

Mehanokemijska modifikacija svojstava djelatne tvari

Priselec, Paula

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:484884>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Paula Priselec

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2023.

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

Kandidatkinja Paula Priselec

Predala je izrađen diplomski rad dana: 11. srpnja 2023.

Povjerenstvo u sastavu:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek, Fakultet kemijskog
inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu
Prof. dr. sc. Mirela Leskovic, Fakultet kemijskog
inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu
Prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko, Fakultet kemijskog
inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu
Prof. dr. sc. Juraj Šipušić, Fakultet kemijskog inženjerstva i
tehnologije, Sveučilište u Zagrebu (zamjena)

povoljno je ocijenilo diplomski rad i odobrilo obranu diplomskog
rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Diplomski ispit održat će se dana: 14. srpnja 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Paula Priselec

**MEHANOKEMIJSKA MODIFIKACIJA
SVOJSTAVA DJELATNE TVARI**

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva: Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek
Prof. dr. sc. Mirela Leskovic
Prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko

Zagreb, srpanj 2023.

Eksperimenti sadržani ovim istraživanjem provedeni su u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo, Zavodu za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale i Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

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

Karakterizacija tableta izvodi se na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu i tvrtki Dechra Pharmaceuticals PLC Group.

SAŽETAK

MEHANOKEMIJSKA MODIFIKACIJA SVOJSTAVA DJELATNE TVARI

Djelatna tvar X koristi se za ciljanu terapiju zloćudnih bolesti i pokazuje svojstvo slabe topljivosti u vodenom mediju i niske biorasploživosti. Navedeno rezultira usporenim farmakološkim djelovanjem i nedovoljnom efikasnošću pri liječenju zloćudnih novotvorevina. S ciljem povećanja njezine topljivosti pripravljene su čvrste disperzije djelatne tvari u matrici hidrofilnog polimera, poli(vinil-pirolidona), zelenom metodom mehanokemijske pripreme mljevenjem u vibracijskom kugličnom mlinu.

Pripremljene čvrste disperzije karakterizirane su metodama analize koje mogu ukazati na potencijalan pomak u topljivosti djelatne tvari: diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama, rendgenskom difrakcijskom analizom praha te metodom kontaktnog kuta.

U pripravi tableta promjera 8 mm korištene su pripravljene čvrste disperzije, a kao pomoćne tvari korišteni su manitol, natrijeva kroskarmeloza te poli(etilen-glikol). Karakterizacija tableta podrazumijevala je ispitivanje tvrdoće, testiranje njihove raspadljivosti te određivanje sadržaja djelatne tvari. *In vitro* ispitivanjima testirano je otapanje djelatne tvari te su utvrđeni profili njezina oslobađanja iz tableta.

Mehanokemijskim tretmanom ostvarena je amorfizacija svih uzoraka. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da se ova specifična djelatna tvar X može mehanokemijski aktivirati u smislu poboljšanja njezinih svojstva topljivosti.

Ključne riječi:

djelatna tvar X, poboljšanje topljivosti lijeka, čvrsta disperzija, mehanokemijska aktivacija, tableta, oslobađanje djelatne tvari

ABSTRACT

MECHANOCHEMICAL MODIFICATION OF DRUG PROPERTIES

Drug X is used for the targeted therapy of malignant diseases and shows the property of low aqueous solubility and thus low bioavailability. The aforementioned results in slowed down pharmacological action and insufficient efficiency in the treatment of malignant neoplasms. To increase its solubility, solid dispersions of the drug in a matrix of hydrophilic polymer poly(vinyl pyrrolidone) were prepared using the principles of green chemistry by co-grinding in a vibrational ball mill.

The prepared solid dispersions were characterized by methods that can indicate improved dissolution properties: differential scanning calorimetry, Fourier-transformed infrared spectroscopy, X-ray powder diffraction analysis and by the method of contact angle.

Tablets with 8 mm in diameter were prepared using solid dispersions, and mannitol, sodium croscarmellose and poly(ethylene glycol) as excipients. Characterization of tablets implied testing hardness, its disintegration and detecting the drug content. Drug dissolution and its release profiles were detected as well using *in vitro* dissolution tests. Amorphization was achieved by mechanochemical treatment for all samples. The results of this research show that this specific drug X can be activated mechanochemically in terms of improving its solubility properties.

Keywords:

drug X, drug solubility improvement, solid dispersion, mechanochemical activation, tablet, drug release

ZAHVALA

Veliko hvala mentoru izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku na svom prenesenom znanju i velikoj pomoći tokom izrade ovog rada.

Također, veliko hvala asistentici Katarini Sokač, mag. ing. cheming., na pomoći prilikom izrade ovog rada.

Hvala profesoricu prof. dr. sc. Mireli Leskovic na pomoći tokom provedbe eksperimentalnog dijela ovog rada.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima na podršci i prijateljima koji su mi uljepšali studentske dane.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	2
3. OPĆI DIO	3
3.1. Važnost i načini poboljšavanja topljivosti djelatne tvari u oralnim dozirnima oblicima	3
3.2. Čvrsta disperzija	4
3.3. Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija	8
4. METODIKA	9
4.1. Djelatna tvar X– aktivni sastojak lijeka.....	9
4.2. Makromolekularna tvar – polimer	9
4.3. Pomoćne tvari – ekscipijenti.....	10
4.4. Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija u vibracijskom mlinu.....	11
4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija	12
4.5.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija	12
4.5.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama	14
4.5.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha	16
4.5.4. Kontaktni kut	17
4.6. Tabletiranje	20
4.7. Karakterizacija tableta.....	21
4.7.1. Tvrdoća tableta.....	21
4.7.2. Raspadljivost tableta	22
4.7.3. Sadržaj djelatne tvari u tabletama	23
4.7.4. Oslobođanje djelatne tvari iz tableta	24
5. REZULTATI I RASPRAVA	25
5.1. Karakterizacija čvrstih disperzija	25
5.1.1. Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza	25
5.1.2. Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR analiza	28
5.1.3. Podatci difrakcijske analize tvari – XRPD analiza	30
5.1.4. Podatci metode kontaktnog kuta	32
5.2. Karakterizacija tableta.....	37
5.2.1. Tvrdoća tableta.....	37
5.2.2. Testovi raspadljivosti	38
5.2.3. Sadržaj djelatne tvari X u tabletama	39

5.2.4. Oslobađanje djelatne tvari X iz tableta	43
6. ZAKLJUČAK	47
7. LITERATURA	48
8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA	50

1. UVOD

U današnje vrijeme farmaceutska industrija susreće se s mnogim izazovima. Vjerojatno najveći od njih jest sinteza novih djelatnih tvari dobre farmakoterapijske aktivnosti. Veliki izazov zasigurno je i slaba topljivost djelatnih tvari u vodenom mediju koja značajno i nepovoljno utječe na farmakoterapijski učinak lijeka i njegovu bioraspoloživost. Naime, više od 40 % novosintetiziranih djelatnih tvari ima slabu topljivost u vodenom mediju. S obzirom na to da je veliki broj djelatnih tvari slabo topljiv u vodenom mediju, slabo je topljiv i u intestinalnim fluidima u ljudskom tijelu te je samim time i njihova bioraspoloživost mala. Stoga, mnoga istraživanja danas orijentirana su upravo na rješavanje ovog problema. Također, veliki izazov u farmaceutskoj industriji danas jest primijeniti postupke koji imaju minimalan utjecaj na okoliš. Naime, za sintezu djelatnih tvari te u formulaciji lijekova farmaceutska industrija koristi velike količine otapala. Osim što su štetna, kako za zdravlje ljudi, tako i za okoliš, veliki problem je i zbrinjavanje velikih količina otpadnih otapala. Također, vrlo su skupa, a zbrinjavanje 1 litre otapala skuplje je od kupnje 1 litre novog otapala. Stoga, danas u sintezi djelatnih tvari, ali i formulaciji lijekova nastoje se koristiti načela zelene kemije koja podrazumijevaju postupke bez primjene otapala ili kada to nije moguće postupke s minimalno mogućim utroškom prihvatljivih odnosno zelenih otapala.

Za potrebe ovog istraživanja odabrana je djelatna tvar X koja je relativno nova na tržištu, a koristi se u liječenju zloćudnih bolesti. Djelatnu tvar X karakterizira slaba topljivost u intestinalnim fluidima odnosno u vodenom mediju što dovodi do njezine slabe i vrlo spore apsorpcije u tijelu, niske bioraspoloživosti i slabog farmakoterapijskog učinka lijeka. U ovom istraživanju, nastoji se povećati njezina topljivost, a time i poboljšati njezina apsorpcija u organizmu te povećati bioraspoloživost lijeka. U tome koristi se pristup pripreme čvrstih disperzija te načela zelene kemije.

Čvrste disperzije djelatne tvari X i amorfnog polimera pripravit će se mehanokemijski bez otapala u različitim omjerima te karakterizirati metodama analize koje mogu potencijalno ukazati na pomak u topljivosti djelatne tvari i detektirati potencijalne interakcije između djelatne tvari i polimerne matrice. Promjena u faznom sastavu, smanjenje relativnog stupnja kristalnosti i pomaci apsorpcijskih vrpca karakterističnih za funkcionalne skupine mogu ukazati na uspostavu vodikovih veza između djelatne tvari i polimera te otkriti obećavajuća svojstva čvrstih disperzija pripremljenih bez otapala. Rezultati ovog istraživanja pokazat će može li se ova specifična djelatna tvar X mehanokemijski aktivirati u smislu poboljšanja njezinih svojstava topljivosti.

2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

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

Mehanokemijska priprava može značajno doprinijeti topljivosti i osigurati brže oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Mehanokemijski pripremiti čvrste disperzije djelatne tvari X vodeći se principima zelene kemije.

Pripremiti tablete poboljšanih svojstava djelatne tvari X.

3. OPĆI DIO

3.1. Važnost i načini poboljšavanja topljivosti djelatne tvari u oralnim dozirnim oblicima

Lijek je svaka tvar ili kombinacija tvari, odnosno konačan dozirni oblik sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi. Sastavnice svakog lijeka su djelatna tvar (eng. *Active Pharmaceutical Ingridient*, API) i pomoćne tvari (eng. *Excipient*). Lijekovi se javljaju u raznim dozirnim oblicima, a najčešći je oralni dozirni oblik. Oni predstavljaju najpovoljniji i najčešće korišteni dozirni oblik kada je u pitanju konzumiranje lijeka. Zbog njihove jednostavne primjene, visoke usklađenosti pacijenata, preciznog i točnog doziranja, najmanje ograničenja prilikom oblikovanja lijeka, visoke sterilnosti i brojnih drugih pozitivnih karakteristika, mnoge su tvrtke generičkih lijekova sklone proizvodnji upravo oralnih dozirnih oblika.

Jedan od glavnih problema ovog dozirnog oblika je mala bioraspoloživost, odnosno vrlo mali udio primijenjene doze djelatne tvari koji je neizmijenjen dospio u sistemsku cirkulaciju. Bioraspoloživost ovisi o nekoliko čimbenika kao što su topljivost u vodi, propusnost lijeka kroz crijevnu membranu, brzina otapanja, itd. Najčešći uzroci loše bioraspoloživosti lijekova su njihova slaba topljivost i propusnost. Na oralnu apsorpciju lijeka, uz njegov dozirni oblik, utječe niz drugih faktora kao što su prisutnost vodikovih veza, gastrointestinalni pH, difuzivnost, itd. Ipak, najveći utjecaj na apsorpciju lijeka imaju njegova topljivost u vodenom mediju i propusnost kroz crijevnu membranu. Za bolju raspoloživost, lijekovi moraju biti dobro topljivi u vodenom mediju te imati dobru propusnost za dobru difuziju s ciljem ulaska u krvotok.

Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova (eng. *Biopharmaceutics Classification System of Drugs*, BSC) pomaže lakšem i boljem razumijevanju samog procesa oslobađanja djelatne tvari iz lijeka i njene intestinalne apsorpcije u organizmu. BSC klasifikacija uzima u obzir dva čimbenika koji dokazano utječu na apsorpciju djelatne tvari u organizmu, a time i na ukupni farmakoterapijski učinak lijeka. To su topljivost djelatne tvari u vodenom mediju, oslobađanje djelatne tvari i intestinalna permeabilnost. Prema tome, djelatne tvari koje se koriste u oralnim dozirnim oblicima svrstane su u četiri skupine prema svojstvima topljivosti i permeabilnosti.¹



Slika 1. Biofarmaceutski sustav klasifikacije; podjela djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima

3.2. Čvrsta disperzija

Čvrsta disperzija je sustav čvrstoga u kojem je djelatna tvar bolje ili lošije dispergirana unutar matrice hidrofilnog polimera, promatrano najčešće na molekulskoj razini. Pojam čvrstih disperzija važan je u farmaceutskoj industriji gdje se one gledaju kao disperzni sustavi u kojima je jedna ili više djelatne tvari raspodijeljena u matrici inertnog, polimernog nosača lijeka. Često se koriste kako bi se povećala topljivost i apsorpcija djelatnih tvari, a samim time i učinkovitost oralnih dozirnih oblika. Polimerni nosač može biti amorfan ili kristalan, a tvar unutar njega može biti raspršena na molekulskoj razini ili pak može postojati u odgovarajućim nakupinama ili kristalima.²

Prvotno su bile pripravljane takozvane čvrste disperzije prve generacije za koje su korištene kristalne matrice različitih tvari (npr. šećeri). Kristalne čvrste disperzije pokazuju termodinamičku stabilnost te nemaju utjecaj na povećanje topljivosti. Upravo zbog toga dolazi do razvoja čvrstih disperzija druge generacije za čiju se pripravu umjesto kristalnih koriste amorfne matrice. Amorfne matrice su najčešće razne vrste sintetičkih polimera kao što su poli(etilen – glikol) (PEG) i poli(vinil – pirolidon) (PVP). Djelatna tvar je molekularno dispergirana unutar amorfne matrice, odnosno cilj je da dispergirano djelatne tvari u polimernoj matrici bude ostvarena na molekulskoj razini. Time se povećava brzina otapanja djelatne tvari, a shodno s time i njena bioraspoloživost. Miješanjem na molekulskom nivou dolazi do stvaranja specifičnih interakcija kao što su vodikove veze koje se uspostavljaju između djelatne tvari i polimera. Također, postoje i čvrste disperzije treće generacije. U njima je profile oslobađanja djelatne tvari moguće poboljšati upotrebom površinski aktivnih nosača djelatne tvari. Za to se mogu koristiti površinski aktivne tvari ili pak njihova mješavina s

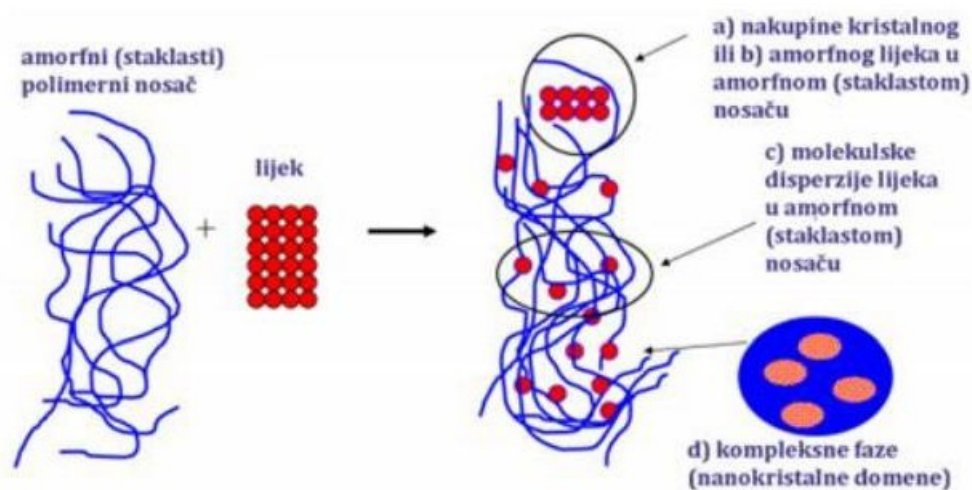
amornim polimerom. Takve čvrste disperzije najbolje utječu na poboljšanje bioraspoloživosti slabo topljivih djelatnih tvari.^{3,4}

Tablica 1. Tipovi čvrstih disperzija.⁵

	Tip čvrste disperzije	Nosač	Lijek	Broj faza
1.	Eutektička smjesa	kristalni	kristalni	2
2.	Amorfni precipitati lijeka u kristalnom nosaču	kristalni	amorfni	2
3.	Čvrste otopine			
	Kontinuirane čvrste otopine	kristalni	molekulski raspršen	1
	Diskontinuirane čvrste otopine	kristalni	molekulski raspršen	2
	Supstitucijske čvrste otopine	kristalni	molekulski raspršen	1 ili 2
	Intersticijske čvrste otopine	kristalni	molekulski raspršen	2
4.	Staklaste suspenzije	amorfni	kristalni	2
5.	Staklaste suspenzije	amorfni	amorfni	2
6.	Staklaste otopine	amorfni	molekulski raspršen	1

Postoje razni tipovi čvrstih disperzija te su prikazani u Tablici 1. Brzina otapanja djelatne tvari ovisit će o brzini otapanja same matrice, a ovisno o stupnju miješanja djelatne tvar i matrice, čvrste disperzije mogu biti kontinuirane i diskontinuirane. Kod kontinuiranih disperzija komponente se miješaju u svim omjerima, a kod diskontinuiranih postoji ograničenost topljivosti jedne komponente u drugoj. O veličini molekule djelatne tvari ovisi kojem tipu čvrsta disperzija pripada.

Najčešći tip su amorfne čvrste disperzije kod kojih su molekule djelatne tvari nepravilno distribuirane u amorfnoj matrici. Ovaj je tip najčešći jer je većina polimera koji se koriste u pripravi čvrstih disperzija amorfne strukture (slika 2).⁵ Upravo je amorfno stanje koje poprima djelatna tvar važan parametar u poboljšanju njene topljivosti. Kada se djelatna tvar nalazi u amorfnom stanju, ne troši se energija za razbijanje kristalne rešetke. To je jedan od razloga zbog kojeg djelatne tvari u amorfnom stanju karakterizira bolja topljivost, a samim time i bolja bioraspoloživost (u odnosu na djelatne tvari u kristalnom stanju).⁶



Slika 2. Shematski prikaz čvrste disperzije s amorfnim nosačem

Vasconcelos i njegovi suradnici navode četiri osnovne prednosti pripreme čvrstih disperzija:

1. Pripravom čvrstih disperzija smanjuje se veličina čestica djelatne tvari, a time se povećava specifična površina te brzina oslobađanja djelatne tvari, što rezultira povećanom brzinom otapanja. Krajnji rezultat je poboljšana bioraspoloživost.
2. Poboljšava se vlaženje, a time i topljivost djelatne tvari. Na vlaženje najveći utjecaj ima odabir polimernog nosača djelatne tvari, odnosno matrice. Poboljšana vlažnost rezultira poboljšanom topljivošću.
3. Pripravom čvrste disperzije postiže se veća poroznost čestica, što dovodi do povećanja brzine oslobađanja djelatne tvari. Također ovisi o prirodi matrice.

Djelatne tvari u čvrstim disperzijama su prezasićene otopine koje se smatraju metastabilnim polimornim oblikom, a tako pripravljene djelatne tvari u amorfnom stanju povećavaju topljivost čestica.^{3,7} No, čvrste disperzije imaju i svojih nedostataka. Jedan od njih je ograničena komercijalna primjena koja se javlja kao posljedica problema njihove pripreme, fizikalno – kemijskih svojstava, formuliranja u dozirne oblike te fizičku i kemijske stabilnosti djelatne tvari i matrice. Ograničena primjena može biti i posljedica kristalizacije komponenata iz amorfnog stanja prilikom prerade ili skladištenja.⁸

Metode za pripremu čvrstih disperzija vrlo su razvijene te imaju široku primjenu. Navedene su neke od metoda.

Metodom fuzije (eng. *fusion method*) pripravljane su prve čvrste disperzije za farmaceutsku primjenu. Drugi naziv joj je metoda taljenja. Glavna prednost ove metode je direktno taljenje koje je vrlo jednostavno i ekonomično. Taljenjem u uvjetima vakuuma ili u struji inertnog plina može se spriječiti oksidacija djelatne tvari i materijala nosača. No, ukoliko komponente nisu kompatibilne, tijekom procesa taljenja može doći do odvajanja faza ili do formiranja nehomogene čvrste disperzije.

Metoda isparavanja otapala (eng. *solvent evaporation method*) provodi se u dva koraka. U prvom koraku sve komponente otapaju se u odabranom otapalu. U drugom koraku uklanja se otapalo čime se formira čvrsta disperzija. Otapalo mora biti takvo da se u njemu mogu otopiti i djelatna tvar i matrica, što predstavlja jedan od problema ove metode. Još jedan problem je nemogućnost potpunog uklanjanja otapala iz čvrste disperzije.

Metoda korištenja superkritičnih fluida (eng. *supercritical fluid method*) temelji se na korištenju ugljikovog dioksida (CO₂) kao otapala ili za djelatnu tvar ili matricu ili oboje. Komponente su maksimalno dispergirane u CO₂, raspršuju se kroz mlaznicu u ekspanzijsku posudu s niskim tlakom gdje odmah dolazi do formiranja čestica čvrste disperzije.

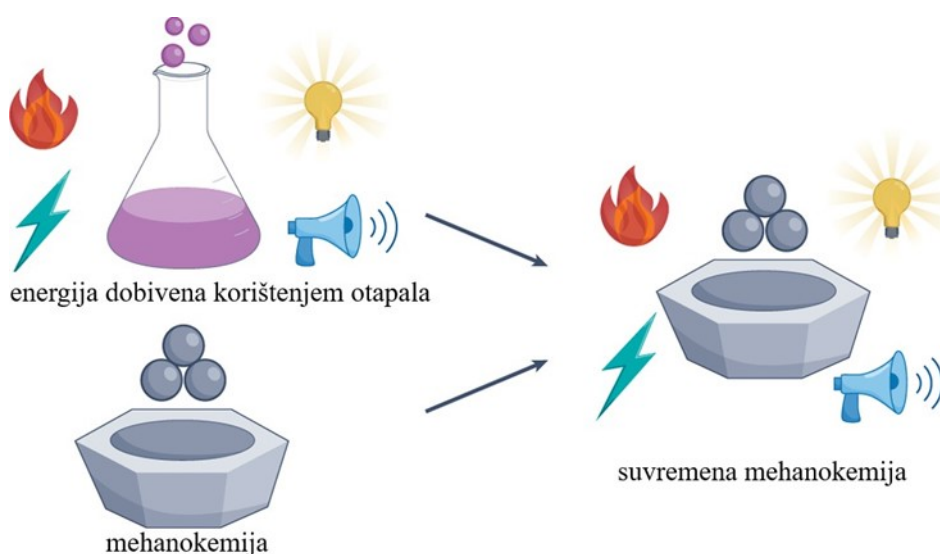
Liofilizacija (eng. *lyophilization*) je metoda sušenja smrzavanjem. Ona se koristi za sušenje materijala osjetljivih na toplinu. Liofilizacija je proces dehidracije na niskim temperaturama. Proces uključuje otapanje komponenata u zajedničkom otapalu, zamrzavanje sustava, snižavanje tlaka te na kraju uklanjanje otapala procesom sublimacije.

Sušenje raspršivanjem (eng. *spray drying*) je proces kod kojeg se ulazna smjesa iz tekućeg stanja transformira u suho, čvrsto, praškasto stanje. Ova metoda uključuje otapanje komponenata u odgovarajućem otapalu, raspršivanje ulazne smjese kroz komoru za sušenje te sakupljanje nastale čvrste disperzije.⁷

3.3. Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija

Pojam mehanokemija podrazumijeva niz procesa u kojima dolazi do pretvorbe mehaničke energije u kemijsku, a time se iniciraju kemijske reakcije. Primjena mehanokemije datira iz daleke prošlosti gdje su mehanokemijski procesi bili povezani s mljevenjem. No, tek u novije vrijeme ona je postala važan dio suvremene kemije. Nekadašnje korištenje tarionika s tučkom preraslo je u upotrebu raznih vrsta mlinova kao što su planetarni i kuglični. Mehanokemija omogućuje efikasnu pripravu materijala, lijekova, itd., uz smanjenu potrošnju energije i štetnih otapala. Moderna mehanokemija obuhvaća tri glavna područja u kojima se mehanička sila koristi za pomaganje nastanka promjena na kemijskim vezama. Ta tri područja su mljevenje, sonokemijske reakcije i jednomolekulske manipulacije. Mehanokemijska sinteza temelji se dakle na reakcijama između čvrstih tvari koje se odvijaju primjenom mehaničke energije. Reakcije se odvijaju bez otapala i upravo zbog toga ova metoda predstavlja atraktivni, alternativni pristup klasičnoj sintezi koja koristi velike količine organskih otapala. Popularnost mehanokemijske sinteze povećana je radi njezina izvrsnog uspjeha u stvaranju nekovalentnih interakcija poput vodikovih veza.⁹⁻¹¹

U visoko energetskim mlinovima na materijal se prilikom usitnjavanja primjenjuje mehanička energija. To najprije dovodi to smanjenja veličine čestice, a nakon toga slijedi amorfizacija uzorka, npr. lijeka. Daljnjim izlaganjem uzorka mehaničkoj energiji dolazi do njegove mehanokemijske aktivacije i time uzorak postaje sklon kemijskim reakcijama u krutom stanju.^{8,12}

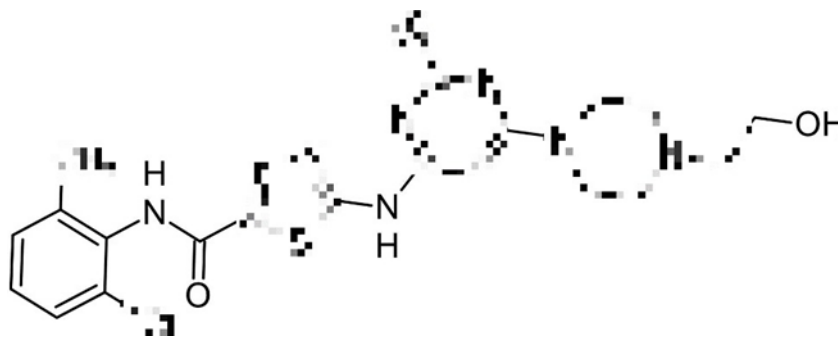


Slika 3. Evolucija mehanokemije¹³

4. METODIKA

4.1. Djelatna tvar X– aktivni sastojak lijeka

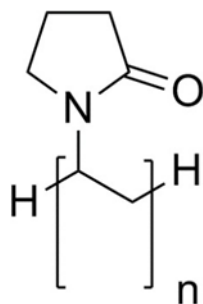
Za potrebe ovog istraživanja odabrana je modelna djelatna tvar X indicirana za ciljanu terapiju zloćudnih bolesti. Na hrvatskom tržištu lijekova nalazi se od 2019. godine u obliku tableta koje su i danas zlatni standard primjene lijekova. Djelatna tvar X ima svojstvo slabe topljivosti u intestinalnim fluidima odnosno u vodenom mediju zbog čega ujedno ima i vrlo malu bioraspodivnost (samo 14 %). Prema Biofarmaceutskom sustavu klasifikacije spada u klasu II čije su karakteristike slaba topljivost u vodenom mediju i visoka propusnost kroz crijevnu membranu. Na slici 4 prikazana je strukturna formula djelatne tvari X.



Slika 4. Strukturna formula djelatne tvari X

4.2. Makromolekularna tvar – polimer

Poli(vinil-pirolidon) (PVP), često nazivan Polividon ili Povidon, je polimer topljiv u vodi koji nastaje polimerizacijom monomera N-vinilpirolidona (slika 5). Suhi PVP je pahuljasti higroskopi prah koji apsorbira vodu do 40 % svoje mase.¹⁴ U otopinama ima izvrsna svojstva vlažnosti i lako formira filmove zbog čega se primijenjuje kao premaz ili kao aditiv premazima. U farmaceutskoj se industriji najčešće koristi za stabilizaciju amorfnog stanja lijeka tijekom skladištenja. PVP ima relativno visoku temperaturu staklastog prijelaza ($T_g = 177\text{ °C}$) koja mu omogućava dugotrajnu postojanost u formulaciji lijekova. Osim prikladne temperature staklastog prijelaza, PVP također ima tendenciju stvaranja specifičnih interakcija na molekularnoj razini između polimera (amid – karbonilne skupine) i lijeka koje doprinose stabilizaciji.¹⁵ U ovom istraživanju korišten je poli(vinil-pirolidon) srednje molekulske mase 50 kDa.



Slika 5. Strukturna formula poli(vinil-pirolidona)

Važno je naglasiti da djelatna tvar i polimerni nosač u svojoj strukturi imaju karakteristične funkcionalne skupine između kojih su moguće i ostvarive međumolekulske interakcije u obliku vodikovih veza koje dokazano doprinose topljivosti djelatne tvari.

4.3. Pomoćne tvari – ekscipijenti

Pomoćne tvari su one koje se koriste u formulacijama lijekova za oralnu primjenu. One čine većinski udio lijeka, a obično nemaju medicinsku funkciju, već poboljšavaju svojstva samog lijeka.¹ Pomoćne tvari se dijele se u šest grupa:

1. Mazivo sredstvo (eng. *lubricant*) – sprječava neželjeno lijepljenje mješavine partikulativne tvari za elemente procesne jedinice
2. Punilo (eng. *filler/diluents/bulk-up agent*) – osigurava dostatnu voluminoznost matrice tablete
3. Sredstvo za poboljšanje tecivosti (eng. *glidant*) – poboljšava tecivost/reološka svojstva mješavine za tabletiranje
4. Sredstvo za raspadanje (eng. *disintegrant*) – doprinosi učinkovitom raspadanju matrice tablete
5. Stabilizator (eng. *stabiliser*) – doprinosi stabilnosti aktivne tvari djelujući na sadržane ravnoteže
6. Vezivo (eng. *binder*) – doprinosi vezivanju jedinki u matricama tablete¹

U Tablici 2. navedene su pomoćne tvari koje su sastavni dio tableta koje su pripravljene u ovom istraživanju.

Tablica 2. Pomoćne tvari u pripremljenim tabletama

Grupa	Granuliranje	Tabletiranje
	Pomoćna tvar	Pomoćna tvar
Mazivo sredstvo <i>(lubricant)</i>	-	Magnezijev stearat
Punilo <i>(filler/diluent/bulkup agent)</i>	Manitol	-
Vezivo <i>(binder)</i>	Poli(etilen – glikol) 4000	-
Sredstvo za raspadanje <i>(disintegrant)</i>	Natrijeva kroskarmeloza	-

4.4. Mehanokemijska priprema čvrstih disperzija u vibracijskom mlinu

Za pripremu čvrstih disperzija korišten je vibracijski mlin (In Solido Tech IST500) prikazan na slici 6. Prije provedbe eksperimentalnog rada, odnosno mehanokemijskog tretmana, odvagane su točno određene mase djelatne tvari i polimera koje odgovaraju masenim omjerima 1:3, 1:1 i 3:1. Ukupna masa uzorka iznosila je 1 g. Nakon vaganja, uzorci su stavljeni u procesni prostor, prikazan na slici 7, koji se sastoji od posude i kuglica od nehrđajućeg čelika. Korištene su 4 kuglice promjera 7 mm. Proces mljevenja trajao je 60 minuta pri frekvenciji od 30 Hz.

U prvom koraku pripremaju se disperzije djelatne tvari X i poli(vinil-pirolidona) te potom karakteriziraju metodama analize koje mogu potencijalno ukazati na pomak u topljivosti djelatne tvari i detektirati potencijalne interakcije između djelatne tvari i polimerne matrice. To su: diferencijalna pretražna kalorimetrija, infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama, rendgenska difrakcijska analiza praha i kontaktni kut.



Slika 6. Vibracijski mlin
In Solido Tech IST500



Slika 7. Procesni prostor za mljevenje

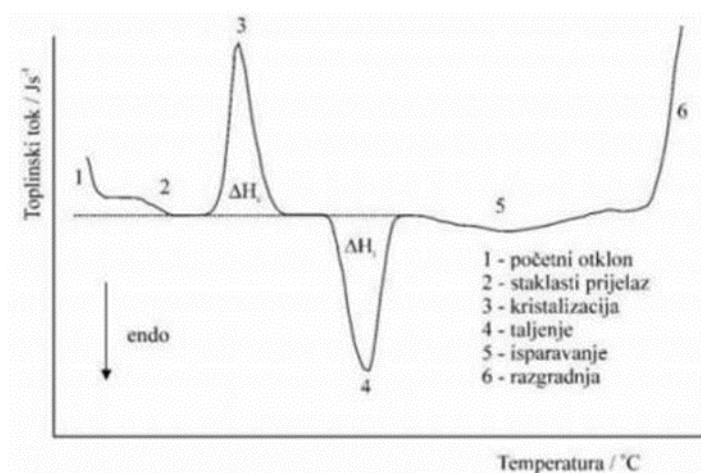
4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija

U ovom eksperimentalnom radu korištene su četiri analitičke metode za karakterizaciju pripremljenih čvrstih disperzija djelatne tvari X i polimera PVP. Diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. Differential Scanning Calorimetry, DSC) spada u toplinske metode određivanja temperature i toplinskih tokova povezanih s faznim prijelazima u materijalima. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama (eng. Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR) je spektroskopska metoda određivanja pomaka apsorpcijskih vrpca za karakteristične funkcionalne skupine. Rendgenska difrakcijska analiza praha (engl. X-Ray Powder Diffraction, XRPD) jest analitička instrumentalna metoda za određivanje faznog sastava materijala. Mjerenjem kontaktnoga kuta između vodene kapi i čvrste faze određuje se relativna hidrofobnost čvrste faze.

4.5.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC) omogućuje kvantitativno određivanje svih procesa u kojima je potrebna energija ili tijekom kojih je energija proizvedena. Uobičajeno je da se istovremeno mjere referentni i ispitivani uzorak tako da se njihove temperature održavaju identičnima. Mjere se i DSC termogramom

(slika 8) bilježe karakteristične temperature taljenja, kristalizacije, staklastog prijelaza, entalpije, oksidacijska stabilnost, specifični toplinski kapacitet, a mjerenja daju kvalitativne i kvantitativne podatke o fizikalnim i kemijskim procesima koji uključuju promjenu toplinskog kapaciteta ili endotermne i egzotermne efekte. Ako se u ispitnom uzorku dogodi fazni prijelaz koji zahtijeva energiju, uzorku će biti primijenjena dodatna toplina kako bi temperatura obaju uzoraka bila ista. Dodatna se toplina bilježi i koristi za kvantifikaciju energije tog faznog prijelaza. Nedostatak pika taljenja čvrste disperzije ukazuje na to da je lijek prisutan u amorfnom obliku. S obzirom na to da je DSC kvantitativna metoda, za sustave u kojima je lijek djelomično amorfan – djelomično kristalan može se izračunati i stupanj kristalnosti. Još jedna prednost DSC metode je vrlo mala količina uzorka potrebna za analizu, jednostavna priprema uzorka te brza izvedba mjerenja.^{7,11}



Slika 8. Shematski prikaz tipičnog DSC termograma s pripadajućim toplinskim promjenama u uzorku

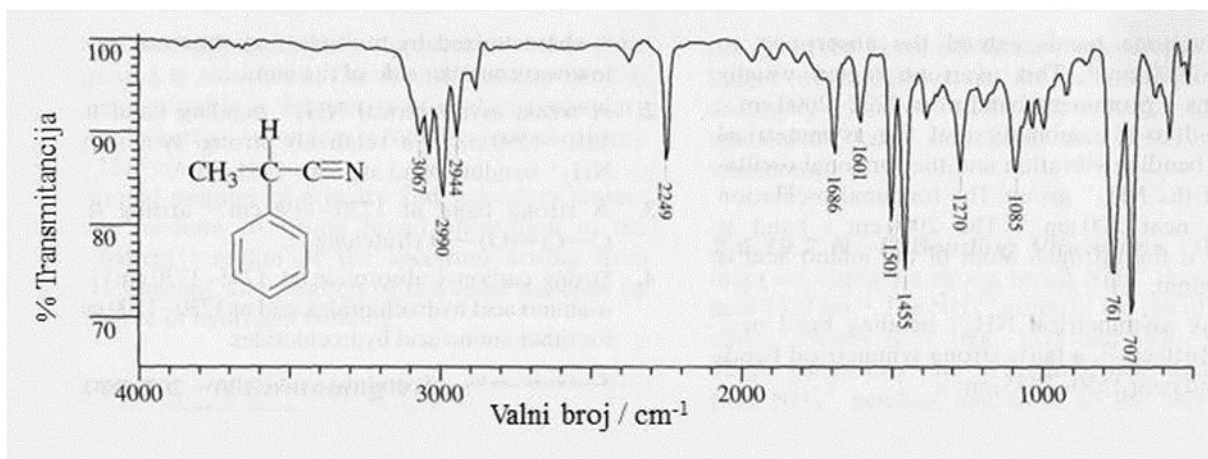
U ovom radu, toplinska svojstva djelatne tvari X, polimera i dobivenih čvrstih disperzija ispitivana su na diferencijalnom pretražnom kalorimetru Mettler Toledo prikazanom na slici 9. Uzorci mase oko 5 mg vagani su u aluminijske posudice s probušenim poklopcem. Mjerenja su provedena u struji dušika $60 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ pri brzini od $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. Jedan ciklus zagrijavanja proveden je u intervalu od $0 \text{ }^\circ\text{C}$ do $360 \text{ }^\circ\text{C}$ kako se ne bi izgubila termička prošlost ispitivanih uzoraka.



Slika 9. Diferencijalni pretražni kalorimetar
Mettler Toledo 822e

4.5.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama

Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama (engl. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, FTIR) je instrumentalna metoda koja se koristi za detekciju, to jest identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekuli. Elektromagnetski spektar obuhvaća raspon svih frekvencija (ν), od nule do beskonačne. Infracrveni dio spektra obuhvaća valne duljine (λ) od oko 8×10^{-3} m do 1×10^{-4} m. Infracrveni spektar je snimka apsorbiranog svjetlosnog zračenja kao funkcija valne duljine. Zračenje infracrvenog spektra nema dovoljnu energiju za elektronske prijelaze, ali može uzrokovati vibracije veza. Molekule apsorbiraju samo one frekvencije, odnosno valne duljine infracrvenog zračenja koje se podudaraju s frekvencijama vibracija veza u molekuli. To znači da frekvencije upadnog zračenja moraju biti iste frekvencijama vibracija molekulskih veza u molekuli kako bi došlo do apsorpcije zračenja od strane molekule što se manifestira pojavom maksimuma na apsorpcijskoj vrpci infracrvenog spektra. Frekvencija pri kojoj dolazi do apsorpcije upadnog zračenja ovisi o energiji veze, relativnoj atomskoj masi atoma i vrsti vibracije. Nelinearna molekula koja ima n atoma ima $3n-6$ načina vibracije, a neke od njih su simetrično i asimetrično rastezanje (symmetrical and antisymmetrical stretching), svijanje (scissoring), ljuljanje (rocking), mahanje (wagging), uvijanje (twisting) itd.¹⁶



Slika 10. Primjer infracrvenog spektra

Dobiveni infracrveni spektar (slika 10) pokazuje karakteristične vrpce funkcijskih skupina u točno unaprijed definiranim područjima valnih brojeva. Na osi apscisa uvijek je valni broj (cm^{-1}), a na osi ordinata apsorbancija ili transmitancija (%). Prema karakterističnim maksimumima funkcijskih skupina koje obično apsorbiraju pri otprilike istoj frekvenciji bez obzira na molekule u kojima se nalaze, moguće je odrediti tip molekule i vrstu veze koja postoji u promatranoj molekuli. Međutim, interpretacija IR spektra je često višeznačna jer je apsorpcija pri istoj frekvenciji moguća za više različitih funkcijskih skupina. Također, u nekim se slučajevima bez dodatnih informacija dobivenim pomoću drugih spektroskopskih metoda ne može potpuno sigurno govoriti o prisutnosti točno određene funkcijske skupine. Prema tome, prednosti IR spektroskopije su u tome što upućuje na funkcijske skupine spoja, pokazuje odsutnost ostalih funkcijskih skupina koje, kad su prisutne, uzrokuju jaku apsorpciju i mogućnost primjene za dokazivanje strukture spoja na temelju usporedbe s spektrom poznatog uzorka.¹⁶

FTIR spektroskopija, u okviru ovog istraživanja, korištena je za analizu potencijalnog nastanka novih interakcija između djelatne tvari i polimernog nosača, kao što su vodikove veze. U tom slučaju pomak apsorpcijskih vrpce specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji trebao bi biti vidljiv. FTIR spektri čistih komponenti i realnih uzoraka snimljeni su pomoću FTIR spektrometra Vertex 70 s platinastim detektorom. (slika 11).



Slika 11. FTIR spektrofotometar Vertex 70 s platinastim detektorom

4.5.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha

Rendgenska difrakcijska analiza praha (engl. *X-ray Powder Diffraction*, XRPD) je metoda koja se koristi za određivanje kristalne strukture materijala, za kvalitativnu (identifikacija kristalnih faza) i kvantitativnu (određivanje relativnih udjela različitih faza u uzorku) analizu, određivanje parametara elementarne (jedinичne) ćelije, mjerenja veličine kristalita i drugo.

Rendgensko zračenje nastaje u rendgenskoj cijevi kada elektroni katode, zbog velike razlike u potencijalu, ubrzavaju i udaraju u protukatodu (anodu). Prilikom sudara, brzi elektroni s katode izbijaju elektrone s anode, koji povratkom u osnovno stanje oslobađaju višak energije u obliku rendgenskog zračenja. Prilikom sudara, oslobađaju se dvije vrste spektra rendgenskih zraka – kontinuirani i linijski spektar. Kontinuirani spektar emitira se naglim kočenjem elektrona u metalu anode različitim valnim duljinama. Intenzitet kontinuiranog spektra ovisi o materijalu anode, a raspodjela valnih duljina ovisi o brzini elektrona. Linijski spektar nastaje kada brzi elektroni sudarom izbiju elektrone iz atoma anode koji vraćanjem u osnovno stanje oslobađaju višak energiju u vidu rendgenskih zraka. Zrake koje se tako emitiraju tvore karakteristično zračenje, odnosno linijski spektar, a njihova valna duljina ovisi i materijalu anode. Linije karakterističnog zračenja označavaju se prema ljuskama u koje se elektroni vraćaju. U slučaju rendgenske difrakcije praška, rendgensko zračenje se propušta na površinu fino usitnjenog materijala u nosaču uzorka. Uzorak se rotira goniometrom mijenjajući upadni kut, θ . Na detektoru se mjeri intenzitet rendgenskog zračenja, a dobiveni električni signal u obliku difraktograma očitava se na računalu.⁷

Kristaličnost se u uzorku odražava kroz karakteristično područje otiska prsta u difrakcijskom uzorku. Stoga je rendgenskom difrakcijom na praškastom uzorku moguće razlikovati čvrste otopine (u kojima je lijek amorfan) i čvrste disperzije u kojima je najmanje dijelom prisutan u kristalnom obliku, bez obzira je li nosač amorfan ili kristalan.^{7,17,18} Identifikacija faza u čvrstim disperzijama provedena je na uređaju za rendgensku difrakciju praha Shimadzu XRD – 6000 prikazanom na slici 12. Sustav se sastoji od visokonaponskog generatora, široko – fokusne rendgenske cijevi s Cu-K_α zračenjem i Ni filtrom, okomitog goniometra visoke preciznosti, grafitnog monokromatora, scintilacijskog detektora te računala sa sistemskim softverom. Zračenje je provedeno pri valnoj duljini od $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$.



Slika 12. Uređaj za rendgensku difrakciju praha Shimadzu XRD – 6000

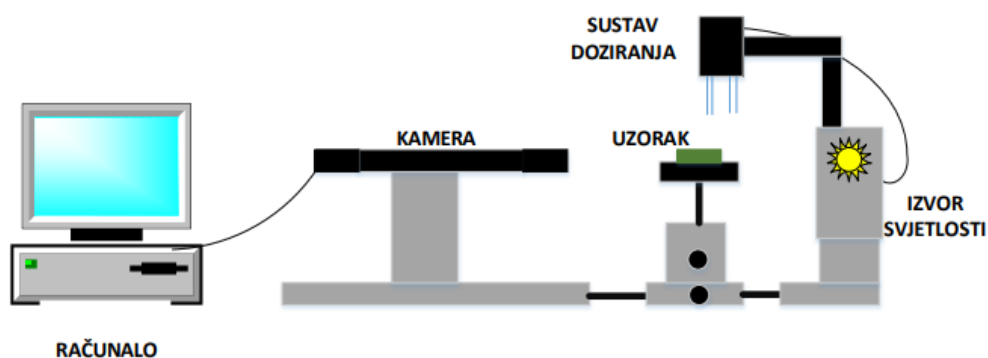
4.5.4. Kontaktni kut

Kontaktni kut, θ , je mjera privlačnih ili odbojnih interakcija između molekula dviju faza, najčešće tekuće i čvrste faze. Metodom kontaktnog kuta mjeri se sposobnost močenja, odnosno kvašenja, materijala. Mjerenjem kontaktnoga kuta između vodene kapi i čvrste faze može se odrediti relativna hidrofobnost čvrste faze.^{19,20}

Uređaj kojim se određuje kontaktni kut naziva se goniometar (slika 13.) Njegovi sastavni dijelovi su: postolje, izvor svjetlosti, kamere te dijelovi kojima se pomiču postolje i kamere. Kamera je spojena na računalo na kojem se pomoću softvera prikazuju slike kapljica.



Slika 13. Goniometar DataPhysics OCA 20



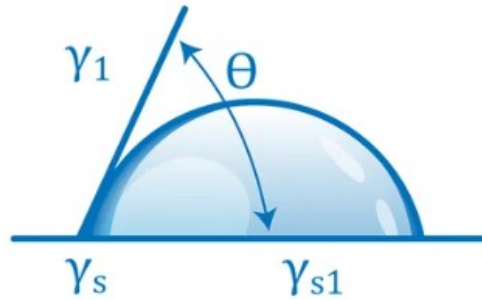
Slika 14. Shematski prikaz goniometra

Kontaktni kut mjeri se između dodirne površine i krute tvari te tangente kapljice na granici triju faza (slika 15). Svaka od triju faza (čvrsto, kapljevito, plinovito) ima određenu površinsku energiju koja utječe na veličinu kontaktnog kuta. Kontakti kut manji od 90° ukazuje na hidrofilnu površinu, dok onaj koji je veći od 90° ukazuje na hidrofobnu površinu. Potpuno vlaženje površine postiže se kada je kontakti kut jednak 0° te je u tom slučaju kap tekućine na čvrstoj površini potpuno ravna. Najmanji kontakt ostvaruje se ukoliko je kontakti kut 180° . Sila koja je odgovorna za oblik kapljice je površinska napetost. U ovome radu, kontakti kut mjereno je metodom položene kapi, odnosno *sessile drop* metodom.

Prema Thomasu Youngu, kontakti kut kapi tekućine na idealnoj čvrstoj površini definirana je mehaničkom ravnotežom kapi pod djelovanjem triju sila na granicama faza:

$$\gamma_{lv} \cos \theta = \gamma_{sv} - \gamma_{sl}$$

U gornjoj jednadžbi γ_{lv} predstavlja površinsku napetost na granici faza tekuće-plinovito, γ_{sv} površinsku napetost na granici faza čvrsto-plinovito i γ_{sl} predstavlja površinsku napetost na granici faza čvrsto-tekuće. θ označava tzv. Youngov kontaktni kut.²¹



Slika 15. Određivanje kontaktnog kuta između kontaktne površine i tangente

Nakon mjerenja kontaktnog kuta, pomoću softverskih alata izračunava se slobodna površinska energija. Za njen izračun najčešće se koriste Zisman-ov, Wu-ov i Owens-Wendtov model. Owens-Wendtov model pretpostavlja da se γ_{sl} sastoji od više vrsta međufaznih interakcija koje ovise o karakteristikama krute i tekuće faze u kontaktu pa je potrebno razdvajanje ukupne slobodne površinske energije u zasebne komponente. Tako se ukupna slobodna površinska energija može podijeliti u komponente te je izvedena jednadžba pri čemu je korištena geometrijska sredina:

$$\gamma_{sl} = \gamma_{sv} + \gamma_{lv} - 2\sqrt{\gamma_{sv}^d \gamma_{lv}^d} - 2\sqrt{\gamma_{sv}^p \gamma_{lv}^p}$$

Budući da u jednadžbi postoje dvije nepoznate komponente (γ_{sv}^d i γ_{sv}^p) potrebno je, za izračunavanje slobodne površinske energije, imati najmanje dvije tekućine s poznatom disperzijskom i polarnom komponentom, a najčešće se koriste voda i dijodometan.

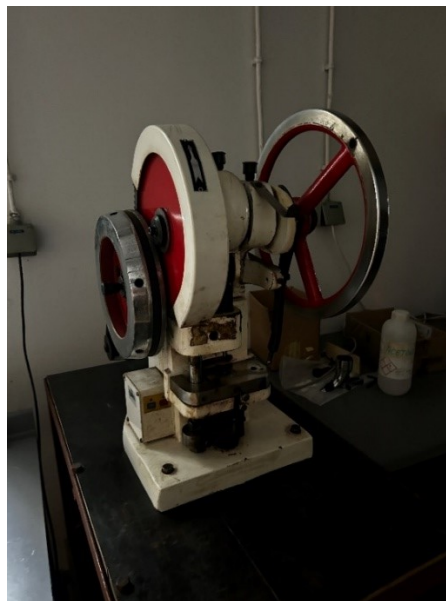
Wu-ov model umjesto geometrijske sredine koristi harmonijsku sredinu, pa je osnovna jednadžba za ovaj model sljedeća:

$$\gamma_{sl} = \gamma_{sv} + \gamma_{lv} - 4 \left[\frac{\gamma_{sv}^d \gamma_{lv}^d}{(\gamma_{sv}^d + \gamma_{lv}^d)} + \frac{\gamma_{sv}^p \gamma_{lv}^p}{(\gamma_{sv}^p + \gamma_{lv}^p)} \right]$$

U ovom modelu, jednako kao i u Owens-Wendtovom, potrebno je koristiti najmanje dvije testne kapljive – jednu s izraženom polarnom te drugu s izraženom disperzijskom komponentnom (npr. voda i dijodometan).²¹

4.6. Tabletiranje

Mješavina za tabletiranje priprema se miješanjem čvrstih disperzija i granulata pomoćnih tvari. Mješavina za granuliranje ukupne mase 200 g dodana je u granulator. 90 % ukupne mase čini manitol, 5 % natrijeva kroskarmeloza i 5 % PEG 4000, veličinskog razreda 90 – 125 mikrona. Prije tabletiranja dodan je magnezijev stearat (1 % od ukupne mase) kako bi se spriječilo lijepljenje mješavine za tabletiranje za žig tabletirke. Tako pripremljeni sustav tabletira se na uređaju za tabletiranje (slika 16), a koristi se okrugla matrica promjera 8 mm.



Slika 16. Uređaj za tabletiranje TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co., NR Kina)



Slika 17. Prikaz gotovih tableta

4.7. Karakterizacija tableta

4.7.1. Tvrdoća tableta

Testiranje tvrdoće tableta je laboratorijska metoda koja se primjenjuje za mjerenje točke loma tableta. Provodi u svrhu dobivanja uvida u ujednačenost svojstava tableta u seriji te kako bi se ispitala otpornost tableta prema drobljenju. Testiranje tvrdoće tableta osigurava da su tablete dovoljno tvrde da izdrže mehanička naprezanja u različitim situacijama kao što su skladištenje i pakiranje te isporuka i rukovanje od strane korisnika. Tableta se postavi na za nju predviđeno mjesto na uređaju, kotačić se vrti sve dok zvučnim signalom uređaj ne detektira lom tablete. Sila u trenutku pucanja tablete izražava se u njutnima, a odgovara vrijednosti tvrdoće tableta. Najčešća tvrdoća tableta je od 40 do 100 N (1 kg = 10 N). Ako tableta ima premalu vrijednost tvrdoće, dolazi do loma prilikom skladištenja i transporta, odnosno nije dostatna za rukovanje. Ako pak tableta ima preveliku vrijednost tvrdoće, ne dolazi do željenog profila oslobađanja djelatne tvari.^{22,23}

Tvrdoća tableta ispitana je na 10 nasumično odabranih tableta pojedinog uzorka. Za ispitivanje tableta korišten je uređaj prikazan na slici 18.



Slika 18. Uređaj za određivanje tvrdoće tableta YD – 1 Tablet Hardness Tester (Nanbei, Kina)

4.7.2. Raspadljivost tableta

Raspadljivost tableta je metoda koja detektira vrijeme potrebno za potpuno raspadanje dozirnog oblika, a definirana je Europskom farmakopejom (European Pharmacopoeia, 2.9.1. metoda A). Cilj je dobiti tablete duljeg vremena raspadljivosti od onog propisanog za raspadljive tablete za usta kako bi raspad započeo tek kad tableta dospije na mjesto djelovanja.

Za određivanje raspadljivosti nasumično je odabrano po 6 tableta od svakog uzorka. Uređaj za raspadljivost se sastoji od posudice sa 6 košarica, a košarica se sastoji od 6 otvorenih kiveta. Kapljevina (demineralizirana voda) se grije na temperaturu između 37 i 39 °C koja odgovara temperaturi tijela te se na toj temperaturi održavaju uzorci. Mjerenje se provodi s 29-32 ciklusa u jednoj minuti. Proces se zaustavlja kada je svih 6 tableta raspadnuto što predstavlja konačno vrijeme raspada tableta. Smatra se da je uzorak potpuno raspadnut kad nema vidljivih ostataka ili su oni u obliku mekane mase bez opipljivo tvrde jezgre.

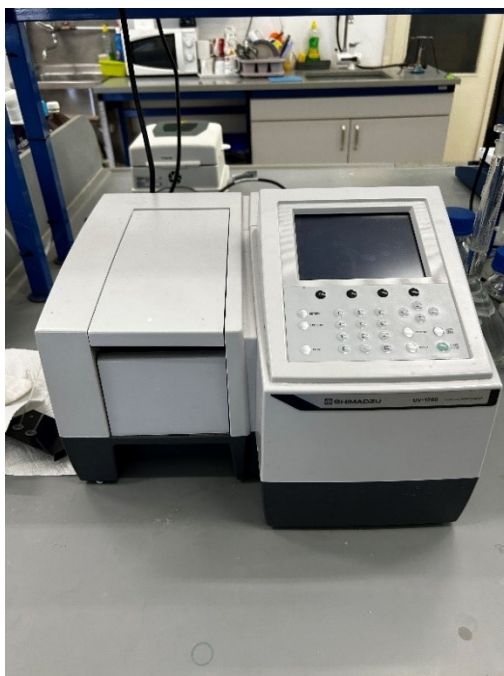


Slika 19. Uređaj za ispitivanje raspadljivosti tableta ZT 322 (Erweka GmbH, Langen, SR Njemačka).

4.7.3. Sadržaj djelatne tvari u tabletama

Sadržaj djelatne tvari X u pripravljenim tabletama određivan je kako bi se detektirala njena točna, odnosno ciljana, masa u pojedinoj tableti. Za određivanje sadržaja korištena je UV-Vis spektrofotometrija, a određuje se na 10 nasumično odabranih tableta svakog uzorka.

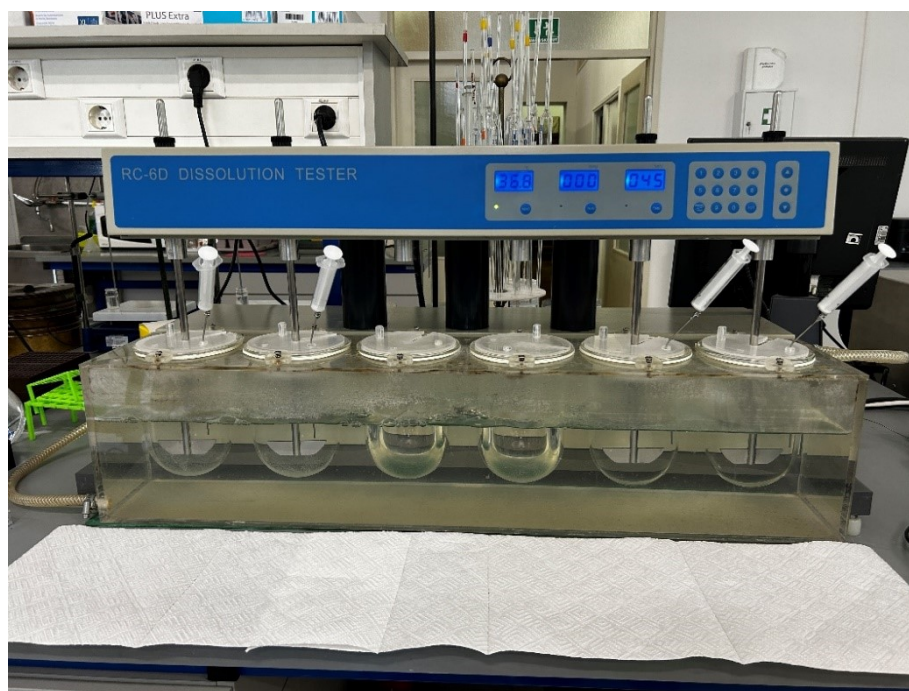
Svaka tableta je izvagana. Zatim je pojedina tableta usitnjena u tarioniku, prebačena u tikvicu od 50 mL i otopljena u metanolu u ultrazvučnoj kupelji. Uzet je alikvot koji je filtriran kroz PTFE membranski filter s promjerom pora 0,45 μm u tikvicu od 10 mL te je nadodan diluent do oznake. Tako pripremljenim uzorcima određena je apsorbancija i izračunata koncentracija djelatne tvari X na UV-Vis spektrofotometru (slika 20.)



Slika 20. Spektrofotometar UV-1280
(Shimadzu, Kyoto, Japan)

4.7.4. Oslobađanje djelatne tvari iz tableta

Testovi oslobađanja djelatne tvari (*dissolution tests*) provode se u laboratorijskom okruženju (*in vitro*). Uzete su po dvije tablete od svakog uzorka. Na početku je pripremljen acetatni pufer s dodatkom 1 % triton X-100. Otopini je potrebno podesiti pH sa 7,0 na 4,0 kako bi imitirala vrijednost pH u ljudskom želudcu. pH je podešen dodatkom octene kiseline. Zatim je po 1 L pufera prebačena u svaki želudac uređaja prikazanog na slici 21. Na uređaju je postavljena temperatura od 37,0 °C, a broj okretaja miješala s lopaticama na 60 min⁻¹. Tableta se ubaci u želudac te se pokrene štoperica. Uzorkovanje se provodi u vremenskim intervalima od 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 minuta, a uzima se uzorak alikvota od 5 mL pomoću šprice. Alikvot se filtrira preko membranskih filtera s promjerom pora 0,45 µm. Prikupljenim uzorcima određena je apsorbancija na UV-Vis spektrofotometru te su programskim dodatkom *DDSolver* određeni profili oslobađanja djelatne tvari X iz tableta.



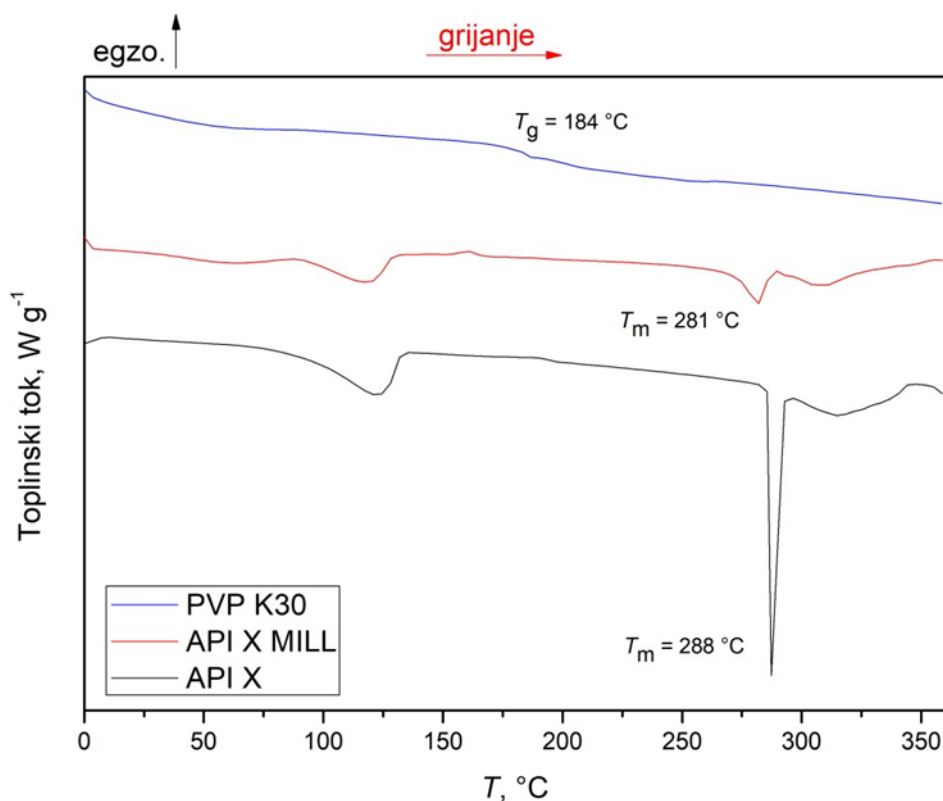
Slika 21. Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)

5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Karakterizacija čvrstih disperzija

5.1.1. Podatci toplinske analize tvari – DSC analiza

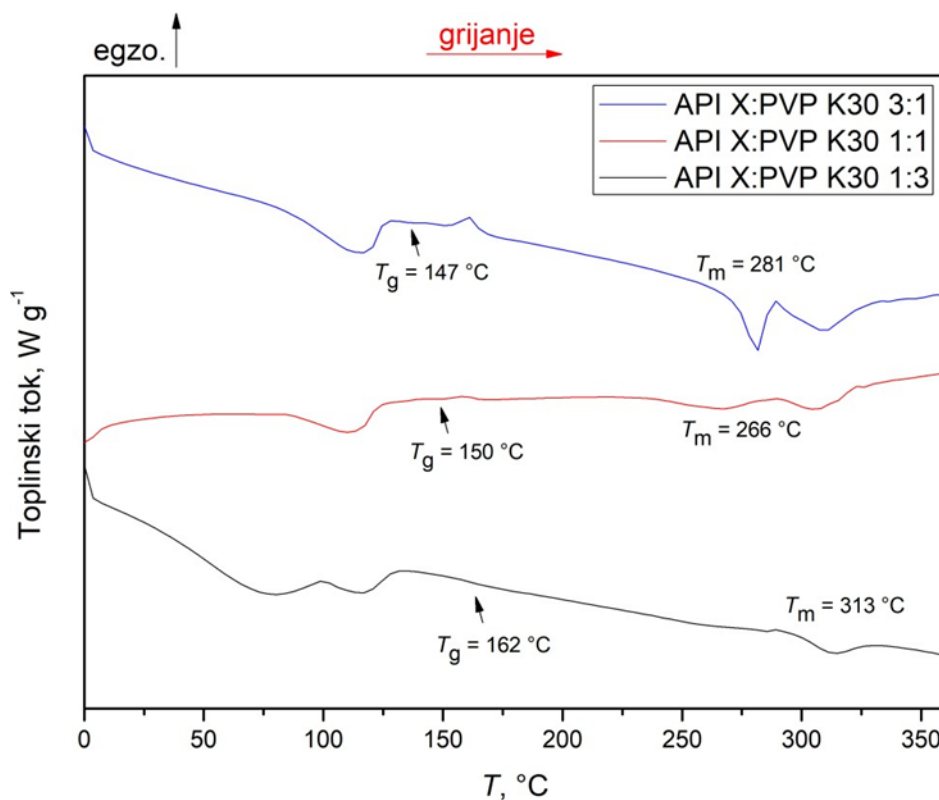
Diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom dobiva se uvid u dobru pripremu mješavine u čvrstoj disperziji te o specifičnim entalpijama taljenja pojedinih komponenti pomoću kojih se izražava relativni stupanj kristalnosti djelatne tvari u čvrstim disperzijama.



Slika 22. DSC termogrami ishodne djelatne tvari, mehanokemijski tretirane djelatne tvari i polimera

Na slici 22. plavom je bojom označen termogram čistog polimera, crvenom bojom označena je mehanokemijski tretirana djelatna tvar, a crnom bojom netretirana djelatna tvar. Na termogramu čistog polimera vidljiva je točka infleksije čija vrijednost odgovara staklištu koje je karakteristično za amorfne tvari. Na crnoj krivulji vidljiv je endotermni minimum pri temperaturi od otprilike 120 °C. S obzirom da je djelatna tvar u obliku monohidrata, spomenuti pik pripisujemo oslobađanju kristalne vode. Pri 288 °C javlja se endotermni minimum koji odgovara faznom prijelazu taljenja djelatne tvari. Pik je jako uzak što ukazuje na veliku čistoću i kristalnu uređenost ishodne djelatne tvari. Širi endotermni pik u temperaturnom području

iznad 300 °C odgovara termičkoj degradaciji djelatne tvari što je naknadno potvrđeno termogravimetrijom. Na crvenoj krivulji prvi se endotermni prijelaz javlja pri otprilike 40 °C te ga pripisujemo dijelu kristalne vode koji je izašao iz strukture uslijed mehanokemijske aktivacije, dok bi sljedeći pik pri otprilike 100 °C pripadao oslobađanju vode koja je zaostala u kristalnoj rešetki.



Slika 23. DSC termogrami čvrstih disperzija

Na termogramima čvrstih disperzija (slika 23.) primjećuje se da su endotermni prijelazi koji odgovaraju taljenju puno manji i širi, što nam potvrđuje da se kristalna struktura djelomično narušila i da je došlo do amorfizacije djelatne tvari. Pojava staklišta u sve tri disperzije pripisuje se amorfnom polimeru. Na termogramima su također vidljivi i egzotermni maksimumi hladne kristalizacije koji su još jedna potvrda amorfizacije uzorka. Na krivulji čvrste disperzije s najvećim udjelom polimera pri temperaturi od oko 75 °C primjećuje se manji endotermni minimum koji ukazuje na oslobađanje vode koja može biti ona oslobođena iz kristalne rešetke ili se javlja zbog higroskopnosti uzorka. Prijelaz pri otprilike 120 °C pripada zaostaloj kristalnoj vodi.

Mehanokemijskim tretmanom djelatne tvari došlo je do smanjenja tališta (tablica 3). Kod disperzija povećanje tališta ukazuje na povećanje toplinske stabilnosti koja može biti dokaz interakcija između djelatne tvari i polimera.

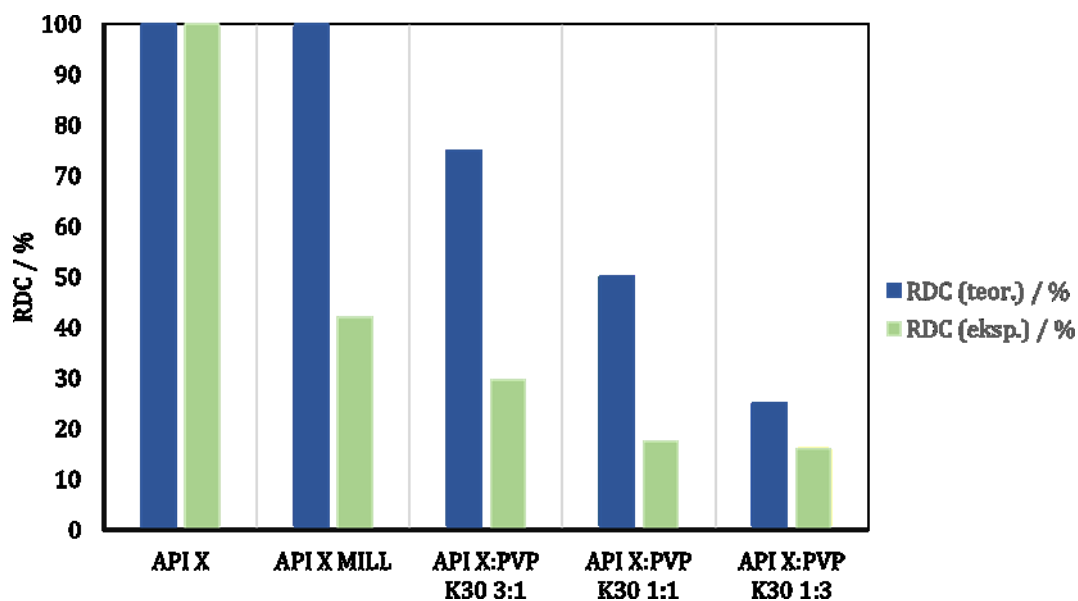
Tablica 3. Tablica temperaturnih minimuma pikova DSC termograma koji odgovaraju faznim prijelazima taljenja.

Uzorak	Talište / °C
API X	288
API X MILL	281
API X:PVP K30 3:1	313
API X:PVP K30 1:1	266
API X:PVP K30 1:3	281

Tablica 4. Teorijske i eksperimentalne vrijednosti; specifične entalpije taljenja uzoraka i proračunati relativni stupnjevi kristalnosti uzoraka.

Uzorak	$h^f_{teor.}/J\ g^{-1}$	RDC _{teor.} /%	$h^f_{eksp.}/J\ g^{-1}$	RDC _{eksp.} /%
API X	-95,16	100,00	-95,16	100,00
API X MILL	-95,16	100,00	-39,92	41,95
API X:PVP K30 3:1	-71,37	75,00	-28,19	29,62
API X:PVP K30 1:1	-47,58	50,00	-16,64	17,49
API X:PVP K30 1:3	-23,79	25,00	-15,22	15,99

Osim tališta i staklišta, DSC daje informaciju i o specifičnoj entalpiji uzorka, a iz tog je podatka moguće izračunati relativni stupanj kristalnosti uzoraka. Iz tablice 4 jasno je vidljivo kako je već samom mehanokemijskom aktivacijom čiste djelatne tvari došlo do njene značajne amorfizacije. U pripremljenim čvrstim disperzijama dodatak sve većeg udjela polimera sve više povećava amorfnost djelatne tvari. Od svih pripremljenih disperzija, očekuje se da bi disperzija s relativnim stupnjem disperzije 15,99 % bila najpogodnija za tabletiranje te se iz takvog dozirnog oblika očekuje najbolji profil oslobađanja djelatne tvari.



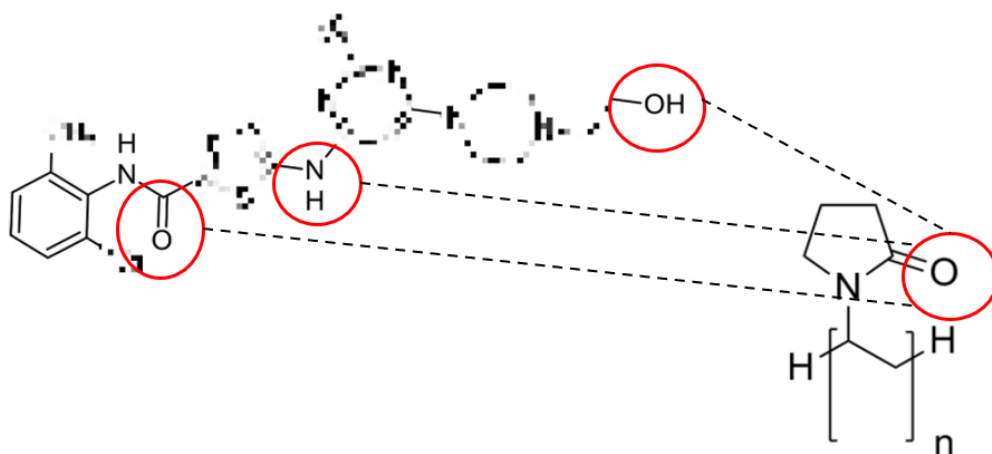
Slika 24. Usporedba teorijski i eksperimentalno dobivenih relativnih stupnjeva kristalnosti uzoraka čvrstih disperzija te ishodne i mehanokemijski tretirane djelatne tvari X

Stupčastim grafom na slici 24. također je zorno prikazano smanjenje relativnog stupnja kristalnosti mehanokemijskim tretmanom i dodatkom polimera.

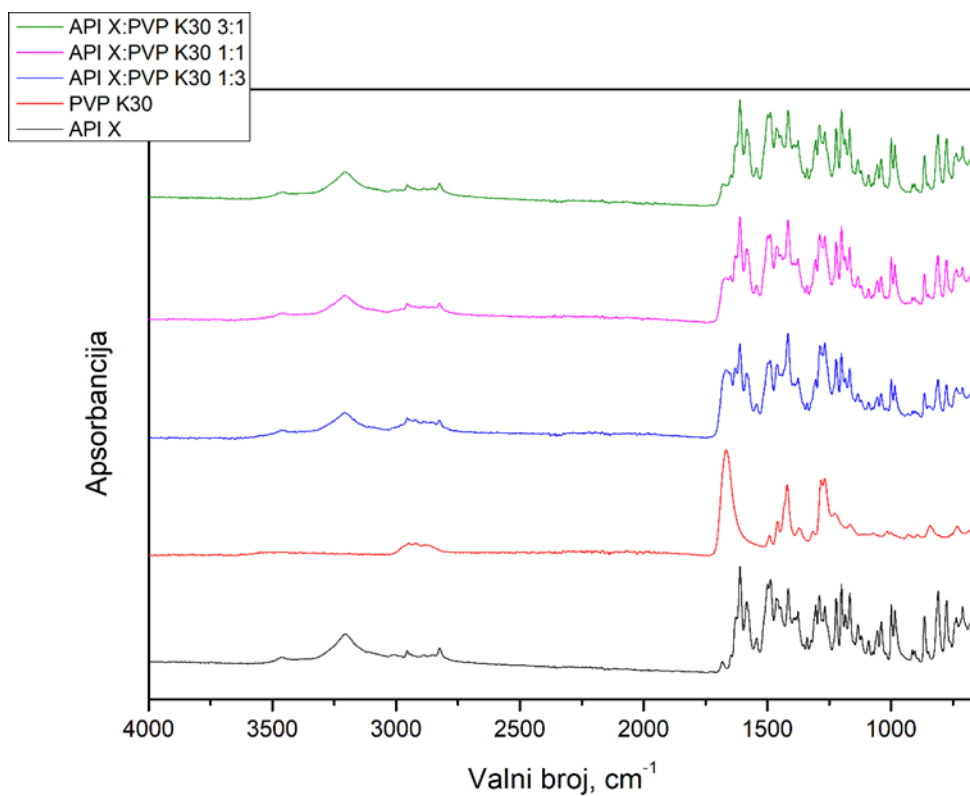
5.1.2. Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR analiza

FTIR analizom detektiraju se eventualni pomaci apsorpcijskih vrpca karakterističnih za funkcionalne skupine uzoraka. Potencijalni pomaci mogu ukazati na interakcije između djelatne tvari i polimera. Obje komponente u svojoj strukturi imaju karakteristične funkcionalne skupine između kojih su moguće interakcije u obliku vodikovih veza koje bi potencijalno poboljšale topljivost djelatne tvari.

Na slici 25. prikazani su rezultati FTIR analize, a u tablici 5. detektirane apsorpcijske vrpce za karakteristične funkcionalne skupine. Iz dobivenih spektara uočava se kako nije došlo do značajnih pomaka apsorpcijskih vrpca koji bi mogli ukazivati na uspostavu interakcija.



Slika 25. Struktura djelatne tvari X i polimera PVP – vodikove veze između karakterističnih funkcionalnih skupina



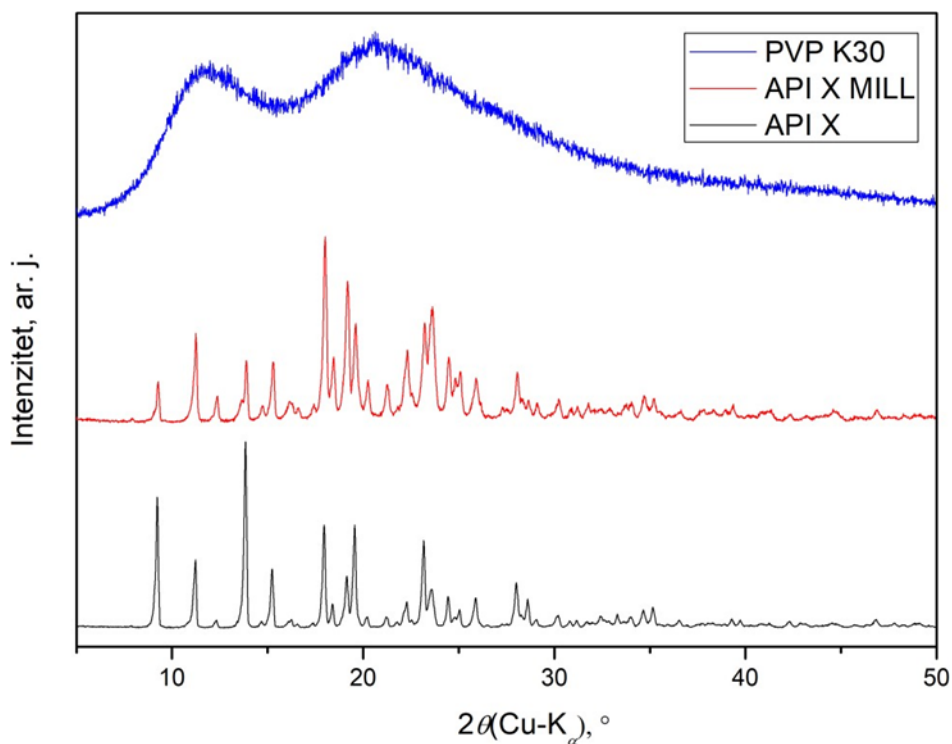
Slika 26. FTIR spektri djelatne tvari, polimera i čvrstih disperzija

Tablica 5. Detektirane apsorpcijske vrpce za karakteristične funkcionalne skupine

Valni broj / cm^{-1}	Vrsta apsorpcije/vibracije
3456	Rastezanje –NH
3203	Rastezanje –OH
2953	Rastezanje –CH ₂ i –CH
1610	Veza C=O
1581	Veza HC=CH
1501	Rastezanje N–O
1412	Savijanje –OH
997	Veza C–O
769	Veza C–Cl

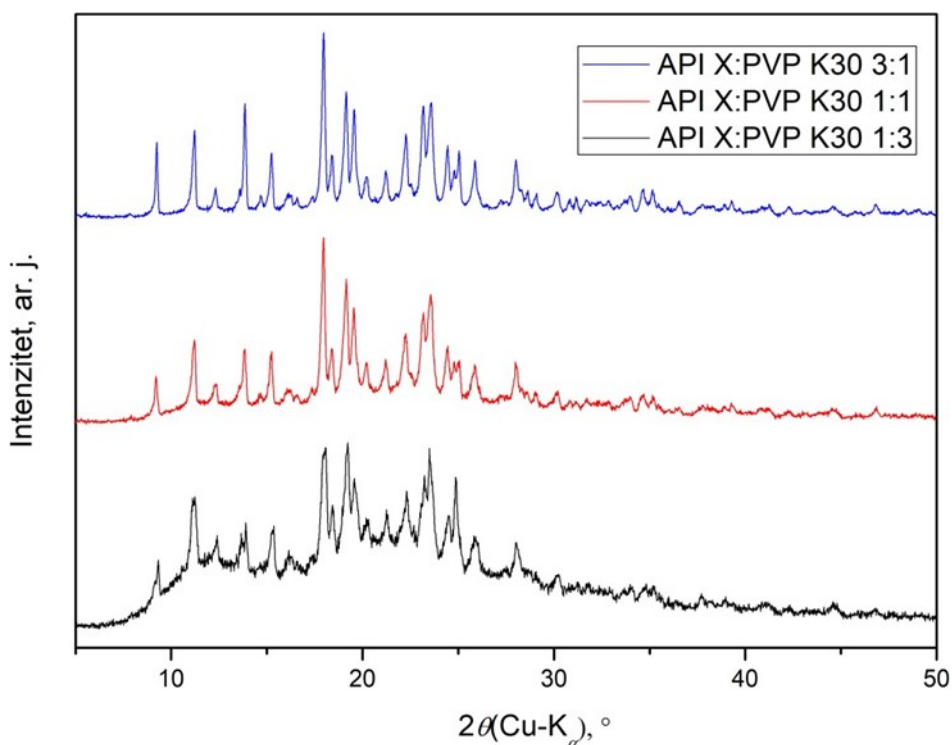
5.1.3. Podatci difrakcijske analize tvari – XRPD analiza

Provedena XRPD analiza ukazuje na fazni sastav uzoraka.



Slika 27. Difraktogrami ishodne djelatne tvari, mehanokemijski tretirane djelatne tvari i polimera

Na slici 27 prikazan je difraktogram poli(vinil-pirolidona) te je dobiveni signal karakterističan amorfnim tvarima. Na difraktogramu čiste, netretirane djelatne tvari detektiraju se oštri difrakcijski maksimumi pri vrijednostima kuta difrakcije (2θ) od $9,3^\circ$, $11,2^\circ$, $12,4^\circ$, $13,9^\circ$, $15,2^\circ$, $18,0^\circ$, $19,2^\circ$, $19,5^\circ$ i $23,6^\circ$ koji ukazuju na njen kristalni sastav. Usporedbom s difraktogramom mehanokemijski tretirane djelatne tvari uočava se kako je mehanokemijskim tretmanom došlo do određenih promjena u strukturi.

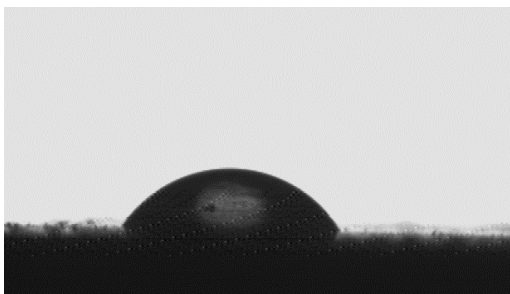


Slika 28. Difraktogrami čvrstih disperzija

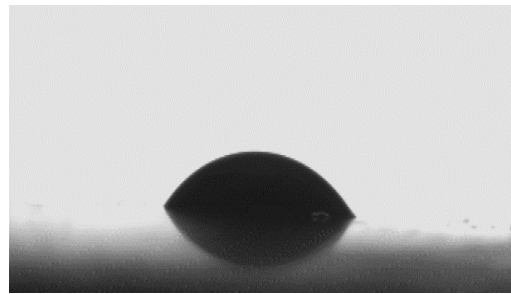
Slika 28 prikazuje difraktograme koji su dobiveni XRPD analizom pripremljenih čvrstih disperzija. Vidljivo je kako je došlo do amorfizacije u sve tri disperzije. Najmanji stupanj amorfizacije uočava se kod disperzije u kojoj je udio djelatne tvari veći od udjela polimera. Najveći stupanj amorfizacije uočava se kod disperzije u kojoj je udio polimera veći od udjela djelatne tvari.

5.1.4. Podatci metode kontaktnog kuta

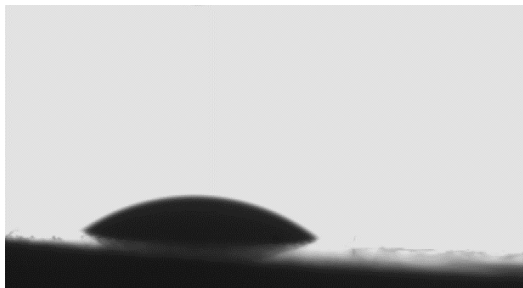
Mjerenjem kontaktnog kuta određuje se hidrofilnost, odnosno hidrofobnost površine te energija površine disperzne i polarne komponente. U ovome radu, kontaktni kut mjeren je metodom položene kapi, odnosno *sessile drop* metodom. Kap se stavlja na kompaktnu površinu, te se naknadno rasprostire ovisno o njezinom afinitetu (izraženoj hidrofilnosti/hidrofobnosti) prema dotičnoj površini. Korištene su dvije testne kapljevine; voda kao polarna te dijodometan kao nepolarna kapljevina. Slobodna površinska energija izračunata je pomoću tri modela: Zisman, Wu i Owens-Wendt, dok su energije površine disperzne i polarne komponente izračunate pomoću Wu-ovog i Owens-Wendtovog modela.



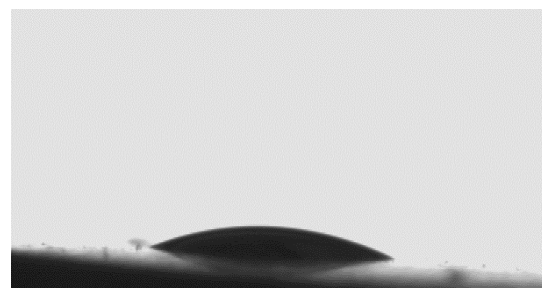
Slika 29. Kap vode na uzorku API X



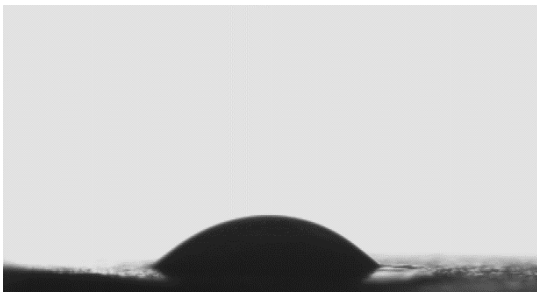
Slika 30. Kap dijodometana na uzorku API X



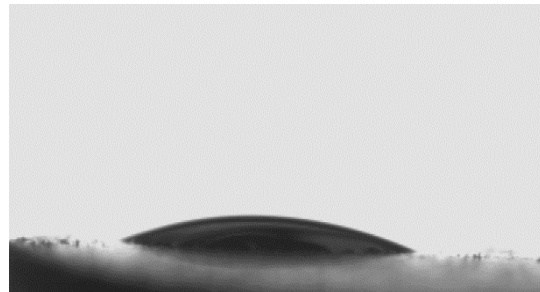
Slika 31. Kap vode na uzorku PVP K30



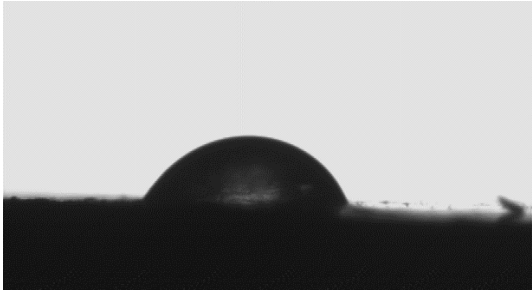
Slika 32. Kap dijodometana na uzorku PVP K30



Slika 33. Kap vode na uzorku API X MILL:PVP K30 1:3



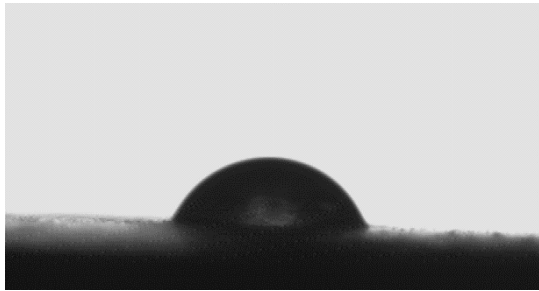
Slika 34. Kap dijodometana na uzorku API X MILL:PVP K30 1:3



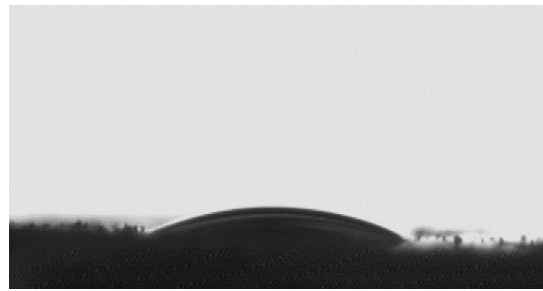
Slika 35. Kap vode na uzorku
API X MILL:PVP K30 1:1



Slika 36. Kap dijodometana na uzorku
API X MILL:PVP K30 1:1



Slika 37. Kap vode na uzorku
API X MILL:PVP K30 3:1



Slika 38. Kap dijodometana na uzorku
API X MILL:PVP K30 3:1

Tablica 6. Izmjerene vrijednosti kontaktnih kuteva θ (°)

Uzorak	Zisman	Owens – Wendt	Wu		Zisman	Owens – Wendt	Wu
VODA					DIJODOMETAN		
API X	52,63	52,6	52,6		37,05	37,1	37,1
PVP	20,43	20,4	20,4		25,92	25,9	25,9
API X MILL:PVP K30 1:3	33,87	33,9	33,9		20,99	21,0	21,0
API X MILL:PVP K30 1:1	61,07	61,1	61,1		23,42	23,4	23,4
API X MILL:PVP K30 3:1	72,33	72,3	72,3		16,18	16,2	16,2

Na slikama 29 – 38 prikazani su rezultati snimanja goniometrom, a u tablici 6 objedinjene su vrijednosti kontaktnih kuteva. Svi kontaktni kutevi su manji od 90° što znači da su čiste komponentne (djelatna tvar i polimer) i čvrste disperzije, manje ili više, hidrofilne. Najveći kontaktni kut ima djelatna tvar X kada se kao testna kapljevina koristi voda, a to je upravo zbog njene slabe topljivosti u vodenom mediju. S druge strane, kad se kao testa kapljevina koristi dijodometan, koji je nepolaran, kontaktni kut se smanjuje. Kod čistog polimera, vrijednosti kontaktnog kuta su manje pri mjerenju s vodom. Pri mjerenju s dijodometanom izmjeren je najveći kontaktni kut, zbog polarnog karaktera polimera. Vrijednosti kontaktnih kuteva za čvrste disperzije prate upravo one koje su izmjerene za čiste komponente. Najveći kontaktni kut pri mjerenju s vodom zabilježen je kod čvrste disperzije API X MILL:PVP 3:1, a pri mjerenju s dijodometanom najveći je kod čvrste disperzije API X MILL:PVP 1:1. Najmanji kontaktni kut pri mjerenju s vodom ima čvrsta disperzija API X MILL:PVP 1:3 zbog većeg udjela polimera, a pri mjerenju s dijodometanom API X MILL:PVP 3:1 zbog većeg udjela djelatne tvari.

Tablica 7. Vrijednosti slobodnih energija površine γ (mN/m)

Uzorak	Zisman	Owens – Wendt	Wu
API X	27,60	49,99	55,72
PVP K30	109,36	68,67	72,77
API X MILL:PVP K30 1:3	36,68	62,77	68,29
API X MILL:PVP K30 1:1	46,62	49,13	54,97
API X MILL:PVP K30 3:1	49,48	48,20	51,79

Prema sva tri modela, najveću slobodnu energiju površine ima čisti polimer. Najmanju slobodnu energiju površine prema Zismanu ima čista djelatna tvar, prema Owens-Wendtu i Wu-u čvrsta disperzija API:PVP 3:1.

Tablica 8. Vrijednosti slobodnih energija površine disperzne i polarne komponente γ (mN/m)

Uzorak	Disperzna komponenta	Polarna komponenta
Owens - Wendt		
API X	30,07	19,92
PVP K30	29,50	39,17
API X MILL:PVP K30 1:3	32,99	29,79
API X MILL:PVP K30 1:1	38,39	10,74
API X MILL:PVP K30 3:1	44,30	3,90
Wu		
API X	35,10	20,61
PVP K30	38,77	34,00
API X MILL:PVP K30 1:3	40,34	27,96
API X MILL:PVP K30 1:1	40,23	14,75
API X MILL:PVP K30 3:1	42,79	9,00

Prema Owens-Wendtovom modelu, čista djelatna tvar ima veću slobodnu energiju površine disperzne komponente, a polimer ima veću slobodnu energiju površine polarne komponente. Kod čvrstih disperzija, slobodnu energiju površine disperzne komponente se povećava, a polarne smanjuje, sa smanjenjem udjela polimera. Prema Wu-ovom modelu, obje čiste komponente imaju veće slobodne energije površine disperzne komponente u odnosu na polarnu. Najveću slobodnu energiju površine disperzne komponente ima čvrsta disperzija API X MILL:PVP 1:3, dok API X MILL:PVP 3:1 ima najmanju slobodnu energiju površine polarne komponente.

5.2. Karakterizacija tableta

5.2.1. Tvrdoća tableta

Tablica 9. Izmjerene tvrdoće tableta

API X MILL		API X MILL:PVP 1:3		API X MILL:PVP 1:1		API X MILL:PVP 3:1	
UZORAK	<i>F</i> , N	UZORAK	<i>F</i> , N	UZORAK	<i>F</i> , N	UZORAK	<i>F</i> , N
1	78,1	1	46,9	1	43,0	1	81,9
2	68,0	2	54,8	2	53,8	2	92,4
3	39,2	3	94,0	3	71,2	3	63,2
4	52,7	4	87,6	4	62,2	4	67,1
5	39,1	5	47,1	5	42,9	5	76,3
6	45,3	6	94,2	6	65,5	6	77,8
7	39,8	7	93,4	7	57,8	7	57,1
8	42,4	8	104,4	8	69,5	8	92,4
9	73,4	9	84,2	9	78,4	9	38,6
10	68,3	10	75,0	10	43,2	10	30,2
<i>Fsr.</i>	54,6	<i>Fsr.</i>	78,2	<i>Fsr.</i>	58,8	<i>Fsr.</i>	67,7
<i>s</i>	15,7	<i>s</i>	21,2	<i>s</i>	12,8	<i>s</i>	21,0

Najveća tvrdoća izmjerena je na tabletama uzorka API X MILL:PVP 1:3 čemu potencijalno doprinosi veći udio polimera u odnosu na djelatnu tvar. Najmanja tvrdoća izmjerena je na tabletama uzorka API X MILL.

5.2.2. Testovi raspadljivosti

Testovima raspadljivosti detektirano je vrijeme potrebno za potpuno raspadanje dozirnog oblika.

Tablica 10. Vrijeme raspadljivosti za tablete API X MILL i API X MILL:PVP 1:3

REDNI BROJ	UZORAK	<i>t</i> /s	UZORAK	<i>t</i> /s
1	API X MILL	270	API X MILL:PVP 1:3	740
2		272		743
3		275		745
4		280		750
5		285		752
6		290		755
<i>t</i> _{sr}		278,6		747,5
<i>s</i>		7,8		5,8

Tablica 11. Vrijeme raspadljivosti za tablete API X MILL:PVP 1:1 i API X MILL:PVP 3:1

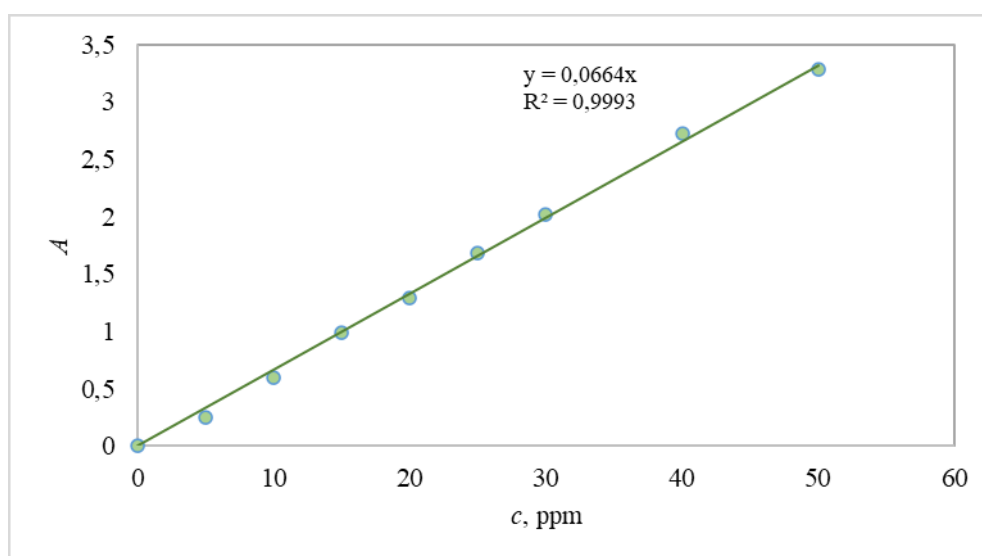
REDNI BROJ	UZORAK	<i>t</i> /s	UZORAK	<i>t</i> /s
1	API X MILL:PVP 1:1	640	API X MILL:PVP 3:1	515
2		643		521
3		645		526
4		650		545
5		652		560
6		655		569
<i>t</i> _{sr}		647,5		539,3
<i>s</i>		5,8		22,1

Europska farmakopeja nudi definiciju kojom se tableta može zvati raspadljivom ako se potpuno raspadne unutar 180 sekundi i to bez primjene vode. Stoga, iz rezultata danih u Tablicama 10 i 11 zaključuje se kako ni jedan uzorak ne odgovara definiciji raspadljivih tableta. Najbrže raspadanje od 278,6 sekundi zabilježeno je kod uzorka API X MILL, a najsporije kod uzorka API X MILL:PVP 1:3 i ono iznosi 747,5 sekundi. Rezultati testova raspadljivosti mogu se povezati s testovima tvrdoće prikazanim u tablici 9. Uzorak API X MILL:PVP 1:3 ima najveću tvrdoću, stoga se on i najsporije raspada. Jednako vrijedi za uzorak najmanje tvrdoće, API X MILL, koji se najbrže raspadne.

5.2.3. Sadržaj djelatne tvari X u tabletama

Tablica 12. Podatci potrebni za crtanje umjernog pravca

c , ppm	A
0	0
5	0,248
10	0,595
15	0,985
20	1,293
25	1,677
30	2,018
40	2,727
50	3,280



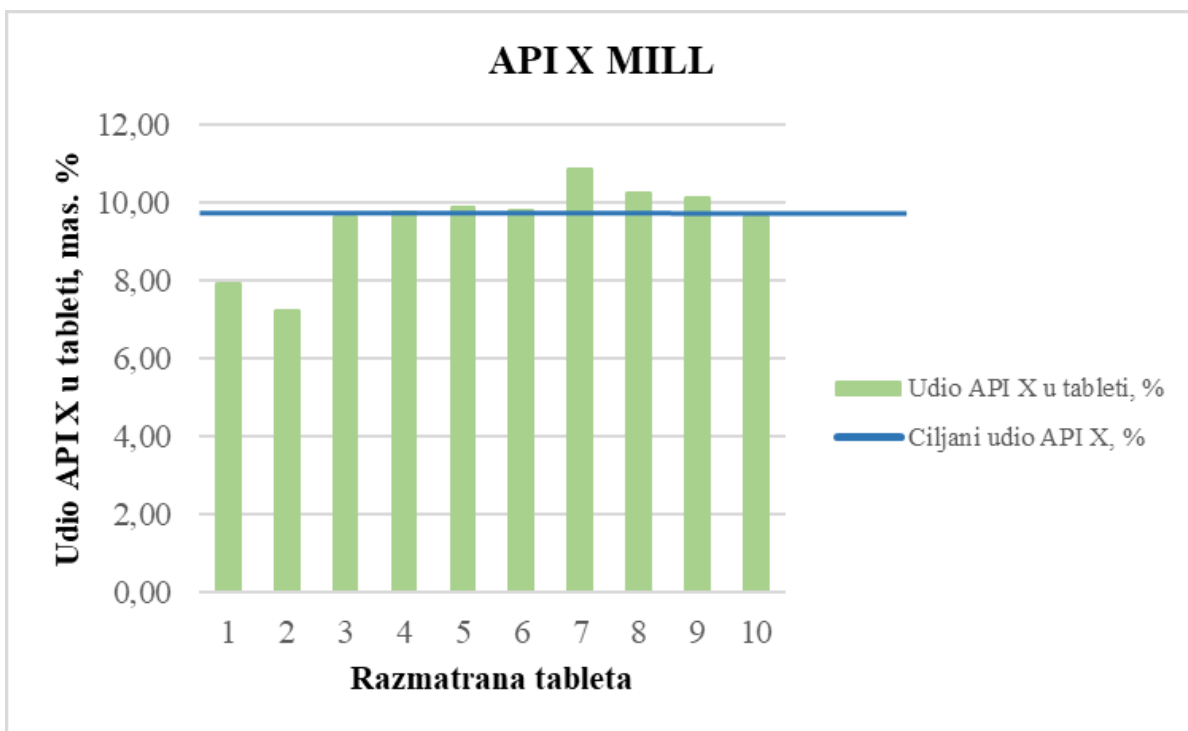
Slika 39. Umjerni pravac

Tablica 13. Vrijednosti apsorbancije i koncentracije djelatne tvari X u uzorcima API X MILL i API X MILL:PVP 1:3

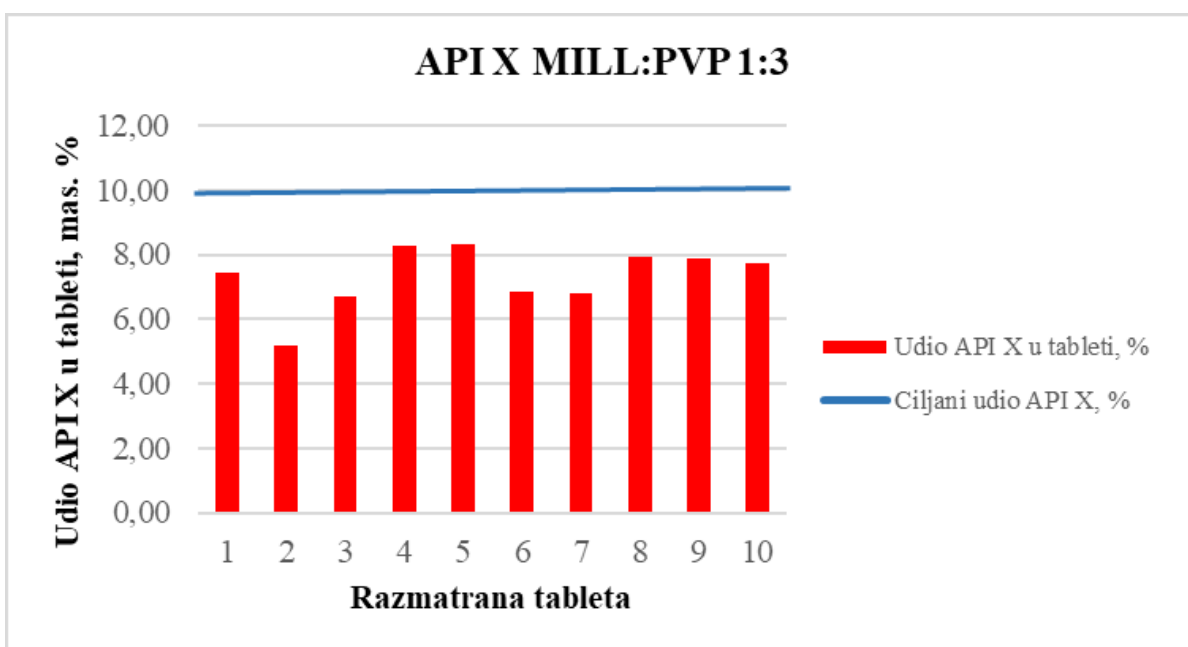
UZORAK	RAZMATRANA TABLETA	<i>A</i>	<i>Udio API X u tableti, %</i>	UZORAK	RAZMATRANA TABLETA	<i>A</i>	<i>Udio API X u tableti, %</i>
API X MILL	SP	0,000	7,46	API X MILL:PVP K30 1:3	SP	0,000	7,94
	1	2,387	5,18		1	2,305	7,23
	2	2,255	6,71		2	1,789	9,64
	3	2,823	8,28		3	2,252	9,75
	4	2,686	8,34		4	2,532	9,89
	5	2,999	6,83		5	2,756	9,81
	6	2,998	6,81		6	2,265	10,85
	7	3,252	7,95		7	2,229	10,23
	8	3,075	7,90		8	2,655	10,12
	9	3,075	7,74		9	2,730	9,62
	10	2,870	7,46	10	2,727	7,94	

Tablica 14. Vrijednosti apsorbancije i udjela djelatne tvari X u uzorcima API X MILL:PVP 1:1 i API X MILL:PVP 3:1

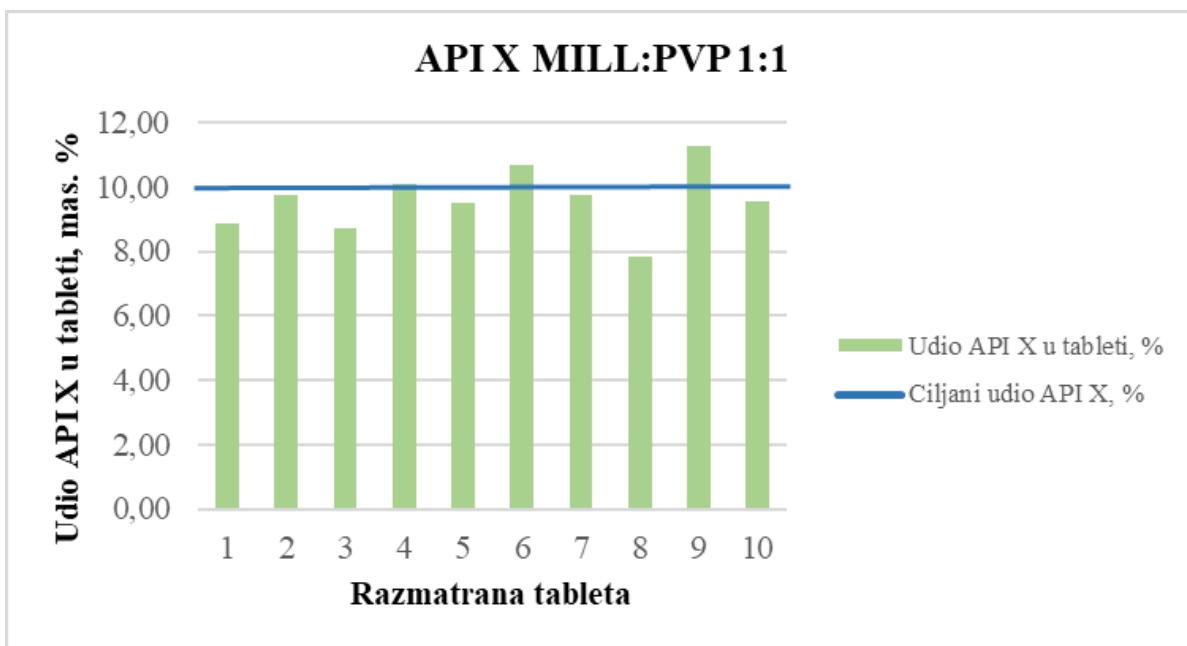
UZORAK	RAZMATRANA TABLETA	<i>A</i>	<i>Udio API X u tableti, %</i>	UZORAK	RAZMATRANA TABLETA	<i>A</i>	<i>Udio API X u tableti, %</i>
API X MILL:PVP K30 1:1	SP	0,000	8,84	API X MILL:PVP K30 3:1	SP	0,000	9,34
	1	1,737	9,73		1	1,507	9,56
	2	1,963	8,70		2	1,554	6,76
	3	1,789	10,06		3	1,043	9,69
	4	1,893	9,49		4	1,533	8,90
	5	1,932	10,66		5	1,360	8,63
	6	2,083	9,73		6	1,290	9,36
	7	1,956	7,82		7	1,390	9,48
	8	1,475	11,25		8	1,373	9,19
	9	2,290	9,56		9	1,377	9,71
	10	1,827	8,84	10	1,448	9,34	



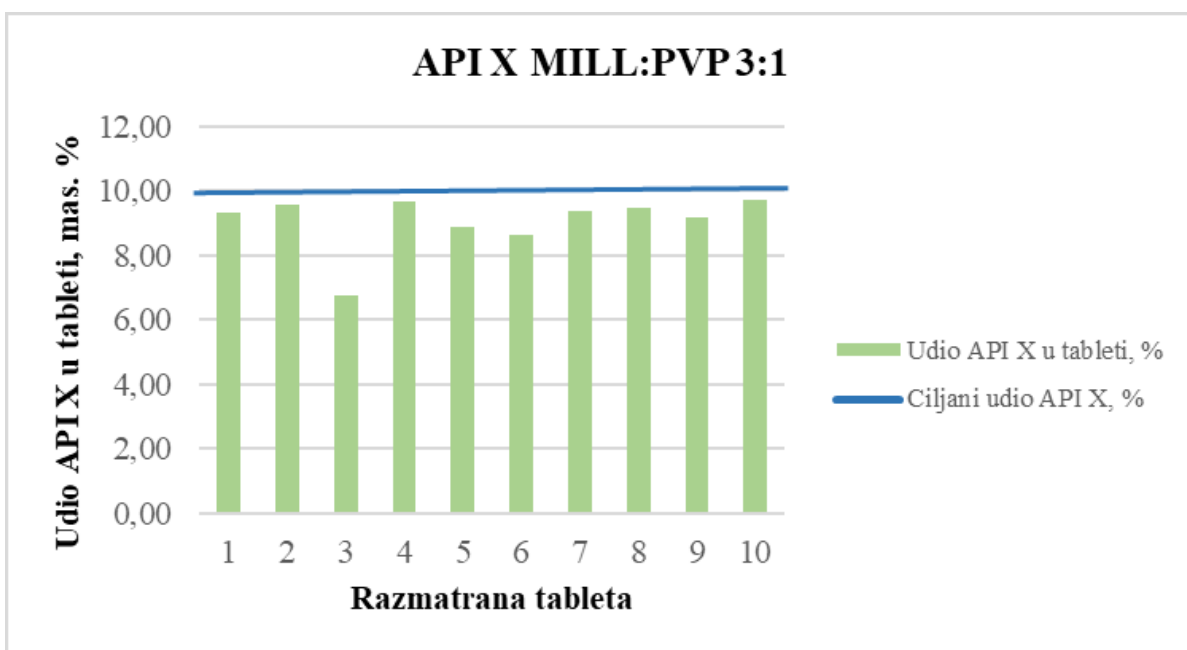
Slika 40. Sadržaj djelatne tvari X u tabletama API X MILL



Slika 41. Sadržaj djelatne tvari X u tabletama API X MILL:PVP 1:3



Slika 42. Sadržaj djelatne tvari X u tabletama API X MILL:PVP 1:1



Slika 43. Sadržaj djelatne tvari X u tabletama API X MILL:PVP 3:1

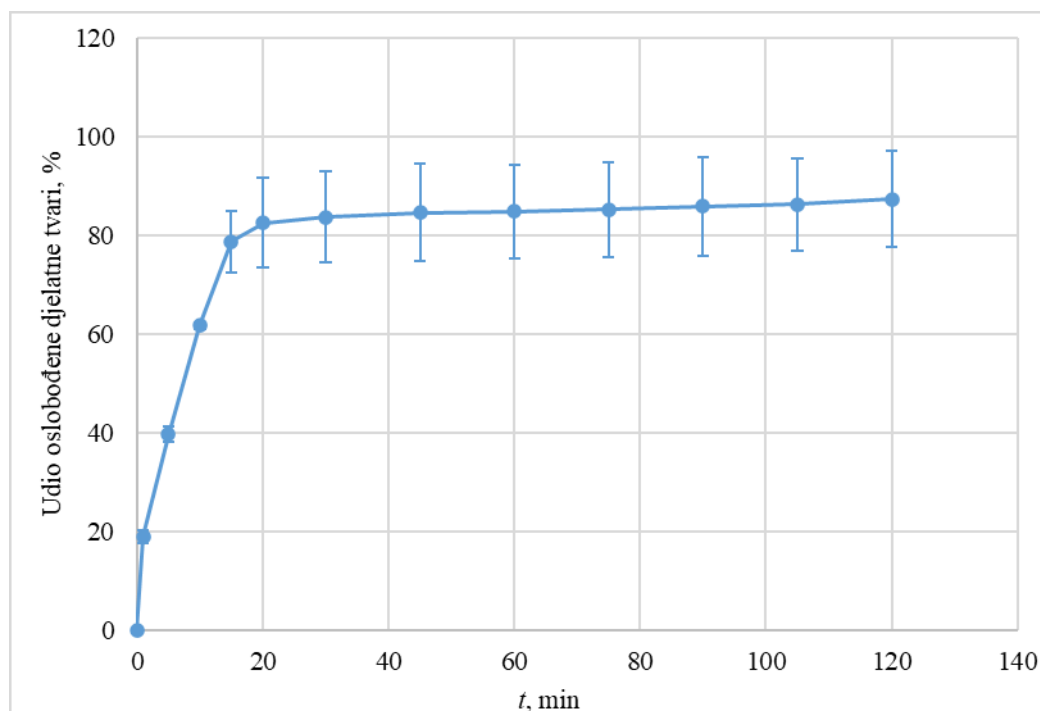
U tablici 15. prikazane su prosječne vrijednosti sadržaja djelatne tvari X u pojedinim uzorcima tableta.

Tablica 15. Prosječne vrijednosti sadržaja djelatne tvari X u pojedinim uzorcima

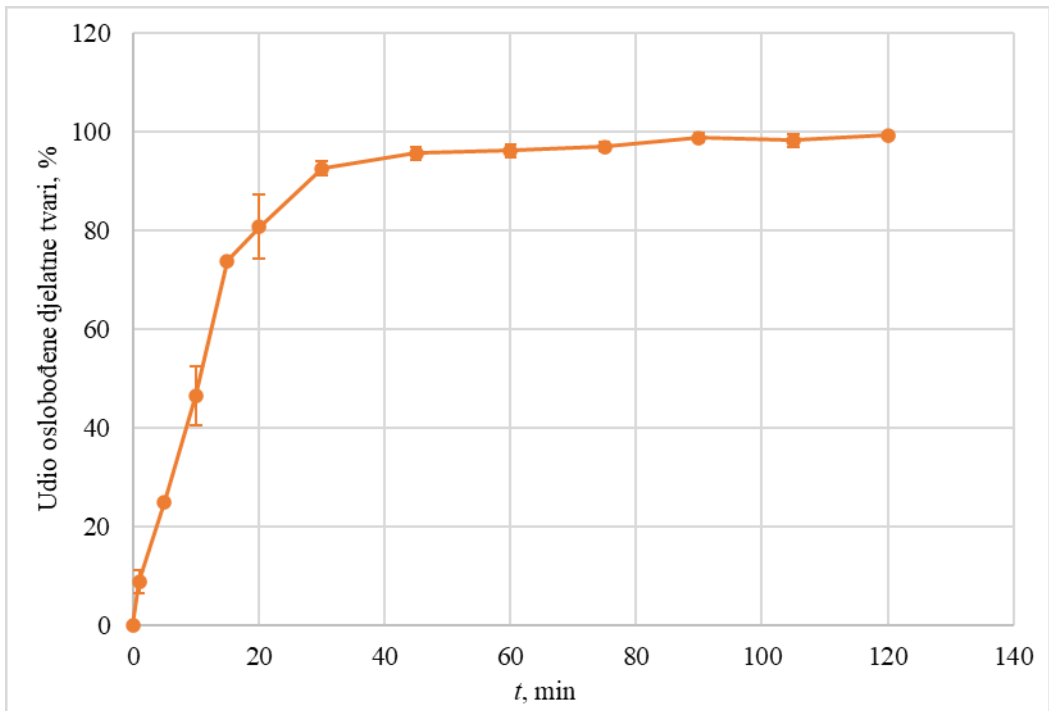
Uzorak	Prosječni sadržaj API X MILL/%
API X MILL	9,51
API X MILL:PVP K30 1:3	7,32
API X MILL:PVP K30 1:1	9,58
API X MILL:PVP K30 3:1	9,06

UV-Vis spektrofotometrijom određen je sadržaj djelatne tvari X u svakom uzorku tableta. Ciljani udio djelatne tvari je 10 % od ukupne mase tablete (20 mg). Prosječni sadržaj djelatne tvari u svim uzorcima malo odstupa od ciljanog, no za uzorke API X MILL, API X MILL:PVP 1:1 i API X MILL:PVP 3:1 rezultat je zadovoljavajući. Najveće odstupanje javlja se kod uzorka API X MILL:PVP 1:3. Zbog najvećeg udjela polimera došlo je do lijepljenja uzorka za stijenke posude, a samim time i do gubitka uzorka i manjeg sadržaja djelatne tvari od ciljanog u tabletama.

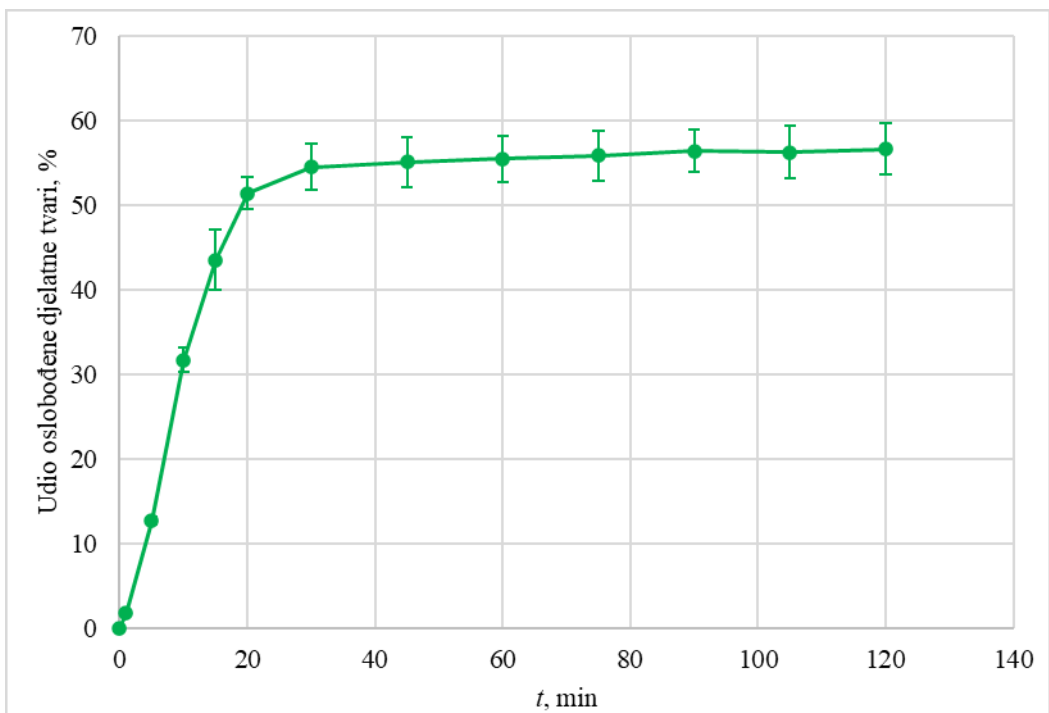
5.2.4. Oslobađanje djelatne tvari X iz tableta



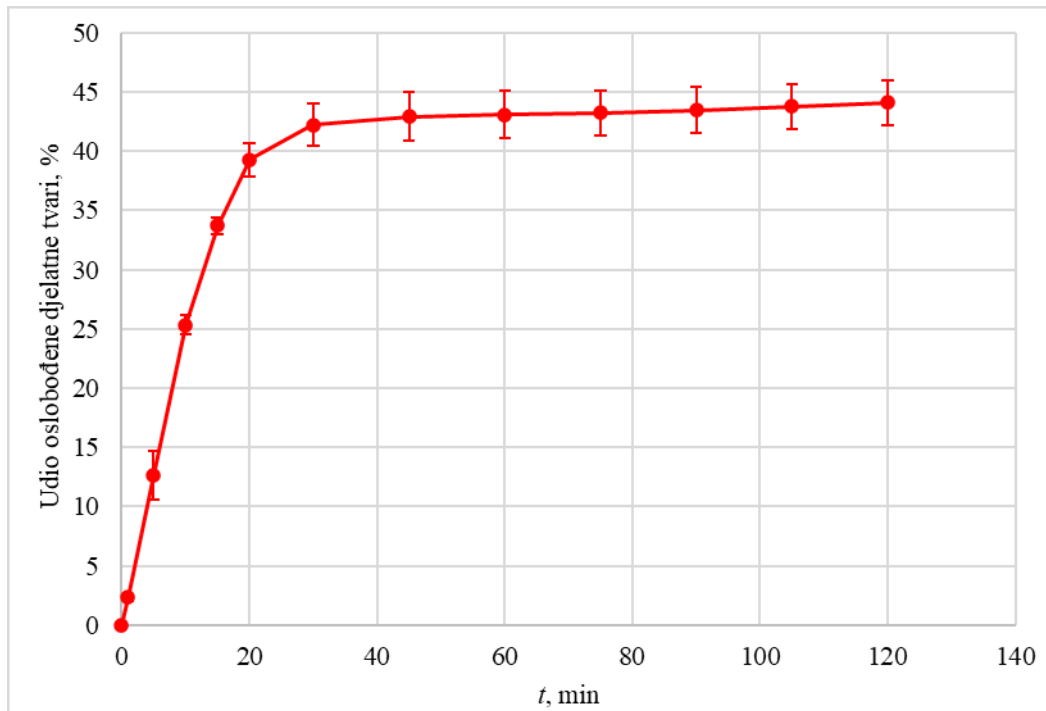
Slika 44. Profil oslobađanja djelatne tvari X za uzorak API X MILL



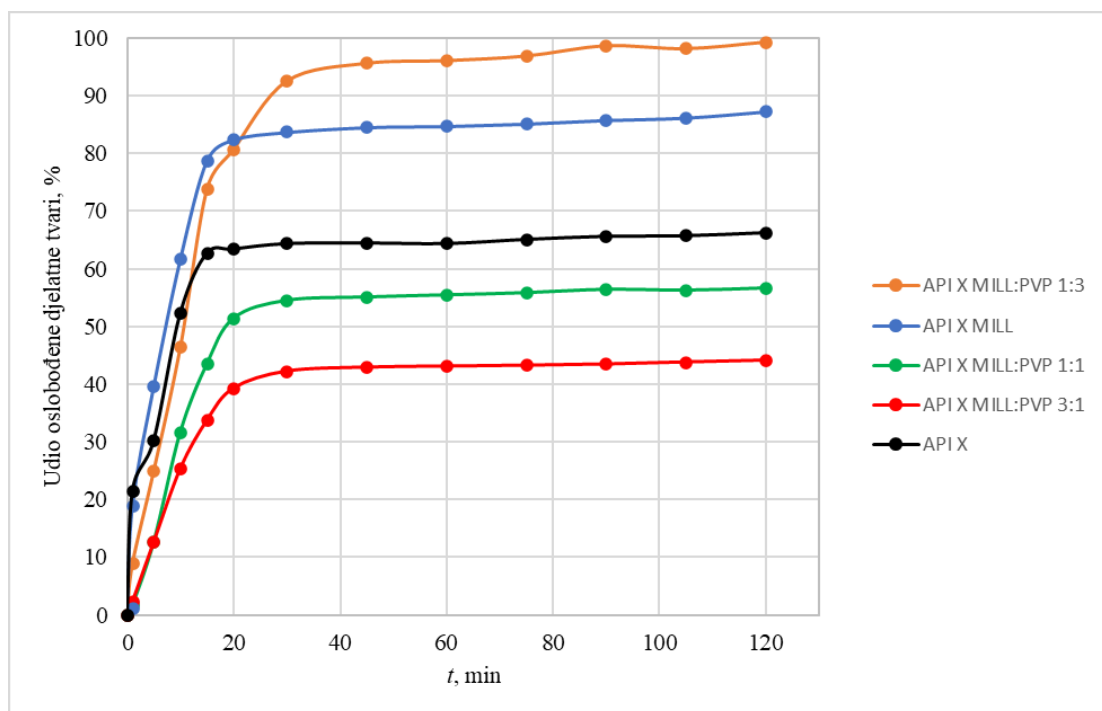
Slika 45. Profil oslobađanja djelatne tvari X za uzorak API X MILL:PVP 1:3



Slika 46. Profil oslobađanja djelatne tvari X za uzorak API X MILL:PVP 1:1



Slika 47. Profil oslobađanja djelatne tvari X za uzorak API X MILL:PVP 3:1



Slika 48. Usporedni prikaz profila oslobađanja djelatne tvari X

Iz grafičkog prikaza profila oslobađanja djelatne tvari X za uzorak API X MILL vidljivo je kako se u 120 minuta oslobodi 87 % djelatne tvari. Kod uzorka API X MILL:PVP 1:3 za 120 minuta oslobodi se 99 % djelatne i to je ujedno uzorak u kojem je oslobođeno najviše djelatne tvari. Kod uzorka API X MILL:PVP 1:1 u istom se vremenu oslobodi 57 % djelatne tvari, a kod uzorka API X MILL:PVP 3:1 oslobodi se 44 %, što je ujedno i najlošiji rezultat. Dakle, što je veći udio polimera u čvrstoj disperziji, oslobodit će se više djelatne tvari jer je na taj način postignuta veća amorfizacija djelatne tvari, a samim time i poboljšana njena topljivost. Ta usporedba prikazana je na slici 48. No, zamjećuje se kako se samim mehanokemijskim tretmanom postigla amorfizacija uzorka te je oslobođen znatan udio djelatne tvari. Na slici 48. prikazani su i usporedni profili netretirane i mehanokemijski tretirane djelatne tvari iz kojih je uočljivo kako API X MILL ima veći udio oslobođene djelatne tvari. Profili za uzorak API X i API X MILL imaju sličan izgled, odnosno maksimalan udio djelatne tvari oslobodi se u nešto kraćem vremenu u odnosu na tablete koje sadrže polimer. Budući da je želja postići kontrolirano oslobađanje djelatne tvari, dodatak polimera nema samo pozitivan utjecaj na poboljšanje topljivosti djelatne tvari, već i na njen profil oslobađanja.

6. ZAKLJUČAK

Principima zelene kemije mehanokemijski su pripravljene čvrste disperzije djelatne tvari X i poli(vinil-pirolidona) u različitim masenim odnosima. Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha i infracrvenom spektroskopijom.

Rezultati diferencijalne pretražne kalorimetrije ukazuju na značajne promjene u stupnju kristalnosti za sve mehanokemijski tretirane uzorke. Infracrvenom spektroskopijom ne detektira se pomak apsorpcijskih vrpca karakterističnih za funkcionalne skupine koji bi potencijalno mogao ukazati na prisutnost međumolekulskih interakcija. Amorfizacija svih uzoraka, ostvarena mehanokemijskim tretmanom, dokazana je i rendgenskom difrakcijskom analizom praha.

Rezultati mjerenja kontaktnog kuta pokazuju kako se porastom udjela polimera smanjuje kontaktni kut što upućuje na povećanje hidrofилности.

Čvrsta disperzija u kojoj je omjer djelatne tvari i polimera 1:3 ima najveći potencijal za ugradnju u čvrsti dozirni oblik zbog najvećeg udjela amorfne faze, veće specifične površine bolje mogućnosti vlaženja u odnosu na ishodnu djelatnu tvar. Tako pripremljeni čvrsti dozirni oblici potencijalno bi pokazivali bolja svojstva topljivosti i oslobađanja djelatne tvari čime bi znatno bila poboljšana njena apsorpcija i bioraspoloživost.

Pripravom i karakterizacijom čvrstih oralnih dozirnih oblika (tableta) najbolja svojstva imat će oni s najvećim udjelom polimera. Uzorak API X MILL:PVP 1:3 ima najbolju tvrdoću, najsporije raspadanje te se oslobodi najveći udio djelatne tvari. Navedeni razlozi ukazuju na potencijalno poboljšanje oralne apsorpcije i bioraspoloživosti.

Rezultati istraživanja pokazuju da se ova specifična djelatna tvar X može mehanokemijski modificirati u smislu poboljšanja njezinih svojstva topivosti.

7. LITERATURA

1. Priselec, P., HPLC metoda za određivanje sadržaja djelatne tvari u minitabledama, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Završni rad, 2021.
2. Durrigl, M., Priprava čvrstih disperzija za kontrolirano oslobađanje lijeka metodom sušenja raspršivanjem, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Doktorski rad, 2011.
3. Vasconcelos, T., Sarmiento, B., Costa, P., Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, *Drug Discov. Today* 12(23/24) (2007) 1068-1075
4. Liu, H., Taylor, L. S., Edgar, K. J., The role of polymers in oral bioavailability enhancement; a review, *Polymer* 77 (2015) 399-415
5. Medarević, Đ., Ibrić, S., Đuriš, J., Đurić, Z., Primena čvrstih disperzija u farmaceutskoj tehnologiji: postupci izrade i metode karakterizacije, *Farmaceutski fakultet* (2013) 473-493
6. Mrežna stranica (pristup 20. lipnja 2023.):
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383521001805>
7. Andrić I., Priprava dozirnih oblika s čvrstim disperzijama poli(etilen-glikola), Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Diplomski rad, 2020.
8. Zelić M., Supramolekulska kemija i mehanokemijska sinteza, Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno – matematički fakultet, Kemijski seminar I., 2017.
9. Mrežna stranica (pristup 29. siječnja 2023.):
https://www.phy.uniri.hr/files/Naslovnica/godina_2022/Nikola_Biliskov_27_9_2022.pdf
10. Mrežna stranica (pristup 29. siječnja 2023.):
https://www.pmf.unizg.hr/download/repository/Zelic_KSI_Supramolekulska_kemija_i_mehanokemijska_sinteza.pdf
11. Mrežna stranica (pristup 29. siječnja 2023.):
<https://www.irb.hr/Novosti/Mehanokemijom-do-novog-materijala>
12. Cugovčan M., Mehanokemijska priprava i karakterizacija polimernih disperzija i kokristala prazikvantela, Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno – matematički fakultet, Doktorski rad, 2019.
13. Mrežna stranica (pristup 30. siječnja 2023.):
https://www.hkd.hr/ozk_hazu/images/novosti/Fri%C5%A1%C4%8Di%C4%87.pdf
14. Saffoon, N., Uddin, R., Huda, N. H., Sutradhar, K. B., Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review, *J. Appl. Pharm. Sci.* 1(7) (2011) 13-20
15. Natural and Synthetic Biomedical Polymers, 2014, Pages 1-31, Mahadevappa Y.Kariduraganavar, Arjumand A.Kittur, Ravindra R.Kamble
16. Leroy G. Wade Jr, *Infrared Spectroscopy and Mass Spectrometry*, Organic chemistry, eight edition, 513-562
17. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions, Christian Leuner, Jennifer Dressman, Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt am Main, Germany

18. Mrežna stranica (pristup 22. veljače 2023.): <http://www.xrpd.eu/>
19. Mrežna stranica (pristup 20. lipnja 2023.): <http://struna.ihjj.hr/naziv/kontaktinikut/39520/#naziv>
20. Leskovic, M., Karakterizacija površine, predavanja iz kolegija Karakterizacija i identifikacija proizvoda, FKIT, Zagreb, 2011.
21. Katušić, V., Hidrofobizacija površine polimera, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Diplomski rad, 2019.
22. Mrežna stranica (pristup 21. lipnja 2023.): <https://ba.cofpack.com/info/tablet-hardness-tester-the-complete-guide-37286284.html>
23. Mrežna stranica
(pristup 21. lipnja 2023.): <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/tablet-hardness>

8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

A – apsorbancija

c – masena koncentracija (ppm)

F – sila (N)

H_f – specifična entalpija taljenja uzoraka (J g⁻¹)

T_g – temperatura staklastog prijelaza (°C)

T_m – temperatura taljenja (°C)

Grčki simboli:

λ – valna duljina zračenja (nm)

γ – slobodnih energija površine (mN/m)

Θ – kontaktni kut (°)

Akronimi korišteni u radu:

API – *Active Pharmaceutical Ingredient*, djelatna tvar

BCS – *Biopharmaceutics Classification System*, Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari

DSC – *Differential Scanning Calorimetry*, diferencijalna pretražna kalorimetrija

FTIR – *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama

PEG – poli(etilen – glikol)

PTFE - politetrafluoretilen

PVP – poli(vilin – piroolidon)

RDC – *Relative Degree of Crystallinity*, relativni stupanj kristalnosti uzorka (%)

XRPD – *X-ray powder diffraction*, rendgenska difrakcija na praškastom uzorku