

Principima zelene kemije do lijeka poboljšanih svojstava

Keleković, Valentina

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:724520>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-06**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ**

Valentina Keleković

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Valentina Keleković

**PRINCIPIMA ZELENE KEMIJE
DO LIJEKA POBOLJŠANIH SVOJSTVA**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Prof. dr. sc. Irena Škorić

Dr. sc. Katarina Mužina, viši asistent

Zagreb, srpanj 2023.

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

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

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

ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku, na prihvaćenom mentorstvu, izdvojenom vremenu i strpljenju. Veliko hvala na prenesenom znanju, trudu i susretljivosti prilikom izrade ovog rada!

Također, zahvaljujem asistentici Katarini Sokač, mag. ing. cheming. na pomoći, trudu i strpljivosti prilikom izrade eksperimentalnog i teorijskog dijela ovog rada!

Jedno veliko hvala kolegicama Melani A. G., Paoli K. i Paoli G. na suradnji prilikom izrade eksperimentalnog dijela ovog rada!

I na kraju, svakako najvažnije, želim zahvaliti mojoj obitelji, roditeljima, bratu i zaručniku Renati koji su uvelike olakšali vrijeme mog studiranja zbog svoje velike i bezuvjetne podrške! Vi ste moj kompas koji me vodi i moje nadahnuće za postizanje velikih visina. Hvala vam što ste uvijek uz mene!

SAŽETAK

PRINCIPIMA ZELENE KEMIJE DO LIJEKA POBOLJŠANIH SVOJSTAVA

Jedan od izazova s kojim se danas susreće farmaceutska industrija je slaba topljivost većine novo-sintetiziranih djelatnih tvari u intestinalnim fluidima, što rezultira i niskom bioraspoloživosti i slabim farmakoterapijskim učinkom lijeka. U ovom istraživanju, nastoji se poboljšati otapanje modelne djelatne tvari X pristupom koji poštuje načela zelene kemije.

Mehanokemijski su pripravljene disperzije čvrste djelatne tvari X u matrici hidrofilnog polimera poli(vinil-pirolidona) (PVP) u planetarnom kugličnom mlinu. Dobivene disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha i infracrvenom spektroskopijom.

Pripravljene su tablete čiste netretirane djelatne tvari, mehanokemijski tretirane djelatne tvari, te tablete s čvrstim disperzijama i fizikalne mješavine djelatne tvari i polimera. U pripremi tableta promjera 8 mm korištene su pomoćne tvari poli(etilen-glikol), natrijeva kroskarmeloza, i manitol te postupak granuliranja taljenjem u fluidiziranom sloju.

Karakterizacija tableta uključivala je ispitivanje ujednačenosti masa te testiranje njihove tvrdoće i raspadljivosti. Testovi otapanja i profili oslobađanja ukazuju da mehanokemijski tretman pogoduje većoj količini oslobođene djelatne tvari. Brže oslobađanje djelatne tvari pokazuju tablete bez polimernog nosača. Tablete koje sadrže polimer poli(vinil-pirolidon) pokazuju sporije, ali kontinuirano oslobađanje djelatne tvari. Mehanokemijski pripravljene čvrste disperzije (SD) pokazuju kontinuirano oslobađanje veće količine djelatne tvari u odnosu na one koje sadrže čistu netretiranu djelatnu tvar X. Testirana je primjenjivost modela u opisu profila oslobađanja djelatne tvari X.

Ključne riječi:

zelena kemija, poboljšanje otapanje lijeka, djelatna tvar X, čvrsta disperzija, mehanokemijska aktivacija, tableta, oslobađanje djelatne tvari

ABSTRACT

BY THE PRINCIPLES OF GREEN CHEMISTRY TO A DRUG WITH IMPROVED PROPERTIES

One of the challenges faced by the pharmaceutical industry is the low intestinal solubility of most newly synthesised drugs, resulting in low bioavailability and poor pharmacotherapeutic efficacy of the drug. In this research, an attempt is made to improve the dissolution of drug X through an approach that follows the principles of green chemistry.

Dispersions of solid drug X in a matrix of hydrophilic polymer, poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) were prepared mechanochemically in a planetary ball mill. The prepared solid dispersions were characterized by differential scanning calorimetry, X-ray powder diffraction and infrared spectroscopy.

Tablets were prepared with pure untreated drug, with mechanochemically treated drug, and with solid dispersions and physical mixtures of drug and polymer. Excipients like polyethylene glycol, croscarmellose sodium, mannitol, and fluidized bed melt granulation were used to prepare tablets with a diameter of 8 mm.

Characterization of the tablets included studying the mass uniformity, and testing its hardness and disintegration. Dissolution tests and release profiles indicate that mechanochemical treatment favors greater amount of drug released. Tablets without polymeric carrier show faster drug release. Tablets that contain polymer poly(vinyl pyrrolidone) show slower and continuous drug release. Mechanochemically prepared solid dispersions (SD) indicate continuous release of higher amount of drug in comparison to those containing pure untreated drug X. The applicability of mathematical models was tested to describe release profiles of drug X.

Keywords:

green chemistry, drug dissolution improvement, drug X, solid dispersion, mechanochemical activation, tablet, drug release

SADRŽAJ

1. UVOD	- 1 -
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	- 2 -
3. OPĆI DIO.....	- 3 -
3.1. Izazovi u farmaceutskoj industriji	- 3 -
3.2. Zelena kemija	- 4 -
3.3. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima: značaj i načini poboljšanja -	6 -
3.4. Amorfna čvrsta disperzija.....	- 8 -
3.5. Mehanokemijska priprava disperzija.....	- 13 -
4. METODIKA.....	- 14 -
4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka.....	- 14 -
4.2. Makromolekulna tvar – polimer	- 14 -
4.3. Pomoćne tvari – ekscipijenti.....	- 16 -
4.4. Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija.....	- 18 -
4.4.1. Priprava mješavine	- 18 -
4.4.2. Postupak mljevenja u planetarnom kugličnom mlinu	- 18 -
4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija	- 20 -
4.5.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija	- 20 -
4.5.2. Rendgenska difrakcijska analiza praha	- 21 -
4.5.3. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama.....	- 22 -
4.6. Priprava oralog dozirnog oblika s povećanom topljivošću djelatne tvari	- 23 -
4.6.1. <i>In-situ</i> granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju.....	- 24 -
4.6.2. Tabletiranje.....	- 25 -
4.7. Karakterizacija oralnog dozirnog oblika	- 27 -
4.7.1. Ujednačenost masa tableta	- 27 -
4.7.2. Tvrdća tableta	- 27 -
4.7.3. Testovi raspadljivosti	- 28 -
4.7.4. Sadržaj djelatne tvari u tableti.....	- 29 -
4.7.5. Testovi topljivosti.....	- 30 -
4.7.6. Matematički opis oslobađanja djelatne tvari iz tablete	- 31 -
5. REZULTATI I RASPRAVA	- 35 -
5.1. Karakterizacija čvrstih disperzija	- 35 -
5.1.1. Podatci toplinske analize tvari - DSC analiza	- 35 -

5.1.2.	Podatci difrakcijske analize tvari – XRPD analiza	- 38 -
5.1.3.	Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR analiza.....	- 40 -
5.2.	Karakterizacija oralnog dozirnog oblika	- 41 -
5.2.1.	Ujednačenost masa tableta	- 41 -
5.2.2.	Testovi tvrdoće	- 43 -
5.2.3.	Raspadljivost tableta	- 44 -
5.2.4.	Sadržaj djelatne tvari u disperziji	- 45 -
5.2.5.	Profili oslobađanja djelatne tvari X iz tableta	- 47 -
5.2.6.	Matematički opis oslobađanja djelatne tvari X iz tableta	- 50 -
6.	ZAKLJUČAK	- 54 -
7.	LITERATURA.....	- 56 -
8.	POPIS SIMBOLA I AKRONIMA.....	- 59 -

1. UVOD

Danas, farmaceutska industrija suočava se s mnoštvom problema, kao što su primjena toksičnih otapala, te sinteza sve većeg broja netopljivih djelatnih tvari. Djelatne tvari slabe topljivosti i dobre propusnosti, prema Biofarmaceutskom sustavu klasifikacije (engl. Biopharmaceutical Classification System, BCS), pripadaju II. skupini. U ovome radu, koriste se principi zelene kemije kako bi se poboljšala topljivost djelatne tvari i bioraspoloživost lijeka. Nastoje se pripremiti djelotvorniji dozirni oblik već postojećeg lijeka u svrhu boljeg iskustva uzimanja lijeka i njegove veće efektivnosti.

Kao model djelatne tvari II. skupine BCS klasifikacije odabrana je djelatna tvar X koju karakterizira slaba topljivost u vodenom mediju. Djelatna tvar X koristi se za liječenje maligne bolesti, leukemije. Mehanokemijskom pripravom čvrste disperzije djelatne tvari i polimernog nosača, poli(vinil-pirolidona) (PVP), očekuje se da će se topljivost i brzina oslobađanja djelatne tvari u vodenom mediju poboljšati, čime će se povećati i bioraspoloživost lijeka.

U ovom istraživanju, za mehanokemijsku pripravu čvrstih disperzija djelatne tvari koristi se planetarni kuglični mlin. Prednost ove metode pripreme disperzije mljevenjem u planetarnom kugličnom mlinu jest što se proces provodi bez primjene otapala. Budući da uvjeti usitnjavanja uvelike utječu na kakvoću pripremljene disperzije, nastoje se detektirati optimalni procesni uvjeti pripreme disperzija na osnovi unaprijed definiranih kriterija.

Binarne čvrste disperzije, pripremljene pri različitim procesnim uvjetima, karakteriziraju se rendgenskom difrakcijskom analizom praha, diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, te infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama. Određivat će se optimalni uvjeti pripreme disperzija iz rezultata navedenih analiza, a disperzije pripremljene pri optimalnim uvjetima bit će tabletirane. Dobivene tablete karakterizirat će se *in vitro* ispitivanjima otapanja djelatne tvari te utvrditi profili njezina oslobađanja iz tableta.

Očekuju se tablete poboljšane topljivosti djelatne tvari koje će doprinijeti boljoj apsorpciji djelatne tvari u organizmu i tako biti u ovakvom dozirnom obliku pogodnije za liječenje bolesti leukemije. Dodatno, testirat će se primjenjivost postojećih matematičkih modela u opisu profila oslobađanja ove specifične djelatne tvari X iz tableta.

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 disperzije čvrste djelatne tvari X u čvrstom polimeru, poli(vinil-pirolidonu) (PVP).

Pripremiti tablete s poboljšanim svojstvima otapanja djelatne tvari.

3. OPĆI DIO

3.1. Izazovi u farmaceutskoj industriji

Farmaceutska industrija suočava se s dva velika problema gdje rješenje može ponuditi kemijsko inženjerski pristup. Slaba topljivost u vodi jedan je od glavnih problema s kojima se susreće tijekom razvoja novih ljekovitih supstanci i/ili ljekovitih proizvoda. Topljivost je bitno svojstvo lijekova, jer se moraju otopiti kako bi se apsorbirali kroz crijevnu membranu i došli do mjesta djelovanja. Stoga je topljivost jedan od najkritičnijih i najvažnijih parametara koji utječu na bioraspoloživost lijeka, odnosno na sposobnost lijeka da bude dostupan u odgovarajućoj koncentraciji na mjestu djelovanja, neovisno o farmaceutskom obliku doziranja i načinu primjene.¹ Naime, svakodnevno otkriće lijekova dovodi do sve većeg broja novih lijekova s niskom topljivošću u vodi što uzrokuje slabu bioraspoloživost, osobito putem oralne primjene. Broj takvih kandidata za lijekove porastao je za golemih 70 % novootkrivenih djelatnih tvari, koje su prema Europskoj farmakopeji praktički netopljive (topljivost u vodi je manja od $0,1 \text{ mg ml}^{-1}$).² Budući da se približno 65 % ljudskog tijela sastoji od vode, lijek mora imati određenu topljivost u vodi i posjedovati prihvatljivu razinu bioraspoloživosti. Lijekovi koji su slabo topljivi u vodenom mediju imaju tendenciju uklanjanja iz gastrointestinalnog trakta prije nego što dobiju priliku da se potpuno otope i apsorbiraju u krvotok.²

Osim toga, u farmaceutskoj industriji, svakodnevno se upotrebljavaju otapala u brojnim industrijskim procesima. U osnovi, funkcija otapala je otapanje tvari, što je važno za ekstrakcije i znanost o formulacijama. Otapala također kontroliraju brzinu i selektivnost reakcija kao i kemijske ravnoteže.³ Upravo iz tih razloga otapala se široko koriste i imaju ključnu ulogu u prijelazu na održivu kemijsku industriju. Međutim, otapala predstavljaju većinu otpada koji nastaje mnogim procesima i formuliranim proizvodima. Mogu pridonijeti onečišćenju zraka i često predstavljaju niz opasnosti za ljudsko zdravlje i sigurnost.³ Procjenjuje se da otapala čine gotovo 60 % svih industrijskih emisija uključujući brojne negativne učinke na okoliš (promjena klime na globalnoj razini, onečišćenje zraka, narušavanje ozonskog omotača, bolesti u ljudi i sl.).⁴ Osim ekoloških i zdravstvenih problema, nisu ni ekonomski isplativa. Nadalje, u novije vrijeme velika pozornost pridodaje se zelenim i održivim tehnologijama te njihovoj primjeni u različitim granama industrije. Cilj je ukloniti upotrebu otapala ili koristiti sigurnija, takozvana zelena otapala.

3.2. Zelena kemija

Zelena kemija podrazumijeva dizajn kemijskih proizvoda i procesa koji smanjuju ili eliminiraju upotrebu ili stvaranje opasnih tvari.⁵ Odnosi se na sva područja kemije, a ne na jednu kemijsku disciplinu. Vrlo općenito, zelena kemija može se smatrati znanstvenim i ekonomskim kontekstom u kojem akademska zajednica, industrija i vlada pokušavaju objediniti svoje napore za razvoj održive civilizacije. Zelena kemija primjenjuje inovativna znanstvena rješenja na probleme okoliša u stvarnom svijetu i u cilju poboljšanja zdravlja ljudi.⁶

12 načela zelene kemije prikazuju širinu koncepta zelene kemije.⁵

1. Sprječavanje otpada: cilj je osmisliti kemijske sinteze bez otpada, a ne ostavljanje otpada za obradu ili čišćenje.
2. Povećanje ekonomičnosti procesa: provođenje kemijske sinteze tako da konačni proizvod sadrži maksimalan mogući udio početnih materijala.
3. Dizajniranje manje opasne kemijske sinteze: dizajniranje sinteze za stvaranje i korištenje tvari s malo ili nimalo toksičnosti za ljude ili okoliš.
4. Dizajniranje sigurnijih kemikalija i proizvoda: dizajniranje kemijskih proizvoda koji su potpuno učinkoviti, ali imaju malo ili nimalo toksičnosti.
5. Korištenje sigurnijih otapala i uvjeta reakcije: izbjegavanje korištenja otapala, sredstava za odvajanje ili drugih pomoćnih kemikalija ili korištenje sigurnijih otapala.
6. Povećanje energetske učinkovitosti: pokretanje kemijske reakcije na sobnoj temperaturi i tlaku kad god je to moguće.
7. Korištenje obnovljivih sirovina: korištenje početnih materijala (sirovina) koji su obnovljivi, a ne iscrpljivi. Izvor obnovljivih sirovina često su poljoprivredni proizvodi ili otpad iz drugih procesa; izvor iscrpivih sirovina često su fosilna goriva (nafta, prirodni plin ili ugljen) ili rudarstvo.
8. Izbjegavanje kemijskih derivata: izbjegavanje korištenja blokirajućih ili zaštitnih skupina ili bilo kakvih privremenih izmjena ako je moguće. Derivati koriste dodatne reagense i stvaraju otpad.
9. Korištenje katalizatora, a ne stehiometrijskih reagensa: smanjenje otpada korištenjem katalitičkih reakcija. Katalizatori su učinkoviti u malim količinama i mogu provesti jednu reakciju mnogo puta. Oni su poželjniji od stehiometrijskih reagensa, koji se koriste u suvišku i provode reakciju samo jednom.

10. Osmišljavanje kemikalija i proizvoda za razgradnju nakon uporabe: osmišljavanje kemijskih proizvoda za razgradnju na bezopasne tvari nakon uporabe tako da se ne nakupljaju u okolišu.
11. Analiziranje u stvarnom vremenu kako bi se spriječilo onečišćenje: uključanje nadzora u procesu, u stvarnom vremenu i kontrole tijekom sinteze kako bi se smanjilo ili eliminiralo stvaranje nusproizvoda.
12. Smanjenje mogućnosti nesreća: dizajniranje kemikalija u njihove fizičke oblike (krute, tekuće ili plinovite) tako da se smanji mogućnost kemijskih nesreća uključujući eksplozije, požare i ispuštanja u okoliš.

3.3. Topljivost djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima: značaj i načini poboljšanja

Odabir načina primjene lijeka ovisi o raznim čimbenicima, poput vrste bolesti, željenom rezultatu, dostupnosti proizvoda, itd. Lijekovi se mogu uvesti u ljudsko tijelo različitim anatomskim putevima. Svaki put primjene ima svoje ciljeve, prednosti i nedostatke.⁷

Lijekove možemo podijeliti u šest skupina s obzirom na način dostave lijeka u tijelo:⁷

1. Parenteralni dozirni oblici,
2. Dozirni oblici za inhalaciju,
3. Oftalmološki dozirni oblici,
4. Nazalni dozirni oblici,
5. Transdermalni dozirni oblici,
6. Oralni dozirni oblici.

Oralni dozirni oblici predstavljaju čvrste dozirne oblike za enteralnu primjenu lijeka. Enteralna primjena lijeka podrazumijeva prolazak lijeka kroz gastrointestinalni trakt. Takva primjena lijeka na usta najčešće se koristi jer je takav put primjene najzgodniji, najjeftiniji i obično najsigurniji. Da bi stigao u krvotok, takav spoj mora prethodno proći crijevnu sluznicu, a nakon toga jetru. Kroz taj put, lijekovi se kemijski mijenjaju, čime se smanjuje apsorbirani dio. Iako postoje ograničenja, poput razgradnje lijeka u želučanoj kiselini ili nadraživanje sluznice, oralna primjena lijeka se najčešće koristi. Drugi putevi dolaze u obzir kada bolesnik ne može ili ne smije uzimati ništa na usta, kada se lijek mora primijeniti brzo i u preciznoj dozi ili kada se određeni lijek apsorbira slabo i nepredvidljivo.⁸

Enteralni lijekovi mogu biti u obliku oralnih čvrstih dozirnih oblika (poput tableta, kapsula, praha ili granula) ili dolaze u obliku oralnih tekućih dozirnih oblika (sirupi, čajevi ili kapi). Zbog prethodno navedenih ograničenja, ne dopijeva cijeli udio date doze djelatne tvari u krvotok. Udio date doze lijeka koji dopijeva u sistemska cirkulaciju i dostupan je za djelovanje naziva se bioraspoloživost lijeka. Ovisi o nizu čimbenika, kao što su formulacija i proizvodnja lijeka, njegove kemijske i fizičke osobine te fiziološke funkcije osobe koja prima lijek.⁹



Slika 1. Tablete, oralni dozirni oblik lijeka.

Pri otkrivanju nove djelatne tvari, većinom se pokušava formulirati lijek s novootkrivenom djelatnom tvari tako da se može primijeniti oralno, tj. enteralno. Zbog velikog razvoja farmaceutske industrije, svakodnevno se otkrivaju nove aktivne supstance, koje su intenzivno proučavane i za koje postoji odgovarajuća formulacija. Međutim, najveći problem za njihovu oralnu primjenu predstavlja njihova slaba topljivost u vodenom mediju. Zbog ovakvih slučajeva, aktivne farmaceutske supstance koje se koriste u oralnim dozirnim oblicima kategorizirane su u četiri skupine prema svojstvima topljivosti i permeabilnosti. Takav kategorizirani sustav naziva se BCS klasifikacija (engl. *Biopharmaceutical Classification System*, BCS) te nam omogućava bolje razumijevanje i povezivanje procesa oslobađanja djelatne tvari i procesa njegove apsorpcije.¹⁰

Tablica 1. BCS klasifikacija djelatnih tvari

Skupina	1.	2.	3.	4.
Topljivost	Dobra	Slaba	Dobra	Slaba
Propusnost	Dobra	Dobra	Slaba	Slaba

Djelatna tvar smatra se dobro topljivom ako se najveća doza djelatne tvari otapa u 250 ml ili manje vodenog medija u području pH 1,2 do 6,8 pri 37 °C. Dobra permeabilnost podrazumijeva opseg intestinalne apsorpcije 90 % ili veći.¹¹

Tehnike poboljšanja topljivosti djelatne tvari biraju se s obzirom na svojstva lijeka te se mogu kategorizirati u tri skupine:¹²

1. Fizikalne modifikacije: redukcija veličine čestica (mikronizacija, nanosuspendiranje), modifikacija kristalnog oblika, priprema čvrstih disperzija, kriogene formulacije,
2. Kemijske modifikacije: promjena pH, primjena pufera, kompleksiranje, derivatizacija, dobivanje soli,
3. Ostale metode: proces superkritičnog fluida, primjena površinski aktivne tvari, primjena sredstva za otapanje, hidrotropija.

Jedna od posljedica slabije topljivosti djelatnih tvari u gastrointestinalnim fluidima je njihova kristalna struktura i zbog toga je za otapanje lijeka potrebno uložiti mnogo više energije. Međumolekulska privlačenja unutar kristalne strukture vrlo su jaka jer su atomi poredani pravilnim redosljedom. Cjelokupna energija kristala je niska što rezultira dodatnom stabilizacijom cijelog kompleksa.

Lijekovi amorfne strukture imaju znatno bolju topljivost. Amorfna struktura zbog svoje neuređenosti, tj. atoma i molekula koji se nalaze u visokom metastabilnom stanju, zahtjeva

puno manje energije za otapanje. Zbog toga, amorfni farmaceutici se “lakše raspadaju“. Takav oblik lijeka moguće je dobiti pripravom čvrstih disperzija uz amorfni polimer koji služi kao nosač lijeka.¹³

3.4. Amorfnu čvrsta disperzija

Priprava čvrstih disperzija je fizikalna metoda poboljšanja topljivosti djelatne tvari što može dovesti do povećanja bioraspoloživosti lijeka u organizmu. Čvrste disperzije u farmaceutskom smislu su disperzni sustavi u kojima je jedna ili više djelatne tvari bolje ili lošije raspodijeljena u matrici inertnog, polimernog nosača lijeka. Polimerni nosač može biti kristalan ili amorfan, a unutar nosača tvar može biti raspršena na molekularnoj razini, može postojati u amorfnim nakupinama ili kristalima.¹⁴ Kristalne čvrste disperzije su sustavi u kojima je kristalni lijek dispergirani unutar kristalnog ili polu-kristalnog nosača tvoreći eutektičku ili monotektičku smjesu. Eutektičke smjese su prvi izrađeni tip čvrste disperzije koji nastaje od tvari koje su u čvrstom stanju nemješljive, ali su mješljive u tekućem stanju, a na temperaturi eutektičke smjese u odgovarajućem omjeru tvari zajedno kristaliziraju.¹⁵

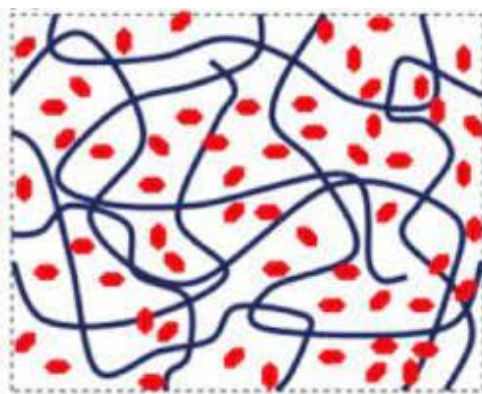
Za razliku od kristalnih krutih disperzija, amorfne krute disperzije sadrže nosač koji je amorfan, a ne kristalan, a te se disperzije mogu dalje razdvojiti na amorfne jednofazne mješavine, amorfne dvofazne sustave i kristalno-amorfne dvofazne disperzije.¹⁵ U amorfnim jednofaznim mješavinama (koje se ponekad nazivaju amorfne čvrste otopine) interakcije lijek-nosač su značajne, što rezultira potpunom mješljivošću dviju komponenti, tvoreći jednofazni sustav koji je homogen na molekularnoj razini. Dvofazne mješavine (ponekad nazvane krute suspenzije), s druge strane, nastaju kada lijek ima ograničenu mješljivost u nosaču i podvrgava se odvajanju faza. Ovi se sustavi sastoje od dvije faze, bilo od dvije amorfne faze različitog sastava, bilo od fine disperzije kristalnih čestica lijeka u amorfnoj matrici.¹⁶

U tablici 2. prikazani su različiti oblici čvrstih disperzija. Čvrste disperzije nisu jednostavne te ponekad mogu biti kombinacija navedenih tipova.¹⁵

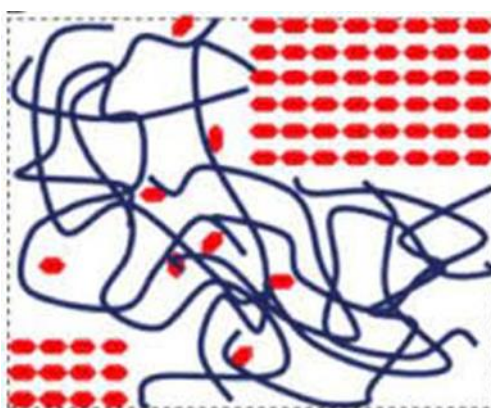
Tablica 2. Tipovi čvrstih disperzija ¹⁵

	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

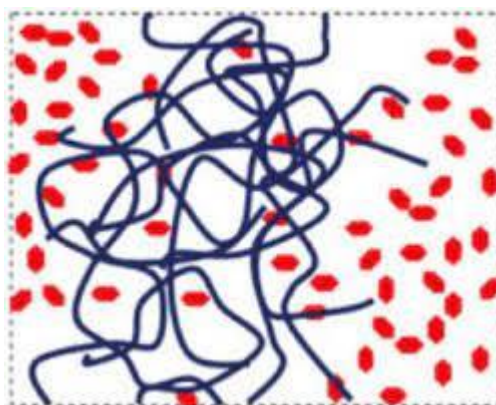
Ovisno o količini lijeka koji je izložen mediju za otapanje može se odrediti nalazi li se lijek u nosaču u obliku kristala, amorfni nakupina ili je molekulski dispergirani. Također, o gibljivosti molekula i načinu njihove raspodjele unutar smjese lijeka i polimera ovisi fizička stabilnost čvrste disperzije. Na slikama ispod prikazano je nekoliko mogućih struktura čvrstih disperzija.¹⁷



Slika 2. Čvrsta disperzija u kojoj je djelatna tvar dispergirana u polimernom nosaču.¹⁷



Slika 3. Čvrsta disperzija u kojoj dolazi do kristalizacije djelatne tvari.¹⁷



Slika 4. Čvrsta disperzija koja sadrži domene amorfne djelatne tvari dispergirane unutar polimerne matrice.¹⁷

Slika 2 prikazuje najpoželjniju strukturu čvrste disperzije. Koncentracija djelatne tvari niža je od njene koncentracijske topljivosti u polimeru. Djelatna tvar je molekulski dispergirana unutar polimerne matrice i tvori termodinamički stabilnu otopinu. Takav oblik javlja se kod niske koncentracije djelatne tvari i/ili pri visokoj temperaturi. Slika 3 prikazuje čvrstu disperziju koja sadrži kristalne domene djelatne tvari jer je koncentracija djelatne tvari jednaka njenoj ravnotežnoj topljivosti u polimeru. To je rezultat sniženja temperature jer otopina postaje zasićena pa dolazi do taloženja djelatne tvari. Međutim, kako je kristalizacija spor proces,

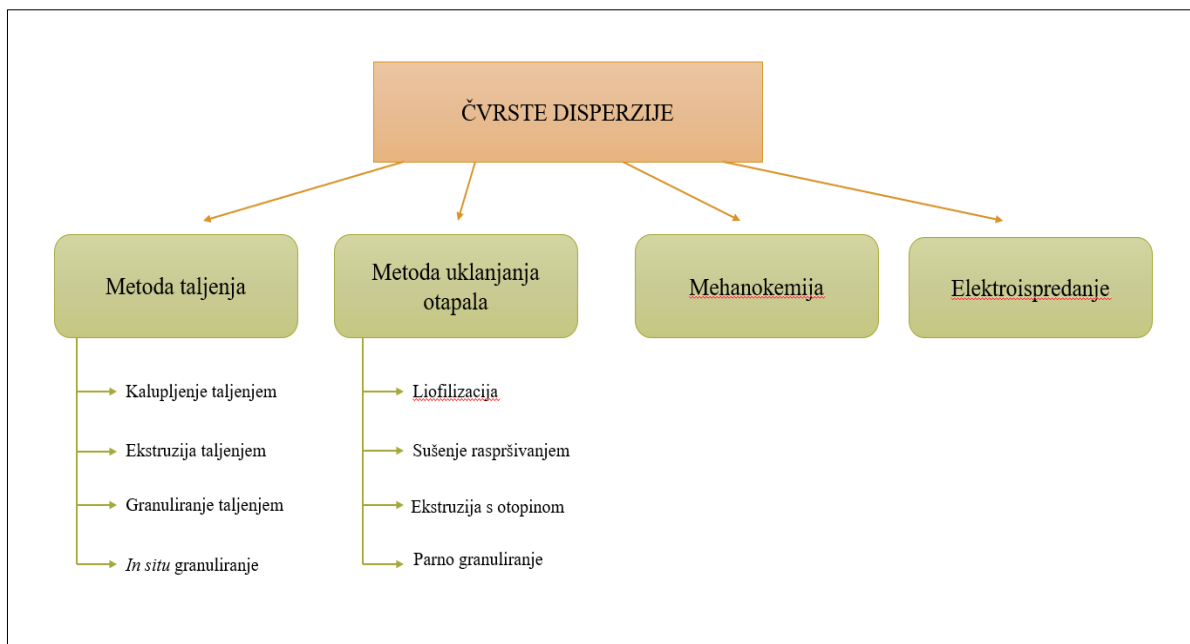
većinom nastaju intermedijarne metastabilne strukture u kojoj su amorfni agregati djelatne tvari dispergirani u polimernoj matrici, što pokazuje slika 4.¹⁷

Vasconcelos i sur. navode nekoliko prednosti pripreve čvrstih disperzija:

- Pripravom čvrstih disperzija smanjuje se veličina čestica djelatne tvari i povećava se njena specifična površina. Također, povećava se brzina oslobađanja djelatne tvari, a rezultat je veća bioraspoloživost lijeka
- Poboljšava se vlaženje što dovodi do veće topljivosti djelatne tvari. Također, na vlaženje utječe odabir polimernog nosača.
- Pripravom čvrste disperzije postiže se veća poroznost čestica koja vodi do povećanja brzine oslobađanja djelatne tvari. Također, na poroznost utječe odabir polimernog nosača.¹⁸

Djelatne tvari u amorfnim čvrstim disperzijama prezasićene su otopine koje se smatraju metastabilnim polimornim oblikom, a tako pripravljene djelatne tvari u amorfnom stanju povećavaju topljivost čestica. Često se koristi postupak pripreme amorfnih čvrstih disperzija miješanjem s inertnim polimerom, poput poli(vinil-pirolidona) (PVP), koji je dobro topljiv u vodenom mediju. Odabir prikladnog polimernog nosača pomaže povećati brzinu otapanja te može poboljšati fizičku stabilnost čvrstog stanja. Polimerni nosač uključen je u proces pretvorbe kristalnog lijeka u njegov amorfni oblik, a također stabilizira amorfnu čvrstu disperziju smanjujući molekularnu pokretljivost i povećavajući temperaturu staklastog prijelaza (T_g).¹⁸

Procesi pripreme čvrstih disperzija mogu se podijeliti u četiri skupine: metode taljenja, metode uklanjanja otapala, mehanokemija i elektroispredanje. Metode taljenja podrazumijevaju taljenje djelatne tvari unutar polimera, hlađenje smjese te pretvorbu u praškasti oblik. Postupci koji odgovaraju metodi taljenja su: kalupljenje taljenjem, ekstruzija taljenjem, granuliranje taljenjem, *in situ* granuliranje. Međutim, nedostaci ove metode su moguća degradacija djelatne tvari prilikom taljenja te mogućnost nepotpune mješljivosti djelatne tvari i polimera. Metode uklanjanja otapala temelje se na otapanju djelatne tvari i polimera u hlapljivom otapalu, koje nakon toga isparava te nastaje čvrsta disperzija. Postupci koji se ubrajaju u metodu isparavanja otapala su: liofilizacija, sušenje raspršivanjem, ekstruzija s otopinom, parno granuliranje. Međutim, najveći problem predstavlja korištenje organskih otapala koja su štetna za okoliš i ekonomski neisplativa. U zadnje vrijeme raste velik interes za tehniku elektroispredanja. Kod te tehnike, polimerna otopina se rasteže i stanjuje zbog elektrostatskih sila te rezultira formiranjem finih vlakana s promjerom na nanoskali. Takvi materijali služe kao nosači djelatnih tvari.^{19,20}



Slika 5. Metode priprave čvrstih disperzija

3.5. Mehanokemijska priprava disperzija

Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija zasniva se na fizikalnim i/ili kemijskim pretvorbama tvari koje su potaknute mehaničkom energijom (trenje, udar, sudar, brušenje) prenesenom uslijed mljevenja. Ovakvom pripravom čvrstih disperzija, ne koriste se otapala. Međutim, u nekim slučajevima moguće je koristiti otapalo za potpomognuto mljevenje. Takav proces naziva se mljevenje potpomognuto tekućinom (*Liquid-Assisted Grinding*, LAG), koristi se za proširenje tradicionalnih mehanokemijskih tehnika bez otapala u kojima se mala količina tekućine koristi kao aditiv za poboljšanje i/ili kontrolu reaktivnosti. Prema tome, mehanokemijska priprava smatra se „zelenom“ iz razloga što je ekološki prihvatljivija, odnosno, ne dolazi do stvaranja otpada i smanjuju se troškovi pripreve lijeka. Prednost mehanokemije je što se mljevenjem, usitnjavanjem i miješanjem reaktanata povećava dodirna površina, pruža energija za kretanje molekula i pucanje veza te u slučaju sinteze dolazi do kemijske reakcije bez potrebe za otapanjem reaktanata. Mehanokemija široku primjenu nalazi u farmaceutskoj i kemijskoj industriji.^{21,22}

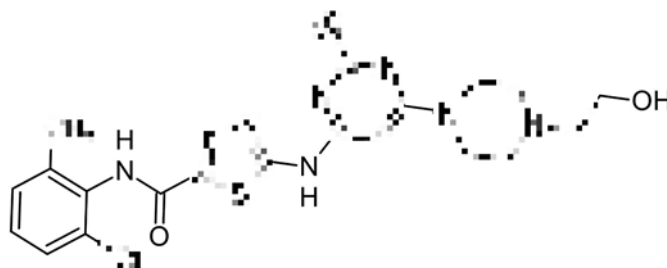
Postoje različite vrste mlinova, neki od njih su vibracijski mlin, planetarni mlin, rotacijski mlin, itd . Proces mljevenja u visokoenergetskom mlinu potiče mehanokemijske transformacije. U ovom istraživanju koristi se planetarni kuglični mlin. Energija se prenosi kolizijom između tijela za usitnjavanje (kuglica) ili između kuglica i stijenke posude na čvrstu tvar koja se nalazi unutar posude za mljevenje. Dolazi do smanjenja veličine čestica, čime raste specifična površina tih čestica. Na taj način nastoje se potaknuti intermolekulske interakcije među kemijskim entitetima, kao što su vodikove veze i van der Waals-ova elektrostatska privlačenja, koje bi mogle povećati topljivost djelatne tvari u vodenom mediju, odnosno povećati bioraspoloživost lijeka.²³

Cilj ovog istraživanja je postići samo fizikalne pretvorbe kako bi se zadržao farmakoterapijski učinak lijeka.

4. METODIKA

4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka

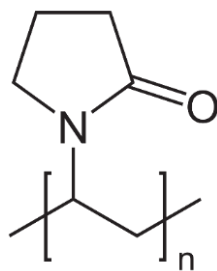
Djelatna tvar X koristi se za liječenje bolesti leukemije, maligne bolesti koštane srži i limfnih čvorova. Lijek je na tržištu u Republici Hrvatskoj dostupan od 2019. godine. Djelatna tvar X spada u 2. skupinu BCS klasifikacije, što znači da ima nisku topljivost u vodenom mediju i visoku propusnost kroz crijevnu membranu. Cilj ovog istraživanja je povećati topljivost djelatne tvari u vodenom mediju, što posljedično doprinosi povećanju bioraspodivnosti lijeka u organizmu. Na slici 6 prikazana je struktura djelatne tvari X.



Slika 6. Strukturna formula djelatne tvari X.

4.2. Makromolekulna tvar – polimer

Poli(vinil-pirolidon) je polimer sastavljen od monomera N-vinilpirolidona. Na slici 7 prikazana je struktura ponavljajuće jedinice monomera N-vinilpirolidona.



Slika 7. Kemijska struktura ponavljajuće jedinice N-vinilpirolidona

Po IUPAC-ovoj nomenklaturi, poli(vinil-pirolidon) se imenuje kao 1-etenilpirolidin-2-on. Ostala imena pod kojima je poli(vinil-pirolidon) poznat su kraćenica PVP, povidon, polividon te krosvidon. U tablici 3 prikazane su najvažnije fizikalne i kemijske karakteristike polimera.

Tablica 3. Karakteristike poli(vinil-pirolidona)²⁴

Svojstvo	Opis
Kemijska formula	$(C_6H_9NO)_n$
Molekulska masa	2,500 – 2,500,000 g mol ⁻¹
Izgled	Bijeli do svijetložuti prašak
Gustoća	1,2 g cm ⁻³
Temperatura staklastog prijelaza	150 – 180 °C

Primjena PVP-a je raznolika, koristi se u farmaceutskoj, kozmetičkoj, prehrambenoj i metalnoj industriji. Nadalje, koristi se u tehnologijama pripreme baterija, keramike, tinte i printera kao aditiv, u tehnologijama proizvodnje membrana (filteri za pročišćavanje vode i filteri za dijalizu), u procesu vodenog kaljenja metala itd. Kada govorimo o primjeni PVP-a u farmaceutskoj industriji, koristi se kao vezivo u tabletama zbog svoje karakteristične amorfne polimerne strukture te zbog svojstva biorazgradivosti i biokompatibilnosti. Također, zbog svoje polarne strukture ima izražena svojstva hidrofilnosti (dobro je topljiv u vodenom mediju) i higroskopsnosti (svojstvo čvrstih ili tekućih tvari da upijaju ili zadržavaju vodu iz okoline).²⁵ U ovom istraživanju koristi se PVP srednje molekulske mase 50 000 Da kao čvrsto disperzno sredstvo unutar kojeg dispergirana djelatna tvar X.

4.3. Pomoćne tvari – ekscipijenti

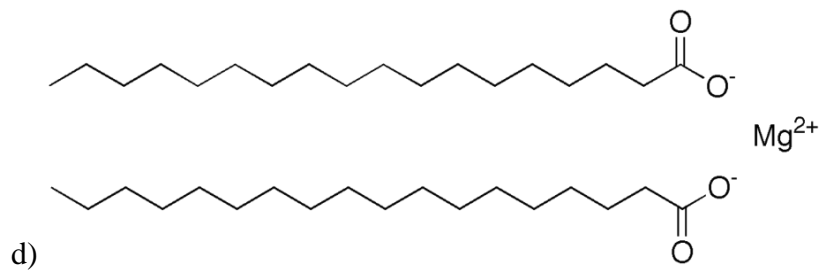
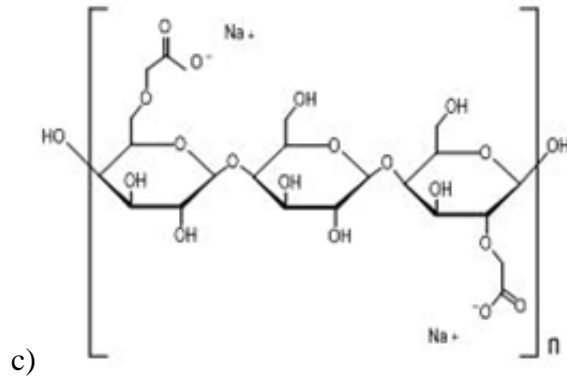
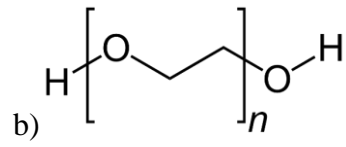
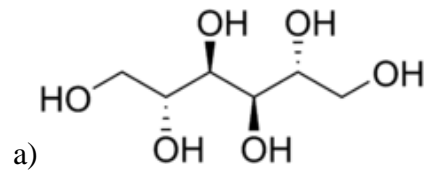
Djelatna tvar miješa se s raznim pomoćnim tvarima koje su farmakološki neaktivne kako bi tableta imala neutralan okus, dobru raspadljivost te odgovarajući oblik. Ekscipijenti su potrebni za dugotrajnu stabilizaciju lijeka, povećanje volumena čvrstih dozirnih oblika koji sadrže djelatne tvari u malim količinama ili za omogućavanje boljeg farmakoterapijskog djelovanja same djelatne tvari u konačnom obliku doziranja. Njihov odabir ovisi o načinu primjene i obliku doziranja lijeka, pa i djelatnoj tvari. Neke pomoćne tvari u proizvodnom procesu olakšavaju problem tecivosti prašaka ili lubriciranja procesnog prostora. Ekscipijenti korišteni u ovom radu su: manitol, poli(etilen-glikol), natrijeva kroskarmeloza i magnezijev stearat.^{26,27}

Manitol je šećerni alkohol koji je primjenu našao kao niskokalorično sladilo. U ovom radu služi kao punilo, odnosno ono daje voluminoznost tableti te poboljšava njen okus.²⁸

Poli(etilen-glikol) (PEG) je polieterski spoj također poznat kao polietilen oksid (PEO) ili polioksietilen (POE). U farmaceutskoj industriji se često koristi kao otapalo, plastifikator, surfaktant i lubrikant za kapsule i tablete. U ovom radu korišten je kao vezivo pri granuliranju pomoćnih tvari. Taljenjem tvori kapljevita premoštenja između čestica praška pomoćnih tvari te se prilikom skrućivanja premoštenja dobivaju granule pomoćnih tvari.²⁹

Natrijeva kroskarmeloza je interno umrežena natrijeva karboksimetilceluloza koja se koristi kao sredstvo za raspadanje. U kontaktu s vodom natrijeva kroskarmeloza bubri poput spužve te pospješuje raspadanje tablete, time djelatna tvar dolazi u bolji kontakt s tjelesnim tekućinama čime se poboljšava bioraspoloživost.³⁰

Magnezijev stearat je prašak bijele boje koji se koristi kao lubrikant u farmaceutskoj industriji kod proizvodnje tableta i kapsula. Sprječava neželjeno lijepljenje mješavine za stijenke posude. Na slici 8. prikazane su strukturne formule pomoćnih tvari.



4.4. Mehanokemijska priprava čvrstih disperzija

4.4.1. Priprava mješavine

Pripravljene su mješavine djelatne tvari X i polimera poli(vinil-pirolidona) u različitim masenim omjerima. Prethodna istraživanja pokazala su najmanji stupanj kristalnosti u slučaju masenog udjela djelatne tvari X od 25 % te je istraživanje nastavljeno s mješavinom tog sastava.

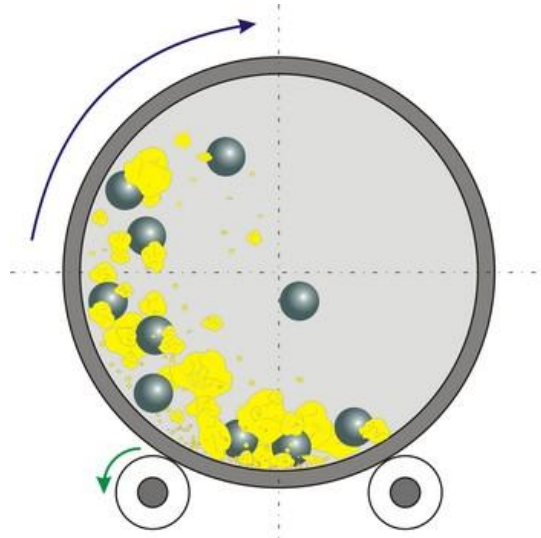
4.4.2. Postupak mljevenja u planetarnom kugličnom mlinu

Za mehanokemijsku pripravu čvrstih disperzija korišten je planetarni kuglični mlin prikazan na slici 9.

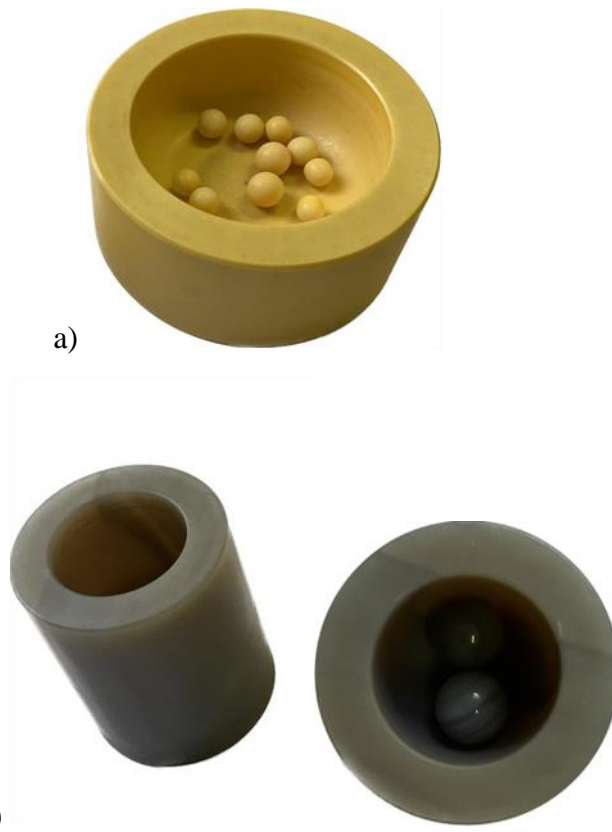


Slika 9. Fotografija planetarnog kugličnog mlina Pulverisette 6 (FRITSCH GmbH, Idar-Oberstein, SR Njemačka)

Planetarni kuglični mlin je uređaj koji se koristi za usitnjavanje različitih vrsta materijala. U takvom visokoenergetskom mlinu proces usitnjavanja provodi se kraće i učinkovitije zbog snažne centrifugalne sile. Planetarni kuglični mlinovi koriste se kada se zahtijeva najviši stupanj finoće produkta. Mlin se sastoji od posude s uzorkom koja je postavljena na rotirajući disk mlina. Posuda i disk rotiraju u suprotnim smjerovima (slika 10.) što povećava učinkovitost usitnjavanja. Vrijeme usitnjavanja je kraće jer se postiže veća energija sudara. Ovakvi mlinovi koriste se za usitnjavanje materijala do veličina manjih od 1 μm . Korištene posude i tijela za usitnjavanje načinjena su od cirkonijeva oksida i ahata (slika 11.).²³



Slika 10. Prikaz rotacije posude i diska u planetarnom kugličnom mlinu²³



Slika 11. Fotografije korištenih posuda i tijela za usitnjavanje od: a) cirkonijskog oksida, b) ahata

4.5. Karakterizacija čvrstih disperzija

Za karakterizaciju pripremljenih čvrstih disperzija korištene su tri metode karakterizacije: diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC), rendgenska difrakcijska analiza praha (XRPD) i infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (FTIR). To su metode analize koje mogu potencijalno ukazati i objasniti pomak u topljivosti djelatne tvari, ali mogu i detektirati potencijalne interakcije između djelatne tvari i polimerne matrice.

4.5.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

Diferencijalna pretražna kalorimetrija (eng. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC) je analitička metoda kojom se kontinuirano prati razlika toplinskog toka između uzorka i referentnog materijala, u funkciji vremena ili temperature, tijekom programiranog zagrijavanja uzorka u uvjetima kontrolirane atmosfere. DSC je najviše korištena toplinska tehnika toplinske analize. Primjenjuje se kod karakterizacije polimera, farmaceutskih spojeva, hrane, organskih i anorganskih kemikalija, keramike, gline, minerala itd. Prijelazi koji se mjere su karakteristične temperature taljenja, kristalizacije, staklastog prijelaza, entalpije, oksidacijska stabilnost, specifični toplinski kapacitet itd.^{31,32} Na slici 12. prikazan je DSC uređaj.



Slika 12. Fotografija diferencijalnog pretražnog kalorimetra Mettler Toledo 822e (Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Švicarska)

U ovom eksperimentalnom radu, ispitivanja toplinskih svojstva pripremljenih čvrstih disperzija provedena su na prethodno prikazanom uređaju. Uzorci mase oko 5 mg vagani su u aluminijske posudice s probušenim poklopcem. Mjerenja su provedena u struji dušika 60 ml/s

pri brzini zagrijavanja 10 °C/min u dva ciklusa zagrijavanja (0 °C do 105 °C, hlađenje od 105 °C do 0 °C, ponovno zagrijavanje od 0 °C do 360 °C) kod čvrstih disperzija pripremljenih u posudi od cirkonijskog oksida, a kod čvrstih disperzija pripremljenih u ahatnoj posudi proveden je jedan ciklus zagrijavanja od 0 do 360 °C. Kao rezultat dobiveni su DSC termogrami iz kojih se dobiva uvid u temperature karakterističnih faznih prijelaza kruto-kapljevito.

4.5.2. Rendgenska difrakcijska analiza praha

Rendgenska difrakcijska analiza (eng. *X-ray diffraction*, XRD) je analitička tehnika koja nam daje informacije o kristalnoj strukturi, kemijskom sastavu i fizičkim osobinama materijala, a da pritom materijal ostaje nepromijenjen.²¹ Pojam rendgenska difrakcija (XRD) obuhvaća: difrakciju x-zraka na monokristalu (SCD), difrakciju x-zraka na praškastom uzorku (XRPD) te mnoge druge tehnike difrakcije x-zraka. Do difrakcije dolazi kada valovi, valne duljine reda veličine 1 Å (10⁻¹⁰m), međudjeluju s periodički uređenom tvari, tj. kristalom. Rendgenske su zrake, kao i vidljiva svjetlost, elektromagnetsko zračenje, ali kraćih valnih duljina od 0,1 nm do 1 nm. To su nevidljive zrake koje izazivaju fluorescenciju, prolaze kroz materiju, zacrne fotografsku ploču, a magnet ih ne otklanja. 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.^{33,34}

U ovom eksperimentalnom radu identifikacija kristalnih faza u uzorcima provedena je rendgenskom difrakcijom praha na uređaju Shimadzu XRD 6000 (prikazan na slici 13.). Osnovne komponente sustava su visokonaponski generator, široko-fokusna rendgenska cijev s Cu-K α zračenjem i Ni filtrom, okomiti goniometar visoke preciznosti, grafitni monokromator, scintilacijski detektor te računalo sa sistemskim softverom. Identifikacija je provedena s Cu-K α zračenjem valne duljine $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$ uz napon od 40 kV i jakost struje od 30 mA.

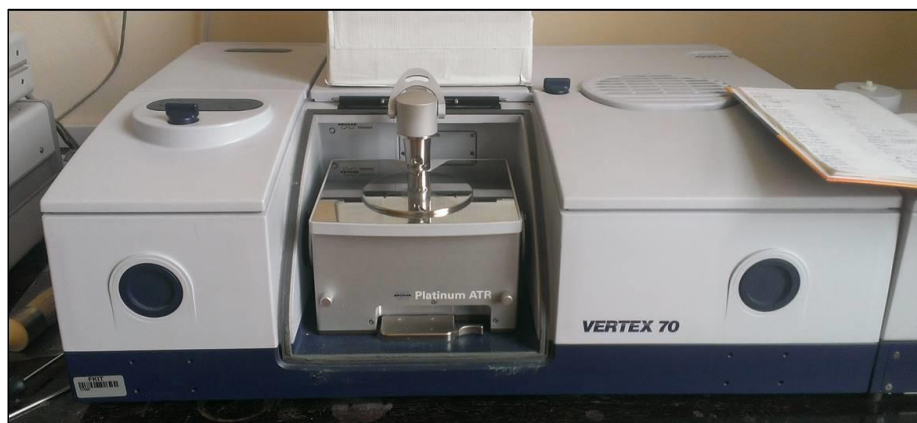


Slika 13. Fotografija uređaja za rendgensku difrakciju XRD 600 (Shimadzu, Kyoto, Japan)

4.5.3. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama

Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama (engl. *Fourier Transform Infrared Spectrometry*, FTIR) je najčešće korištena metoda infracrvene spektroskopije. Infracrvena spektroskopija je instrumentalna metoda detekcije funkcionalnih skupina koja radi na području spektra elektromagnetskih valnih duljina od 2,5 do 15 μm . Uobičajeni FTIR spektrometar radi na način da izvor stvara zračenje koje prolazi kroz uzorak i interferometar te dolazi do detektora. Signal se zatim pojačava i pretvara u digitalni signal pomoću pojačala, odnosno analogno-digitalnog pretvarača. Na kraju se signal prenosi na računalo u kojem se provodi matematička tehnika zvana Fourierova transformacija. Najveće prednosti FTIR spektroskopije su brzina, osjetljivost, mehanička jednostavnost i kalibracija. Zbog toga su mjerenja vrlo precizna i jednostavna za upotrebu te pogodna za identifikaciju bilo kojeg uzorka. Kod analize čvrstih disperzija, spektri služe kako bi se otkrile interakcije između polimera i djelatne tvari i za identifikaciju karakterističnih vrpca kristalne tvari ako se razlikuju od amorfni oblika.³⁵

FTIR spektroskopija korištena je u ovom istraživanju kako bi se detektirale potencijalne interakcije između djelatne tvari X i polimera poli(vinil-pirolidona). Za tu je priliku korišten FTIR spektrofotometar Vertex 70 s platinastim detektorom na slici 14.



Slika 14. Fotografija FTIR spektrometra Vertex 70 s platinastim detektorom (Bruker, Billerica, SAD)

4.6. Priprava oralog dozirnog oblika s povećanom topljivošću djelatne tvari

U pripravi tableta ciljanih primjenskih svojstava koriste se postupci granuliranja te potom tabletiranja. Pomoćne tvari u svom inicijalnom, praškastom obliku nisu prikladne za direktno tabletiranje budući da će rezultirati tabletama loših primjenskih svojstava (mala tvrdoća, neujednačenost sadržaja djelatne tvari i dr.). Kompatibilnost sastojaka tablete u veličini, gustoći, tecivosti, sadržaju vlage i kompresivnosti je od izrazitog značaja za tabletiranje jer u protivnom dovodi do neželjenog efekta, segregacije djelatne tvari. Granuliranjem se postiže tražena funkcionalnost mješavine za tabletiranje: dobra reološka svojstva, izvrsna kompresivnost, jednolika raspodjela djelatne tvari u matricama tableta te kontrolirano oslobađanje. Prema tome, rad na procesnoj jedinici tabletiranja znatno je olakšan, dobivaju se tablete željenih svojstava te je smanjena mogućnost pojave neželjenih defekata tableta, laminacije i tzv. *cappinga*. *Capping* je engleski naziv za odvajanje vrha, tj. glave tablete, a najčešće se to događa zbog zarobljenog zraka u praškastom materijalu tijekom predkompresije.³⁶

Procesni slijed koji osigurava dobivanje tableta željenih svojstava uključuje prethodno granuliranje pripremljene mješavine primjenom odgovarajuće vezivne tvari. Isto tako, mnogi postupci priprave mješavine za tabletiranje slijede procesne korake inicijalnog granuliranja pomoćne tvari u najvećem omjeru (punilo) te naknadnog miješanja iste s ostalim sastojcima, djelatnom i ostatkom pomoćnih tvari.

4.6.1. *In-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju

Granuliranje se provodi u granulatoru s fluidiziranim slojem (slika 15.). Ulazni procesni tok sastoji se od pomoćnih tvari: manitola, poli(etilen-glikola) te natrijeve kroskarmeloze (Tablica 4). PEG ima ulogu veziva, odnosno ovaj polukristalni polimer svojim taljenjem tvori kapljevita premoštenja (*engl. liquid bridges*) među primarnim česticama pomoćnih tvari, a nužna za uspješno granuliranje sadržanog sustava. Procesni prostor u prvoj je fazi bio zagrijan strujom ulaznog zraka temperature 90 °C kako bi se ostvarila temperatura nužna za taljenje PEG-a koje se odvija pri 63 °C. Prostor je zatim hlađen strujom zraka pri 20 °C kako bi se postigao fazni prijelaz kristalizacije polimera pri 29 °C, odnosno očvršćivanje između čestica koje tvore granule. Korišten je PEG prosječne mase 4 kDa te čestica veličina 90-125 μm. Taljenje PEG-a odvija se u istom procesnom prostoru kao i sama fizička pretvorba tvari granuliranjem. Stoga, ovakav tip granuliranja u fluidiziranom sloju naziva se *in-situ*. Produkt, odnosno izlazni procesni tok, čine granule pomoćnih tvari (ekscipijenata).



Slika 15. Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka)

Tablica 4. Količina pomoćnih tvari korištenih za pripravu granulata

Tvar	<i>m / g</i>
Manitol	182,82
PEG	9,09
Natrijeva kroskarmeloza	9,09

4.6.2. Tabletiranje

Pripravljene su četiri vrste tableta (slika 17): tablete fizikalne mješavine djelatne tvari X i polimera (oznaka PM), čvrste disperzije djelatne tvari i polimera (oznaka SD), čiste djelatne tvari X (oznaka API X) i mehanokemijski tretirane djelatne tvari X (oznaka API X MILL). Korišten je uređaj za tabletiranje (slika 16) u koji se stavlja smjesa za tabletiranje te magnezijev stearat kao lubrikant. Korištena je okrugla matrica promjera 8 mm. Ciljana masa tableta je 200 mg.



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



Slika 17. Fotografija pripravljenih tableta

4.7. Karakterizacija oralnog dozirnog oblika

4.7.1. Ujednačenost masa tableta

Vaganjem tableta na analitičkoj vagi provodi se analiza ujednačenosti masa tableta dobivenih tabletiranjem. Provodi se analiza na 10 uzoraka svake vrste tableta. Ciljana masa tableta iznosi 200 mg. Na slici 18. prikazana je korištena analitička vaga.



Slika 18. Fotografija analitičke vage KERN ALJ 220-4NM
(KERN, Balingen, SR Njemačka)

4.7.2. Tvrdoća tableta

Tvrdoća tablete je njezina sposobnost da zadrži integritet nakon komprimiranja, a ispituje se laboratorijskom metodom kojom se mjeri točka loma tablete. Tableta mora imati dovoljnu tvrdoću koja može podnijeti određena mehanička naprezanja za vrijeme pakiranja, skladištenja i rukovanja. Tvrdoća tablete ovisi o veličini granulata, raspodjeli veličina zrna i gustoći granulata, obliku i veličini tablete, pritisku tijekom komprimiranja i o prostoru između žigova. Također, njezina poroznost treba biti dovoljno visoka kako bi se omogućilo zadovoljavanje uvjeta optimalne raspadljivosti.³⁷

Mjerenje se provodi na 10 tableta koje se stavljaju u ležište između dva dijela uređaja. Mjeri se sila potrebna za slamanje tablete. Tableta uvijek mora imati istu orijentaciju na ležištu. Potom se računa prosječna vrijednost sila potrebnih za lomljenje tablete, a izražava se u njutnima (N). Ispitivanja su provedena na uređaju YD-1 Tablet Hardness Tester, NANBEI (slika 19).



Slika 19. Fotografija uređaja za mjerenje tvrdoće tablete YD-1 Tablet Hardness Tester, (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)

4.7.3. Testovi raspadljivosti

Test raspadljivosti provodi se prema metodi definiranoj Europskom farmakopejom (*Ph. Eur.* 2.9.1., metoda A). Cilj ovog testa je detektirati vrijeme potrebno za potpuno raspadanje dozirnog oblika. Na slici 20. prikazan je uređaj kojim se testira raspadljivost tableta.



Slika 20. Fotografija uređaja za ispitivanje raspadljivosti tableta ZT 322 (Erweka GmbH, Langen, SR Njemačka)

Test raspadljivosti provodi se na 6 tableta istovremeno. Svaka tableta stavlja se u zasebnu otvorenu kivetu unutar koje se nalazi demineralizirana voda. Test se provodi na 37 ± 2 °C, a tablete se unutar kiveta podižu i spuštaju pri konstantnoj brzini unutar 29-32 ciklusa po minuti.

4.7.4. Sadržaj djelatne tvari u tableti

Sadržaj djelatne tvari X određuje se UV/Vis spektrofotometrijom na uređaju prikazanom na slici 21. Potrebno je pripremiti otopine za analizu. Uzima se po 10 uzoraka tableta od svake pripravljene vrste. Tablete se u tarioniku usitnjavaju te se prah prenosi u tikvice od 50 mL i dodaje se metanol do 2/3 volumena. Otopine se homogeniziraju u ultrazvučnoj kupelji sat vremena. Nakon homogeniziranja dodaje se metanol do oznake. Kroz PTFE (politetrafluoretilen) membranski filter veličine pora 0,45 µm filtrira se nekoliko mililitara svake otopine i razrjeđuje se određeni alikvot u tikvici od 10 mL. Ciljani sadržaj djelatne tvari X iznosi 10 % ukupne mase tablete.



Slika 21. Fotografija spektrofotometra UV-1280
(Shimadzu, Kyoto, Japan)

4.7.5. Testovi topljivosti

Profil oslobađanja djelatne tvari (*engl. Drug Release Profile*) prikazuje se promjenom koncentracije otopljene djelatne tvari X s vremenom testiranja $c = f(t)$.³⁸ Takvi koncentracijski profili određuju se za pripravljene tablete koje sadrže čistu i netretiranu djelatnu tvar X (API X), mehanokemijsku tretiranu djelatnu tvar X (API X MILL), mehanokemijski pripravljenu čvrstu disperziju (SD) i fizikalnu mješavinu istog sastava (PM). Za svaki uzorak provode se dva testa otapanja.

Ispitivanje topljivosti prati istu proceduru kao i za testiranje oralnog dozirnog oblika djelatne tvari X dostupnog na tržištu propisanu od Američke agencije za lijekove i hranu (*engl. Food and Drug Administration, FDA*). Testovi otapanja provode se u laboratorijskom okruženju (*in vitro*), prema metodi *USP Apparatus II Paddle*, u mediju (1000 mL, pH = 4,0) kojeg čine acetatni pufer (NaAC+HAc) i surfaktant (1 % Triton X-100) pri temperaturi $37,0 \pm 0,5$ °C uz broj okretaja miješala s lopaticama od 60 min^{-1} na uređaju prikazanom na slici 22. Svakih 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 min uzima se uzorak alikvota od 5 mL pomoću šprice. Triton se koristi za predviđanje *in vivo* kinetike cirkulacije lijekova u organizmu.³⁸ Alikvot se filtrira korištenjem membranskih filtera s promjerom pora $0,45 \mu\text{m}$ u malene kivete, a preostala količina alikvota se odlaže sa strane. Prikupljenim uzorcima u svakom pojedinom vremenu testiranja određena je apsorbancija i koncentracija oslobođene djelatne tvari X pomoću UV/Vis spektrofotometrije na uređaju prikazanom na slici 21. Programskim dodatkom *DDSolver* analizirani su profili oslobađanja djelatne tvari X iz tableta.



Slika 22. Fotografija uređaja za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina)

4.7.6. Matematički opis oslobađanja djelatne tvari iz tablete

Ispitivanje otapanja *in vitro* ima važnu ulogu u razvoju formulacije lijekova i kontroli kvalitete. Može se koristiti ne samo kao primarni alat za praćenje konzistencije i stabilnosti lijekovitih proizvoda, već i kao relativno brza i jeftina tehnika za predviđanje *in vivo* apsorpcije lijekovite formulacije. Stoga je kvantitativna procjena karakteristika otapanja lijeka od velikog interesa za farmaceutske znanstvenike.³⁹

Vrijednosti dobivene iz tih testova mogu se kvantitativno analizirati korištenjem različitih matematičkih modela. Da bi se osigurao određeni profil oslobađanja lijeka iz terapijskog sustava, potrebno je poznavati točne mehanizme prijenosa tvari koji su uključeni u oslobađanje lijeka i kvantitativno predvidjeti kinetiku oslobađanja lijeka. Mnogi matematički modeli korišteni su za dizajniranje brojnih jednostavnih i složenih sustava za dostavu lijekova te mogu predvidjeti cjelokupno ponašanje oslobađanja djelatne tvari. Omogućuju mjerenje nekih važnih fizičkih parametara i prilagođavaju model sa eksperimentalnim podacima o ispuštanju. Vrlo je važno znati kako koristiti ove jednadžbe za razumijevanje različitih čimbenika koji utječu na brzinu oslobađanja i kako ponašanje otapanja može varirati i utjecati na učinkovitost ili terapijski režim pacijenata. Također, matematičko modeliranje se široko koristi u različitim disciplinama kao što su genetika, medicina, biologija, inženjerstvo i tehnologija. Ovisno o modelu, metode se temelje na različitim matematičkim funkcijama koje opisuju profil oslobađanja djelatne tvari.^{40,41}

Najčešće korišteni matematički modeli za predviđanje količine oslobođene djelatne tvari iz dozirnog oblika u funkciji vremena prikazani su u tablici 5. Matematički modeli opisani su funkcijskom ovisnošću $Q = f(t)$.

Tablica 5. Najčešći matematički modeli kod opisivanja oslobađanja djelatnih tvari⁴²

Naziv modela	Matematički zapis	Parametri	Objašnjenje oznaka
Model nultog reda	$Q_t = Q_0 * K_0$	$K_0, \% \text{ min}^{-1}$	Q_t = količina lijeka otopljena u vremenu t Q_t = količina lijeka otopljena u vremenu t_0 K_0 = konstanta oslobađanja 0. reda
Model prvog reda	$\log Q_t = \log Q_0 + \left(\frac{K_1}{2,303}\right)$	$K_1, \% \text{ min}^{-1}$	Q_t = količina lijeka otopljena u vremenu t Q_t = količina lijeka otopljena u vremenu t_0 K_1 = konstanta oslobađanja 1. reda

Weibull model	$\log[-\ln(1 - m)]$ $= \beta \log(t - T_i) - \log \alpha$	$\alpha, -$ $\beta, -$ T_i, min	$m =$ udio lijeka u otopini u vremenu t $\alpha =$ vremenska skala procesa $\beta =$ parametar oblika $T_i =$ vrijeme kašnjenja
Higuchi model	$Q_t = K_H * t$	$K_H, \% \text{min}^{-1}$	$Q_t =$ količina lijeka otopljena u vremenu t $K_H =$ Higuchijeva konstanta
Korsmeyer – Peppas model	$\frac{Q_t}{Q_\alpha} = K_{KP} * t^n$	$K_{KP}, \% \text{min}^{-n}$ $n, -$	$\frac{Q_t}{Q_\alpha} =$ udio lijeka koji se oslobađa u vremenu t $K_{KP} =$ kinetička konstanta $n =$ eksponent difuzijskog oslobađanja
Peppas – Sahlin model	$Q_t = k_1 * t^m + k_2$ $* t^{2m}$	$K_1, \% \text{min}^{-n}$ $K_2, \% \text{min}^{-2m}$ $m, -$	$K_1 =$ konstanta koja se odnosi na Fickovu kinetiku $K_2 =$ konstanta erozije $m =$ eksponent difuzije za uređaj bilo kojeg oblika koji inhibira kontrolirano oslobađanje

Model nultog reda predstavlja idealni slučaj otapanja djelatne tvari, daje linearni grafički prikaz rasta koncentracije proporcionalno u odnosu na vrijeme. Ovaj model može se koristiti kod opisivanja otapanja djelatne tvari kod nekoliko vrsta različitih dozirnih oblika, kao u slučaju nekih transdermalnih dozirnih oblika, tableta s niskom topljivošću djelatne tvari, osmotskih sustava, itd. Model prvog reda kaže da promjena koncentracije djelatne tvari u odnosu na promjenu vremena ovisi isključivo o koncentraciji. Ovaj model može se koristiti za opisivanje profila otapanja djelatne tvari u onim lijekovima koji sadrže porozne matrice. Weibull model može se primijeniti na gotovo sve sustave. Također, koristan je kod istraživanja i ispitivanja gdje je potrebno mnogo analiza, koristi se kod uspoređivanja profila oslobađanja djelatne tvari te služi kao referenca za provjeru točnosti ostalih modela. Model postoji u četiri oblika u kojima se koriste različiti navedeni parametri za taj model. Higuchijev model je prvi matematički model koji opisuje oslobađanje lijeka iz matričnog sustava, a temelji se na pretpostavkama: početka koncentracija djelatne tvari u matrici je puno veća od njezine topljivosti, difuzija lijeka odvija se samo u jednom smjeru, čestice djelatne tvari su jako male i bubrenje je zanemarivo. Korsmeyer–Peppas model je poluempirijski model, a koristi se kada je oslobađanje djelatne tvari temeljeno na više mehanizama poput difuzije, erozije, otapanja, itd.

Peppas–Sahlin model je također poluempirijski, a pomoću njega moguće je procijeniti doprinos procesa difuzije i relaksacije, odnosno erozije.^{41,42}

Osim navedenih, postoji još mnogo različitih matematičkih modela za opisivanje oslobađanja djelatne tvari, a neki od tih modela su Hixon-Crowel, Gompertz, Probit, Logistic, Hopfenberg, itd.⁴²

Odabir prikladnog modela za prilagođavanje podataka o otapanju ključan je ne samo za kvantitativnu procjenu karakteristika oslobađanja lijeka, već i za usporedbu profila otapanja korištenjem različitih modela. Postoji niz statističkih parametara za procjenu odgovarajućeg modela, neki od njih su: koeficijent korelacije (R), koeficijent determinacije (R^2), srednja kvadratna pogreška (MSE), standardna devijacija rezidua (MSE_root), Akaike informacijski kriterij (AIC), kriterij odabira modela (MSC), itd. Među tim kriterijima, najpopularniji u području identifikacije modela otapanja su prilagođeni R^2 , AIC i MSC .³⁹

Za modele oslobađanja s istim brojem parametara, koeficijent determinacije (R^2) može se koristiti za razlikovanje najprikladnijeg modela. Međutim, kada se uspoređuju modeli s različitim brojem parametara, treba koristiti prilagođeni koeficijent determinacije:

$$R^2_{\text{adjusted}} = 1 - \frac{n - 1}{n - p} (1 - R^2)$$

gdje je n broj podataka, a p broj parametara u modelu. To je zato što će se R^2 uvijek povećavati ako je uključeno više parametara, dok se podešeni R^2_{adjusted} može smanjiti ako dođe do pretjeranog uklapanja. Stoga bi najbolji model trebao biti onaj s najvišim podešenim R^2_{adjusted} , a ne onaj s najvišim R^2 .³⁹

Akaikeov informacijski kriterij koristi se za odabir optimalnih modela više od 35 godina. Njegova opća primjenjivost i jednostavnost čine ga izvrsnim i popularnim kriterijem za razne svrhe, uključujući analizu podataka o otapanju lijeka. AIC kako je definiran u nastavku ovisi o veličini podataka kao i o broju podataka:

$$AIC = n * \ln(WSS) + 2p$$

gdje je n broj podataka, WSS je ponderirani zbroj kvadrata, a p je broj parametara u modelu. Kada se uspoređuju dva modela s različitim brojem parametara, model s nižom AIC vrijednošću može se smatrati boljim modelom, ali koliko niža vrijednost treba biti da bi razlika između modela bila statistički značajna ne može se odrediti jer distribucija AIC vrijednosti nije poznata. Treba napomenuti da kada se radi usporedba, *shema* ponderiranja koja se koristi u svakom modelu mora biti ista.³⁹

MSC još je jedan statistički kriterij za odabir modela koji privlači sve veću pozornost u području modeliranja podataka o otapanju. Definira se kao:

$$MSC = \ln\left(\frac{\sum_{i=1}^n w_i * (y_{i_{obs}} - \bar{y}_{obs})^2}{\sum_{i=1}^n w_i * (y_{i_{obs}} - y_{i_{pre}})^2} - \frac{2p}{n}\right)$$

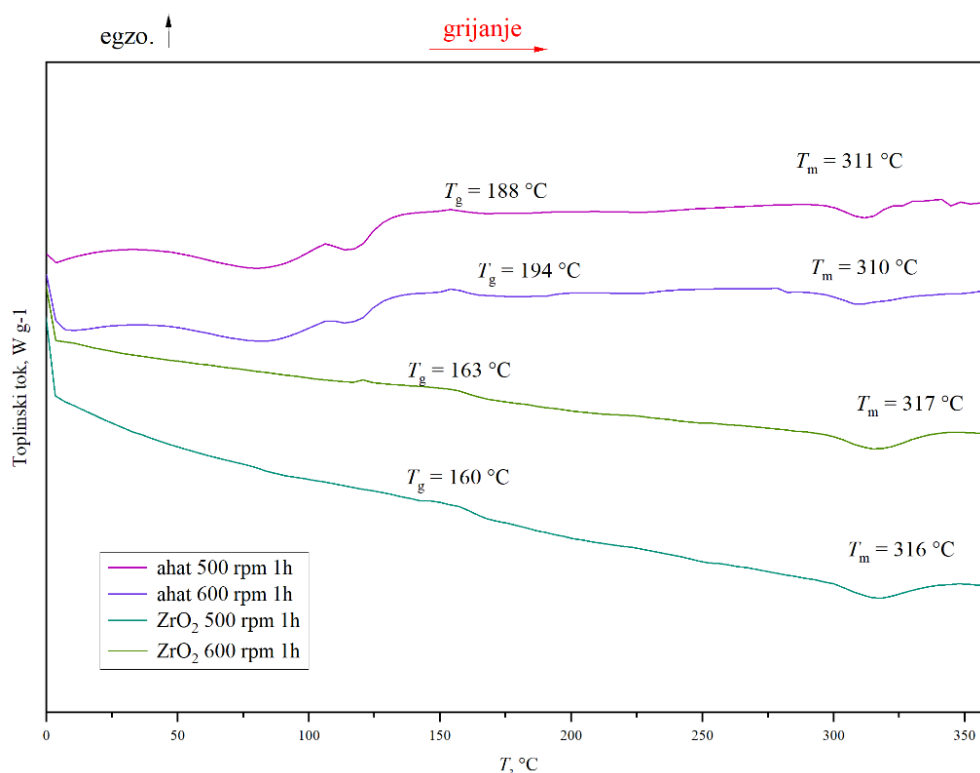
gdje je w_i težinski faktor, koji je obično jednak 1 za prilagodbu podataka o otapanju, $y_{i_{obs}}$ je i -ta opažena y vrijednost, $y_{i_{pre}}$ je i -ta predviđena y vrijednost, \bar{y}_{obs} srednja je vrijednost svih promatranih y točaka, p je broj parametara u modelu, a n je broj podataka. MSC je modificirani recipročni oblik AIC -a i normaliziran je tako da je neovisan o skaliranju točaka podataka. Uspoređujući različite modele, najprikladniji će biti onaj s najvećim MSC -om. Stoga je prilično lako razviti osjećaj za to što MSC znači u smislu toga koliko dobro model odgovara podacima. Općenito, MSC vrijednost između dva i tri ukazuje na dobro pristajanje modela.³⁹

Matematički model koji namjerava opisati dinamiku sustava kontroliranog oslobađanja lijeka trebao bi omogućiti:

1. predviđanje kinetike oslobađanja lijeka i uključenih pojava, izbjegavajući time ponavljajuće eksperimente koji zahtijevaju vrijeme i novac,
2. optimiziranje kinetike oslobađanja lijeka,
3. procjenu učinka parametara dizajna polimerne matrice, tj. oblika, veličine i sastava na kinetiku oslobađanja lijeka,
4. predviđanje globalne terapijske učinkovitosti i sigurnosti lijekova i
5. općenito, dizajniranje novog sustava za isporuku lijeka ovisno o kinetici oslobađanja koju nameću terapijski zahtjevi.⁴³

Uzorak djelatne tvari X koji je mehanokemijski tretiran u određenoj mjeri je amorfiziran, što potvrđuje promjena endoternog prijelaza taljenja i temperaturnog minimuma (281 °C). Što se tiče karakterističnih endoternih faznih prijelaza za oslobađanje vlage i za termičku degradaciju, u oba slučaja oni su manji od istih prijelaza na termogramu tretirane djelatne tvari X. Iz termograma čistog PVP-a vidljiv je staklasti prijelaz pri temperaturi od 184 °C koji je karakterističan za amorfne polimere.

Termogrami čvrstih disperzija vidljivi su na slici 24. Kod čvrstih disperzija pripremljenih u posudi od cirkonijeva oksida bila su potrebna 2 ciklusa zagrijavanja, kako bi u 1. ciklusu iz uzorka izašla voda oslobođena iz kristalne rešetke uslijed mehanokemijske aktivacije, zbog koje je bilo nemoguće očitati temperature staklastog prijelaza. Pri ponovnom zagrijavanju nisu uočeni prijelazi koji bi odgovarali oslobođenoj vodi što potvrđuje da nema zaostale vode u kristalnoj rešetki. Kod čvrstih disperzija pripremljenih u ahatnoj posudi korišten je samo jedan ciklus zagrijavanja budući da je dio vode zaostao u kristalnoj rešetki tijekom mehanokemijske aktivacije.



Slika 24. DSC termogrami čvrstih disperzija pripremljenih pri različitim uvjetima

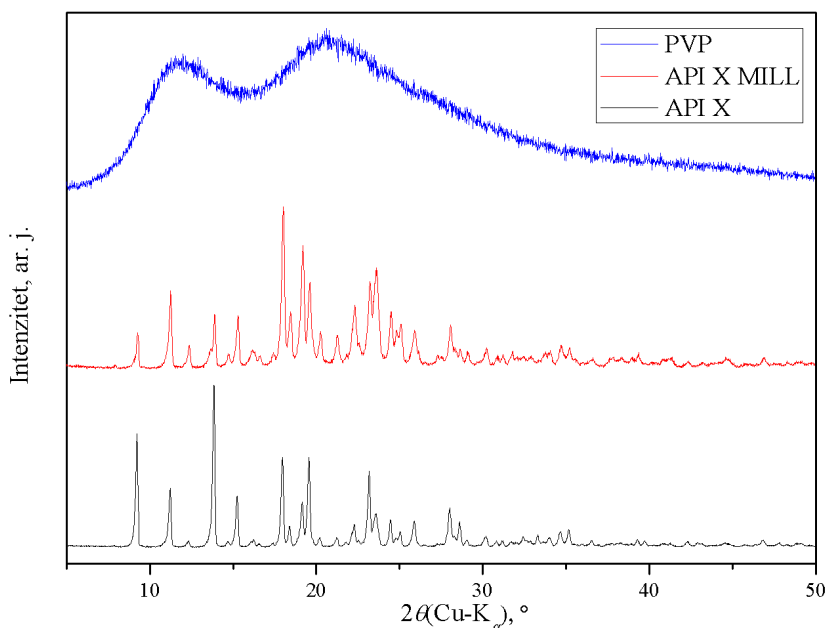
Na termogramima može se uočiti povećanje termičke stabilnosti djelatne tvari u čvrstim disperzijama zbog pomaka tališta prema višim temperaturama u odnosu na čiste komponente. Najmanji relativni stupanj kristalnosti uočen je kod čvrste disperzije uzorka mase 1 g, pripravljene u posudi od cirkonijevog oksida pri 500 min⁻¹. Relativni stupnjevi kristalnosti izračunati su iz podataka eksperimentalnih i teoretskih vrijednosti specifičnih entalpija uzoraka. Sve čvrste disperzije sadrže djelatnu tvar masenog udjela 25 %. U tablici 6 prikazane su teorijske i eksperimentalne vrijednosti specifične entalpije taljenja uzorka i proračunati relativni stupnjevi kristalnosti uzorka.

Tablica 6. Teorijske i eksperimentalne vrijednosti; specifične entalpije taljenja uzorka i proračunati relativni stupnjevi kristalnosti uzorka

UZORAK	$h_{\text{teor.}}^f / \text{J g}^{-1}$	$RDC_{\text{teor.}} / \%$	$h_{\text{eksp.}}^f / \text{J g}^{-1}$	$RDC_{\text{eksp.}} / \%$
SD ahat 500 min ⁻¹ (1 g uzorka)	-23,79	25,00	-9,77	10,27
SD ahat 600 min ⁻¹ (1 g uzorka)	-23,79	25,00	-11,33	11,91
SD ZrO ₂ 500 min ⁻¹ (3 g uzorka)	-23,79	25,00	-23,11	24,29
SD ZrO ₂ 600 min ⁻¹ (3 g uzorka)	-23,79	25,00	-24,28	25,51
SD ZrO ₂ 500 min ⁻¹ (1 g uzorka)	-23,79	25,00	-9,39	9,87
SD ZrO ₂ 600 min ⁻¹ (1 g uzorka)	-23,79	25,00	-10,13	10,65
djelatna tvar X	-95,16	100,00	-95,16	100,00

5.1.2. Podatci difrakcijske analize tvari – XRPD analiza

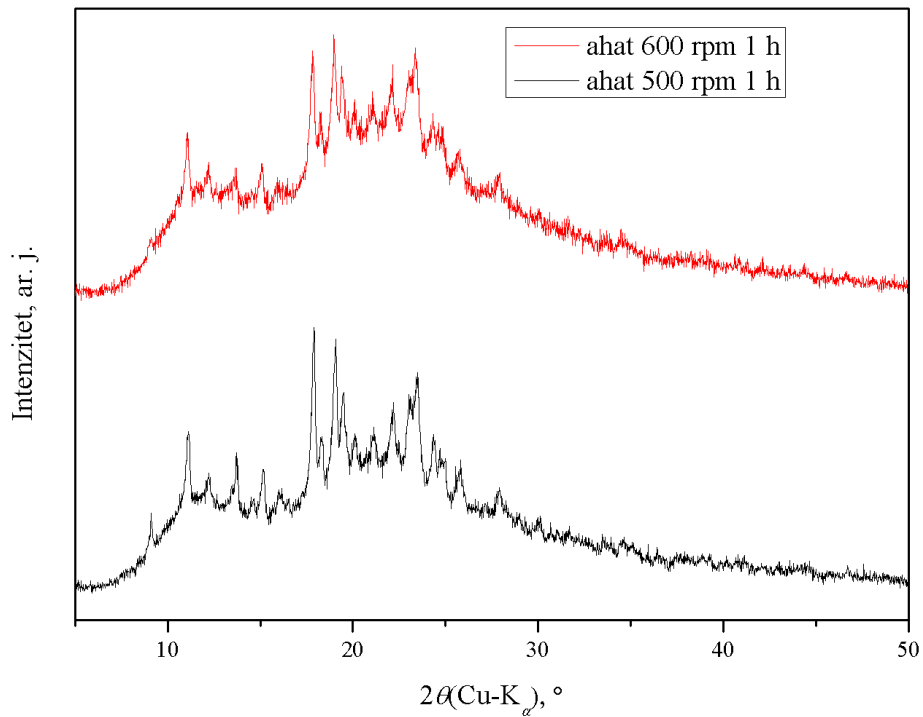
Na slici 25 prikazani su difraktogrami poli(vinil-pirolidona), netretirane djelatne tvari i mehanokemijski tretirane djelatne tvari. Difraktogram čistog polimera ukazuje na potpunu amorfnu strukturu, dok difraktogram netretirane djelatne tvari pokazuje kristalnu strukturu zbog izraženih oštih maksimuma karakterističnih za visoko uređene kristalne strukture. Kod mehanokemijski tretirane djelatne tvari uočena je djelomična promjena faznog sastava u odnosu na ishodnu djelatnu tvar.



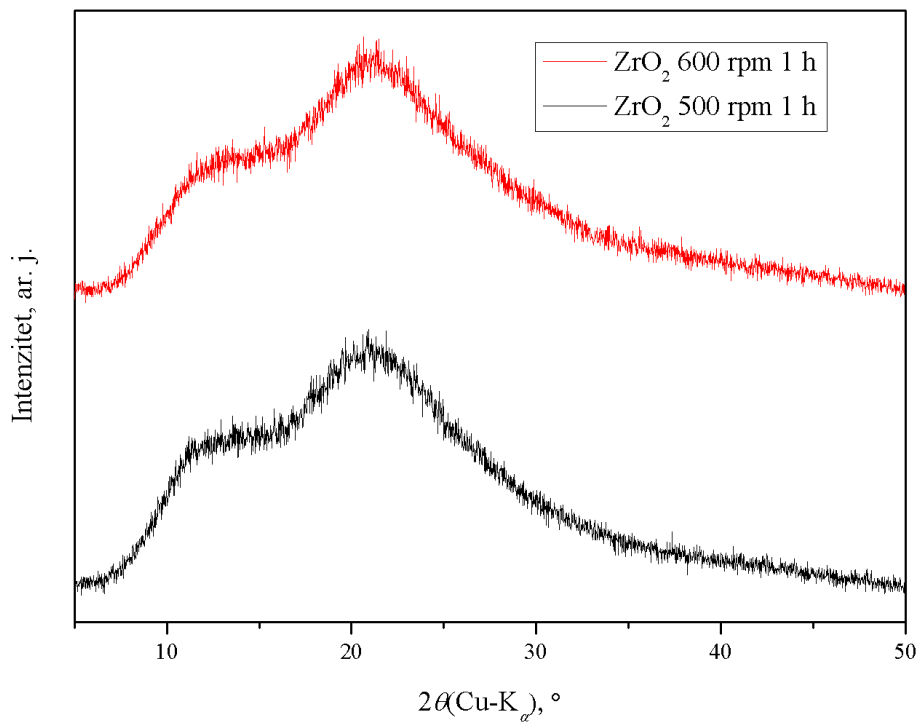
Slika 25. Difraktogrami čistih komponenta - djelatne tvari i polimera

Na slici 26. prikazani su difraktogrami čvrstih disperzija pripremljenih u posudama od ahata i cirkonijevog oksida. U slučaju posude od cirkonijevog oksida uočena je veća amorfizacija uzoraka u odnosu na slučaj gdje je korištena posuda od ahata. Prema prethodno navedenoj teoriji, pretpostavlja se da bi amorfni oblik pogodovao povećanju topljivosti djelatne tvari X jer su amorfne tvari termodinamički nestabilnije, stoga se često i lakše otapaju od kristalnih.¹³

XRPD analiza potvrđuje rezultate DSC analize gdje se zaključuje da su optimalni uvjeti pripreme postignuti korištenjem posude od cirkonijeva oksida. Što se tiče broja okretaja, nisu vidljive razlike jer u oba slučaja dolazi do istog stupnja amorfizacije uzoraka.



a)

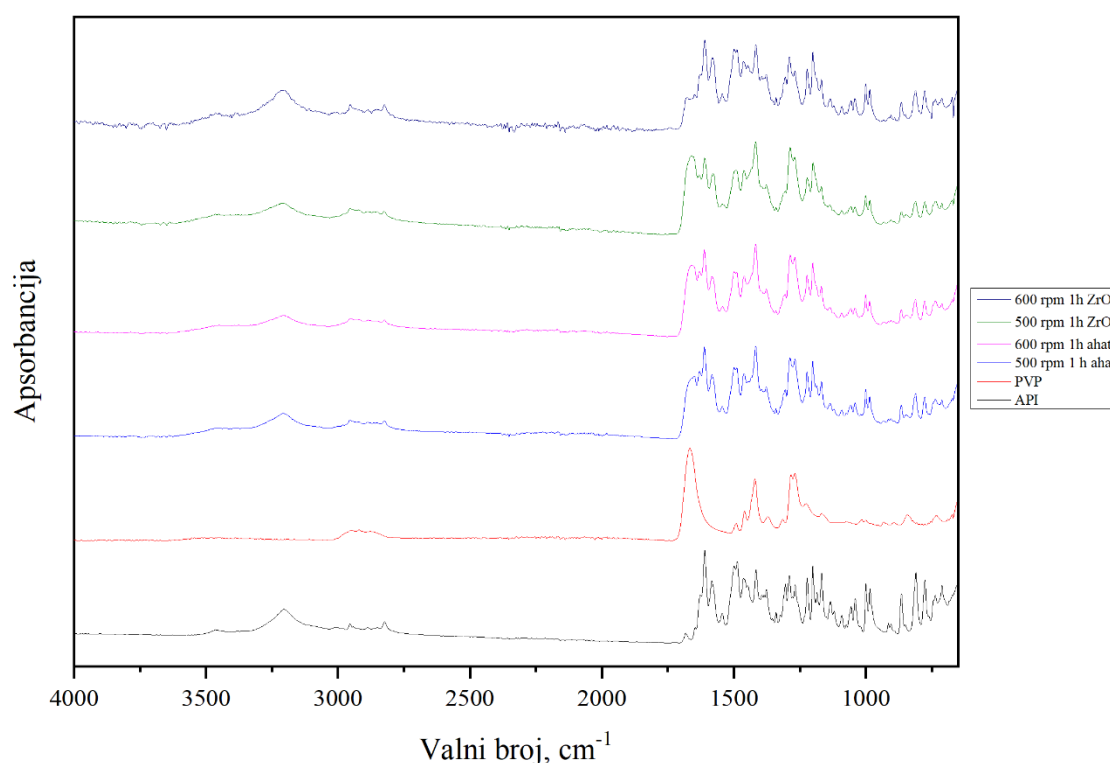


b)

Slika 26. Difraktogrami čvrstih disperzija pripravljenih u a) ahatu, i b) ZrO_2

5.1.3. Podatci spektroskopske analize tvari – FTIR analiza

Na slici 27 prikazani su FTIR spektri čiste djelatne tvari X, čistog PVP-a i disperzija pripremljenih pri različitim uvjetima u posudi od ahata i cirkonijeva oksida. Na FTIR spektru djelatne tvari X prisutne su apsorpcijske vrpce karakteristične za rastezanje -NH skupine pri 3456 cm^{-1} te rastezanje -OH skupine pri 3203 cm^{-1} . Spektar polimera pokazuje apsorpcijske vrpce koje odgovaraju rastezanju C=O veze pri 1610 cm^{-1} . U slučaju čvrstih disperzija apsorpcijske vrpce odgovaraju rastezanju veza HC=CH pri valnoj duljini od 1581 cm^{-1} , savijanju -OH veza pri 1412 cm^{-1} te prikazuju apsorpcijske vrpce karakteristične za veze C-O pri 997 cm^{-1} , veze C-Cl pri 767 cm^{-1} i veze N-O pri 1501 cm^{-1} .



Slika 27. FTIR spektri djelatne tvari, polimera i čvrstih disperzija

Iz rezultata FTIR analize može se zaključiti da nije došlo do pomaka apsorpcijskih vrpca karakterističnih za funkcionalne skupine u strukturi polimera i djelatne tvari koje bi se potencijalno mogle povezati vodikovom vezom. Analizom nisu detektirane potencijalne međumolekulske interakcije između polimera i djelatne tvari.

5.2. Karakterizacija oralnog dozirnog oblika

5.2.1. Ujednačenost masa tableta

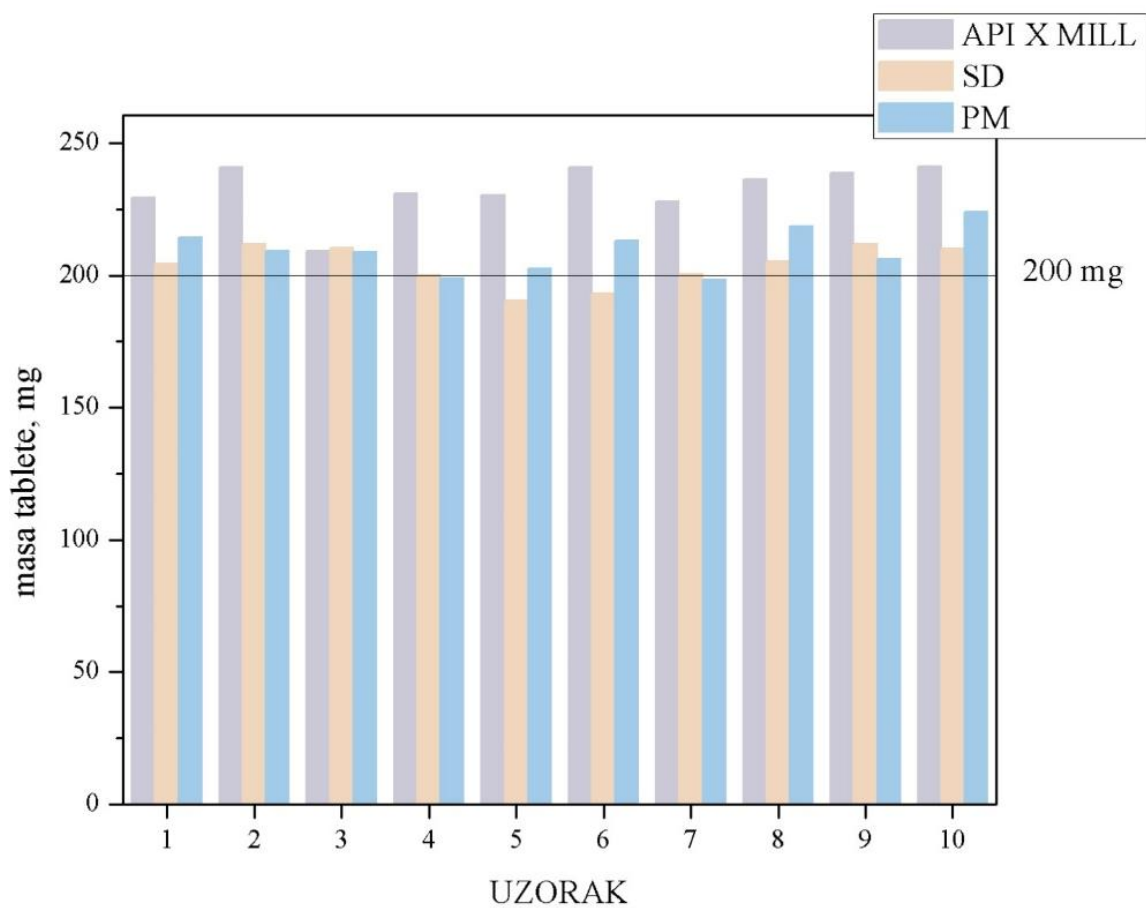
Prvi korak u karakterizaciji pripremljenih tableta je određivanje ujednačenosti njihovih masa. U tablici 7. prikazane su vrijednosti masa 10 nasumično odabranih tableta, srednje vrijednosti masa te standardne devijacije s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti mase.

Srednja vrijednost masa tableta API X MILL iznosi $232,7 \pm 9,76$ mg, srednja vrijednost masa tableta SD iznosi $203,9 \pm 7,74$ mg te srednja vrijednost masa tableta PM je $209,5 \pm 8,30$ mg. Najbolja ujednačenost masa tableta postignuta je kod uzoraka SD, također, mase tih tableta najbliže su ciljanoj masi tablete od 200 mg. Na slici 28 prikazan je stupčasti dijagram masa tableta API X MILL, SD i PM.

Tablica 7. Ujednačenost masa ispitivanih raspadljivih tableta

API X MILL		SD		PM	
Uzorak	<i>m</i> / mg	Uzorak	<i>m</i> / mg	Uzorak	<i>m</i> / mg
1	229,5	1	204,4	1	214,4
2	241,1	2	212,0	2	209,4
3	209,2	3	210,5	3	209,0
4	230,9	4	200,1	4	199,0
5	230,4	5	190,5	5	202,5
6	241,1	6	193,2	6	213,3
7	228,0	7	200,4	7	198,5
8	236,3	8	205,5	8	218,7
9	238,8	9	212,1	9	206,4
10	241,2	10	210,2	10	223,9
Srednja vrijednost	232,7	Srednja vrijednost	203,9	Srednja vrijednost	209,5
Standardna devijacija	9,76	Standardna devijacija	7,74	Standardna devijacija	8,30

Dakle, iz testa ujednačenosti masa određene su srednje vrijednosti masa tableta API X MILL $232,7 \pm 9,76$ mg, SD $203,9 \pm 7,74$, PM $209,5 \pm 8,30$ mg. Najbolja ujednačenost masa tableta postignuta je kod uzoraka SD. Također, mase tih tableta najbliže su ciljanoj masi tablete od 200 mg.



Slika 28. Grafički prikaz masa tableta za uzorke ALI X MILL, SD i PM.

5.2.2. Testovi tvrdoće

Test tvrdoće proveden je na uzorku od 6 tableta mehanokemijski tretirane djelatne tvari (API X MILL), čvrste disperzije (SD) te komercijalno dostupnog oblika. Dobivene vrijednosti prikazane su u tablici 8.

Tablica 8. Tvrdoće ispitivanih tableta.

API X MILL		SD		KOMERCIJALNO DOSTUPNE TABLETE	
Uzorak	<i>F</i> / N	Uzorak	<i>F</i> / N	Uzorak	<i>F</i> / N
1	51,7	1	98,9	1	108,0
2	46,8	2	109,7	2	99,4
3	39,2	3	110,4	3	103,1
4	49,0	4	135,4	4	87,2
5	42,5	5	93,6	5	94,1
6	49,0	6	95,8	6	95,9
<i>Fsr.</i>	46,4	<i>Fsr.</i>	107,3	<i>Fsr.</i>	98,0
<i>s</i>	4,7	<i>s</i>	15,5	<i>s</i>	7,3

Srednja vrijednost tvrdoće uzorka API X MILL iznosi $46,4 \pm 4,7$ N te je puno manja od tvrdoće uzorka SD koja iznosi $107,3 \pm 15,5$ N. Tvrdoća komercijalno dostupnih tableta iznosi $98,0 \pm 7,3$ N. Iz rezultata, vidljivo je da je tvrdoća tableta čvrstih disperzija (SD) bliža vrijednosti tvrdoća komercijalno dostupnih tableta.

5.2.3. Raspadljivost tableta

Test raspadljivosti proveden je na 6 tableta uzoraka API X i SD. U tablici 9 prikazana su vremena potrebna za potpuno raspadanje tableta API X MILL i SD. Vrijeme raspada tableta API X MILL iznosi $396,17 \pm 19,91$ s, a tableta SD $804,83 \pm 17,86$ s.

Tablica 9. Vrijeme raspadljivosti za tablete API X MILL i SD

<i>t / s</i>	UZORAK	<i>t / s</i>	UZORAK	<i>t / s</i>
1	API X MILL	369	SD	785
2		380		788
3		390		800
4		405		807
5		412		818
6		421		831
<i>t_{sr}</i>		396,17		804,83
<i>s</i>		19,91		17,68

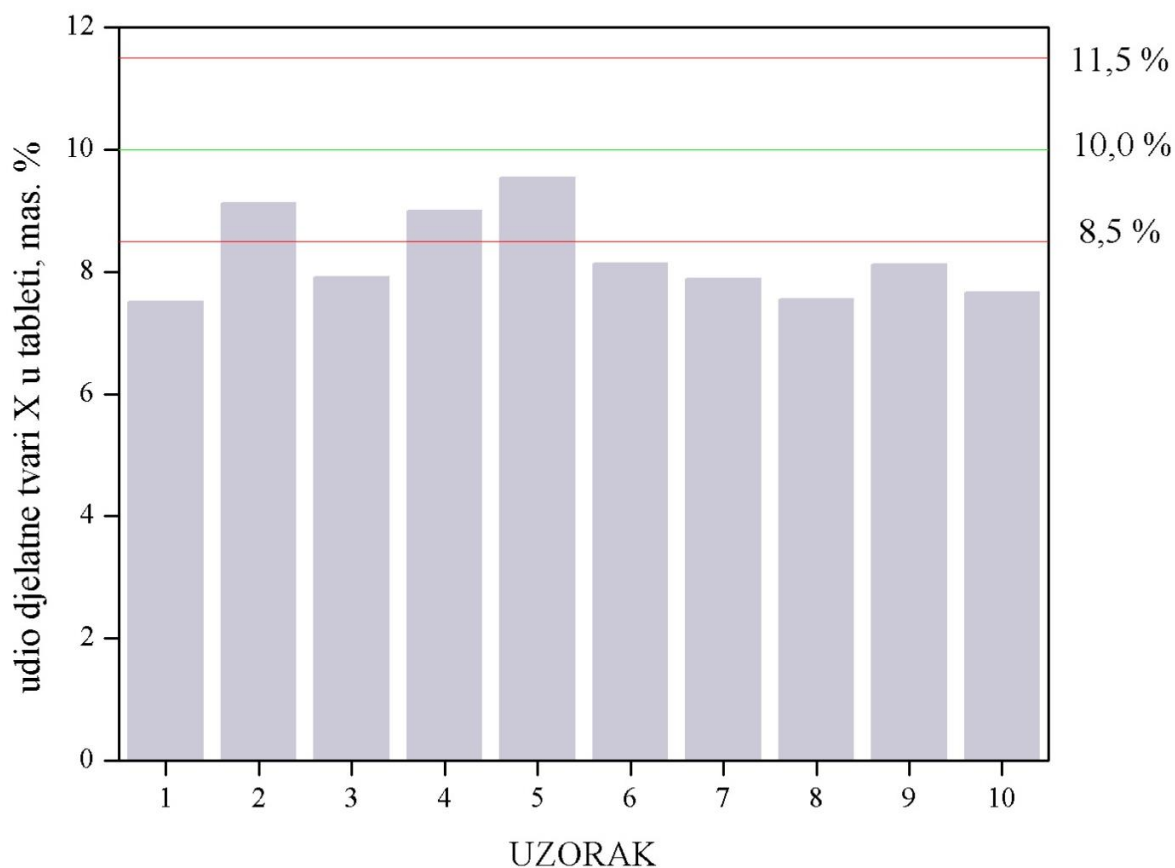
Iz rezultata, vidljivo je da tablete API X MILL imaju duplo manje vrijeme raspada od tableta SD. Vrijednosti testa raspadljivosti u skladu su s rezultatima testa tvrdoće. Najmanja tvrdoća odgovara najbržoj raspadljivosti tableta.

5.2.4. Sadržaj djelatne tvari u disperziji

Tablica 10 prikazuje rezultate sadržaja djelatne tvari u tabletama čvrste disperzije. Ciljani sadržaj djelatne tvari u tableti iznosi 10 %. Prema *Ph. Eur.*, stvarna masa djelatne tvari može se razlikovati za 15 % od očekivane mase. Iz rezultata, vidljivo je da samo 3 tablete od 10 testiranih zadovoljavaju taj kriterij, dok ostale tablete imaju znatno manji sadržaj djelatne tvari. Kako se radi o malim količinama djelatne tvari, to odstupanje i nije tako veliko. Mogući su brojni razlozi zbog kojih dolazi do odstupanja. Neki od njih su promjena kemijske strukture djelatne tvari prilikom mehanokemijske aktivacije ili nastajanje nusprodukta. Također, moguć je gubitak dijela djelatne tvari zbog lijepljenja sadržaja na stijenke posuda. Na slici 29 prikazan je stupčasti dijagram udjela djelatne tvari X u tabletama SD i označen je raspon udjela koji je prihvatljiv prema *Ph. Eur.*

Tablica 10. Rezultati sadržaja djelatne tvari u tabletama čvrste disperzije

	<i>m</i> (tablete), mg	<i>A</i>	<i>c</i> , ppm	<i>c</i> (stvarna), ppm	Očekivana <i>m</i> (API X), mg	Očekivana <i>c</i> , ppm	% od cilja	<i>m</i> (API X) u tableti	% API X u tableti
SP	/	0,000	0,00	0,00	/	/	/	/	/
1	204,4	2,326	30,69	306,86	20,44	408,80	75,06	15,34	7,51
2	212,0	2,934	38,71	387,07	21,20	424,00	91,29	19,35	9,13
3	210,5	2,527	33,34	333,38	21,05	421,00	79,19	16,67	7,92
4	200,1	2,730	36,02	360,16	20,01	400,20	89,99	18,01	9,00
5	190,5	2,758	36,39	363,85	19,05	381,00	95,50	18,19	9,55
6	193,2	2,383	31,44	314,38	19,32	386,40	81,36	15,72	8,14
7	200,4	2,396	31,61	316,09	20,04	400,80	78,87	15,80	7,89
8	205,5	2,353	31,04	310,42	20,05	401,00	77,41	15,52	7,55
9	212,1	2,611	34,45	344,46	21,21	424,20	81,20	17,22	8,12
10	210,2	2,442	32,22	322,16	21,02	420,40	76,63	16,11	7,66

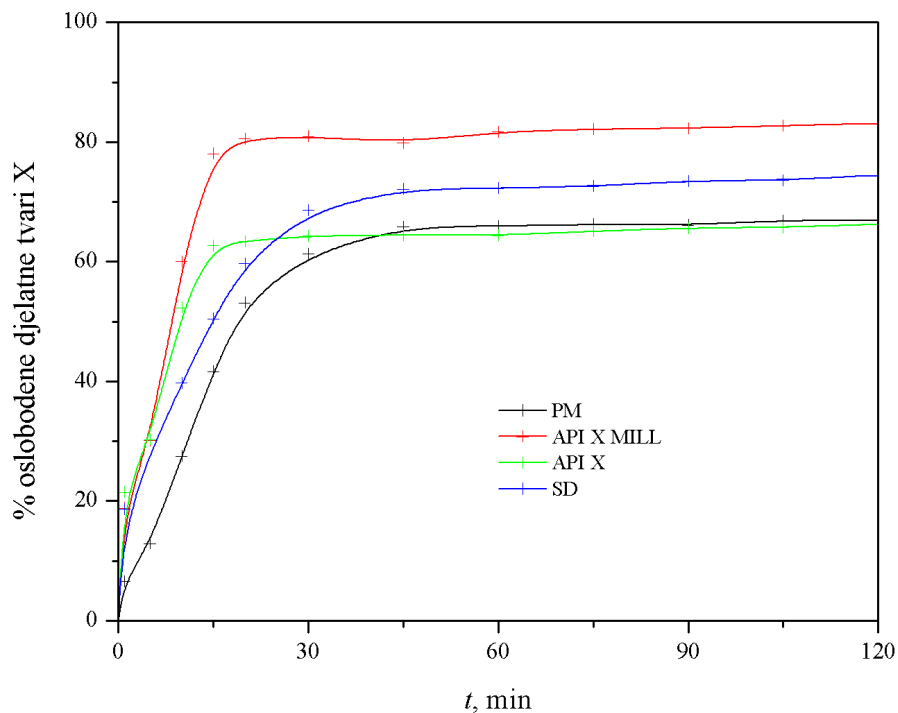


Slika 29. Stubičasti dijagram masenog udjela djelatne tvari X u tabletama pripremljenih od čvrste disperzije.

Iz rezultata ujednačenosti sadržaja djelatne tvari X u tabletama, određeno je da 7 od 10 tableta ne zadovoljava uvjete Europske farmakopeje. Ciljani sadržaj djelatne tvari u tableti iznosi 10 %, odnosno 20 mg koji se može razlikovati za 15 % od očekivane vrijednosti prema smjernicama *Ph. Eur.* Obzirom da se radi o maloj masi djelatne tvari, odstupanja nisu tako velika.

5.2.5. Profili oslobađanja djelatne tvari X iz tableta

Profili oslobađanja API X iz pripravljenih raspadljivih tableta za usta određeni su *in vitro* testovima otapanja. Na slici 30 prikazana je usporedba profila oslobađanja djelatne tvari X iz tableta koje sadrže čistu djelatnu tvar (API X), mehanokemijski tretiranu djelatnu tvar (API X MILL), fizikalnu mješavinu s PVP-om (PM) te čvrstu disperziju (SD).



Slika 30. Usporedni prikaz profila oslobađanja djelatne tvari iz tableta koje sadrže čistu djelatnu tvar (API X), mehanokemijski tretiranu djelatnu tvar (API X MILL), fizikalnu mješavinu (PM) i čvrstu disperziju (SD).

Tablica 11. Rezultati profila oslobađanja djelatne tvari X iz tableta

<i>t</i> , min	SD		PM		API X		API X MILL	
	srednja vrijednost % API X	SD	srednja vrijednost % API X	SD	srednja vrijednost % API X	SD	srednja vrijednost % API X	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	18,64	3,44	6,55	3,97	21,48	10,51	18,79	3,88
5	-	-	12,90	3,66	30,26	2,87	30,08	4,16
10	39,74	3,13	27,48	1,03	52,30	2,88	60,01	12,84
15	50,47	2,76	41,65	0,37	62,68	0,85	78,04	23,06
20	59,63	1,63	53,09	0,38	63,40	1,48	80,54	21,38
30	68,57	0,65	61,31	0,38	64,33	1,78	80,94	9,54
45	72,15	0,87	65,83	0,28	64,44	2,08	79,86	17,06
60	72,23	0,49	65,92	0,05	64,34	2,09	81,73	19,23
75	72,59	1,26	66,24	0,05	65,07	2,10	82,13	19,92
90	73,48	0,50	66,09	0,05	65,59	2,40	82,31	19,72
105	73,56	1,65	66,88	0,62	65,70	2,12	82,71	19,82
120	74,46	2,42	66,97	0,29	66,22	1,84	83,11	19,91

Iz tablice 11, vidljivo je da u vremenu $t = 20$ min najmanji udio oslobođene djelatne tvari pokazuje uzorak PM sa iznosom od 53,09 %, dok se nešto veći udio djelatne tvari od 59,63 % oslobodio kod uzorka SD. Iz tablete API X oslobođeno je 63,40 % djelatne tvari, dok je najveći udio oslobođene djelatne tvari u slučaju uzorka API X MILL te iznosi 80,54 %

Konačni oslobođeni udio djelatne tvari u vremenu $t = 120$ min za uzorak API X MILL iznosi 83,11 %, a za čisti API X 66,22 %. U slučaju čvrste disperzije SD taj iznos je 74,46 %, dok kod fizikalne mješavine iznosi 66,97 %. Iz profila čiste djelatne tvari API X vidljivo je da udio na početku vrlo brzo raste do otprilike 65 %, te ostaje na toj vrijednosti do 120-te minute.

Iz slike 30. može se uočiti postojanje dva različita profila oslobađanja djelatne tvari. Uzorci API X MILL i API X pokazuju sličan profil gdje dolazi do naglog i brzog oslobađanja djelatne tvari s maksimumom oslobađanja već nakon 20 minuta. Uzorci SD i PM pokazuju kontroliranije oslobađanje djelatne tvari s maksimumom oslobađanja tek nakon 45 minuta. Iako

je količina oslobođene tvari manja, kontroliranim oslobađanjem djelatne tvari postiže se kontinuirani farmakoterpijski učinak putem kojeg je moguće eliminirati potrebu za uzimanjem doze nekoliko puta u danu.

Tablete koje sadrže tretiranu djelatnu tvar (API X MILL i SD) pokazuju veći postotak topljivosti u odnosu na tablete koje sadrže ne tretiranu djelatnu tvar (API X i PM). Prilikom mehanokemijske aktivacije došlo je do smanjenja veličine čestica djelatne tvari u odnosu na polaznu sirovinu čime se povećava specifična površina čestica koja utječe na bolje vlaženje čestica djelatne tvari u kontaktu sa ispitivanim medijem.

Svim mehanokemijski tretiranim uzorcima uspješno je povećana konačna koncentracija oslobođene djelatne tvari. Za postizanje kontroliranog oslobađanja moguće je koristiti druge polimere kao što je HPMC (hidroksipropil-metil-celuloza) koji je primjenu u industriji pronašao upravo u tu svrhu.

Zaključno, vidljiva su dva karakteristična profila oslobađanja djelatne tvari. Uzorci API X MILL i API X pokazuju sličan profil gdje dolazi do naglog oslobađanja djelatne tvari u prvih 20 minuta. Uzorci SD i PM pokazuju također sličan profil oslobađanja djelatne tvari. Ovdje je to oslobađanje djelatne tvari kontinuiranije, gdje maksimum od 60-70 % postižu nakon 45 minuta. Dakle, uzorci koji sadrže poli(vinil-pirolidon) pokazuju kontinuirano oslobađanje djelatne tvari, a veći postotak ili dulje vrijeme oslobađanja može se postići korištenjem nekog drugog polimera. Također, tablete koju su pripravljene uz prethodni mehanokemijski tretman (API X MILL i SD) pokazuju veći udio oslobođene djelatne tvari u odnosu na uzorke koji sadrže netretiranu djelatnu tvar (API X i PM).

5.2.6. Matematički opis oslobađanja djelatne tvari X iz tableta

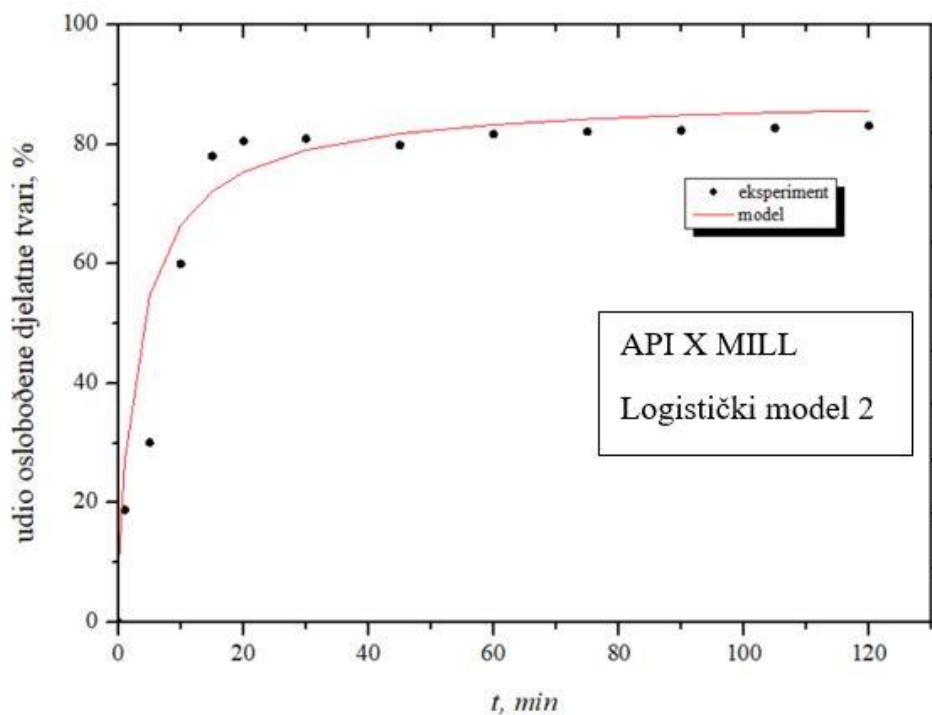
Matematički opis oslobađanja djelatne tvari X iz tableta SD, PM, API X MILL i API X proveden je na svim dostupnim matematičkim jednadžbama u programskom dodatku za *Microsoft Excel, DDSolver-u*. Uočeno je slaganje istih modela s eksperimentalnim podacima za tablete API X MILL i API X te drugih modela za tablete SD i PM. Razlog tome su slični profili oslobađanja djelatne tvari u tabletama API X MILL i API X gdje dolazi do naglog odlobađanja djelatne tvari u prvih 20 minuta, dok je u slučaju uzoraka SD i PM to oslobađanje je više kontrolirano te se maksimum postiže iza 45 minuta. Zbog toga, cilj je bio pronaći dva modela koja bi najbolje opisala oslobađanje djelatne tvari X.

Za tablete API X MILL i API X pronađena su dva matematička modela koja dobro opisuju oslobađanje djelatne tvari. To su Logistički 2 model i Probit 2 model. Na temelju kriterija procjene odgovarajućeg modela izabran je Logistički 2 model jer bolje opisuje profile oslobađanja djelatne tvari za navedene uzorke. U tablici 12 prikazani su rezultati i parametri modela te kriterij procjene odgovarajućeg modela.

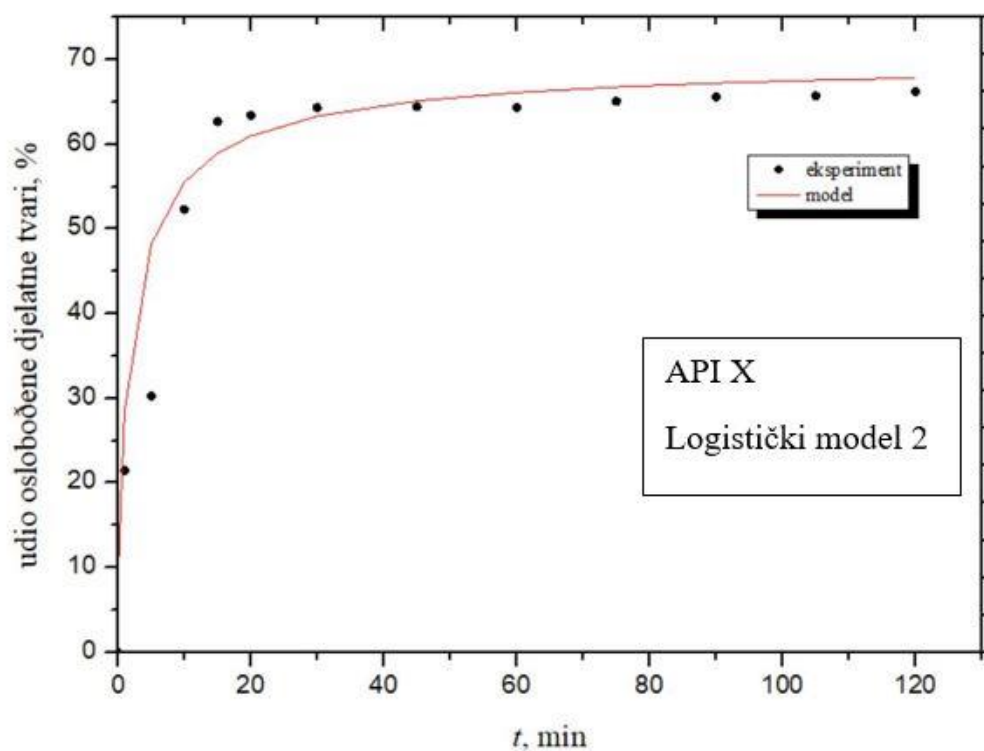
Tablica 12. Parametri Logističkog modela 2 za uzorke API X MILL i API X

Logistički model 2				
$F = F_{\max} * \frac{\text{Exp}[\alpha + \beta * \log(t)]}{1 + \text{Exp}[\alpha + \beta * \log(t)]}$				
Parametri	α	β	F_{\max}	R^2
API X MILL	-1,23	2,19	87,26	0,9429
API X	-0,75	1,91	69,53	0,9513

Logistički model 2 je empirijski model te ne opisuje značajna kinetička svojstva. Parametar α je faktor razmjera, β označava faktor oblika, a F_{\max} je maksimalni udio lijeka koji se oslobađa u beskonačnom vremenu.⁴⁴ Na slikama 31.-32. prikazano je testiranje Logističkog modela 2 s eksperimentalnim podacima dobivenih iz provedenih testova otapanja za tablete API X MILL i API X.



Slika 31. Usporedba Logističkog modela 2 s eksperimentalnim podatcima dobivenih iz testova topljivosti za tablete API X MILL



Slika 32. Usporedba Logističkog modela 2 s eksperimentalnim podatcima dobivenih iz testova topljivosti za tablete API X

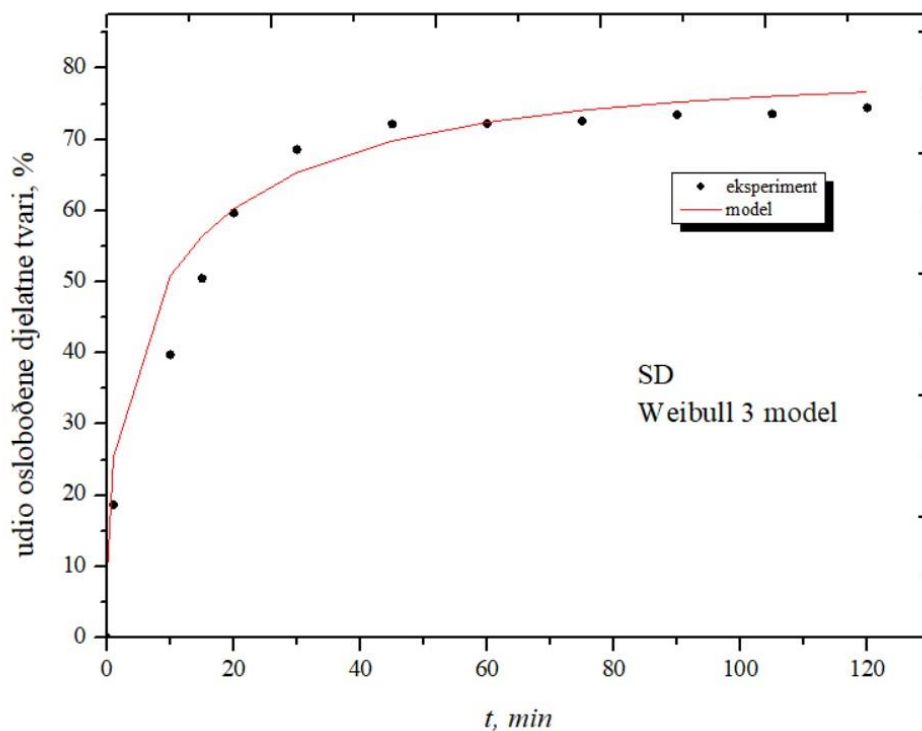
Za tablete SD i PM pronađena su četiri matematička modela koja dobro opisuju oslobađanje djelatne tvari. To su Probit 2 model, Gompertz 2 model, Weibull 3 i 4 model. Na temelju kriterija procjene odgovarajućeg modela izabran je Weibull 3 model jer najbolje opisuje modele oslobađanja djelatne tvari za tablete SD i PM. U tablici 13 prikazani su rezultati, parametri modela te kriterij procjene odgovarajućeg modela.

Tablica 13. Parametri Weibull modela 3 za uzorke SD i PM

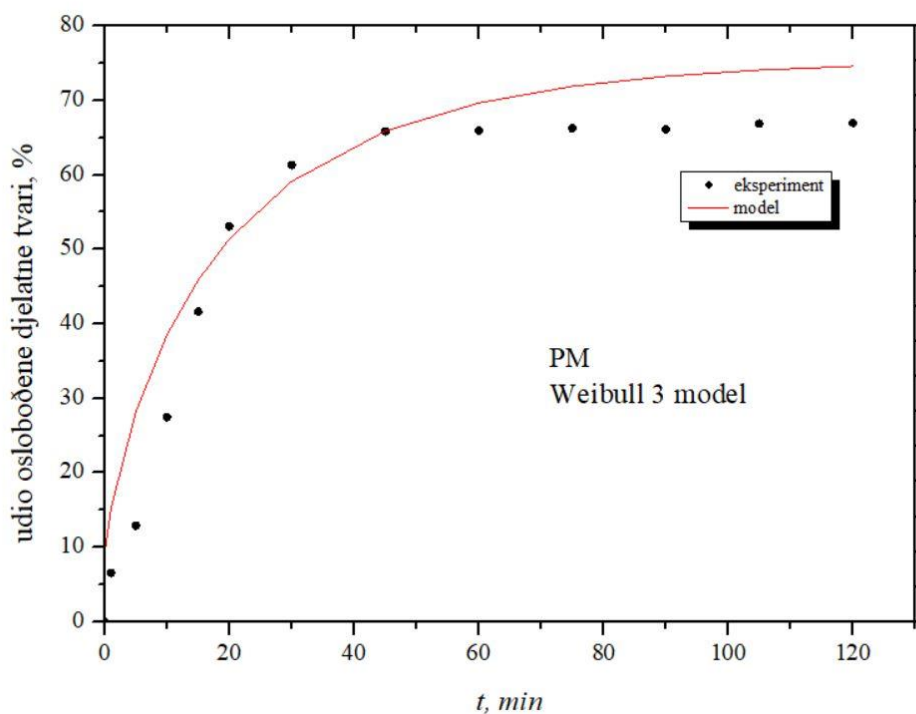
Weibull model 3				
$F = F_{\max} * \{1 - \text{Exp}[-(t^\beta)/a]\}$				
Parametri	α	β	F_{\max}	R^2
SD	3,74	0,53	78,18	0,9829
PM	10,77	0,80	70,32	0,9667

Parametar α opisuje vremensku skalu procesa. β je parametar oblika koji opisuje oblik krivulje. U slučaju $\beta = 1$, oblik krivulje je eksponencijalni, u slučaju $\beta < 1$, oblik krivulje je parabolični te u slučaju $\beta > 1$, oblik krivulje je sigmoidalni (u obliku slova S). F_{\max} je maksimalni udio lijeka koji se oslobađa u beskonačnom vremenu. Postoje četiri različite modifikacije Weibullova modela koje se općenito razlikuju po terminima prisutnosti ili odsutnosti parametara kao što su T_i i F_{\max} . Parametar T_i predstavlja vrijeme kašnjenja prije početka otapanja. Weibull model je bio predmet kritika jer se radi o empirijskom modelu bez kinetičkog temelja koji karakterizira kinetička svojstva lijeka pri otapanju. Međutim, kasnije studije su pokazale da parametar β se može koristiti kao indikator za opisivanje mehanizma oslobađanja lijeka kroz polimernu matricu. Kada je $\beta \leq 0,75$ mehanizam oslobađanja lijeka se očituje kao Fickova difuzija u fraktalnim ili euklidskim prostorima. Kada je $0,75 < \beta < 1$ prisutan je kombinirani mehanizam oslobađanja lijeka te u slučajevima kada je $\beta > 1$, prisutan je složen mehanizam oslobađanja lijeka.⁴⁴

Iz rezultata, vidljivo je da se radi o paraboličnom obliku krivulje za oba uzorka SD i PM. Kod SD radi se o Fickovom mehanizmu oslobađanja djelatne tvari X, a u slučaju PM o kombiniranom oslobađanju. Rezultati koeficijenta determinacije (R^2) za oba uzorka potvrđuju dobro slaganje modela s eksperimentalnim podacima što se vidi i na slikama 33.-34.



Slika 33. Usporedba Weibull 3 modela s eksperimentalnim podacima dobivenih iz testova topljivosti za tablete SD



Slika 34. Usporedba Weibull 3 modela s eksperimentalnim podacima dobivenih iz testova topljivosti za tablete PM

6. ZAKLJUČAK

Uspješno su pripravljene disperzije čvrste djelatne tvari X i čvrstog polimera poli(vinil-pirolidona) u planetarnom kugličnom mlinu. Korištene su posude i tijela za usitnjavanje od ahata i cirkonijevog oksida. Dobivene čvrste disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha te infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama.

Toplinskom analizom dokazana je veća termička stabilnost djelatne tvari u disperziji. Najmanji stupanj kristalnosti pokazuje uzorak čvrste disperzija pripravljene u posudi od cirkonijevog oksida pri 500 min^{-1} . Rendgenska difrakcijska analiza potvrdila je rezultate toplinske analize i pokazala kako čvrste disperzije pripravljene u ahatu imaju veću kristalnu uređenost od onih pripremljenih u cirkonijevom oksidu koje pokazuju amorfnu strukturu. Spektroskopskom analizom nije dokazana prisutnost potencijalnih vodikovih veza između djelatne tvari X i polimera.

Po provedenim preliminarnim testovima te kompletnoj karakterizaciji disperzija utvrđeni su optimalni procesni uvjeti pripreve disperzija mljevenjem: posuda i tijela za usitnjavanje od cirkonijevog oksida, omjer mase uzorka i kuglica iznosi 1:20, masa uzorka 1 g, te broj okretaja mlina 500 min^{-1} .

Pripravljene su tablete čiste netretirane djelatne tvari (API X), djelatne tvari tretirane mehanokemijski (API X MILL), te tablete s čvrstim disperzijama (SD) i fizikalnim mješavinama (PM) djelatne tvari. Tablete su testirane na ujednačenost masa, raspadljivost i tvrdoću, sadržaj djelatne tvari te otapanje i profil oslobađanja djelatne tvari.

Najbolja ujednačenost masa tableta postignuta je kod uzoraka SD, također, mase tih tableta najbliže su ciljanoj masi tablete od 200 mg. Rezultati ispitivanja tvrdoće u skladu su s rezultatima ispitivanja raspadljivosti tableta. Ispitivanje sadržaja djelatne tvari X u tabletama pokazalo je kako samo 3 od 10 testiranih tableta zadovoljavaju uvjete propisane Europskom farmakopejom. Ostalih 7 pokazuju veće odstupanje od ciljane mase od dopuštenih 15 %.

Rezultati istraživanja pokazuju da se ova specifična djelatna tvar X može mehanokemijski aktivirati u smislu poboljšanja njezinih svojstva otapanja. Testovi otapanja pokazuju da je u slučaju mehanokemijskog tretmana oslobođeno više djelatne tvari u odnosu na fizikalnu mješavinu i čistu djelatnu tvar (netretirani uzorci). Tablete koje sadrže polimer poli(vinil-pirolidon) pokazuju sporije, ali kontinuirano oslobađanje djelatne tvari. Kako bi se održao veći udio oslobođene djelatne tvari, ali i postiglo njeno kontrolirano oslobađanje,

moгуće je koristiti druge polimere ili njihove kombinacije. Mehanokemijskim tretmanom dobiven je lijek poboljšanih svojstava.

Primjenom programskog dodatka *DDSolver* testirana je primjenjivost matematičkih modela u opisu eksperimentalnih podataka otapanja djelatne tvari X. Logistički 2 model pokazuje najbolje slaganje s eksperimentalnim podacima oslobađanja za tablete API X MILL i API X. Weibull 3 model najbolje opisuje profile oslobađanja djelatne tvari za tablete SD i PM.

7. LITERATURA

1. R. Censi, P. Di Martino, Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs, 2015.
2. M. Kakran, L. Li, R. H. Muller, Overcoming the challenge of poor drug solubility, 2012. Vol. 32, No.4
3. J. Sherwood, Editorial for the "Green Chemistry" Section in the Journal Molecules: Focus on Solvents, 2020.
4. I. Radojčić Redovniković, Zelena otapala, Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Osvježimo znanje, Kem. Ind. 2020.
5. United States Environmental Protection Agency: Basics of green chemistry, mrežna stranica: <https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry> (pristup: 17. svibnja.2023.)
6. L. Vaccaro, Green Chemistry, 2016.
7. Jain KK. Drug delivery systems, Totowa: Humana Press 2008.
8. Mrežna stranica: [MSD medicinski priručnik za pacijente: Primjena, raspodjela i izlučivanje lijekova \(placebo.hr\)](#) (pristup 9. lipnja 2023.)
9. Pravilnik o ispitivanju bioraspodjelivosti i bioekvivalenciji lijekova, NN 124/97
10. N.K. Sachan, A. Bhattacharya, S. Pushkar, A. Mishra, Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology, Asian J. Pharm.
11. K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. ISRN Pharmaceutics, (2012)
12. S. Janssens, G. Van Den Mooter, Review: physical chemistry of solid dispersions. J Pharm Pharmacol, 61 (2009)
13. A. Kavanagh, I. McConvey, J. McCabe, H. Blade, S. Cosgrove, Developing amorphous pharmaceuticals: opportunity and necessity, AstraZeneca Pharmaceuticals, 2012
14. M. Durrigl, Priprava čvrstih disperzija za kontrolirano oslobađanje lijeka metodom sušenja raspršivanjem, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Doktorski rad, 2011
15. J. A. Baird, L. S. Taylor, Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques, 2011.
16. N. Saffoon, R. Uddin, N. H. Huda, K. B. Sutradhar, Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review, J. Appl. Pharm. Sci. 01 (07); 2011
17. Y. Huang, W. G. Dai, Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs, Acta Pharm, 4, 2014.
18. P. Pandi, R. Balusu, N. Kommineni, W. Khan, M. Singh, Amorphous solid dispersions: An update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products, Int. J. Pharm, 2020.
19. W. L. Chiou, S. Riegelman, Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 60, 1971,

20. S. Gurunath, S. P. Kumar, N. K. Basavaraj, P. A. Patil, Amorphous Solid Dispersion Method For Improving Oral Bioavailability of Poorly Water-soluble Drugs, *J. Pharm. Res.* 6 (2013)
21. A review on mechanical activation and mechanical alloying in stirred media mill, Gábor Mucsi
22. M. Solares Briones i suradnici, *Mechanochemistry: A Green Approach in the Preparation of Pharmaceutical Cococrystals*, Pharmaceutics, 2021.
23. Mrežna stranica: <https://glossary.periodni.com/glosar.php?hr=kugli%C4%8Dni+mlin> (pristup 12. lipnja 2023.)
24. Mrežna stranica: <https://bs.warbletoncouncil.org/polivinilpirrolidona-14650> (pristup 14. lipnja 2023.)
25. Mrežna stranica: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB4209342.htm (pristup 14. lipnja 2023.)
26. Mrežna stranica: <https://hr.reoveme.com/sto-su-ekscipijenti-u-lijekovima> (pristup 14. lipnja. 2023.).
27. J. Milić, B. Čalija, D. Krajišnik, Funkcionalnost ekscipijensa – značaj i farmakopejski status, Univezitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, *Arh. farm* 2016.
28. S. Thakral, J. Sonje, B. Nunjal, B. Bhatnagar, R. Suryanarayanan, Manitol as an Excipient for Lyophilized Injectable Formulations, *J. of Pharm. Sc.*, 2023.
29. A. A. D'souza, R. Shegokar, Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical application, *Expert Opin. Drug Delivery*, 13 2016.
30. Mrežna stranica: <https://pharmacentral.com/product/carboxymethylcellulose-sodium-pharmaceutical-excipient/> (pristup 14. lipnja 2023.)
31. P. Gill, T. T. M. Oghadam, B. Ranjbar, Differential Scanning Calorimetry Techniques: Applications in Biology and Nanoscience, *J. Biomol. Tech.*, **21**, 2010.
32. T. H. Grgurić, Struktura i svojstva materijala, *Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju*, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, 27-34.
33. M. Budimir, Usporedna rendgensko-difrakcijska analiza glina, *Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu*, 2016.
34. V. Pavkov, G. Bakić, V. Maksimović, B. Matović, Rendgenska difraktometrija praha-XRPD, *Sinteza 2019*, International scientific conference on information technology and data related research, 2019..
35. I. Škorić, Molekulska spektroskopija - nastavni tekst, *Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu*, 2020.
36. N. Passerini, G. Calogerà, B. Albertini, L. Rodriguez, Mela granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes, *Int. J. Pharm.*, 391, 2010.
37. Mrežna stranica: <https://ba.cofpack.com/info/tablet-hardness-tester-the-complete-guide-37286284.html> (pristup: 30. svibnja 2023.)

38. A. Varela-Moreira, H. van Leur, D. Krijgsman, V. Ecker, M. Braun, M. Buchner, M. H. A. M. Fens, W. E. Hennink, R. M. Schiffelers, Utilizing in vitro drug release assays to predict in vivo drug retention in micelles, *Int. J. of Pharm.*, **618**, 2022.
39. Y. Zhang, M. Huo, J. Zhou, A. Zou, W. Li, C. Yao, S. Xie, DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles, *AAPS J.* 2010.
40. M. L. Bruschi, *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*, 2015. chapter 5.
41. K. H. Ramteke, *Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review*, *Sch. Acad. J. Pharm.*, 2014.
42. K. Kumar, H. Badwaik, A. Amit, T. K. Giri, D. K. Tripathi, A novel and alternative approach to controlled release drug delivery system based on solid dispersion technique, 2012.
43. A. M. Craciun, M. L. Barhalescu, M. Agop, L. Ochiuz, Theoretical Modeling of Long-Time Drug Release from Nitrosalicyl-Imine-Chitosan Hydrogels through Multifractal Logistic Type Laws, *Comput Math Methods Med.* 2019.
44. N. Bepe, Preparation, characterisation and evaluation of *Artemisia afra* phytosomes with modified release properties, 2017.

8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli:

- c - koncentracija otopljene djelatne tvari u tableti (ppm)
- F_{sr} - srednja vrijednost tvrdoće tableta (N)
- $h_{\text{eksp.}}^f$ - specifična entalpija taljenja, eksperimentalne vrijednosti (J g^{-1})
- $h_{\text{teor.}}^f$ - specifična entalpija taljenja, teorijske vrijednosti (J g^{-1})
- K_0 - konstanta oslobađanja u modelu nultog reda ($\% \text{ min}^{-1}$)
- K_1 - konstanta oslobađanja u modelu prvog reda ($\% \text{ min}^{-1}$)
- K_H - konstanta oslobađanja u Higuchijevom modelu ($\% \text{ min}^{-1}$)
- K_{KP} - konstanta oslobađanja u Korsmejer-Peppas modelu ($\% \text{ min}^{-n}$)
- m - masa uzorka (ppm)
- n - eksponent difuzijskog oslobađanja u Korsmejer-Peppas modelu (-)
- Q_0 - količina lijeka otopljena u vremenu t (ppm)
- Q_t - količina lijeka otopljena u vremenu t_0 (ppm)
- $RCD_{\text{eksp.}}$ - relativni stupanj kristalnosti uzorka, eksperimentalne vrijednosti (%)
- $RCD_{\text{teor.}}$ - relativni stupanj kristalnosti uzorka, teorijske vrijednosti (%)
- R_P^2 - prilagođena vrijednost srednjeg kvadratnog odstupanja kod matematičkih modela (-)
- s - standardna devijacija s centrom tendencije na aritmetičkoj srednjoj vrijednosti mase (mg)
- t - vrijeme (s)
- t_i - vrijeme kašnjenja (s)
- T - temperatura ($^{\circ}\text{C}$)
- T_g - temperatura staklastog prijelaza ($^{\circ}\text{C}$)
- T_m - temperatura taljenja ($^{\circ}\text{C}$)

Grčki simboli:

α - vremenska skala procesa kod Weibullovog modela (-)

β - parametar oblika kod Weibullovog modela (-)

λ - valna duljina zračenja (nm)

θ - kut difrakcije (°)

Indeksi:

° - stupanj

Akronimi:

API - *Active Pharmaceutical Ingredient*, djelatna tvar

API X MILL - *Milled Active Pharmaceutical Ingredient*, mehanokemijski tretirana djelatna tvar

BCS - *Biopharmaceuticsl Classification System*, Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari

DSC - *Differential Scanning Calorimetry*, diferencijalna pretražna kalorimetrija

FDA - *Food and Drug Administration*, Američka agencija za hranu i lijekove

FTIR - *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama

PEG - poli(etilen-glikol)

PEO - poli(etilen-oksid)

Ph. Eur. - *European Pharmacopoeia*, Europska farmakopeja

PM - *Physical Mixture*, fizikalna mješavina

PTFE - politetrafluoretilen

PVP - poli(vinil-pirolidon)

XRD - *X-ray Diffraction*, rendgenska difrakcijska analiza

XRPD - *X-ray Powder Diffraction*, rendgenska difrakcijska analiza praha