

Određivanje topljivosti i karakterizacija djelatne tvari

Lerotić, Bianca

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:358476>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Bianca Lerotić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2023.

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

Kandidatkinja **Bianca Lerotić**

Predala je izrađen završni rad dana: 5. rujna 2023.

Povjerenstvo u sastavu:

prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Aleksandra Sander, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije

dr. sc. Lidija Furač, viša predavačica, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Danijela Ašperger, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije (zamjena)

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

Završni ispit održat će se dana: 8. rujna 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Bianca Lerotić

Određivanje topljivosti i karakterizacija djelatne tvari

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: Prof.dr.sc. Jasna Prlić Kardum

Članovi ispitnog povjerenstva:

Prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum

Prof. dr. sc. Aleksandra Sander

v. pred. dr. sc. Lidija Furač

Zagreb, rujan 2023.

Završni rad izrađen je na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo pod mentorstvom prof. dr. sc. Jasne Prlić Kardum.

Ovaj rad izrađen je unutar projekta CrystAPC - Napredno vođenje procesa kristalizacije, KK.01.1.1.07.0017, sufinanciranog od strane Europske unije, sredstvima Europskog fonda za regionalni razvoj.

Zahvaljujem se prof.dr.sc. Jasni Prlić Kardum na uloženom trudu, prenesenom znanju i podršci.

Zahvaljujem se asistentici Ivi Zokić, mag.ing.oecoing, na strpljenju, opuštеноj atmosferi i svim savjetima koji su mi olakšali ovaj put.

Zahvaljujem obitelji, prijateljima i dečku na pruženoj podršci, strpljenju i razumijevanju tijekom dosadašnjeg školovanja te svemu što ste napravili za mene kako bi mi uljepšali i olakšali studiranje.

SAŽETAK

Farmaceutska industrija je danas jedna od najrazvijenijih industrija. Podaci o topljivosti djelatne tvari i kemijskih međuproizvoda koji se koriste u farmaceutskoj industriji osnovni su podatci koji su potrebni za proces sinteze i pročišćavanja. Osim toga, s gotovo 40% spojeva koji se koriste kao lijekovi imaju problem s topljivosti. Stoga je svaki pokušaj predviđanja topljivosti vrlo važan u istraživanjima otkrivanja lijekova.

U radu je određena topljivost dviju djelatnih tvari, dronedaron hidroklorida i ceritiniba u različitim otapalima i smjesama otapala. Dobiveni eksperimentalni podaci (dronedaron hidroklorid i ceritinib) te literaturni podaci (dronedaron hidroklorid) korelirani su različitim jednadžbama kao što su modificirana Apelblatova, Yawsova i Van't Hoffova jednadžba. Sve jednadžbe dobro opisuju dobivene podatke, a bolje slganje esperimentalnih i računski određenih podataka ovisi o komponenti čija se topljivost određuje, rasponu ispitivanog temperaturnog područja, otapalu te eksperimentalnoj metodi.

Ključne riječi: Apelblatova jednadžba, ceritinib, dronedaron hidroklorid, topljivost, Van't Hoffova jednadžba, Yawsova jednadžba.

ABSTRACT

Today, the pharmaceutical industry is among the most advanced industries. Data on the solubility of the active substance and chemical intermediates used in the pharmaceutical industry are the fundamental data required for the synthesis and purification process. In addition, nearly forty percent of pharmaceutical compounds have solubility issues. Consequently, any attempt to predict solubility is crucial to drug discovery research.

This study determined the solubility of two active substances, dronedarone hydrochloride and ceritinib, in various solvents and solvent mixtures. This study examined the solubility of two active compounds, ceritinib and dronedarone hydrochloride, in various solvents and solvent combinations. Dronedarone hydrochloride and ceritinib obtained from the experiments and Dronedarone hydrochloride from the literature were correlated using a variety of equations, including the modified Apelblat, Yaws, and Van't Hoff equations. The better agreement between experimental and computationally calculated data depends on the component whose solubility is determined, the range of the tested temperature range, the solvent, and the experimental method. All equations adequately describe the given data.

Keywords: Apelblat equation, ceritinib, dronedarone hydrochloride, solubility, Van't Hoff equation, Yaws equation.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO.....	2
2.1. Otopine.....	2
2.2. Topljivost.....	2
2.2.1. Važnost topljivosti u farmaceutskoj industriji.....	3
2.2.2. Topljivost u miješanim otapalima.....	4
2.2.3. Metode određivanja topljivosti.....	4
2.3. Djelatna tvar.....	4
2.3.1. Topljivost djelatne tvari.....	5
2.3.2. Kristalizacija iz otopine.....	5
2.4. Kristalizacija.....	6
2.5. Korelacijske jednadžbe.....	7
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	8
3.1. Svrha rada.....	8
3.2. Materijali.....	8
3.2.1. Dronedaron hidroklorid.....	8
3.2.2. Ceritinib (Zykadia).....	9
3.2.3. Odabir sustava otapala.....	9
3.3. Metode.....	11
3.3.1. Eksperimentalno određivanje topljivosti.....	11
3.3.2. Korelacije i termodinamički modeli.....	14
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	16
4.1. Topljivosti dronedaron hidroklorida.....	16
4.1.1. Eksperimentalni podaci.....	16
4.1.2. Literaturni podaci o topljivosti dronedaron hidroklorida.....	19
4.2. Određivanje topljivosti ceritiniba.....	23
5. ZAKLJUČAK.....	26
6. SIMBOLI.....	27
7. LITERATURA.....	28

1. UVOD

Otopine su homogene smjese koje se sastoje od otapala u suvišku i otopljene tvari. Topljivost tvari je sposobnost topljive tvari da se otopi u pogodnom otapalu. Bitno je svojstvo u farmaceutskoj industriji gdje je određivanje topljivosti glavni korak pri izradi farmaceutika. Lijekovi se najčešće koriste oralno i moraju biti dobro topljivi kako bi izazvali željeni učinak na organizam. Glavni izazov s dizajnom oralnih oblika leži u njihovoj slaboј bioraspoloživosti. Niska topljivost u vodi glavni je problem s kojim se susreću farmaceuti. Zbog loše topljivosti lijeka smanjuje se njegova djelotvornost i apsorpcija u organizmu.¹

Djelatna tvar (engl. *active pharmaceutical ingredient*, API) je glavni sastojak lijeka koji proizvodi potreban učinak na tijelo za liječenje stanja. API-ji su općenito kategorizirani u dvije vrste – sintetske i prirodne. Sintetski kemijski API-ji, također poznati kao male molekule, čine veliki dio farmaceutskog tržišta, s mnogim lijekovima malih molekula koji su komercijalno dostupni na tržištu. Prirodni API-ji koriste se u izradi bioloških lijekova koji sve više postaju najprodavaniji lijekovi na tržištu.² Kristalizacija se primjenjuje u različitim industrijama kao što su farmaceutska i prehrambena industrija kako bi se separirale faze, pročistili kristali ili nastale nove čvrste faze. Izbor pogodnog otapala je ključan korak u procesu određivanja kristalizacije.³ Stoga je bitno definirati topivost API-ja i kemijskih međuproizvoda koji se koriste u farmaceutskoj industriji kako bi se uspješno proveo proces sinteze i pročišćavanja. Odabir otapala izravno utječe na iskorištenje i čistoću proizvoda.⁴

Budući da je određivanje topljivosti vremenski zahtjevno, razvijene su se prediktivne metode kojima se procjenjuje topljivost. Metode za određivanje topljivosti mogu se podijeliti na empirijske i metode koeficijenta aktivnosti. Među empirijske metode spadaju korelacije poput Apelblatove jednadžbe, modificirane Apelblatove jednadžbe i λh jednadžbe. U ovom radu, primijenjeni su i uspoređeni različiti modeli za eksperimentalno određene topljivosti ceritiniba i dronedaron hidroklorida u različitim otapalima.⁴

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Otopine

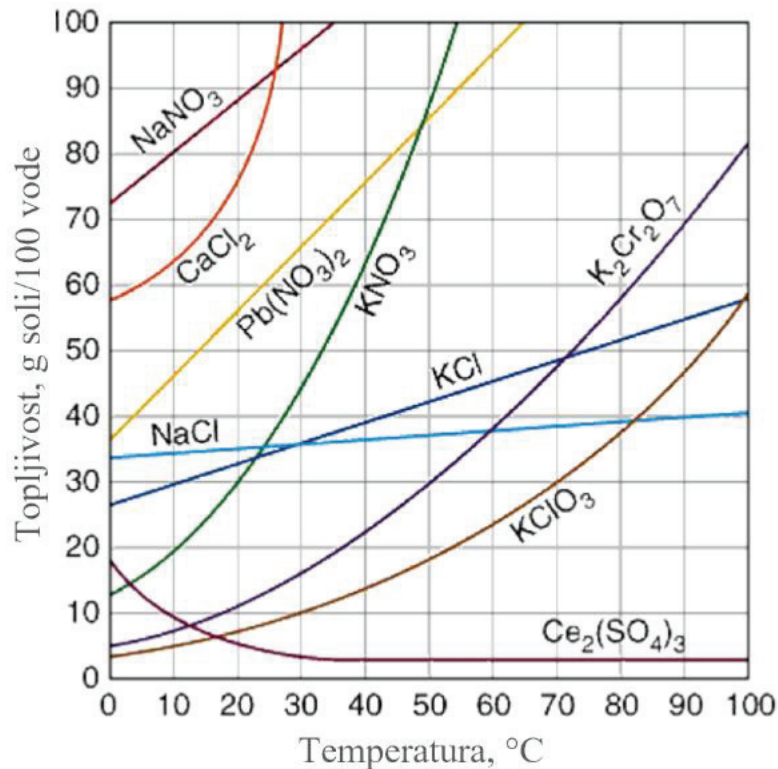
Otopine su homogene smjese koje se sastoje od otapala u suvišku i otopljene tvari. Otopljena tvar može biti u krutom, kapljevitom ili plinovitom stanju dok je otapalo najčešće u kapljevitom stanju.⁵ S obzirom na količinu otopljene tvari, otopine se dijele na nezasićene, zasićene i prezasićene. Otopina u kojoj je postignuta ravnotežna (zasićena) koncentracija otopljene tvari pri zadanoj temperaturi naziva se zasićenom otopinom. Nezasićene otopine su one koje sadrže manje otopljene tvari od ravnotežne (zasićene) koncentracije pri zadanoj temperaturi. Prezasićene otopine sadrže veću koncentraciju otopljene tvari od ravnotežne pri zadanoj temperaturi. Stanje otopine bitno je kod industrijskih procesa kao što je kristalizacija.³

Kristalizacija je važna za kvalitetu proizvoda jer utječe na veličinu čestica, čistoću i prinos proizvoda. Na primjer, u farmaceutskoj industriji, kristalizacija API-ja treba biti strogo kontrolirana kako bi se zadovoljile željene specifikacije proizvoda.²

2.2. Topljivost

Topljivost je sposobnost topljive tvari da se otopi u pogodnom otapalu. Poznato je pravilo da se slično otapa u sličnome, odnosno da se polarne tvari bolje otapaju u polarnim otapalima dok se nepolarne tvari bolje otapaju u nepolarnim otapalima. Podaci o topljivosti API-ja i kemijskih međuproizvoda koji se koriste u farmaceutskoj industriji jedna su od osnovnih podataka koji su nam potrebni za proces sinteze i pročišćavanja.⁴ Topljivost ovisi o mnogim faktorima kao što su međumolekulske privlačne sile između otopljene tvari i otapala, tlaku i temperaturi.³

Na slici 1. prikazan je dijagram koji pokazuje ovisnost topljivosti soli o temperaturi. Krivulje topljivosti prikazuju količinu krutih ili plinovitih tvari otopljenih u 100 g otapala koje je najčešće voda. Većini soli, topljivost se povećava s porastom temperature (npr. NaNO_3 , KNO_3), nekima se ne mijenja (npr. NaCl) dok se nekima smanjuje (npr. $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3$).



Slika 1. Dijagram ovisnosti topljivosti soli o temperaturi.⁶

S obzirom da su podaci o topljivosti vrlo bitni za različite industrije i da je određivanje topljivosti dugotrajan proces, razvile su se različite korelacijske jednadžbe i termodinamički modeli kako bi se mogla procijeniti topljivost soli u različitim otapalima.⁴

2.2.1. Važnost topljivosti u farmaceutskoj industriji

Farmaceutska industrija koja obuhvaća razvitak, proizvodnju i distribuciju lijekova te plasiranje medicinskih proizvoda na svjetsko tržište. Krajnji proizvod farmaceutske industrije su lijekovi.⁷

Lijekovi se najčešće koriste oralno zbog jednostavnosti, fleksibilnosti u dizajnu, najmanjih ograničenja sterilnosti i najveće fleksibilnosti prilikom dizajniranja oblika doziranja. Međutim, glavni izazov s dizajnom oralnih oblika leži u njihovoj slaboj bioraspodivnosti. Oralna bioraspodivnost ovisi o nekoliko čimbenika kao što su topljivost u vodi, brzina otapanja i osjetljivost na mehanizme refluksa. Topljivost igra važnu ulogu u postizanju željene koncentracije lijeka u organizmu za postizanja određenog farmakološkog odgovora.

Niska topljivost u vodi glavni je problem s kojim se susreće farmaceutska industrija. Lijekovi koji imaju nisku topljivost u vodi često zahtijevaju visoke doze kako bi se postigla

terapijska koncentracija u organizmu nakon oralne primjene. Loša topljivosti lijeka smanjuje njegovu djelotvornost i apsorpciju u organizmu. U literaturi su dostupni brojni pristupi za povećanje topljivosti slabo topljivih lijekova u vodi poput kemijskih i fizikalnih modifikacija.⁴

2.2.2 Topljivost u miješanim otapalima

Topljivost nekih tvari može se poboljšati otapanjem u smjesi različitih otapala. Kada se dva ili više otapala miješaju, njihova međusobna interakcija može utjecati na sposobnost otapanja tvari. Kada biramo otapalo, bitno je uzeti u obzir njegovu ekonomičnost, stabilnost i sigurnost.⁷ Brojne su prednosti korištenja smjesa otapala poput poboljšanja određenih fizikalnih svojstava, kao što su gustoća, viskoznost i hlapljivost.⁸

Otapanje tvari u smjesi različitih otapala često je primjenjivana metoda u farmaceutskoj industriji, kemiji materijala i kemijskim sintezama.

2.2.3 Metode određivanja topljivosti

U laboratoriju, pojedinačno mjerenje topljivosti može se relativno jednostavno provesti uz pomoć jednostavnog postava. S obzirom na ograničenu opskrbu materijalom u ranim fazama razvoja lijekova i potrebu za što bržim identificiranjem odgovarajućeg otapala i temperaturnog raspona za kristalizaciju, uređaji za visokoučinkovito probiranje, koji su potekli iz kombinatornog pristupa otkrivanju lijekova, postaju znatno široko korišteni. Još jedan trend u industriji je upotreba in-situ analitičkih instrumenata, poput ultraljubičasto/vidljivog (UV/VIS) ili bliskog infracrvenog (NIR) spektrofotometra.

Spektrofotometri se mogu koristiti za mjerenje topljivosti ili koncentracije otopine. Kako bi se uspostavila veza između topljivosti/koncentracije otopine i područja spektralnih vrhova, potrebna je kalibracija s poznatim koncentracijama. Predviđanje topljivosti također privlači više pažnje, uglavnom je ograničeno na akademsko istraživanje.⁹

2.3. Djelatna tvar

API je glavni sastojak lijeka koji uzrokuje željeni učinak na organizam.⁷ Odabir faze API-ja jedna je od prvih točaka odlučivanja u razvoju formulacije, odnosno procesa u kojem se različite kemijske tvari, uključujući API, kombiniraju kako bi se proizveo konačni lijek.

Nakon toga, fokus se pomiče na fizička svojstva API-ja kao što je veličina čestica. Vrlo često su ta svojstva pomno praćena tijekom razvoja lijeka jer mogu imati izravan utjecaj na bioučinkovitost formulacije.¹⁰

Neki lijekovi sadrže više API-ja koji u organizmu djeluju na različite načine. Svaki pojedini lijek sastoji se od dvije glavne komponente, API-ja, koji je kemijski i biološki aktivan te druge komponente, takozvane pomoćne tvari, koja je kemijski neaktivna i ima sekundarnu ulogu kao što su postizanje željene boje, okusa i volumena.¹¹

Kvaliteta API-ja izravno utječe na djelotvornost i sigurnost lijeka. Loše proizvedeni i kontaminirani aktivni sastojci uzrokuju negativne zdravstvene ishode i u najgorem slučaju smrt.¹² Stoga API-ji moraju proći niz testiranja i biti u skladu sa standardima kako bi se mogli koristiti u proizvodnji lijekova.

2.3.1. Topljivost djelatne tvari

Razvoj novih API-ja dugotrajan je i skup postupak, zbog čega je važno izbjeći svaki mogući rizik koji bi mogao smanjiti djelotvornost proizvoda.¹⁰

Topljivost API-ja glavni je parametar za postizanje željenog učinka konačnog lijeka. U slučaju krutih i tekućih oralnih formulacija, dobra topljivost API-ja je preduvjet za dostatnu apsorpciju API-ja u tijelu. Ako je API netopljiv, ne može proći gastrointestinalnu membranu i ući u sustavnu cirkulaciju i time neće ostvariti namjeravani fiziološki učinak. Tekuće formulacije obično zahtijevaju da API bude prisutan u otopljenom obliku.¹³

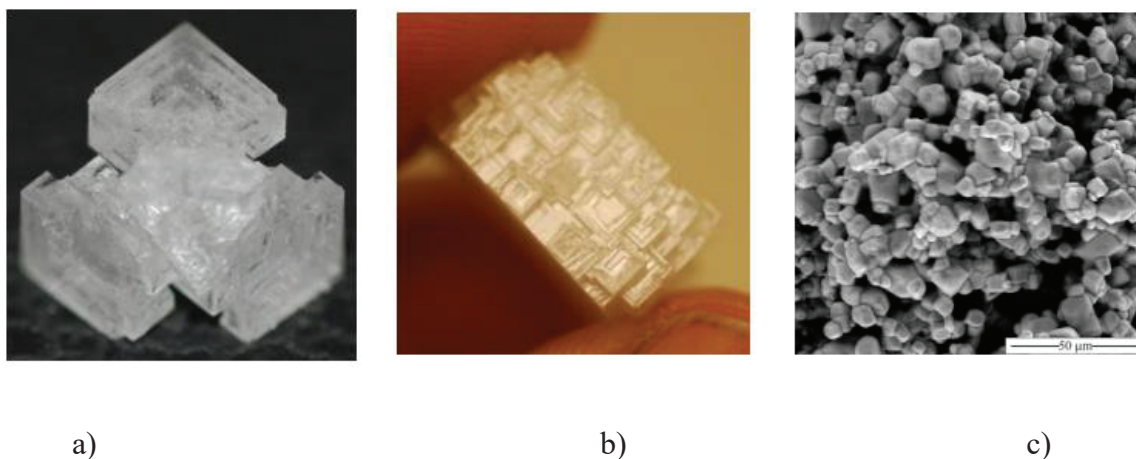
2.4.1. Kristalizacija iz otopine

Pokretačka sila tijekom procesa kristalizacije potiče prijenos tvari, a može se osigurati dovođenjem ili odvođenjem topline u sustav, tada govorimo o kristalizaciji bez pomoćne komponente.¹⁴

Koju metodu kristalizacije ćemo odabrati ovisi o sustavu, termodinamici sustava i svojstvima tvari koja kristalizira. Tako ćemo tvari koje imaju nižu topljivost dobiti precipitacijom ili dodatkom antiotapala. Antiotapalo je tvar koja se dodaje u otopinu s ciljem

smanjenja topljivosti određene tvari, a smanjenje topljivosti olakšava proces kristalizacije. S obzirom na odabranu metodu kristalizacije dobivamo različite oblike kristala.³

Na slici 2. vidimo prikaz različitih oblika kristala dobivenih različitim metodama kristalizacije. Kristali dobiveni hlađenjem i zaleđivanjem imaju oštrije rubove u odnosu na one dobivene raspršivanjem.



Slika 2. Prikaz kristala KCl-a dobivenog: a) hlađenjem b) zaleđivanjem c) raspršivanjem.³

Prilikom odabira otapala potrebno je obratiti pažnju na svojstva otapala kao što su:

- čistoća otapala
- kemijska reaktivnost otapala
- zapaljivost otapala
- toksičnost otapala

2.4. Kristalizacija

Kristalizacija je toplinski separacijski proces odvajanja čije provođenje rezultira nastajanjem nove čvrste faze. Kristalizacijom nastaju kristali, odnosno trodimenzionalne čvrste strukture izgrađene od atoma, molekula i iona. Proces prijenosa tvari potaknut je dovođenjem ili odvođenjem topline te korištenjem pomoćne komponente. Kristalizacija se primjenjuje u različitim industrijama kao što su farmaceutska i prehrambena industrija kako bi se separirale faze, pročistili kristali ili nastale nove čvrste faze.³

Kako bi se kristalizacija smatrala uspješnom kristali moraju biti zadovoljavajuće čistoće, oblika i raspodjele. Cilj je dobiti velike kristale uske raspodjele veličina, koji se nakon

provedenog procesa kristalizacije lako filtriraju, ispiru i suše.³ Ova svojstva značajno ovise, između ostalih čimbenika, o izboru otapala. Stoga je važno odrediti topljivost odabrane komponente u različitim otapalima, ili smjesama otapala. O topljivosti komponente u otapalu ovisit će i izbor metode provedbe kristalizacije.

2.5. Korelacijske jednadžbe

Zbog dugotrajnog eksperimentalnog određivanja topljivosti, poželjno je razviti prediktivne metode za procjenu topljivosti. Pregled literature upućuje da se metode dostupne za određivanje topljivosti mogu podijeliti na empirijske metode i metode koeficijenta aktivnosti. Među empirijske metode spadaju korelacije poput Apelblatove jednadžbe, modificirane Apelblatove jednadžbe i λh jednadžbe. Često korišteni modeli koeficijenata aktivnosti su NRTL model, Wilsonov model i UNIQUAC model za predviđanje topljivosti.⁴

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Svrha rada

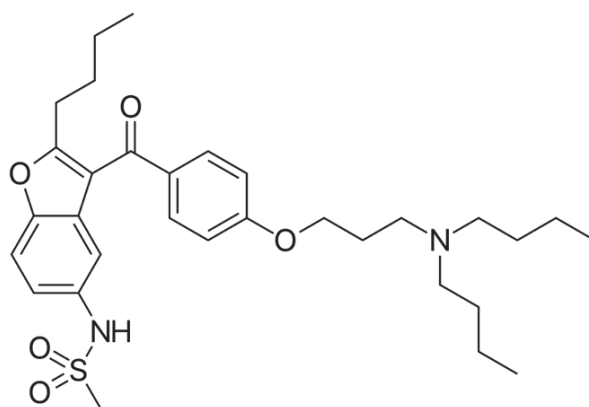
Svrha rada bila je odrediti topljivost dronedaron hidroklorida i ceritiniba u različitim otapalima pri različitim temperaturama. Dobiveni eksperimentalni podaci su opisani različitim korelacijama i termodinamičkim modelima kako bi se mogle predvidjeti topljivosti na različitim temperaturama.⁴

3.2. Materijali

Od materijala korišteni su lijekovi dronedaron hidroklorid i ceritinib. Lijekovi se mogu klasificirati prema biofarmaceutskom sustavu klasifikacije, BCS. Ova klasifikacija je napredni alat koji se koristi za klasifikaciju lijekova na temelju topljivosti u vodi i crijevne propusnosti, koji utječu na apsorpciju API-ja.¹⁵ Prema BCS klasifikaciji, dronedaron hidroklorid pripada klasi II (niska topljivost, a visoka propusnost), dok ceritinib pripada klasi IV, što znači da ima nisku propusnost i nisku topljivost.¹⁶

3.2.1 Dronedaron hidroklorid

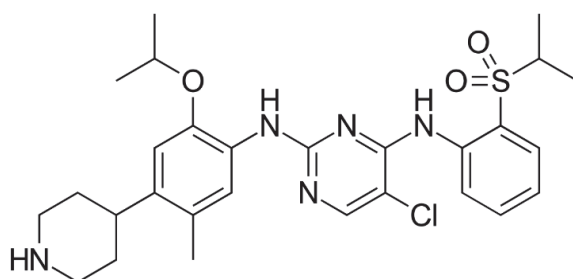
Dronedaron hidroklorid (slika 3.) je član klase 1-benzofurana koji se koristi za liječenje srčanih aritmija. Također ima ulogu kao ekološki kontaminant i ksenobiotik.¹⁷ Kemijski se može smatrati derivatom benzofurana sličnim amiodaronu. Dronedaron hidroklorid je razvio *Sanofi-Aventis* pod trgovačkim imenom *Multaq* nakon što ga je Uprava za hranu i lijekove, FDA (eng. *Food and drug administration*) odobrila u srpnju 2009. Dronedaron hidroklorid ima relativno nisku toksičnost prema jetri i drugim organima te nisku topljivost u vodi koju je moguće povećati promjenom pH. Kako bi se odredio medij pogodan za pročišćavanje API-ja određena je topljivost dronedarona hidroklorida u različitim otapalima.¹⁸



Slika 3. Prikaz molekule dronedaron hidroklorida.¹⁹

3.2.2. Ceritinib (Zykadia)

Ceritinib ili Zykadia je lijek koji se u slučaju uznapredovale bolesti koristi za liječenje odraslih osoba s rakom pluća nemalih stanica (slika 4.).²⁰ Pripada klasi lijekova nazvanoj inhibitori kinaze. Djeluje tako da blokira djelovanje abnormalnog proteina koji potiče stanice raka na razmnožavanje, čime se usporava ili zaustavlja širenje kancerogenih stanica.²¹



Slika 4. Prikaz molekule ceritiniba.

Ceritinib je kristalinični prah, topljiv je u organskim otapalima kao što su etanol, DMSO (dimetil sulfoksid) i DMF (dimetilformamid). Slabo je topljiv u vodenim otopinama pufera.²²

3.2.3. Odabir sustava otapala

Prilikom odabira sustava otapala potrebno se poslužiti Pfizerovim vodičem za odabir otapala, koji je prikazan u tablici 1. te tablicom miješljivosti otapala (tablica 2.)

Tablica 1. Pfizerov vodič pri odabiru otapala.

PREPORUČUJE SE	UPOTREBLJIVO	NE PREPORUČA SE
Voda	Cikloheksan	Pentan
Aceton	Heptan	Heksan
Etanol	Toulen	Diizopropil eter
Izopropanol	Metilcikloheksan	Dietil eter
Propanol	Tercijarni butil metil eter	Diklormetan
Etil-acetat	Izooktan	Dikloretnan
Izopropil-acetat	2-MeTHF	Kloroform
Methanol	THF	N-metil-2-pirolidon
Butan-2-ol	Ksilen	Dimetilformamid
n-butanol	Dimetil sulfoksid	Piridin
t-butanol	Octena kiselina	Dimetilacetamid
	Etilen-glikol	1,4-dioksan
		Dimetiloksietan
		Benzen
		Ugljikov tetraklorid

Otapalo mora zadovoljiti slijedeće kriterije:

- tvar mora biti dobro topljiva u otapalu
- otapalo mora biti čisto
- otapalo mora biti učinkovito
- otapalo se mora moći regenerirati sa svrhom ponovno korištenja
- ne smije biti otrovno ni toksično¹⁶

Za smjesu otapala kombiniraju se otapala koja su međusobno mješljiva.

Tablica 2. Tablica mješljivosti otapala.

	Acetatna kiselina	Aceton	Acetonitril	Benzen	Butanol	Butil acetat (n-)	Ugljikov tetraklorid	Kloroform	Cikloheksan	Dikloretan(1,2-)	Diklormetan	Dietil eter	Diizopropil eter	Dimetilformamid	Dimetil sulfoksid (DMSO)	Dioksan	Etanol	Etil acetat	Heptan	Heksan	Izooktan	Izopropanol	Metanol	Metil etil keton (MEK)	Metil terc-butil eter(MTBE)	Pentan	1-propanol	Tetrahidrofuran (THF)	Toulen	Trikloroetilen	Voda	Ksilen	
Acetatna kiselina																																	
Aceton																																	
Acetonitril																																	
Benzen																																	
Butanol																																	
Butil acetat (n-)																																	
Ugljikov tetraklorid																																	
Kloroform																																	
Cikloheksan																																	
Dikloretan(1,2-)																																	
Diklormetan																																	
Dietil eter																																	
Diizopropil eter																																	
Dimetilformamid																																	
Dimetil sulfoksid (DMSO)																																	
Dioksan																																	
Etanol																																	
Etil acetat																																	
Heptan																																	
Heksan																																	
Izooktan																																	
Izopropanol																																	
Metanol																																	
Metil etil keton (MEK)																																	
Metil terc-butil eter(MTBE)																																	
Pentan																																	
1-propanol																																	
Tetrahidrofuran (THF)																																	
Toulen																																	
Trikloroetilen																																	
Voda																																	
Ksilen																																	

3.3. Metode

Topljivosti dronedaron hidroklorida i ceritiniba određene su eksperimentalno u različitim otapalima i smjesama otapala u određenom rasponu temperatura. Podaci su aproksimirani modificiranom Apelblatovom, Yawsovom i van't Hoffovom jednadžbom te je određena ona koja najbolje opisuje dobivene podatke. Osim eksperimentalno određenih topljivosti dronedaron hidroklorida, korišteni su literaturni podaci o njegovoj topljivosti u otapalima.²³

3.3.1. Eksperimentalno određivanje topljivosti

3.3.1.1. Određivanje topljivosti u Crystal 16

Ispitivanje topljivosti dronedaron hidroklorida i određivanje širine metastabilne zone u različitim otapalima odrađeno je u Pliva Hrvatska d.o.o. uz pomoć uređaja *Crystal 16* (slika 10.). Korištena otapala su acetonitril i 2-propanol te smjese otapala acetonitrila i vode (u omjeru 1:3), 2-propanola i vode (u omjeru 1:2), u rasponu temperatura od 298,2 do 338,2 K. Uređaj

Crystal 16 sastoji se od četiri neovisno grijana bloka posuda. Uređaj omogućuje istovremeno provođenje 16 eksperimenata u malim volumenima. Mjerenjem se određuje širina metastabilne zone turbidimetrijskom metodom.¹⁸ U epruvete volumena 1 ml dodaje se otapalo i dronedaron hidroklorid u različitim omjerima te se pri konstantnom miješanju i zagrijavanju određuje točka bistrenja koja definira ravnotežnu koncentraciju zasićenosti pri određenoj temperaturi.



Slika 5. Prikaz uređaja *Crystal 16*.¹⁹

3.3.1.2. Literaturni podaci za topljivost dronedaron hidroklorida

Osim eksperimentalno određenih koncentracija, korišteni su i literaturni podaci o topljivosti dronedaron hidroklorida. Podaci o topljivosti povezani su korištenjem modificirane Apelblatove jednadžbe i pojednostavljene termodinamičke jednadžbe. Literaturni podaci određivanja topljivosti dobiveni su korištenjem šest čistih otapala u rasponu temperatura od 298,15 do 323,15 K. Suvišak dronedaron hidroklorida dodan je u začepljenu staklenu ampulu koja sadržava otapalo. Suspenzije su miješane 10 minuta na centrifugi, a zatim su stavljene u ultrazvučnu kupelji na 1 sat. Uzorci su zatim termostatorani u vodenoj kupelji uz miješanje 100 min⁻¹ na 12h. Koncentracija dronedaron hidroklorida izmjerena je UV/VIS spektrofotometrom mjerenjem aporbancije na 290 nm.

3.3.1.3. Određivanje topljivosti u *CrystalSCAN-u*

Topljivost ceritiniba određena je u uređaju *CrystalSCAN* (slika 6.) koji koristi turbidimetar kako bi se odredila zamućenost otopine koja se mijenja ovisno o prisutnosti kristala u otopini. *CrystalSCAN* je stolna, automatizirana, paralelna platforma za praćenje kristalizacije koja omogućuje određivanje krivulja topljivosti i širina metastabilne zone za više uzoraka, te optimizaciju željenog postupka kristalizacije.²⁴



Slika 6. Prikaz uređaja *CrystalSCAN*.²⁰

Topljivost ceritiniba određena je metodom postizanja ravnotežnog stanja pri određenim uvjetima. Ova metoda podrazumijeva dodatak API-ja u suvišku u čisto otapalo ili smjesu otapala te se miješa uz održavanje konstantne temperature. Otapalo i djelatna tvar stavljaju se u kristalizator uz održavanje stalne temperature. Suspenzija se miješa dovoljno dugo kako bi se osiguralo postizanje ravnoteže krutina-kapljevina. Pri tome turbidimetrijska sonda u kristalizatoru pokazuje konstantnu vrijednost zamućenosti. Miješanje se zatim zaustavlja, a poznata količina otopine uzima korištenjem filtra s porama promjera 45 μm . Otopina se stavlja u infracrveni sušionik (slika 7.), u kojem se suši na 100°C do postizanja konačne mase.



Slika 7. Prikaz infracrvenog sušionika *MLS 50-3C*, *Kern&Sohn*.²¹

Koncentracija zasićenosti iskazuje se molnim udjelom API-ja koji se izračunava izrazom:

$$x_A = \frac{\frac{m_A}{M_A}}{\frac{m_A}{M_A} + \frac{m_B}{M_B}} \quad (1)$$

gdje je m_A masa otopljene tvari, m_B masa otapala, a M_A i M_B predstavljaju molarnu masu otopljene tvari i otapala.⁴

3.3.2. Korelacije i termodinamički modeli

Znanje o topljivosti API-ja u različitim otapalima izuzetno je važno za uspješno oblikovanje i razvoj procesa razdvajanja i pročišćavanja pomoću kristalizacije. Ovdje je objašnjena poluempirijska metoda i termodinamički modeli za procjenu topljivosti dvaju API-ja u različitim otapalima. Prilagodljivi parametri termodinamičkih modela izračunavaju se minimiziranjem funkcije koja se odnosi na razliku između eksperimentalne vrijednosti i izračunate vrijednosti iz modela. Primjenjivost modela može se odrediti procjenom apsolutne relativne devijacije (RAD) i srednje kvadratne devijacije (RMSD). Za opis eksperimentalno dobivenih rezultata korišteni su: modificirana Apelblatova jednadžba, Yaws model i van't Hoffov model.

3.3.2.1 Modificirana Apelblatova jednadžba

Modificirana Apelblatova jednadžba (2) se koristi za povezivanje molnog udjela topljivosti spojeva u čistom otapalu pri različitim temperaturama. Jednadžba je izvedena iz Clausius-Clapeyronove jednadžbe i glasi:

$$\ln x_1 = A + \frac{B}{T/K} + C \ln(T/K) \quad (2)$$

gdje x_1 predstavlja molni udio API-ja, a A, B i C su empirijski parametri koji se procjenjuju na temelju eksperimentalnih podataka.⁴

3.3.2.2. Yaws jednadžba

Podaci o ravnoteži između krutine i kapljevine također se mogu prikazati pomoću Yaws-ove jednadžbe (3):

$$\ln x_1 = A + \frac{B}{T/K} + \frac{C}{(T/K)^2} \quad (3)$$

gdje su A, B, i C empirijski parametri koji se procjenjuju prilagođavanjem eksperimentalnih podataka.⁴

3.3.2.3. Van't Hoffova jednačba

Van't Hoffova jednačba (4) se koristi kako bi se opisala temperaturna ovisnost kemijske ravnoteže. Jednačba glasi:

$$\ln x_1 = A + \frac{B}{T/K} \quad (4)$$

gdje su A i B parametri koji se mogu odrediti iz eksperimentalnih podataka pomoću metode najmanjih kvadrata i T je apsolutna temperatura. Van't Hoffova jednačba koristi se za predviđanje entalpije otapanja, entropije otapanja i Gibbsove slobodne energije otapanja.⁴

4. REZULTATI I RASPRAVA

Prikazani su rezultati određivanja topljivosti dronedarona i ceritiniba te literaturni podaci dobiveni za topljivosti dronedarona u šest različitih otapala. Za aproksimaciju podataka korištene su tri korelacijske jednadžbe (2, 3 i 4). Parametri korelacijskih jednadžbi određivani su pomoću funkcije *Solver* u *Excelu* za svaki pojedini sustav otopljenja tvar-otapalo.

4.1. Topljivosti dronedaron hidroklorida

4.1.1. Eksperimentalni podaci

Rezultati topljivosti dronedaron hidroklorida u ovisnosti o temperaturi za 2 čista otapala, acetonitril i 2-propanol te smjese otapala, acetonitril-voda 1:3 i 2-propanol-voda 1:2 koji su dobiveni korištenjem uređaja *Crystal 16* prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Prikaz eksperimentalnih podataka topljivosti dronedaron hidroklorida dobivenih u uređaju *Crystal 16*.

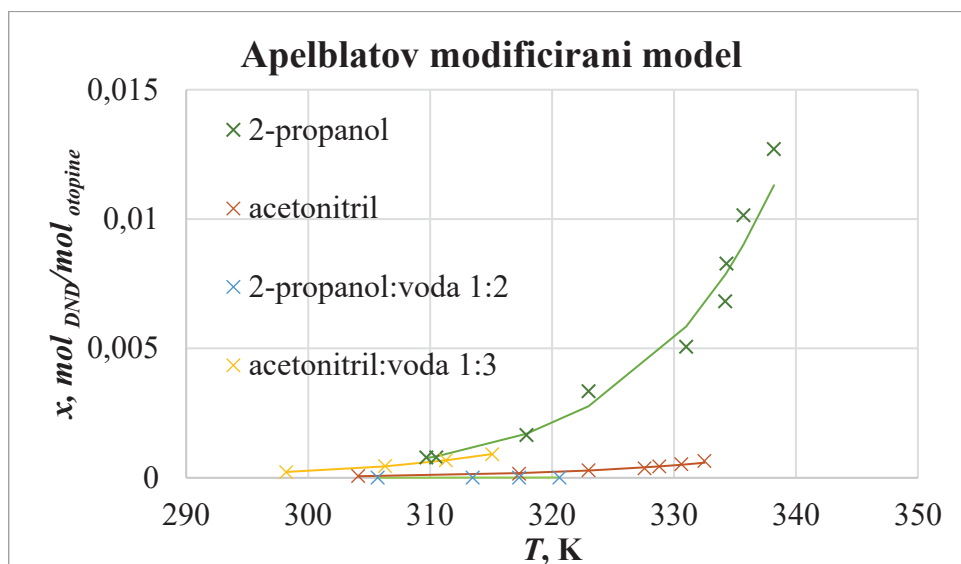
Smjesa otapala	T/K	x_e , mol ^{CRT} /mol ^{otopine}	Čisto otapalo	T/K	x_e , mol ^{CRT} /mol ^{otopine}
acetonitril-voda 1:3	298,20	$2,20 \cdot 10^{-4}$	2-propanol- voda 1:2	305,70	$2,90 \cdot 10^{-6}$
	306,30	$4,50 \cdot 10^{-2}$		313,50	$6,04 \cdot 10^{-6}$
	311,30	$6,80 \cdot 10^{-2}$		317,30	$9,12 \cdot 10^{-6}$
	315,10	$9,10 \cdot 10^{-2}$		320,60	$1,21 \cdot 10^{-5}$
acetonitril	304,10	$6,58 \cdot 10^{-5}$	2-propanol	309,70	$7,86 \cdot 10^{-4}$
	317,30	$1,57 \cdot 10^{-4}$		310,50	$7,86 \cdot 10^{-4}$
	323,00	$2,88 \cdot 10^{-4}$		317,90	$1,66 \cdot 10^{-3}$
	327,60	$3,65 \cdot 10^{-4}$		323,00	$3,34 \cdot 10^{-3}$
	328,80	$4,36 \cdot 10^{-4}$		331,00	$5,07 \cdot 10^{-3}$
	330,60	$5,31 \cdot 10^{-4}$		334,20	$6,82 \cdot 10^{-3}$
	332,50	$6,55 \cdot 10^{-4}$		334,30	$8,29 \cdot 10^{-3}$
				335,70	$1,01 \cdot 10^{-2}$
				338,20	$1,27 \cdot 10^{-2}$

Topljivost u sva 4 otapala raste s porastom temperature (tablica 3.). Najvišu topljivost ima dronedaron hidroklorid u 2-propanolu, dok se dodatkom vode topljivost smanjuje. Topljivost dronedaron hidroklorida u acetonitrilu znatno je niža, a topljivost se povećava dodatkom vode. Dodatak vode mijenja topljivost u odnosu na čisto otapalo ovisno o topljivosti dronedaron hidroklorida u čistom otapalu.

Pomoću funkcije *Solver* aproksimirani su svi eksperimentalno dobiveni podaci i određeni su parametri za modificiranu Apelblatovu, Yaws i Van't Hoffov jednadžbu. Dobivene vrijednosti za svaki model i svako otapalo/smjesu otapala nalaze se u tablicima 4.-6. Svaki model prikazan je u zasebnoj tablici, a ispod svake tablice prikazani su dijagrami s eksperimentalnim podacima korelirani s navedenim jednadžbama. Može se vidjeti da sve tri jednadžbe dobro opisuju ovisnost molnog udjela dronedaron hidroklorida o temperaturi u ispitivanim otopinama. Jednadžbe s tri parametra (tablice 4. i 5.) bolje opisuju eksperimentalne podatke za smjesu otapala. Mogući razlog je šire temperaturno područje i veći broj eksperimenata te eventualne pogreške pri mjerenju. Van't Hoffova jednadžba s dva parametra ima veće vrijednosti RMSD-a od jednadžbi s tri parametra što znači lošije opisuje eksperimentalne podatke. Ovo je očekivano zbog manjeg broja parametara.

Tablica 4. Parametri A, B i C određeni za korištena otapala primjenom modificirane Apelblatove jednadžbe.

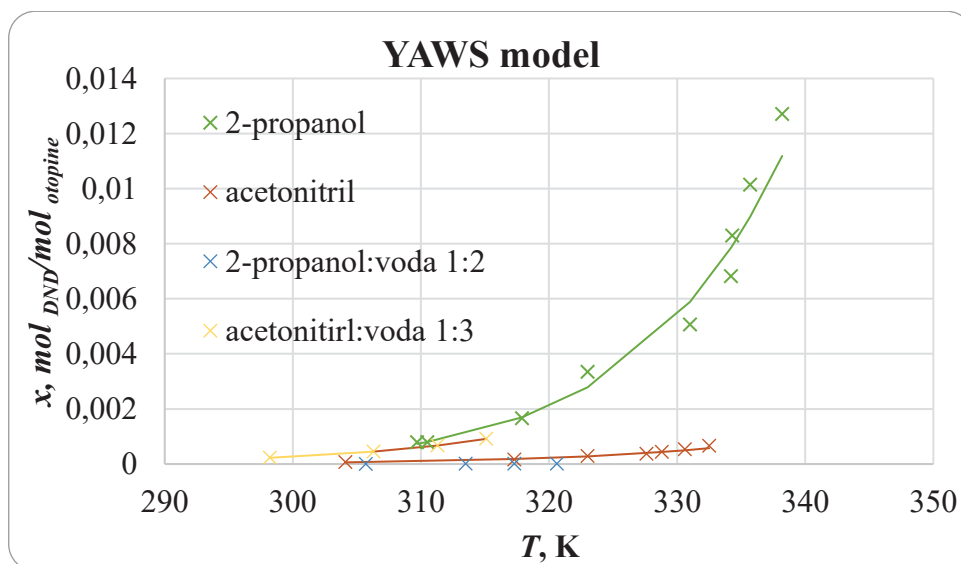
Otapalo	A	B	C	RMSD
acetonitril-voda 1:3	161,02	370,14	26,60	$4,30 \cdot 10^{-3}$
2-propanol-voda 1:2	-196,08	372,15	31,82	$8,60 \cdot 10^{-3}$
acetonitril	-166,17	507,83	27,07	$3,14 \cdot 10^{-2}$
2-propanol	-190,31	364,91	31,72	$3,58 \cdot 10^{-2}$



Slika 8. Usporedba krivulja dobivenih modificiranim Apelblatovom jednađbom za svako otapalo.

Tablica 5. Parametri A, B i C određeni za korištena otapala primjenom Yaws modela.

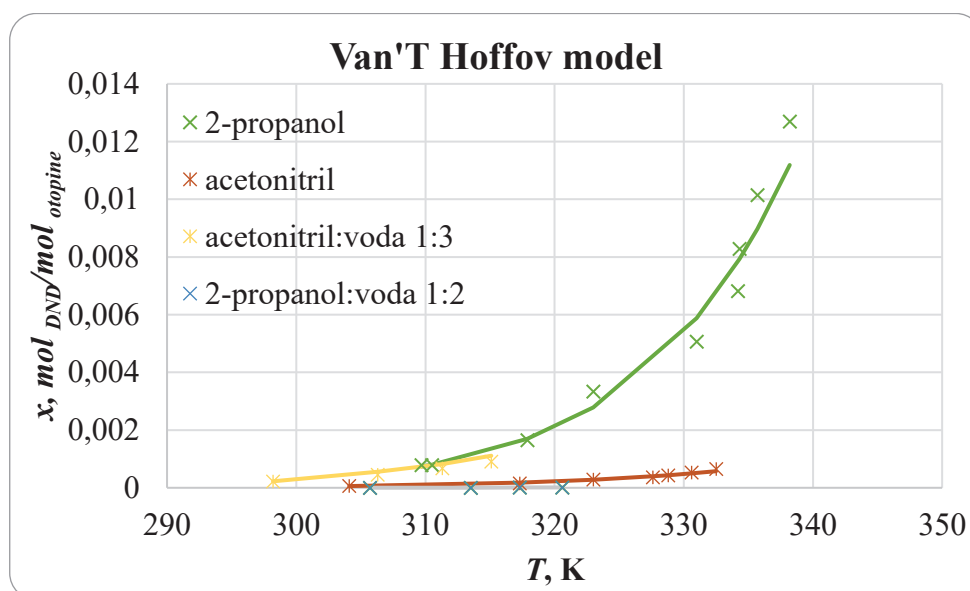
Čisto otapalo	A	B	C	RMSD
acetonitril:voda 1:3	166,17	507,83	27,07	$2,30 \cdot 10^{-3}$
2-propanol:voda 1:2	18,34	-9510,83	31,35	$9,10 \cdot 10^{-3}$
acetonitril	16,89	-8096,03	26,91	$3,44 \cdot 10^{-2}$
2-propanol	25,06	-9993,38	28,69	$3,63 \cdot 10^{-2}$



Slika 9. Usporedba krivulja dobivenih Yaws modelom za svako otapalo.

Tablica 6. Parametri A, B i C određeni za korištena otapala primjenom Van't Hoff modela.

Čisto otapalo	A	B	RMSD
acetonitril:voda 1:3	17,43	-7703,12	$9,54 \cdot 10^{-2}$
izopropanol:voda 1:2	18,35	-9511,30	$9,10 \cdot 10^{-3}$
acetonitril	16,89	-8096,03	$3,44 \cdot 10^{-2}$
2-propanol	25,06	-9993,32	$3,64 \cdot 10^{-2}$



Slika 10. Usporedba krivulja dobivenih Van't Hoffovim modelom za svako otapalo.

4.1.2 Literaturni podaci o topljivosti dronedaron hidroklorida

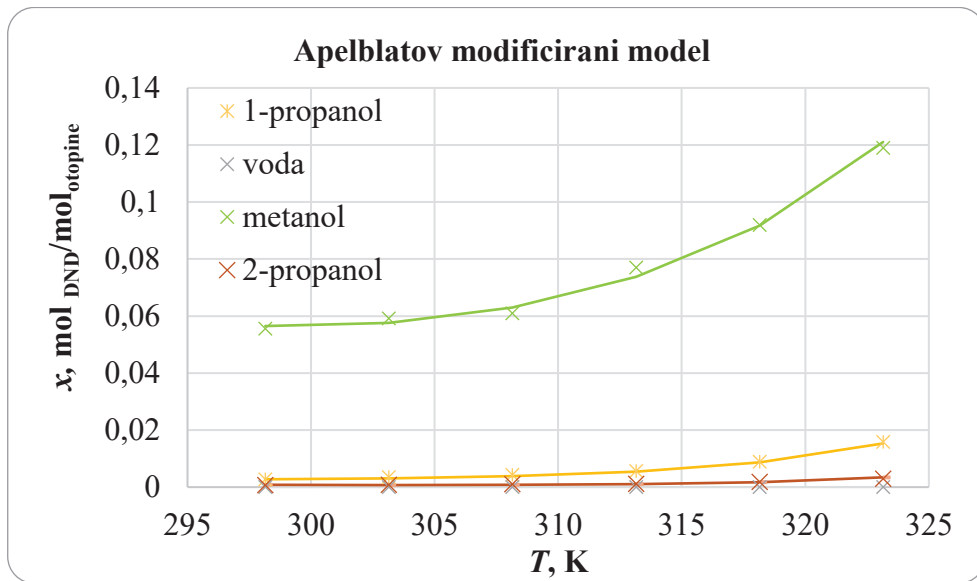
Isti je postupak ponovljen za literaturne podatke. Dobiveni podaci nalaze se u tablici 7. u kojoj su prikazane topljivosti za svako otapalo pri zadanim temperaturama. Uočeno je da maksimalna topljivost dronedaron hidroklorida u metanolu iznosi 0,119 na 323,15 K, a slijede etanol ($3,62 \times 10^{-2}$ na 323,15 K), 1-propanol ($1,59 \times 10^{-2}$ na 323,15 K), 2-propanol ($2,93 \times 10^{-3}$ na 323,15 K) i voda ($6,11 \times 10^{-5}$ na 323,15 K). Može se zaključiti da je dronedaron hidroklorid dobro topljiv u metanolu i 1-propanolu, topiv u 2-propanolu te gotovo netopiv u vodi. Topljivost dronedaron hidroklorida u sva 4 otapala raste s porastom temperature (tablica 7). Najvišu topljivost ima u metanolu, etanolu, 2-propanolu i 1-propanolu, dok je topljivost najniža u vodi. Bez obzira na različite metode određivanja topljivosti vidljivo je poklapanje literaturnih i eksperimentalnih podataka (tablice 3 i 7) za topljivost dronedaron hidroklorida u 2-propanolu.

Tablica 7. Literaturni podaci topljivosti dronedaron hidroklorida u čistim otapalima u rasponu temperature od 298,15K do 323,15K.

Čisto otapalo	T/K	$x_e, \text{mol CRT} / \text{mol otopine}$	Čisto otapalo	T/K	$x_e, \text{mol CRT} / \text{mol otopine}$
metanol	298,15	$5,56 \cdot 10^{-2}$	1-propanol	298,15	$2,75 \cdot 10^{-3}$
	303,15	$5,92 \cdot 10^{-2}$		303,15	$3,53 \cdot 10^{-3}$
	308,15	$6,10 \cdot 10^{-2}$		308,15	$4,33 \cdot 10^{-3}$
	313,15	$7,70 \cdot 10^{-2}$		313,15	$5,63 \cdot 10^{-3}$
	318,15	$9,19 \cdot 10^{-2}$		318,15	$8,92 \cdot 10^{-3}$
	323,15	$11,90 \cdot 10^{-2}$		323,15	$1,59 \cdot 10^{-2}$
2-propanol	298,15	$6,81 \cdot 10^{-4}$	voda	298,15	$2,71 \cdot 10^{-5}$
	303,15	$8,38 \cdot 10^{-4}$		303,15	$2,73 \cdot 10^{-5}$
	308,15	$1,06 \cdot 10^{-3}$		308,15	$3,09 \cdot 10^{-5}$
	313,15	$1,19 \cdot 10^{-3}$		313,15	$3,57 \cdot 10^{-5}$
	318,15	$1,85 \cdot 10^{-3}$		318,15	$4,49 \cdot 10^{-5}$
	323,15	$2,93 \cdot 10^{-3}$		323,15	$2,71 \cdot 10^{-5}$

Tablica 8. Parametri A, B i C određeni za korištena otapala primjenom modificirane Apelblatove jednadžbe.

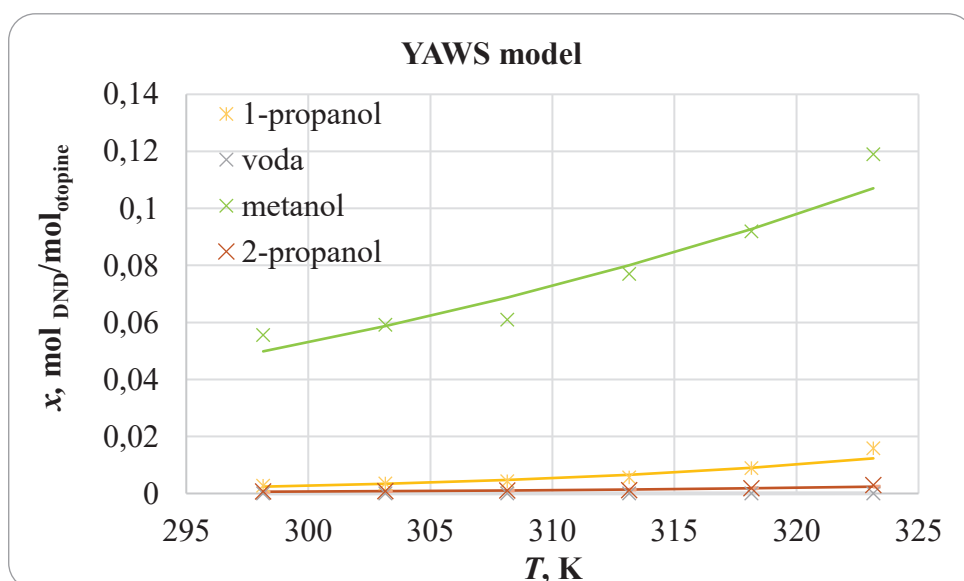
Čisto otapalo	A	B	C	RMSD
1-propanol	-3296,54	145913,50	491,66	$3,09 \cdot 10^{-2}$
voda	1805,07	80001,67	267,87	$4,49 \cdot 10^{-3}$
metanol	1794,00	80001,91	267,27	$1,08 \cdot 10^{-2}$
2-propanol	5457,27	246332,99	811,56	$6,86 \cdot 10^{-2}$



Slika 11. Usporedba krivulja za propanol, vodu, metanol i etanol dobivenih korištenjem modificirane Apelblatove jednadžbe.

Tablica 9. Parametri A, B i C određeni za korištena otapala primjenom Yaws modela.

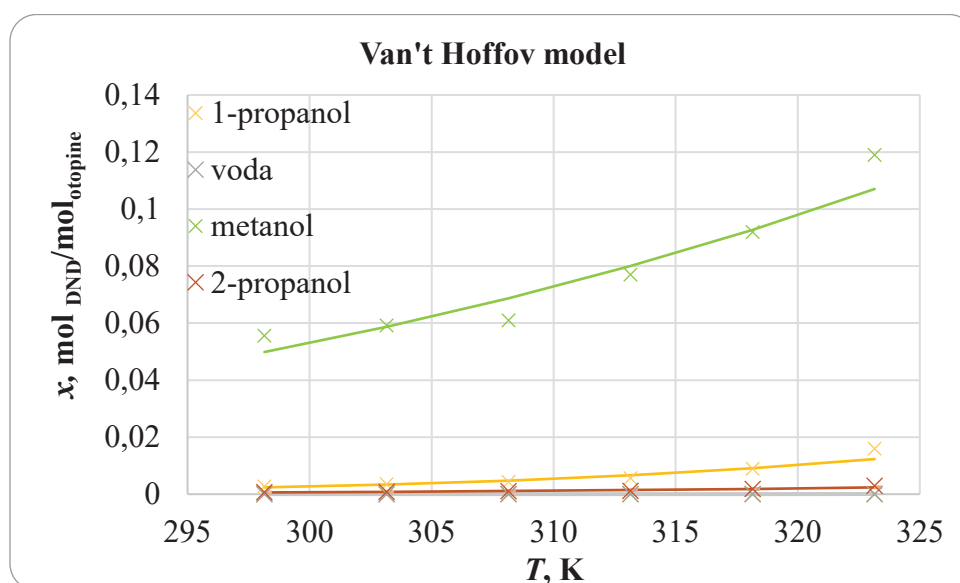
Čisto otapalo	A	B	C	RMSD
1-propanol	15,14	-6312,80	-48,26	$5,50 \cdot 10^{-2}$
voda	0,22	-3111,19	-27,61	$3,68 \cdot 10^{-2}$
metanol	6,88	-2944,47	-26,46	$3,27 \cdot 10^{-2}$
2-propanol	10,13	-5225,48	-41,13	$4,82 \cdot 10^{-2}$



Slika 12. Usporedba krivulja za 1-propanol, vodu, metanol i etanol dobivenih korištenjem Yaws modela.

Tablica 10. Parametri A i B određeni za korištena otapala primjenom Van't Hoff modela.

Čisto otapalo	A	B	RMSD
1-propanol	15,14	-6312,80	$9,17 \cdot 10^{-3}$
voda	-0,22	-3111,37	$3,68 \cdot 10^{-2}$
metanol	6,88	-2944,70	$3,27 \cdot 10^{-2}$
2-propanol	10,13	-5225,75	$4,82 \cdot 10^{-2}$



Slika 13. Usporedba krivulja za 1-propanol, vodu, metanol i etanol dobivenih korištenjem Van't Hoff modela.

Za ovaj set podataka nema značajne razlike između primjenjenih modela. Može se zaključiti da najveći utjecaj na odstupanje od modela ima mjerna pogreška u eksperimentalnom radu.

4.2. Određivanje topljivosti certiniba

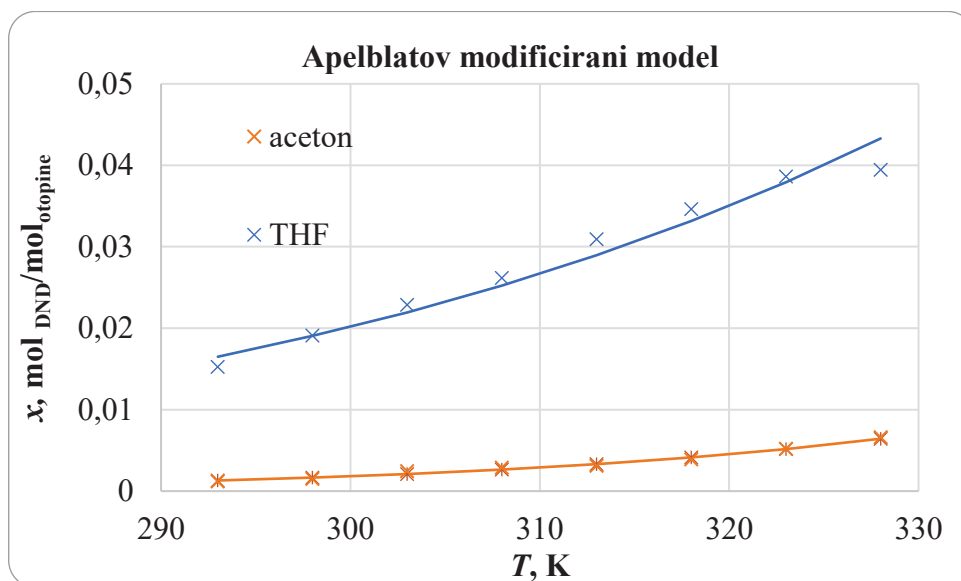
Podaci o topljivosti certiniba dobiveni su eksperimentalnim određivanjem u *CrystalSCAN*-u.

Tablica 11. Prikaz eksperimentalnih podataka topljivosti certiniba u acetonu i tetrahidrofuranu.

Čisto otapalo	T [K]	x , mol CRT/mol otopine
aceton	293	$1,21 \cdot 10^{-3}$
	298	$1,52 \cdot 10^{-3}$
	303	$2,46 \cdot 10^{-3}$
	308	$2,87 \cdot 10^{-3}$
	313	$3,12 \cdot 10^{-3}$
	318	$3,91 \cdot 10^{-3}$
	323	$5,21 \cdot 10^{-3}$
	328	$6,60 \cdot 10^{-3}$
tetrahidrofuran	293	$1,53 \cdot 10^{-2}$
	298	$1,91 \cdot 10^{-2}$
	303	$2,29 \cdot 10^{-2}$
	308	$2,62 \cdot 10^{-2}$
	313	$3,09 \cdot 10^{-2}$
	318	$3,46 \cdot 10^{-2}$
	323	$3,86 \cdot 10^{-2}$
	328	$3,95 \cdot 10^{-2}$

Tablica 12. Parametri A, B i C određeni za korištena otapala primjenom modificirane Apelblatove jednadžbe.

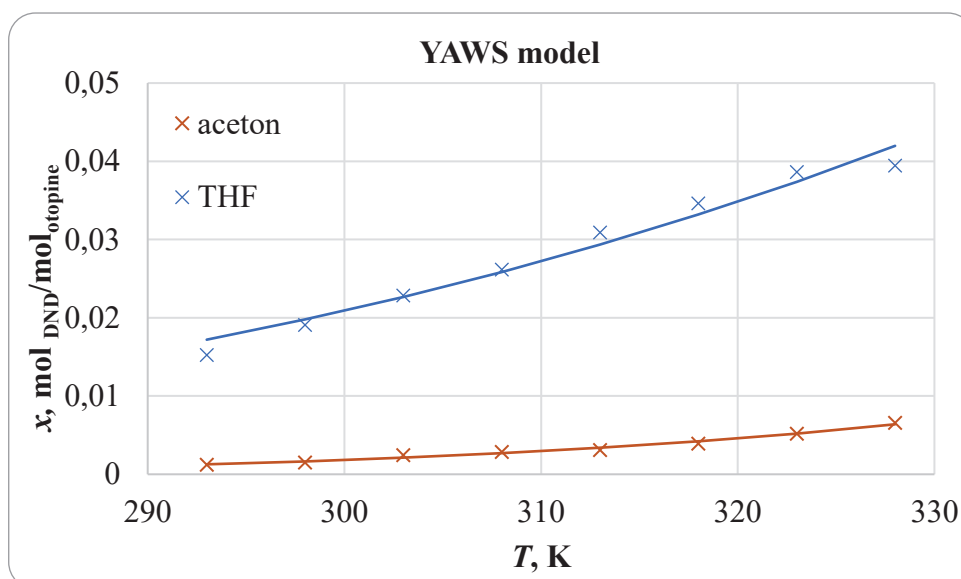
Otapalo	A	B	C	RMSD
aceton	-93,04	283,29	15,04	$2,65 \cdot 10^{-2}$
THF	-61,10	388,09	9,80	$1,98 \cdot 10^{-2}$



Slika 14. Prikaz krivulja za acetone i THF dobivenih korištenjem modificirane Apelblatove jednadžbe.

Tablica 13. Parametri A, B i C određeni za korištena otapala primjenom Yaws modela.

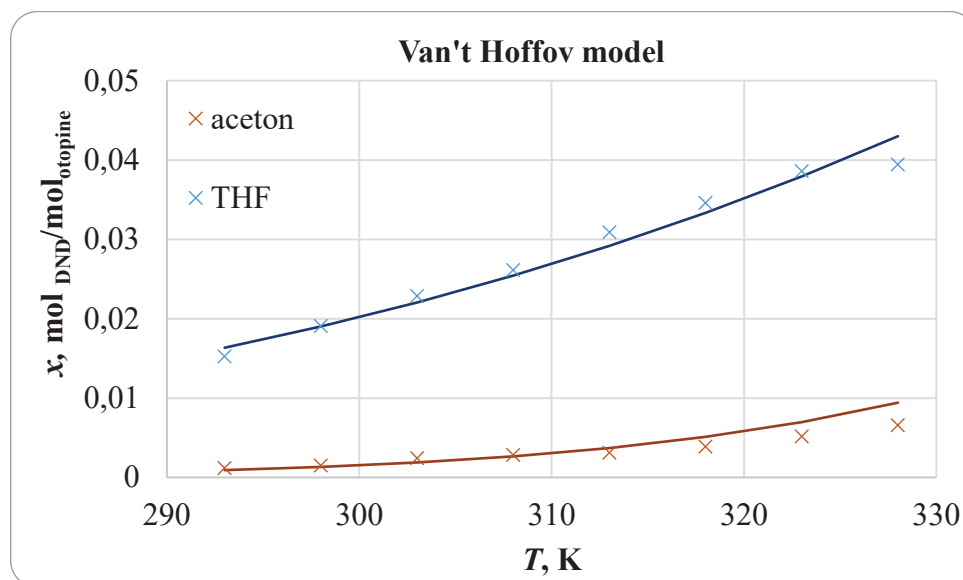
Otapalo	A	B	C	RMSD
acetone	$-6,00 \cdot 10^{-4}$	-540,94	-398003,25	$5,53 \cdot 10^{-2}$
THF	-7,86	5288,63	1230000,61	$1,26 \cdot 10^{-2}$



Slika 15. Prikaz krivulja za acetone i THF dobivenih korištenjem Yaws modela.

Tablica 14. Parametri A, B i C određeni za aceton i THF korištenjem Van't Hoff modela.

Otapalo	A	B	RMSD
aceton	14,79	-6380,94	$1,40 \cdot 10^{-6}$
THF	4,95	-2655,43	$1,78 \cdot 10^{-2}$



Slika 16. Usporedba krivulja za aceton i THF dobivenih korištenjem Van't Hoff modela.

Na tržištu je moguće nabaviti ceritinib u obliku ceritinib hidroklorida, koji se prodaje u ovom obliku radi dobre stabilnosti pri skladištenju i transportu. Stoga je prvo potrebno prevesti taj stabilni oblik u ceritinib koji se zatim koristi za pripremu lijeka i liječenje. Da bi se ceritinib hidroklorid preveo u ceritinib potrebno je podesiti pH na oko 11. Podešavanje se može postići dodavanjem 10 % otopine KOH ili NaOH čime se omogućava izdvajanje klorida. Kako se ovakvim postupkom dobivaju kristali široke raspodjele veličine kristala, nepravilnih oblika, a moguće je da dronedaron hidroklorid zaostane u otopini, potrebno je provesti rekristalizaciju. Kako bi se optimirao ovaj proces potrebno je odabrati otapalo ili smjesu otapala. Ceritinib je gotovo netopiv u većini otapala (uz iznimku THF) što otežava pročišćavanje, odnosno provedbu kristalizacije ceritiniba. Usporedbom topljivosti ceritiniba u tetrahidrofuranu i acetonu, vidljiva je velika razlika u topljivosti. Ukoliko bi se kristalizacija provodila u acetonu, bilo bi potrebno proces provesti u velikom mjerilu na što višoj temperaturi. Na drugu stranu, zbog velike topljivosti u tetrahidrofuranu nego u acetonu, kristalizaciju je najlakše provesti uz dodatak vode koja je u ovom slučaju antiotapalo jer je ceritinib gotovo netopiv u vodi.

5. ZAKLJUČAK

Dronedaron hidroklorid najbolje je topljiv u metanolu. Dobro je topljiv u 1-propanolu, 2-propanolu i acetonu dok je slabo topljiv u smjesi 2-propanola i vode (omjer 1:2), acetona i vode (omjer 1:3) te čistoj vodi. Iz toga vidimo da je dronedaron hidroklorid bolje topljiv u alkoholnim otapalima nego u vodi. U slučajevima smjesa otapala (izopropanola i vode te acetona i vode) vidljivo je topljivost manja nego u čistom alkoholnom otapalu zbog dodatka vode u smjesu otapala.

Ceritinib je bolje topljiv u tetrahidrofuranu nego u acetonu što ga čini pogodnijim za kristalizaciju. Određivanjem RMSD funkcije za sve korištene metode možemo zaključiti kako su sve metode dobre za predviđanje topljivosti jer su vrijednosti RMSD-a za svaki od modela male. Stoga se može zaključiti da se korelacijskim jednadžbama može predvidjeti topljivost tvari za područja koja nisu ispitivana.

6. SIMBOLI

x - molni udio, topljivost, $\text{mol}_{\text{otopljene tvari}} / \text{mol}_{\text{otopine}}$

m - masa [kg]

M – molekulska masa, kg/mol

A – parametar jednadžbe

B - parametar jednadžbe

C - parametar jednadžbe

ΔG - promjena Gibbsove energije [J/(mol K)]

7. LITERATURA

1. Savjani K.T., Gajjar A.K., Savjani J.K., Drug solubility: importance and enhancement techniques. *ISRN Pharm*, 2012, (2012) 1-10
2. https://www.mt.com/us/en/home/applications/L1_AutoChem_Applications/L2_Crystallization.html (datum pristupa 31.8.2023.)
3. Sander A., Nastavni materijali iz kolegija Toplinsko procesno inženjerstvo (datum pristupa 26.06.2023.)
4. Gusain K., Garg S., Kumar R., Solubility Prediction of Pharmaceutical Compounds in Pure Solvent by Different Correlations and Thermodynamic Models, *Proceedings of the International Conference on Advances in Chemical Engineering*, (2020) 1-10
5. <https://hr.izzi.digital/DOS/13585/13665.html> (datum pristupa 13.7.2023)
6. <http://www.rudarska.hr/wp-content/uploads/2018/02/Vje%C5%BEba-18-Topljivost-soli.pdf>
7. <https://tehnika.lzmk.hr/farmaceutska-industrija/> (datum pristupa 11.07.2023.)
8. Yizhak Marcus, Solubility and solvation in mixed solvent systems, *Department of Inorganic and Analytical Chemistry, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem 91904, Israel*, **62**, (1990), 2069-2076
9. Tung, H.-H., Paul, E. L., Midler, M., & McCauley, J. A., *Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective*, 1st Edition, 2009, str. 26.
29. <https://www.pharmaceutical-technology.com/buyers-guide/active-pharmaceutical-ingredients> (datum pristupa 31.8.2023.)
10. Kesisoglou F, Wu Y., Understanding the effect of API properties on bioavailability through absorption modeling. *AAPS J.*, 10, (2008):516-525
11. Kumar V., Bansal V., Madhavan A., Kumar M., Sindhu R., Awasthi M.K., Binod P., Saran S. Active pharmaceutical ingredient (API) chemicals: a critical review of current biotechnological approaches. *Bioengineered*, 13, (2022) 4309-4327

12. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/information-health-product/drugs/active-pharmaceutical-ingredients-questions-answers.html> (datum pristupa 12.07.2023.)
13. <https://www.sigmaaldrich.com/HR/en/technical-documents/technical-article/pharmaceutical-and-biopharmaceutical-manufacturing/solid-formulation-strategies/api-solubility-dissolution-enhancement-formulation> (datum pristupa 13.7.2023.)
14. https://www.crystallizationsystems.com/products/crystal16/?gclid=Cj0KCQjwqs6lBhCxA RI sAG8YcDi4i3FGPiANb11PNy706XQRRne2NK-RFC521NqikytsEFgAuqrQuNIaAjHTEALw_wcB (datum pristupa 16.07.2023.)
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9780568/> (datum pristupa 17.8.2023.)
16. Awasthi A., Dheeraj H. M., Birangal S., Pai A., Pai G. & Sathyanarayana M. B. Fabrication of ceritinib cocrystals with improved solubility: Preparation, solid-state characterization, solubility studies, and molecular docking studies, *Rasayan Journal of Chemistry*, 14, (2021) 905-913
17. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dronedarone#section=Structures> (datum pristupa 17.07.2023.)
18. Farah I., Sadaf A., Aftab A., Shah A.K., Husain A., A review on dronedarone: Pharmacological, pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, *Journal of Acute Disease*, 5, (2016) str.1
19. https://en.wikipedia.org/wiki/Dronedarone#/media/File:Dronedarone_structure.svg (datum pristupa 26.06.2023.)
20. <https://es.wikipedia.org/wiki/Ceritinib#/media/Archivo:Ceritinib.svg> (datum pristupa 17.07.2023.)
21. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a614027.html> (datum pristupa 17.07.2023.)
22. <https://cdn.caymanchem.com/cdn/insert/19374.pdf> (datum pristupa 17.7.2023.)
23. Eun-Sol Ha, Ye-Ri Lee, Min-Soo Kim, Solubility of dronedarone hydrochloride in six pure solvents at the range of 298.15 to 323.15K, *Journal of Molecular Liquids*, 216, (2016) 360-363.

24. [https://helgroup.com/products/crystallisation-particle-studies/crystalscan/#iLightbox\[product-gallery\]/0](https://helgroup.com/products/crystallisation-particle-studies/crystalscan/#iLightbox[product-gallery]/0) (datum pristupa 17.07.2023.)