoteže filtrirani uzorci razrijeđeni su metanolom te kvantificirani HPLC metodom.¹⁶

3.6. Termodinamički model binarnih čvrstih disperzija

Nastanak binarne čvrste disperzije (djelatna tvar-polimer) dovodi do termodinamičkog modela koji daje promjenu Gibbsove energije, ΔG_{SD} , što je povezano s razlikom kemijskog potencijala, $\Delta\mu_{1,SD}$. Binarne čvrste disperzije razmatrane su u slučaju kada je djelatna tvar u svom stabilnom obliku krutina na sobnoj temperaturi. Kada nastaje čvrsta disperzija, ΔG_{SD} i kemijski potencijal dobiveni su:

$$\Delta G_{SD} = G(\text{čvrste disperzije}) - G(\text{čiste komponente}) \quad (3.1)$$

$$\begin{aligned} \Delta\mu_{1,SD} = & [\text{kemijski potencijal otopljene djelatne tvari}] \\ & - [\text{kemijski potencijal djelatne tvari u najstabilnijem obliku}] = \end{aligned} \quad (3.2)$$

gdje je SD čvrsta disperzija.

Pri određenoj temperaturi i tlaku, kemijski potencijal djelatne tvari je stalan, ali otapanjem djelatne tvari u polimeru se mijenja omjerom djelatna tvar-polimer. Ravnotežna topljivost djelatne tvari je otopljena koncentracija za koju je kemijski potencijal otopljenog i neotopljenog oblika jednak, dakle $\mu_{1,SD} = 0$.

Promjena Gibbsove energije ovisi o promjeni entalpije i entropije, kao i o temperaturi. Čimbenici koji mogu doprinijeti promjenama entalpije i entropije su miješanje, interakcije između djelatne tvari i polimera i razlike u toplinskim kapacitetima. Da bi se izračunala ΔG_{SD} , postuliran je slijed postupaka.

Postupak 1. Zagrijavanje djelatne tvari od temperature T do temperature taljenja T_{M1} .

Postupak 2. Zagrijavanje polimera od temperature T do temperature taljenja T_{M1} .

Postupak 3. Miješanje djelatne tvari i polimera za dobivanje otopine pri temperaturi taljenja T_{M1} .

Postupak 4. Hlađenje čvrste otopine od temperature taljenja T_{M1} do temperature T .

Ukupna promjena Gibbsove energije je

$$\Delta G_{SD} = \Delta H_{SD} - T\Delta S_{SD} \quad (3.3)$$

gdje su ΔH_{SD} i ΔS_{SD} ukupna promjena entalpije i entropije pri dobivanju čvrste disperzije, a

računaju se kao

$$\Delta H_{SD} = \sum_{n=1}^4 \Delta H(n) \quad \text{i} \quad \Delta S_{SD} = \sum_{n=1}^4 \Delta S(n) \quad (3.4)$$

gdje $n = 1, 2, 3, 4$ označava određeni postupak u nizu, a $\Delta H(n)$ i $\Delta S(n)$ predstavljaju promjene entalpije i entropije n -tog procesa.

Za postupak 1, promjena entalpije i entropije su

$$\Delta H(1) = \int_T^{T_{M1}} C_{P1} dT + n_1 \Delta h_{M1} \quad (3.5)$$

$$\Delta S(1) = \int_T^{T_{M1}} \frac{C_{P1}}{T} dT + \frac{n_1 \Delta h_{M1}}{T_{M1}} \quad (3.6)$$

gdje C_{P1} označava toplinski kapacitet čiste djelatne tvari pri konstantnom tlaku, Δh_{M1} je molarna entalpija otopljene djelatne tvari kod T_{M1} , a n je množina tvari.

Za postupak 2, promjena entalpije i entropije su

$$\Delta H(2) = \int_T^{T_{M1}} C_{P2} dT \quad (3.7)$$

$$\Delta S(2) = \int_T^{T_{M1}} \frac{C_{P2}}{T} dT \quad (3.8)$$

gdje C_{P2} označava toplinski kapacitet polimera pri stalnom tlaku.

Za postupak 3, promjena entalpije i entropije izračunava se korištenjem Flory-Huggins-ovog modela

$$\Delta H(3) = RT_{M1} n_1 \phi_2 \chi(T_{M1}) \quad (3.9)$$

$$\Delta S(3) = -R[n_1 \ln \phi_1 + n_2 \ln \phi_2] \quad (3.10)$$

ovdje ϕ_1 i ϕ_2 označavaju volumen djelatne tvari i polimera u čvrstoj disperziji, χ označava parametar interakcije djelatne tvari i polimera pri T_{M1} , a R je opća plinska konstanta.

U postupku 4, promjene entalpije i entropije su

$$\Delta H(4) = \int_{T_{M1}}^T C_{P12} dT + [RT n_1 \phi_2 \chi(T) - RT_{M1} \phi_2 \chi(T_{M1})] \quad (3.11)$$

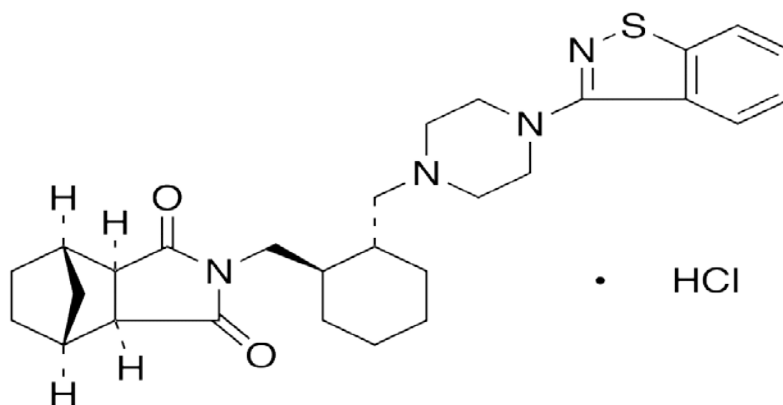
$$\Delta S(4) = \int_{T_{M1}}^T \frac{C_{P12}}{T} dT \quad (3.12)$$

gdje C_{P12} označava toplinski kapacitet čvrste disperzije pri konstantnom tlaku.

4. METODIKA

4.1. Djelatna tvar – lurasidon-hidroklorid

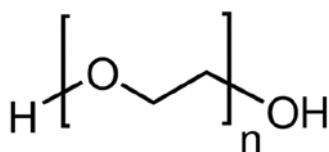
Lurasidon-hidroklorid pripada skupini antipsihotičkih sredstava. Primjenjuje se u liječenju shizofrenije i bipolarnih poremećaja. Komercijalno dostupan oblik ovog antipsihotika je konvencionalna tableta Latuda. LRS HCl se dobiva reakcijom lurasidona s jednim ekvivalentom klorovodične kiseline. Važnost djelovanja zasniva se na njegovoj ulozi dopaminergičkog, serotonergičkog i adrenergičnog antagonista. Molekulska formula lurasidon-hidroklorida je $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$.¹¹ Karakterizira ga niska bioraspodjelivost (9-19%) i visoko vezanje proteina (98 %). Pripada klasi II Biofarmaceutskog sustava klasifikacije što znači da ima nisku topljivost u vodenom mediju i visoku propusnost kroz gastrointestinalni trakt.¹² Na slici 4.1. prikazana je strukturna formula lurasidon-hidroklorida.



Slika 4.1. Strukturni prikaz lurasidon-hidroklorida

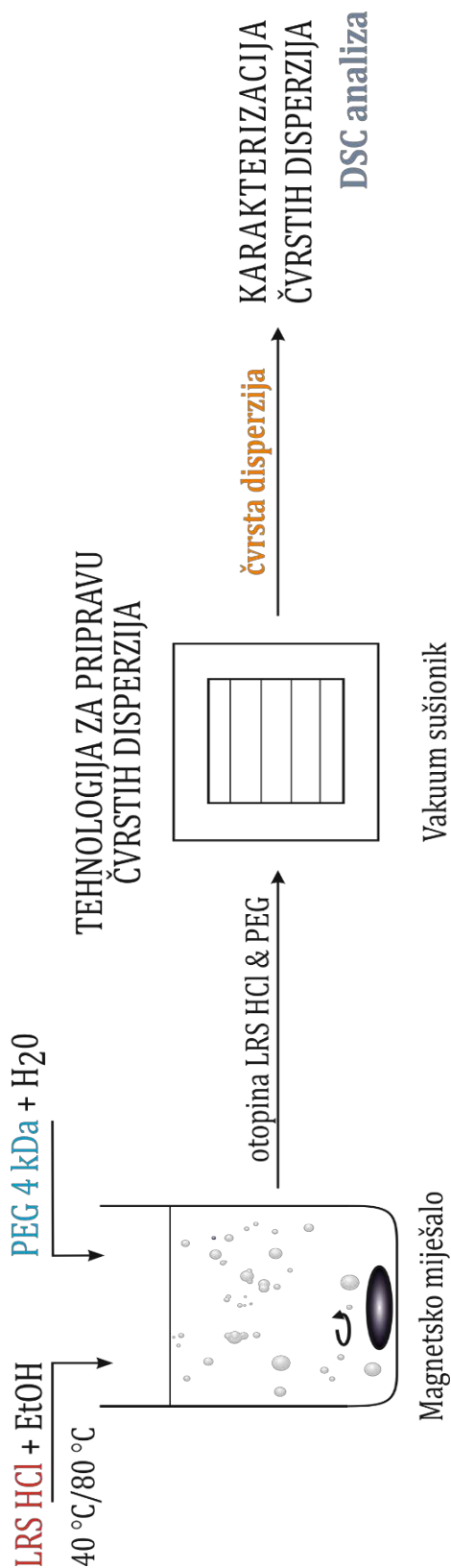
4.2. Polimerna tvar – poli(etilen-glikol)

Poli(etilen-glikol) (PEG) je sintetički i hidrofilni polimer sa širokom primjenom u biomedicini i farmaciji. PEG se sintetizira pomoću polimerizacije etilen oksida koji se otvara prstenom kako bi se dobio širok raspon molekularnih težina.¹³ U ovom radu koristi se poli(etilen-glikol) srednje molekulske mase 4 kDa. Strukturna formula polimera prikazuje se slikom 4.2.

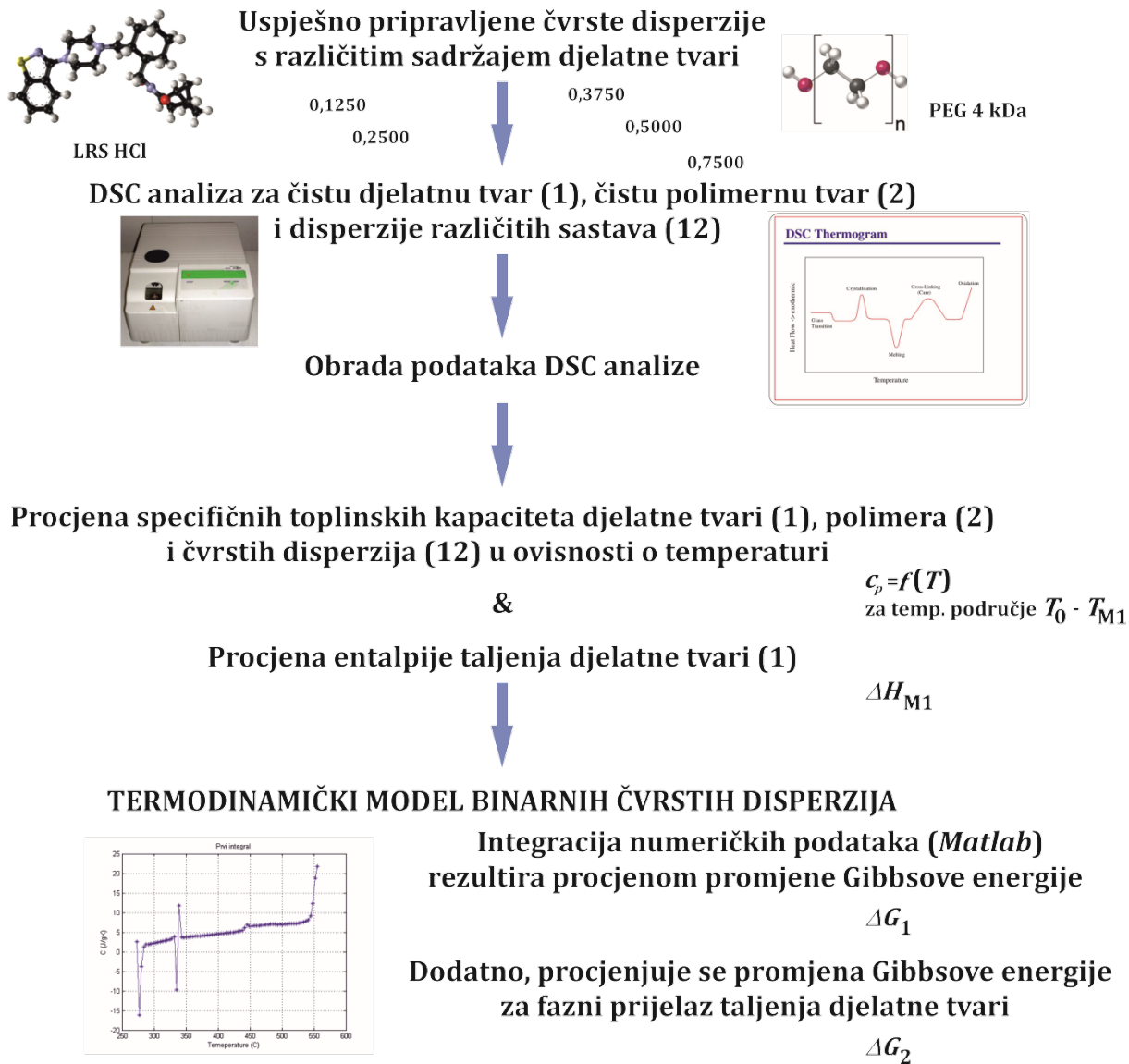


Slika 4.2. Strukturni prikaz poli(etilen-glikola)

Metodologija istraživanja prikazuje se slikama 4.3.-4.5. Istraživanje podrazumijeva pripremu i karakterizaciju čvrstih disperzija diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom te u drugoj fazi i termodinamički proračun u procjeni promjene Gibbsove energije za različite sastave čvrstih mješavina (12).



Slika 4.3. Shematski prikaz metodologije istraživanja 1



Slika 4.4. Shematski prikaz metodologije istraživanja 2; procjena Gibbsove energije u sustavu

Doprinos svake pojedine grupe u strukturi spoja

↓
Pristup po Hoyu

Procjenjuje se molarni volumen djelatne tvari i polimera
& V_m

Ukupni parametar topljivosti djelatne i polimerne tvari
 δ_T

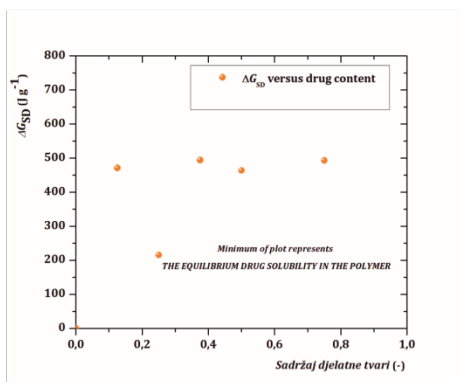
↓

Procjenjuje se parametar interakcije za ovaj par
LRS HCl-PEG $\chi(T)$

↓
Termodinamički model
binarnih čvrstih disperzija

Procjenjuje se promjena Gibbsove energije
za svaki sastav čvrste disperzije

ΔG_{SD}



Zaključak o **ravnotežnoj topljivosti djelatne tvari u čvrstom polimeru?**

↓

Saznanje **u kojim sastavima pripravljeni termodinamički stabilne disperzije koje će posljedično doprinijeti povećanju topljivosti djelatne tvari?**

Slika 4.5. Shematski prikaz metodologije istraživanja 3; procjena promjene Gibbsove energije za svaki sastav čvrste mješavine

4.3. Priprava čvrstih disperzija

4.3.1. Priprava otopina

Prvi korak u provođenju eksperimenta bila je priprava otopina djelatne tvari (LRS HCl) i inertnog polimernog nosača (PEG 4000) u različitim masenim omjerima. Priprava otopina započela je vaganjem određenih masa LRS HCl i PEG 4000 na analitičkoj vagi. Zatim je PEG 4000 otopljen u demineraliziranoj vodi zbog velike topljivosti u njoj, a LRS HCl je zbog svoje niske topljivosti u vodenom mediju otopljen u etanolu. Obje otopine su zbog homogenizacije miješane na magnetskim miješalicama, dok je sustav LRS HCl – etanol zbog bržeg otapanja zagrijavan na temperaturi 40-45 °C. U Tablici 4.1. prikazani su omjeri, mase i volumeni korišteni za pripremu navedenih otopina.

Tablica 4.1. Omjeri, mase i volumeni korišteni za pripremu otopina

Uzorak	Omjer LRS HCl : PEG 4000	<i>m</i> (LRS HCl), g	<i>V</i> (etanol), ml	<i>m</i> (PEG 4000), g	<i>V</i> (demi voda), ml
SOL 12,5	12,5 : 87,5	0,375	185	1,125	185
SOL 25	25 : 75	0,75	185	2,25	185
SOL 37,5	37,5 : 62,5	1,125	185	1,875	185
SOL 50	50 : 50	1,5	185	1,5	185
SOL 75	75 : 25	1,5	185	0,5	185

4.3.2. Metoda isparavanja otapala

Pripravljena otopina djelatne tvari i polimera miješana je na magnetskoj miješalici i zagrijavana pri temperaturi vrelišta sustava LRS HCl – etanol na 70 °C. Zadani uvjeti provedeni su s ciljem potpunog isparavanja otapala, u svrhu dobivanja čvrstog produkta tj. čvrste disperzije. Kako bi otapalo u potpunosti isparilo, uzorci su sušeni u vakuum sušioniku 24 h u uvjetima niskog tlaka. Dobiveni čvrsti produkt sastrugan je sa stijenki laboratorijskih čaša i homogeniziran u tarioniku. Uzorci su izvagani na analitičkoj vagi. U tablici 4.2. prikazane su dobivene vrijednosti masa, teorijske vrijednosti masa i stupanj iskorištenja za uzorke SOL 12,5, SOL 25, SOL 37,5, SOL 50 i SOL 75.

Tablica 4.2. Dobivene vrijednosti i teorijske vrijednosti masa uzoraka nakon provedbe metode isparavanja otapala i iskorištenje (omjer dobivene i teorijske mase)

Uzorak	m (teorijska), g	m (dobivena), g	η , %
SOL 12,5	3,000	2,796	93,20
SOL 25	3,000	2,845	94,83
SOL 37,5	3,000	2,882	96,06
SOL 50	3,000	2,889	96,30
SOL 75	2,000	1,893	94,65

4.4. Predviđanje ravnotežne topljivosti lurasidon - hidroklorida u čvrstom polimeru

4.4.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija – prikupljanje i obrada podataka toplinske karakterizacije

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC, *Differential Scanning Calorimetry*) pripada metodama termičke analize, metodama koje određuju fizikalna i kemijska svojstva ispitivanih tvari u ovisnosti o temperaturi. Metode termičke analize pronalaze primjenu u interpretaciji fizikalnih pojava koje su ovisne o promjeni temperature na neki način, a to su određivanja tališta, kristalizacije, transformacija, toplinskog kapaciteta, faznih i staklastih prijelaza, itd. One same po sebi nisu dovoljne za nedvosmislenu identifikaciju nepoznatih uzoraka već služe za dopunsku karakterizaciju poznatih uzoraka. DSC metoda je razvijena 1960. godine (Watson, O'Niell) i komparativnog je tipa tj. uspoređuje ispitivani uzorak s inertnim referentnim materijalom. DSC instrumenti mogu raditi na principu mjerenja toplinskog toka između uzorka i referentnog materijala do kojeg dolazi zbog razlike temperatura među njima i na principu mjerenja kompenzacijske snage, pri čemu se mjeri razlika u snazi grijača potrebnoj da bi se uzorak i referentni materijal održali na istoj temperaturi. Do razlike u toplinskim tokovima dolazi zbog različitih toplinskih efekata povezanih s transformacijama u uzorku, kojih nema u inertnom referentnom materijalu. Pojedini efekti (tranzicije) koji dolaze u uzorku karakterizirani su promjenom entalpije koju je moguće izračunati. Površina ispod DSC krivulje izračunata parcijalnom integracijom krivulje u intervalu efekta predstavlja promjenu entalpije tranzicije. DSC metoda također omogućuje i određivanje toplinskog kapaciteta uzorka.¹⁷

Toplinska svojstva u ovom istraživanju ispitana su primjenom diferencijalne pretražne kalorimetrije. Približno 5 miligrama uzoraka SOL 12,5, SOL 25, SOL 37,5, SOL 50 i SOL 75

vagano je u aluminijske posudice s probušenim poklopcem. Mjerenja su provedena na uređaju prikazanom na slici 4.6. u struji dušika pri protoku od $60 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ te brzinom zagrijavanja uzorka od $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. Uzorci su podvrgnuti jednom ciklusu zagrijavanja u temperaturnom rasponu od $0 \text{ }^\circ\text{C}$ do $360 \text{ }^\circ\text{C}$. Rezultati mjerenja su DSC termogrami.



Slika 4.6. Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 882° (Mettler Toledo GmbH, Švicarska)

4.4.2. Određivanje toplinskog kapaciteta metodom diferencijalne pretražne kalorimetrije

Toplinski kapacitet definira se kao veličina koja opisuje sposobnost materijala da pohrani toplinu. Omjer je količine topline u sustavu i promjene njegove temperature. Također se iskazuje promjenom entalpije tj. entropije prema promjeni temperature, što se može pokazati izvodom. Toplinski kapacitet se izražava:

$$C_p = \left(\frac{\partial Q}{\partial T}\right)_p = \left(T \frac{\partial S}{\partial T}\right)_p = \left(\frac{\partial H}{\partial T}\right)_p \quad (4.1)$$

Izražen po jedinici mase predstavlja specifični toplinski kapacitet koji se definira kao količina topline potrebna da se gramu materijala temperatura povisi za jedan kelvin pri konstantnom tlaku [$\text{J g}^{-1} \text{ K}^{-1}$]. Specifični toplinski kapacitet izražava se:

$$c_p(T) = \frac{dH(T)}{dT} * \frac{1}{m} \quad (4.2)$$

DSC tehnika mjeri toplinski tok koji je povezan sa specifičnim toplinskim kapacitetom

$$\Delta H = c_p * \Delta T \quad (4.3)$$

što diferencijalno daje

$$\frac{\Delta H}{dt} = c_P * \frac{dT}{dt} + F(T, t) \quad (4.4)$$

Ako se izraz preuredi i zanemare termički efekti dobiva se

$$c_P = \frac{\left(\frac{dH}{dt}\right)}{\left(\frac{dT}{dt}\right)} * E \quad (4.5)$$

što predstavlja toplinski tok dijeljen s brzinom zagrijavanja i korigiran kalibracijskom konstantom E . Korekcijski faktor $E(T)$ dobiva se iz odnosa vrijednosti mjerenja referentnog standardnog materijala s oduzetom baznom linijom $DSC(T)_{st\ korig}$ prema vrijednostima iz literature za taj referentni standardni materijal $DSC(T)_{st\ lit}$.

Pri određivanju c_p nepoznatog uzorka provode se tri pojedinačna mjerenja pri jednakim uvjetima. Provode se mjerenja za baznu liniju, referentni standardni materijal i nepoznati uzorak. Rezultat mjerenja su tri $DSC(T)$ krivulje.

Baznu liniju čine mjerni toplinski efekti koji nisu u direktnoj vezi s transformacijama u uzorcima (instrumentalni šum), zbog toga je potrebno korigirati $DSC(T)$ signale određivanog uzorka ($DSC(T)_{uz}$) i referentnog standardnog materijala ($DSC(T)_{st}$).¹⁷

4.4.3. Termodinamički model u predviđanju ravnotežne topljivosti

Za dobivanje ukupne promjene Gibbsove energije prije svega potrebno je odrediti ΔG_1

$$\Delta G_1 = \int_T^{T_{M1}} [c_{P1} + c_{P2} - c_{P12}]dT - T \int_T^{T_{M1}} \left[\frac{c_{P1} + c_{P2} - c_{P12}}{T}\right]dT \quad (4.6)$$

gdje se integrali izračunavaju primjenom programskog paketa Matlab. Slijedi izračunavanje ΔG_2

$$\Delta G_2 = n_1 \Delta h_{M1} \left(1 - \frac{T}{T_{M1}}\right) \quad (4.7)$$

Volumeni djelatne tvari i polimera dobiveni su iz jednadžbe

$$\emptyset_1 = \frac{n_1}{n_1 + rn_2} \text{ i } \emptyset_2 = \frac{rn_2}{n_1 + rn_2} = 1 - \emptyset_1 \quad (4.8)$$

pri čemu se r dobiva dijeljenjem molekulske mase polimera s molekulskom masom monomera. δ_1 i δ_2 označavaju parametre topljivosti djelatne tvari i polimera i izračunavaju se sljedećom jednadžbom:

$$\delta = \frac{F+B}{V} \quad (4.9)$$

F parametar predstavlja strukturno-grupni doprinos spoja, B je konstanta i iznosi 277, a V je ukupni molarni volumen komponente. Parametri F i V za svaku komponentu u disperziji procjenjuju se pristupom po Hoyu.^{18,19} Vrijednost χ pri 25°C izračunata je jednadžbom:

$$\chi = \frac{V_1(\delta_1 - \delta_2)^2}{RT} + 0,34 \quad (4.10)$$

V_1 označava molarni volumen djelatne tvari, a faktor 0,34 poboljšava korelacije između izračunatog i eksperimentalnog rezultata kada je predviđena vrijednost χ mala.¹⁵ ΔG_3 dobiva se jednadžbom:

$$\Delta G_3 = RTn_1\phi_2\chi(T) + RT(n_1\ln\phi_1 + n_2\ln\phi_2) \quad (4.11)$$

Ukupna promjena Gibbsove energije tada je

$$\Delta G_{SD} = \Delta G_1 + \Delta G_2 + \Delta G_3 \quad (4.12)$$

5. REZULTATI I RASPRAVA

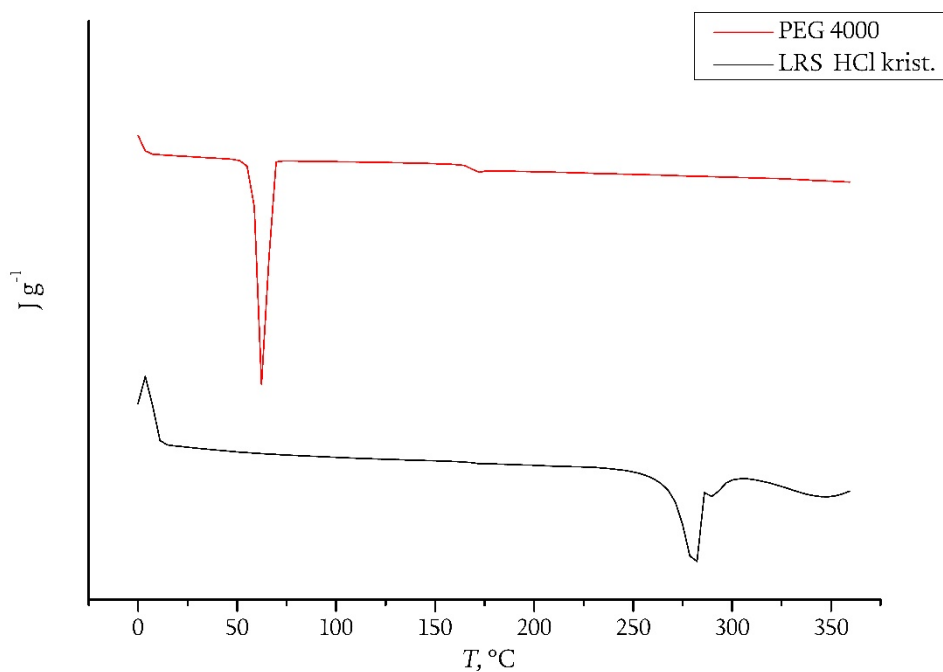
5.1. Podatci toplinske analize tvari

Diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom ispitana su toplinska svojstva lurasidon-hidroklorida, poli(etilen-glikola) i čvrstih disperzija pripremljenih metodom isparavanja otapala s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača. Rezultati mjerenja su DSC termogrami koji prikazuju ovisnost signala proporcionalnog razlici dovedene topline između ispitivanog i referentnog uzorka o temperaturi i vremenu, a njihovom analizom je moguće iščitati temperature karakterističnih faznih prijelaza čvrsto-kapljevito za pripremljene čvrste disperzije. Dobiveni termogrami prikazani su na slikama 5.1. i 5.2.

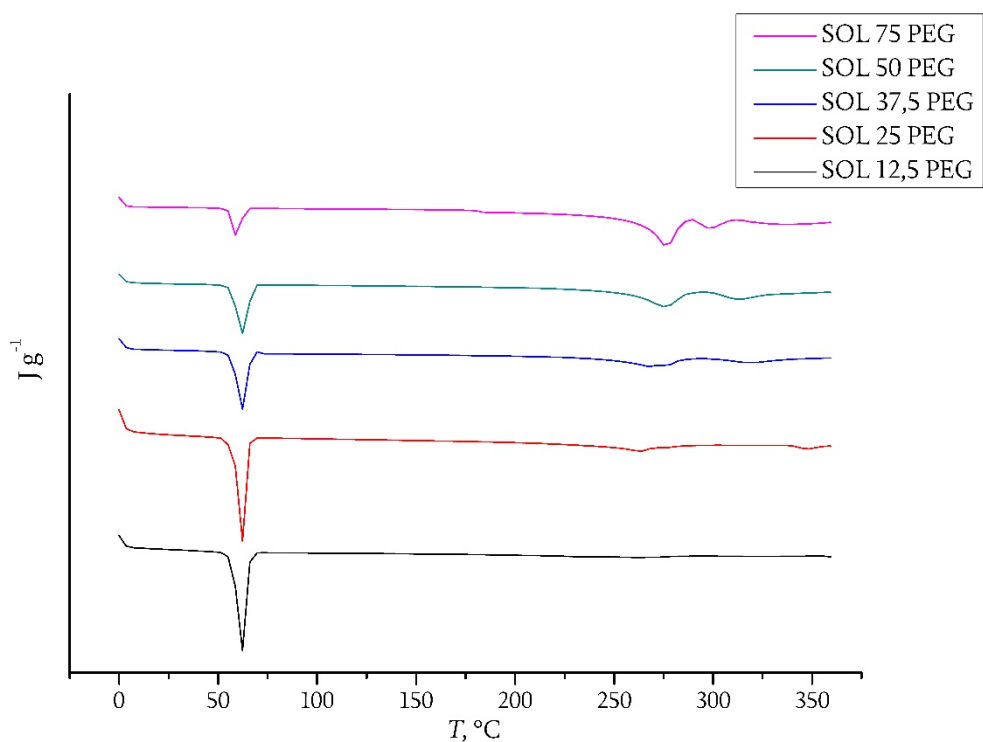
DSC termogram lurasidon-hidroklorida (slika 5.1.) prikazuje širok višestruki endotermni prijelaz u području temperatura od približno 250 °C do 300 °C s dva izražena minimuma. Kao što je bilo i očekivano, ovaj endotermni prijelaz odgovara taljenju karakterističnom za tvari kristalnog faznog sastava. U DSC termogramu poli(etilen-glikola) (slika 5.2.) uočava se oštar endotermni prijelaz u području temperatura od približno 50 °C do 75 °C s minimumom pri 62,50 °C. Ovaj karakterističan pik u endotermnom području odgovara faznom prijelazu taljenja polimerne tvari.

Na DSC termogramima pripremljenih čvrstih disperzija uočavaju se endotermni prijelazi u rasponu temperatura od približno 50 °C do 70 °C. Isto tako, uočavaju se dva odvojena endotermna prijelaza u temperaturnom području od približno 260 °C do 320 °C. Povećanjem udjela poli(etilen-glikola) u čvrstim disperzijama endotermni prijelaz u temperaturnom području 50 °C do 75 °C postaje sve izraženiji. Isto tako, povećanjem udjela polimerne tvari u disperziji navedena dva prijelaza, karakteristična za lurasidon-hidroklorid, postaju manje izražena te se kod čvrste disperzije SOL 12,5 ne pojavljuju. Navedeno ukazuje na dobru pripravu čvrstih disperzija. Smanjenjem udjela LRS HCl u uzorcima vidljivo je da pikovi postaju oštriji. Također, povećanjem udjela polimera u pripremljenim disperzijama dolazi do pomaka vrijednosti temperatura taljenja.

Iz odziva provedene toplinske metode karakterizacije i pristupa opisanog u poglavlju 4.4.2., procjenjuju se vrijednosti specifičnih toplinskih kapaciteta za djelatnu tvar (komponentu 1), polimernu tvar (komponentu 2) i čvrste disperzije različitih sastava (sustav 12) za svaku pojedinu temperaturu u temperaturnom području T_0 - T_{M1} kakav se i definira integralom 4.6. Ovisnosti specifičnih toplinskih kapaciteta o temperaturi prikazane su u tablicama 5.1.-5.7.



Slika 5.1. DSC termogrami čistog lurasidon-hidroklorida i čistog poli(etilen-glikola)



Slika 5.2. DSC termogrami čvrstih disperzija pripremljenih metodom isparavanja otapala s različitim omjerima djelatne tvari i polimernog nosača

Tablica 5.1. Ovisnost specifičnog toplinskog kapaciteta o temperaturi
za djelatnu tvar (komponenta 1)

T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)
273,15	2,1421	320,82	3,2274	368,48	4,1459	416,15	4,9558	463,82	5,9023	511,48	6,9963
276,82	-15,013	324,48	3,3193	372,15	4,1942	419,82	5,0254	467,48	5,9567	515,15	7,1381
280,48	-3,3208	328,15	3,4150	375,82	4,2509	423,48	5,0924	471,15	6,0214	518,82	7,4034
284,15	1,6547	331,82	3,4963	379,48	4,2544	427,15	5,2165	474,82	6,1006	522,48	7,6638
287,82	2,2597	335,48	3,5742	383,15	4,3546	430,82	5,2496	478,48	6,1828	526,15	8,0646
291,48	2,3801	339,15	2,3800	386,82	4,4163	434,48	5,3208	482,15	6,3528	529,82	8,5025
295,15	2,4853	342,82	3,7348	390,48	4,4855	438,15	5,4135	485,82	6,3946	533,48	9,1798
298,82	2,5965	346,48	3,8096	394,15	4,5468	441,82	5,5206	489,48	6,4119	537,15	10,0363
302,48	2,7037	350,15	3,8764	397,82	4,6189	445,48	5,7185	493,15	6,3709	540,82	11,3547
306,15	2,8109	353,82	3,9417	401,48	4,6864	449,15	5,6401	496,82	6,4754	544,48	13,6117
309,82	2,9178	357,48	4,0018	405,15	4,7651	452,82	5,7147	500,48	6,4928	548,15	17,6797
313,48	3,0244	361,15	4,0465	408,82	4,8279	456,48	5,7671	504,15	6,6607	551,82	23,4208
317,15	3,1279	364,82	4,0968	412,48	4,8933	460,15	5,8258	507,82	6,8231	555,48	24,3320

Tablica 5.2. Ovisnost specifičnog toplinskog kapaciteta o temperaturi
za polimernu tvar (komponenta 2)

T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)
273,15	0,6009	320,82	2,4206	368,48	2,8440	416,15	3,2985	463,82	4,7842	511,48	5,5039
276,82	2,4308	324,48	2,6270	372,15	2,8624	419,82	3,3550	467,48	4,8244	515,15	5,5545
280,48	1,7564	328,15	3,4469	375,82	2,8850	423,48	3,4106	471,15	4,8716	518,82	5,6949
284,15	1,7850	331,82	9,2842	379,48	2,8680	427,15	3,5107	474,82	4,9249	522,48	5,7328
287,82	1,8391	335,48	3,5034	383,15	2,9204	430,82	3,5589	478,48	4,9827	526,15	5,8513
291,48	1,8883	339,15	16,9670	386,82	2,9531	434,48	3,6396	482,15	5,1129	529,82	5,8933
295,15	1,9474	342,82	2,8822	390,48	2,9915	438,15	3,7923	485,82	5,1475	533,48	5,9936
298,82	2,0110	346,48	2,7413	394,15	3,0254	441,82	4,4133	489,48	5,1591	537,15	6,0398
302,48	2,0756	350,15	2,7562	397,82	3,0682	445,48	4,9316	493,15	5,1318	540,82	6,0790
306,15	2,1432	353,82	2,7794	401,48	3,1120	449,15	4,6353	496,82	5,2233	544,48	6,1403
309,82	2,2078	357,48	2,8000	405,15	3,1642	452,82	4,6613	500,48	5,2240	548,15	6,1505
313,48	2,2719	361,15	2,8112	408,82	3,2061	456,48	4,7024	504,15	5,3661	551,82	6,1559
317,15	2,3351	364,82	2,8293	412,48	3,2541	460,15	4,7389	507,82	5,4219	555,48	6,1632

Tablica 5.3. Ovisnost specifičnog toplinskog kapaciteta o temperaturi za čvrstu disperziju sastava 12,5:87,5 (sustav 12)

T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)
273,15	0,9447	320,82	3,0294	368,48	3,5085	416,15	3,9557	463,82	4,5308	511,48	5,4857
276,82	2,7033	324,48	3,2156	372,15	3,5230	419,82	4,0066	467,48	4,5766	515,15	5,5212
280,48	1,9237	328,15	4,5286	375,82	3,5460	423,48	4,0542	471,15	4,6332	518,82	5,6175
284,15	1,9872	331,82	12,9141	379,48	3,5231	427,15	4,1520	474,82	4,7007	522,48	5,6726
287,82	2,0855	335,48	31,6904	383,15	3,5789	430,82	4,1745	478,48	4,7689	526,15	5,7985
291,48	2,1754	339,15	6,0723	386,82	3,6124	434,48	4,2183	482,15	4,9069	529,82	5,8472
295,15	2,2777	342,82	3,3947	390,48	3,6525	438,15	4,2629	485,82	4,9555	533,48	5,9434
298,82	2,3768	346,48	3,3838	394,15	3,6885	441,82	4,3030	489,48	4,9957	537,15	5,9566
302,48	2,4596	350,15	3,4118	397,82	3,7240	445,48	4,3370	493,15	4,9762	540,82	5,9371
306,15	2,5387	353,82	3,4351	401,48	3,7685	449,15	4,3230	496,82	5,0843	544,48	5,9036
309,82	2,6538	357,48	3,4599	405,15	3,8224	452,82	4,3760	500,48	5,1383	548,15	5,7785
313,48	2,7920	361,15	3,4845	408,82	3,8667	456,48	4,4196	504,15	5,2999	551,82	5,5852
317,15	2,9132	364,82	3,4953	412,48	3,9115	460,15	4,4681	507,82	5,3885	555,48	5,4883

Tablica 5.4. Ovisnost specifičnog toplinskog kapaciteta o temperaturi za čvrstu disperziju sastava 25:75 (sustav 12)

T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)
273,15	1,7640	320,82	4,8297	368,48	5,4028	416,15	6,2683	463,82	7,1815	511,48	9,0158
276,82	4,6528	324,48	5,0988	372,15	5,4406	419,82	6,3716	467,48	7,2536	515,15	9,1819
280,48	3,3346	328,15	6,9412	375,82	5,4938	423,48	6,4336	471,15	7,3548	518,82	9,4957
284,15	3,4814	331,82	13,1513	379,48	5,4692	427,15	6,5770	474,82	7,4635	522,48	9,7442
287,82	3,6593	335,48	34,8942	383,15	5,5751	430,82	6,6110	478,48	7,5668	526,15	10,1272
291,48	3,7949	339,15	6,6169	386,82	5,6419	434,48	6,6796	482,15	7,8010	529,82	10,4942
295,15	3,9314	342,82	5,1293	390,48	5,7173	438,15	6,7517	485,82	7,9139	533,48	11,1141
298,82	4,0630	346,48	5,1573	394,15	5,7944	441,82	6,8227	489,48	7,9975	537,15	11,3879
302,48	4,1774	350,15	5,2071	397,82	5,8674	445,48	6,8905	493,15	8,0245	540,82	10,4921
306,15	4,2890	353,82	5,2567	401,48	5,9467	449,15	6,8650	496,82	8,1995	544,48	10,1897
309,82	4,4120	357,48	5,2999	405,15	6,0412	452,82	6,9525	500,48	8,2784	548,15	10,0945
313,48	4,5473	361,15	5,3264	408,82	6,1128	456,48	6,9965	504,15	8,5726	551,82	9,8497
317,15	4,6850	364,82	5,3677	412,48	6,1933	460,15	7,0812	507,82	8,7725	555,48	9,4470

Tablica 5.5. Ovisnost specifičnog toplinskog kapaciteta o temperaturi za čvrstu disperziju sastava 37,5:62,5 (sustav 12)

T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)
273,15	0,9039	320,82	2,1717	368,48	2,9908	416,15	3,4118	463,82	3,9501	511,48	5,2203
276,82	2,0707	324,48	2,3292	372,15	3,0064	419,82	3,4576	467,48	3,9952	515,15	5,4194
280,48	1,5806	328,15	3,2334	375,82	3,0282	423,48	3,4981	471,15	4,0553	518,82	5,7016
284,15	1,5919	331,82	8,8110	379,48	3,0096	427,15	3,5799	474,82	4,1185	522,48	5,9736
287,82	1,6323	335,48	18,8627	383,15	3,0606	430,82	3,5985	478,48	4,1860	526,15	6,3603
291,48	1,6694	339,15	5,8986	386,82	3,0936	434,48	3,6372	482,15	4,3236	529,82	6,7364
295,15	1,7176	342,82	2,3244	390,48	3,1305	438,15	3,6794	485,82	4,3895	533,48	7,2466
298,82	1,7677	346,48	2,9230	394,15	3,1629	441,82	3,7190	489,48	4,4388	537,15	7,8083
302,48	1,8108	350,15	2,9120	397,82	3,2039	445,48	3,7595	493,15	4,4499	540,82	8,4186
306,15	1,8573	353,82	2,9311	401,48	3,2441	449,15	3,7488	496,82	4,5678	544,48	7,9192
309,82	1,9123	357,48	2,9489	405,15	3,2922	452,82	3,8020	500,48	4,6423	548,15	7,8685
313,48	1,9874	361,15	2,9598	408,82	3,3374	456,48	3,8426	504,15	4,8363	551,82	7,6050
317,15	2,0744	364,82	2,9756	412,48	3,3725	460,15	3,8904	507,82	5,0206	555,48	6,1689

Tablica 5.6. Ovisnost specifičnog toplinskog kapaciteta o temperaturi za čvrstu disperziju sastava 50:50 (sustav 12)

T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)
273,15	0,1891	320,82	2,7346	368,48	2,9736	416,15	3,4188	463,82	4,0048	511,48	5,3948
276,82	3,5415	324,48	2,8951	372,15	2,9907	419,82	3,4707	467,48	4,0534	515,15	5,5848
280,48	2,1923	328,15	3,5635	375,82	3,0161	423,48	3,5134	471,15	4,1131	518,82	5,8755
284,15	2,2003	331,82	8,9265	379,48	2,9997	427,15	3,5959	474,82	4,1832	522,48	6,1633
287,82	2,2528	335,48	16,7741	383,15	3,0546	430,82	3,6271	478,48	4,2527	526,15	6,5684
291,48	2,2949	339,15	7,5380	386,82	3,0869	434,48	3,6710	482,15	4,4017	529,82	6,9652
295,15	2,3513	342,82	2,8937	390,48	3,1259	438,15	3,7165	485,82	4,4724	533,48	7,5497
298,82	2,4059	346,48	2,8736	394,15	3,1614	441,82	3,7584	489,48	4,5364	537,15	8,2887
302,48	2,4515	350,15	2,8929	397,82	3,2027	445,48	3,8048	493,15	4,5630	540,82	9,2983
306,15	2,4960	353,82	2,9146	401,48	3,2439	449,15	3,7905	496,82	4,6985	544,48	10,6053
309,82	2,5359	357,48	2,9332	405,15	3,2959	452,82	3,8453	500,48	4,7794	548,15	11,5183
313,48	2,5863	361,15	2,9447	408,82	3,3361	456,48	3,8904	504,15	5,0142	551,82	10,8858
317,15	2,6483	364,82	2,9607	412,48	3,3769	460,15	3,9438	507,82	5,1872	555,48	8,7341

Tablica 5.7. Ovisnost specifičnog toplinskog kapaciteta o temperaturi za čvrstu disperziju sastava 75:25 (sustav 12)

T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)	T (K)	c_p ($J g^{-1} K^{-1}$)
273,15	0,6905	320,82	1,9164	368,48	2,1762	416,15	2,5363	463,82	3,6724	511,48	5,1477
276,82	2,4431	324,48	2,0522	372,15	2,1925	419,82	2,5747	467,48	3,7266	515,15	5,3647
280,48	1,5913	328,15	2,7171	375,82	2,2146	423,48	2,6060	471,15	3,7866	518,82	5,6981
284,15	1,5793	331,82	9,7336	379,48	2,2062	427,15	2,6659	474,82	3,8607	522,48	6,0547
287,82	1,6045	335,48	4,9021	383,15	2,2478	430,82	2,6872	478,48	3,9376	526,15	6,5745
291,48	1,6252	339,15	2,0488	386,82	2,2732	434,48	2,7220	482,15	4,0800	529,82	7,1477
295,15	1,6580	342,82	2,0553	390,48	2,3019	438,15	2,7611	485,82	4,1550	533,48	7,9705
298,82	1,6919	346,48	2,0787	394,15	2,3299	441,82	2,7994	489,48	4,2222	537,15	8,9400
302,48	1,7197	350,15	2,0934	397,82	2,3643	445,48	2,8462	493,15	2,2390	540,82	10,2824
306,15	1,7496	353,82	2,1135	401,48	2,3978	449,15	2,8692	496,82	4,3808	544,48	12,5514
309,82	1,7779	357,48	2,1313	405,15	2,4387	452,82	3,0181	500,48	4,4795	548,15	16,0886
313,48	1,8108	361,15	2,1442	408,82	2,4692	456,48	3,4458	504,15	4,7075	551,82	15,2660
317,15	1,8532	364,82	2,1610	412,48	2,5051	460,15	3,6473	507,82	4,9084	555,48	9,9295

5.2. Procjena promjene Gibbsove energije u binarnim čvrstim disperzijama

U tablicama 5.8 i 5.9. navedeni su parametri topljivosti polimerne i djelatne tvari po Hoyu. Parametri interakcije za sustav djelatna tvar-polimer prikazani su u tablici 5.10. Rezultati promjene Gibbsove energije dobiveni korištenjem izraza u poglavlju 4.4.3. prikazani su u tablicama 5.12-5.14. Rezultati procjene molarnog volumena i parametra topljivosti, dobiveni strukturno-grupnim pristupom po Hoyu uspoređuju se s literaturnom podacima (tablica 5.11).

Tablica 5.8. Parametri topljivosti polimerne tvari po Hoyu

Karakteristična skupina	Brojnost u spoju n_i	$F_{t,i}$ ($J^{1/2} cm^{3/2} mol^{-1}$)	V_i ($cm^3 mol^{-1}$)	$n_i F_{t,i}$ ($J^{1/2} cm^{3/2} mol^{-1}$)	$F_{t,net}$ ($J^{1/2} cm^{3/2} mol^{-1}$)	$n_i V_i$ ($cm^3 mol^{-1}$)	V_{net} ($cm^3 mol^{-1}$)	n_{sr}	δ_t ($J^{1/2} cm^{-3/2}$)
H	1	-	-	-	70245	-	33,9195	0,0949	21,57
O	90	235	6,45	21150		580,5			
CH ₂	180	269	15,55	48420		2799			
OH	1	675	12,45	675		12,45			

Tablica 5.9. Parametri topljivosti djelatne tvari po Hoyu

Karakteristična skupina	Brojnost u spoju n_i	$F_{t,i}$ ($J^{1/2} \text{ cm}^{3/2} \text{ mol}^{-1}$)	V_i ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$)	$n_i F_{t,i}$ ($J^{1/2} \text{ cm}^{3/2} \text{ mol}^{-1}$)	$F_{t,\text{net}}$ ($J^{1/2} \text{ cm}^{3/2} \text{ mol}^{-1}$)	$n_i V_i$ ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$)	V_{net} ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$)	$n_{\text{sr.}}$	δ_t ($J^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$)
CH ₂	13	269	15,55	3497	8317,23	202,15	459,43		18,71
CH	6	176	9,56	1056		57,36			
C=O	1	538	17,3	538		17,3			
NH-C=O	1	1131	28,3	1131		28,3			
N	2	125	12,6	250		25,2			
C≡N	1	7,25	23,1	7,25		23,1			
S	1	4,28	18	4,28		18			
CH _{AROMAT}	4	241	13,42	964		53,68			
C _{AROMAT}	2	201	7,42	402		14,48			
Cl	1	419,5	19,5	419,5		19,5			
5 čl. prsten	4	43	0	172		0			
6. čl. prsten	3	-48	0	-144		0			
orto-supstitucija	1	20,2	0	20,2		0			
H	1	-	-	-	-				
					8317,23		459,43		18,71

Tablica 5.10. Prikaz parametara interakcije za sustav djelatna tvar-polimer

δ_t PEG ($J^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$)	δ_t LRS HCl ($J^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$)	T (K)	V_{drug} ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$)	$\chi(T)$
21,57	18,71	298,15	459,43	1,8599

Tablica 5.11. Usporedba podataka dobivenih strukturno-grupnim pristupom (Hoy) s literarnim podatcima

	Izvor	PEG 4 kDa	LRS HCl
V_m ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$)	Strukturno-grupni pristup (Hoy)	3391,95	459,43
	Literatura	3539,82	415,66
δ_t ($J^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$)	Strukturno-grupni pristup (Hoy)	21,57	18,71
	Literatura	18,8-23,7; 21,44	Nije pronađeno

Tablica 5.12. Termodinamički parametri za izračunavanje promjene Gibbsove energije ΔG_1

Sadržaj djelatne tvari (-)	Prvi integral (J g^{-1})	Drugi integral ($\text{J g}^{-1} \text{K}^{-1}$)	T_0 (K)	ΔG_1 (J g^{-1})
0,000	0,0000	0,0000	273,15	0,0000
0,125	1360,8000	2,8950	273,15	570,0308
0,250	645,6127	1,2123	273,15	314,4730
0,375	1504,2000	3,3351	273,15	593,2174
0,500	1413,2000	3,1147	273,15	562,4197
0,750	1581,9000	3,6246	273,15	591,8405
1,000	0,0000	0,0000	273,15	0,0000

Tablica 5.13. Termodinamički parametri za izračunavanje promjene Gibbsove energije ΔG_2

Sadržaj djelatne tvari (-)	ΔH (J g^{-1})	T_{M1} (K)	ΔG_2 (J g^{-1})
0,000	0,0000	555,48	0,0000
0,125	-194,4632	555,48	-98,8385
0,250	-194,4632	555,48	-98,8385
0,375	-194,4632	555,48	-98,8385
0,500	-194,4632	555,48	-98,8385
0,750	-194,4632	555,48	-98,8385
1,000	-194,4632	555,48	-98,8385

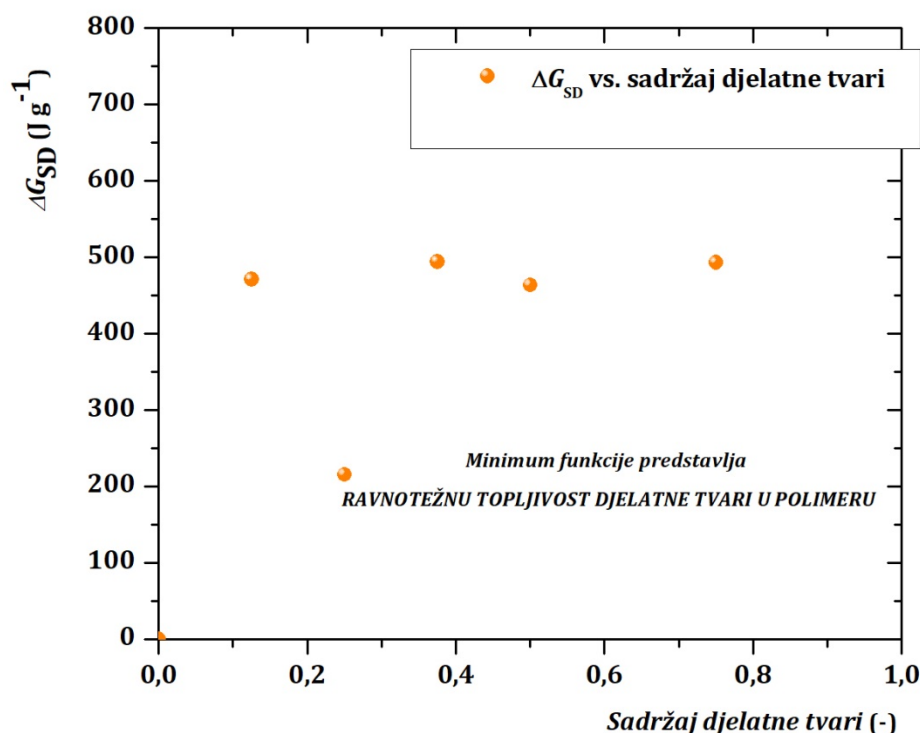
Tablica 5.14. Termodinamički parametri za izračunavanje promjene Gibbsove energije ΔG_3 i ΔG_{SD}

Sadržaj djelatne tvari (-)	m_1 (g)	m_2 (g)	n_1 (mol)	n_2 (mol)	ϕ_1 (-)	ϕ_2 (-)	ΔG_3 (J g^{-1})	ΔG_{SD} (J g^{-1})
0,000	0,00000	0,00550	0,0000000	0,0000014	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000
0,125	0,00065	0,00455	0,0000012	0,0000011	0,0165	0,9835	0,0181	471,2104
0,250	0,00130	0,00390	0,0000025	0,0000010	0,0376	0,9624	0,0310	215,6655
0,375	0,00195	0,00325	0,0000037	0,0000008	0,0657	0,9343	0,0409	494,4198
0,500	0,00265	0,00265	0,0000050	0,0000007	0,1049	0,8951	0,0488	463,6301
0,750	0,00383	0,00128	0,0000072	0,0000003	0,2601	0,7399	0,0490	493,0511
1,000	0,00490	0,00000	0,0000093	0,0000000	0,9999	0,0000	0,0000	-98,8385

5.3. Predviđanje ravnotežne topljivosti djelatne tvari u čvrstom polimeru

Promjena Gibbsove energije ΔG_{SD} ovisi o sadržaju djelatne tvari u disperziji. Navedena ovisnost prikazuje se grafički slikom 5.3 i tablicom 5.14. Uočava se minimum funkcije u vrijednosti od 215,6655 J g⁻¹ za sadržaj djelatne tvari 0,250. Pretpostavlja se da upravo ovaj minimum funkcije odgovara ravnotežnoj topljivosti djelatne tvari u čvrstom polimeru. Dakle, ravnotežna topljivost lurasidon-hidroklorida u poli(etilen-glikolu) 4 kDa iznosi 0,250.

Predviđanje ravnotežne topljivosti djelatne tvari u polimeru počiva na termodinamičkom razmatranju topljivosti čvrste tvari u čvrstom polimeru. Smatra se da u uvjetima prisutnosti ovih dviju komponenata je potrebno pripremljati disperzije u udjelima nižim od ravnotežne topljivosti odnosno u masenim omjerima u kojim sadržaj lurasidon-hidroklorida ne prelazi 0,250. U slučaju pripreme disperzija u kojima je sadržaj djelatne tvari veći od 0,25 smatra se da će takvi sustavi biti termodinamički nestabilni i posljedično neće doprinijeti povećanju topljivosti djelatne tvari. Zaključuje se kako disperzije u kojima je sadržaj lurasidon-hidroklorida manji od 0,25 će biti termodinamički stabilne te će i time doprinijeti željenom povećanju topljivosti djelatne tvari i posljedično boljoj apsorpciji lurasidon-hidroklorida u organizmu.



Slika 5.3. Grafički prikaz promjene Gibbsove energije za različite sastave disperzija

6. ZAKLJUČAK

Isparavanjem otapala pripravljene su čvrste disperzije lurasidon-hidroklorida i poli(etilen-glikola) u različitim masenim odnosima.

Čvrste disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom. Na DSC termogramima uočavaju se endotermni prijelazi karakteristični za taljenje obje komponente u disperziji. Obradom podataka DSC analize procjenjuju se vrijednosti specifičnih toplinskih kapaciteta djelatne i polimerne tvari te disperzija u ovisnosti o temperaturi.

Pristupom po Hoyu procjenjuje se molarni volumen i ukupni parametar topljivosti lurasidon-hidroklorida i poli(etilen-glikola). Također, procjenjuje se parametar interakcije za ovaj sustav djelatna tvar-polimer.

Termodinamičkim modelom izračunava se promjena Gibbsove energije nastajanja binarne čvrste disperzije djelatna tvar-polimer. Minimum promjene Gibbsove energije uočava se za sadržaj djelatne tvari 0,250. Pretpostavlja se da minimum ove funkcije odgovara ravnotežnoj topljivosti lurasidon-hidroklorida u čvrstom poli(etilen-glikolu).

Disperzije sa sadržajem lurasidon-hidroklorida manjim od 0,25 bit će termodinamički stabilne te će i time doprinijeti željenom povećanju topljivosti djelatne tvari i posljedično boljoj apsorpciji lurasidon-hidroklorida u organizmu.

7. LITERATURA

1. Zakon o lijekovima, NN 76/13, 90/14, 100/18
Mrežna stranica https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html (pristup 8. kolovoza 2019.)
2. Mrežna stranica <https://www.pharmacy-tech-study.com/dosage-forms.html#inh> (pristup 8. kolovoza 2019.)
3. K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques, ISN Pharm. 195727 (2012) 1-10
4. A.R. Rajabi-Siahboomi, Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing, Springer, SAD (2017) 1-4
5. Mrežna stranica
https://www.google.hr/search?ei=N5BjXYPIN6qMlwSKqbHgCQ&q=sublingvalna+i+bukalna+primjena+mmladen+carev&oq=sublingvalna+i+bukalna+primjena+mmladen+carev&gs_l=psyab.3...2485.22051..22320...0.0.0.108.3160.31j6.....0....1..gswiz.....35i304i39.YYk1ktGOIzs&ved=0ahUKEwjDvS6h6DkAhUqxoUKHYpUDJwQ4dUDCo&uact=5
(pristup 26. kolovoza 2019.)
6. N.K. Sachan, A. Bhattacharya, S. Pushkar, A. Mishra, Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology, Asian J. Pharm. 3(2) (2009) 76-80
7. K. Dhirendra, S. Lewis, N. Udupa, K. Atin, Solid dispersions: A review, Man. Chol. Pharm. Sci., (2009) 234-246
8. N. Saffoon, R. Uddin, N. Hasan Huda, K. Bishwajit Sutradhar, Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review, J. Appl. Pharm. Sci. 1(7) (2011) 13-20
9. G.R. Nireesha, L. Divya, C. Sowmya, N. Venkateshan, M. Niranjan Babu, V. Lavakumar, Lyophilization/Freeze Drying: An Review, IJNT Pharm. Sci. (2013) 87-98
10. M. Mehta, S. Satija, P. Pandey, M. Dahiya, Solvent evaporation technique: An innovative approach to increase gastric retention, Int. J. Adv. Sci. Res. 1(4) (2016) 60-67
11. Mrežna stranica
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurasidone-hydrochloride>
(pristup 16. kolovoza 2019.)
12. M. Ankit, Y. Manish, C. Dinesh, S. Birendra, Enhancement of solubility of Lurasidone HCl using solid dispersion technique, Jai. Nat. Uni., (2014) 632
13. Mrežna stranica <https://www.sigmaaldrich.com/european-export.html>
(pristup 17. kolovoza 2019.)
14. F. Qian, J. Huang, M.A. Husain, Drug-Polymer and Miscibility: Stability Consideration and Practical Challenges in Amorphous Solid Dispersion Development, Wil. Inter Sci., (2009) 2941-2947
15. R.A. Bellantone, P. Patel, H. Sandhu, D.H. Choi, D. Singhal, H. Chokshi, A.W. Malick, N. Shah, A method to predict the equilibrium solubility of drugs in solid polymers near room temperature using thermal analysis, Jur. Pharm. Sci. (2012) 1-10
16. M.M. Knopp, N. Gannon, I. Porsh, M.B. Rask, N.E. Olesen, P. Langguth, R. Holm, T. Rades, A Promising New Method to Estimate Drug-Polymer Solubility at Room Temperature, Jur. Pharm. Sci. 105 (2016) 2621-2624

17. V. Mandić, Termodinamika i kinetika materijala, Interna skripta, Zavod za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2012.
18. K.L. Hoy, Tables of solubility parameters, Solvent and Coatings Materials Research and Development Department, Union Carbide Corporation, 1985
19. J. Brandrup, E.H. Immergut, E.A. Grulke, Polymer Handbook, 4th edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999 (p. 675-690)

8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

c_{p1}	- specifični toplinski kapacitet djelatne tvari (komponente 1) pri konstantnom tlaku ($\text{J g}^{-1} \text{K}^{-1}$)
c_{p2}	- specifični toplinski kapacitet polimera (komponente 2) pri konstantnom tlaku ($\text{J g}^{-1} \text{K}^{-1}$)
c_{p12}	- specifični toplinski kapacitet čvrste disperzije/mješavine pri konstantnom tlaku ($\text{J g}^{-1} \text{K}^{-1}$)
c_p	- toplinski kapacitet pri konstantnom tlaku (J K^{-1})
$DSC(T)_{st}$	- DSC signal standarda (-)
$DSC(T)_{st \text{ korig.}}$	- DSC signal standarda korigiran oduzimanjem bazne linije (-)
$DSC(T)_{uz}$	- DSC signal uzorka (-)
E	- korekcijski faktor (-)
F_{li}	- doprinos topljivosti za pojedinu karakterističnu skupinu ($\text{J}^{1/2} \text{cm}^{3/2} \text{mol}^{-1}$)
ΔG_{SD}	- promjena Gibbsove energije čvrste disperzije (J g^{-1})
Δh_{M1}	- promjena molarne entalpije taljenja djelatne tvari (komponente 1) ($\text{J g}^{-1} \text{mol}^{-1}$)
ΔH	- promjena entalpije (J g^{-1})
m	- masa (g)
m_1	- masa djelatne tvari (komponente 1) (g)
m_2	- masa polimera (komponente 2) (g)
n	- brojnost u spoju (-)
n_1	- množina djelatne tvari (komponente 1) (mol)
n_2	- množina polimera (komponente 2) (mol)
Q	- toplina (J)

R	- opća plinska konstanta ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)
ΔS	- promjena entropije ($\text{J g}^{-1} \text{ K}^{-1}$)
T	- temperatura (K)
T_{M1}	- temperatura taljenja djelatne tvari (komponente 1) (K)
V	- volumen (cm^3)
V_1	- molarni volumen djelatne tvari (komponente 1) ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$)

Grčki simboli:

δ_1	- parametar topljivosti djelatne tvari (komponente 1) po Hoyu ($\text{J}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$)
δ_2	- parametar topljivosti polimera (komponente 2) po Hoyu ($\text{J}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$)
η	- stupanj iskorištenja (%)
μ	- kemijski potencijal (J)
ϕ_1	- volumni udjel djelatne tvari (komponente 1) u čvrstoj disperziji (-)
ϕ_2	- volumni udjel polimera (komponente 2) u čvrstoj disperziji (-)
χ	- parametar interakcije djelatne tvari i polimera (-)

Indeksi:

°	- stupanj
---	-----------

Akronimi korišteni u radu:

API	- <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , djelatna tvar
BCS	- <i>Biopharmaceutics Classification System</i> , Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari
DSC	- <i>Differential Scanning Calorimetry</i> , diferencijalna pretražna kalorimetrija
LRS HCl	- lurasidon-hidroklorid
PEG	- poli(etilen-glikol)
SD	- <i>Solid dispersion</i> , čvrsta disperzija
SOL	- <i>Solvent evaporation</i> , uzorci dobiveni isparavanjem otapala

PRILOG

Prepiska Matlab koda za integraciju numeričkih podataka

```
c = transpose(xlsread('podaci.xlsx','SD_0','J3:J80'));
ckrozt = transpose(xlsread('podaci.xlsx','SD_0','O3:O80'));
T = [273.15:(555.48-273.15)/77:555.48];
```

```
figure
plot(T,c,'-*')
grid on
title('Prvi integral')
xlabel('Temperature (C)')
ylabel('C (J/gK)')
```

```
trapz(T,c)
trapz(T,ckrozt)
```

```
c = transpose(xlsread('podaci.xlsx','SD_12,5','J3:J80'));
ckrozt = transpose(xlsread('podaci.xlsx','SD_12,5','O3:O80'));
T = [273.15:(555.48-273.15)/77:555.48];
```

```
figure
plot(T,c,'-*')
grid on
title('Prvi integral')
xlabel('Temperature (C)')
ylabel('C (J/gK)')
```

```
trapz(T,c)
trapz(T,ckrozt)
```

```
c = transpose(xlsread('podaci.xlsx','SD_25,0','J3:J80'));
ckrozt = transpose(xlsread('podaci.xlsx','SD_25,0','O3:O80'));
T = [273.15:(555.48-273.15)/77:555.48];
```

```
figure
plot(T,c,'-*')
grid on
title('Prvi integral')
xlabel('Temperature (C)')
ylabel('C (J/gK)')
```

```
trapz(T,c)
trapz(T,ckrozt)
```

```
c = transpose(xlsread('podaci.xlsx','SD_37,5','J3:J80'));
ckrozt = transpose(xlsread('podaci.xlsx','SD_37,5','O3:O80'));
T = [273.15:(555.48-273.15)/77:555.48];
```

```
figure
plot(T,c,'-*')
grid on
title('Prvi integral')
xlabel('Temperature (C)')
ylabel('C (J/gK)')
```

```
trapz(T,c)
trapz(T,ckrozt)
```

```
c = transpose(xlsread('podaci.xlsx','SD_50,0','J3:J80'));
ckrozt = transpose(xlsread('podaci.xlsx','SD_50,0','O3:O80'));
T = [273.15:(555.48-273.15)/77:555.48];
```

```
figure
plot(T,c,'-*')
grid on
title('Prvi integral')
xlabel('Temperature (C)')
ylabel('C (J/gK)')
```

```
trapz(T,c)
trapz(T,ckrozt)
```

```
c = transpose(xlsread('podaci.xlsx','SD_75,0','J3:J80'));
ckrozt = transpose(xlsread('podaci.xlsx','SD_75,0','O3:O80'));
T = [273.15:(555.48-273.15)/77:555.48];
```

```
figure
plot(T,c,'-*')
grid on
title('Prvi integral')
xlabel('Temperature (C)')
ylabel('C (J/gK)')
```

```
trapz(T,c)
trapz(T,ckrozt)
```

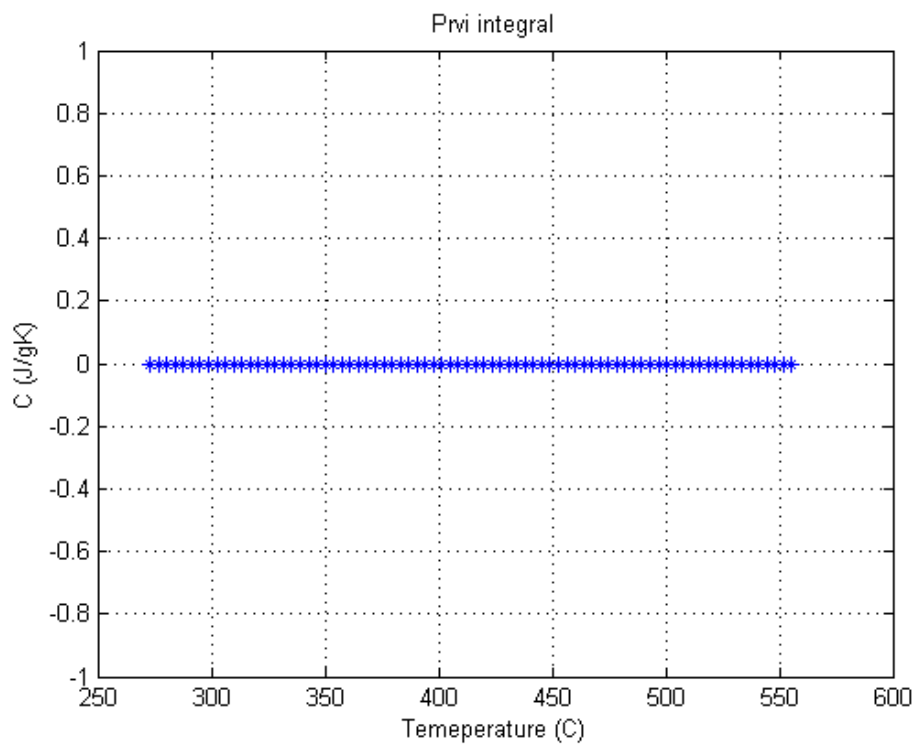
```
c = transpose(xlsread('podaci.xlsx','SD_100','J3:J80'));
ckrozt = transpose(xlsread('podaci.xlsx','SD_100','O3:O80'));
T = [273.15:(555.48-273.15)/77:555.48];
```

```
figure
plot(T,c,'-*')
grid on
title('Prvi integral')
xlabel('Temperature (C)')
ylabel('C (J/gK)')
```

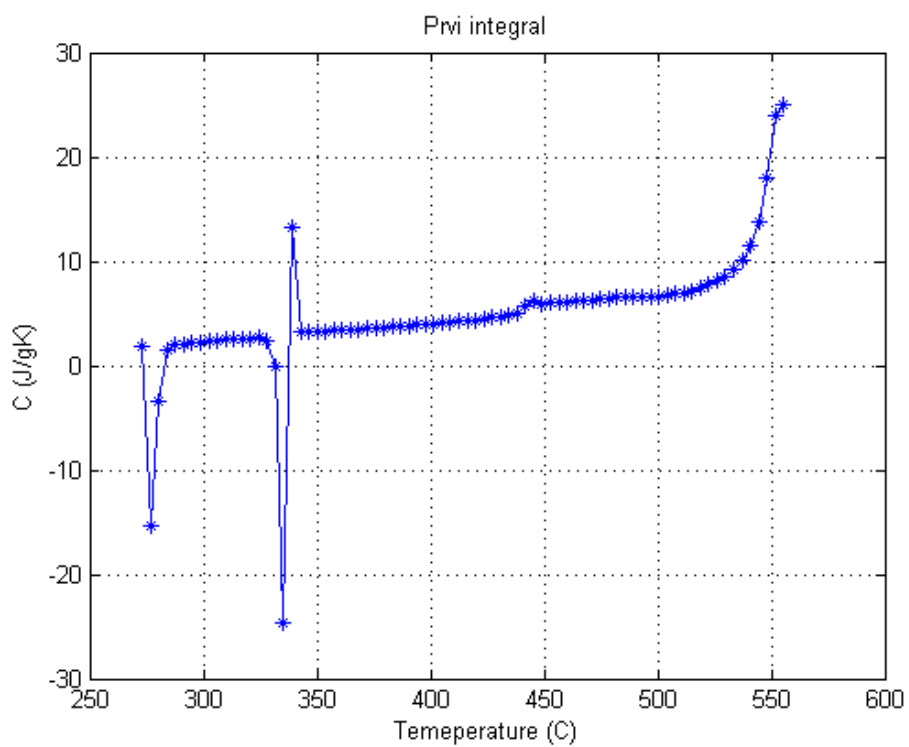
```
trapz(T,c)
trapz(T,ckrozt)
```

Grafički prikazi u numeričkom rješavanju prvih integrala (Matlab softverski paket) za sadržaje djelatnih tvari: 0,000; 0,125; 0,250; 0,375; 0,500; 0,750 i 1,000.

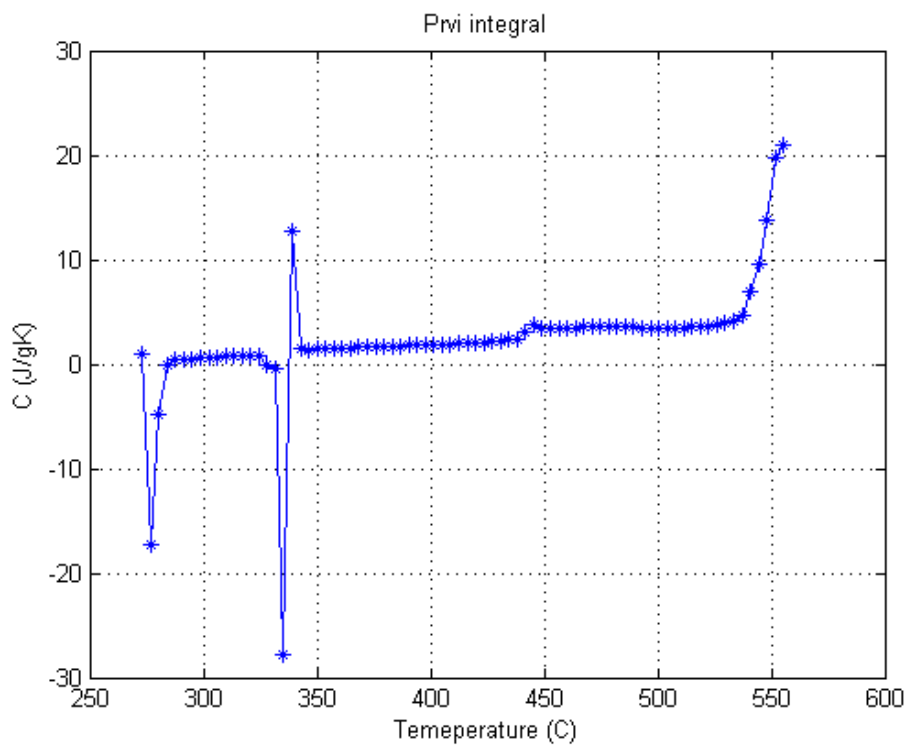
0,000



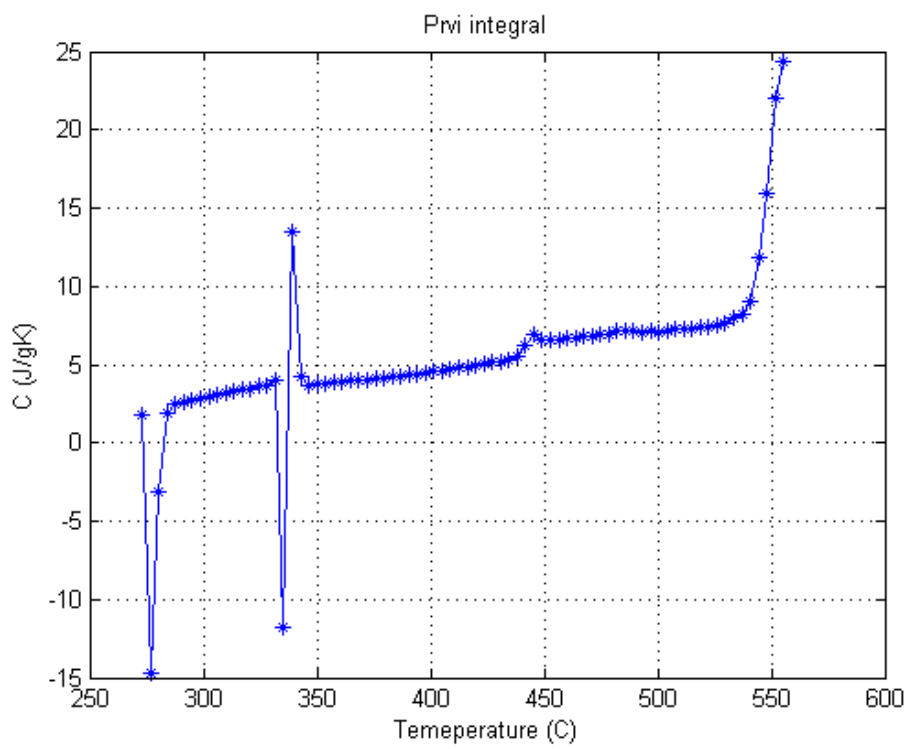
0,125



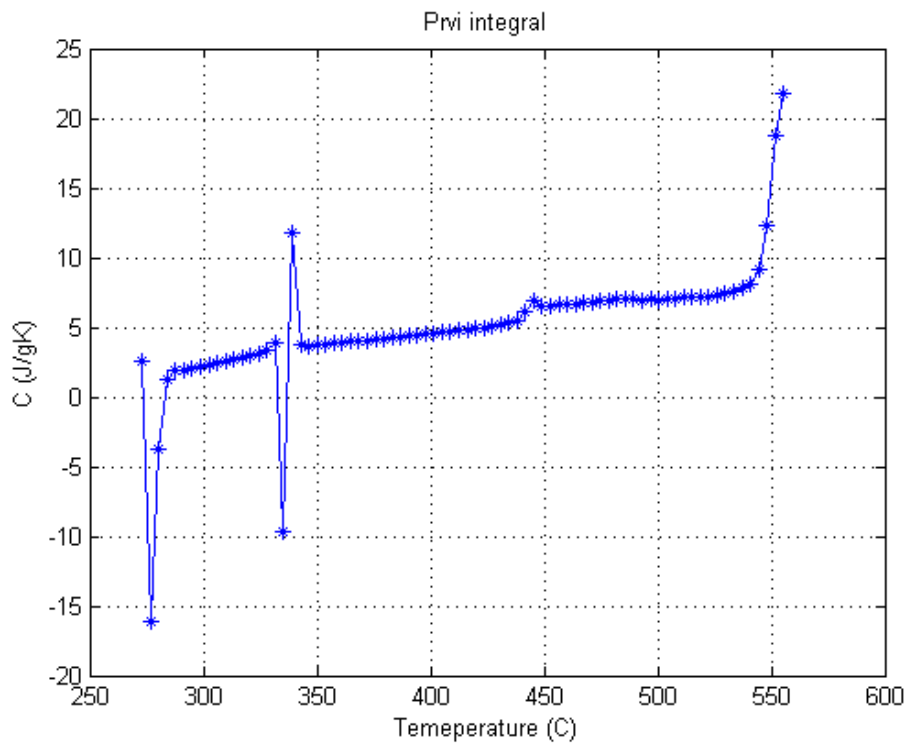
0,250



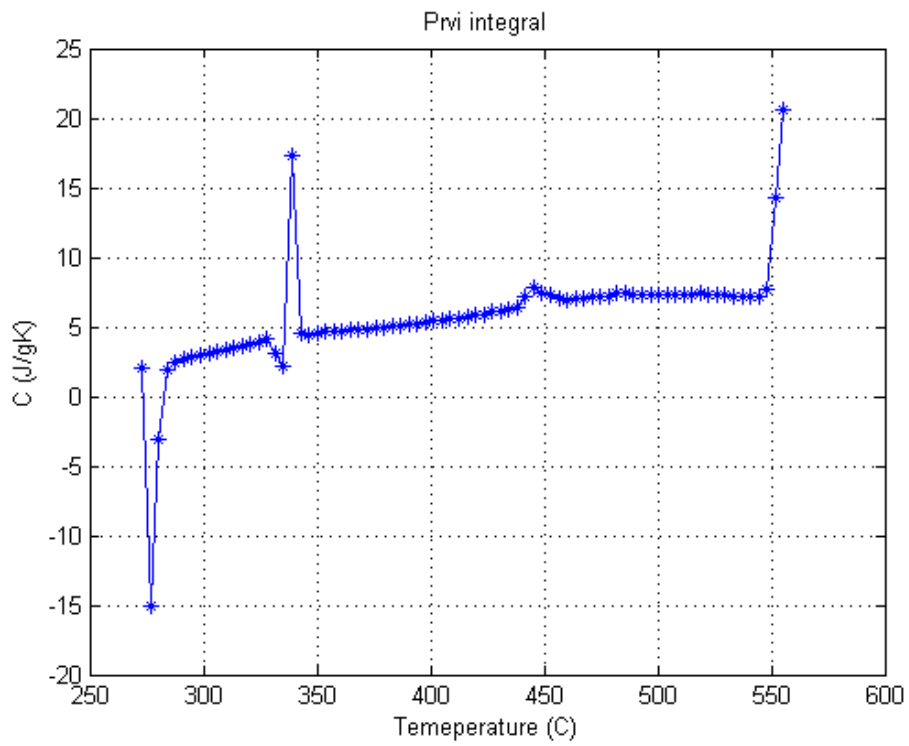
0,375



0,500



0,750



1,000

