

Poboljšanje profila oslobađanja lijeka mehanokemijskom pripremom amorfnih čvrstih disperzija

<https://doi.org/10.15255/KUI.2024.031>

KUI-46/2024

Izvorni znanstveni rad

Prispjelo 14. srpnja 2024.

Prihvaćeno 16. listopada 2024.

P. Grobensi, M. Adamić-Golić, P. Klonkay, K. Sokač* i K. Žižek

Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije,

Trg Marka Marulića 19, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Ovo djelo je dano na korištenje pod
Creative Commons Attribution 4.0
International License



Sažetak

Dasatinib (DAS) je djelatna tvar koja se upotrebljava u liječenju kronične mijeloične i akutne limfoblastične leukemije. Tu djelatnu tvar karakteriziraju dobra intestinalna permeabilnost te loša topljivost u vodenom mediju, što može dovesti do smanjene oralne apsorpcije djelatne tvari i niske biorasploživosti lijeka. U svrhu modifikacije oslobađanja DAS-a, mehanokemijski su pripravljene čvrste disperzije DAS-a i poli(vinil-pirolidona) (PVP) (uz maseni udio DAS-a od 25 %) u planetarnom kugličnom mlinu pri četiri različita seta procesnih uvjeta. Čvrste disperzije pripravljene su bez otapala, poštujući načela zelene kemije. Pripravljene disperzije karakterizirane su diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom, rendgenskom difrakcijskom analizom praha i infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama da bi se detektirala toplinska svojstva i fazni sastav čvrstih disperzija te potencijalne interakcije između DAS-a i PVP-a. Izrađene su četiri vrste tableta koje sadrže: ishodni DAS, mehanokemijski tretiran DAS, fizikalnu mješavinu DAS-a i PVP-a te čvrstu disperziju DAS-a i PVP-a pripravljenu pri naknadno utvrđenim optimalnim procesnim uvjetima. U pripravi svih vrsta tableta upotrijebljen je granulat pomoćnih tvari: manitola, natrijeve kroskarmeloze i poli(etilen-glikola). Tablete su testirane na ujednačenost mase i sadržaja djelatne tvari, čvrstoću i raspadljivost. Profili oslobađanja DAS-a određeni su testovima otapanja *in vitro*. Mehanokemijskom pripremom amorfnih čvrstih disperzija modificiran je profil oslobađanja DAS-a.

Ključne riječi

Dasatinib, poboljšanje svojstva lijeka, mehanokemijska aktivacija, amorfnu čvrsta disperzija, oslobađanje djelatne tvari

1. Uvod

Danas, farmaceutska industrija suočava se s mnoštvom problema, kao što su primjena toksičnih otapala u proizvodnji lijekova^{1–3} te sinteza sve većeg broja u vodi netopljivih djelatnih tvari.^{4–6} Djelatne tvari slabe topljivosti u vodenom mediju i dobre intestinalne propusnosti pripadaju II. skupini prema Biofarmaceutskom sustavu klasifikacije (engl. Biopharmaceutical Classification System, BCS).^{6–11} Nastoje se pripremiti djelotvorniji dozirni oblici u svrhu boljeg iskustva uzimanja lijeka i povećanja njegove djelotvornosti.^{12–16} Kao model djelatne tvari II. skupine BCS klasifikacije odabran je dasatinib (DAS),^{13,14} djelatna tvar (engl. Active Pharmaceutical Ingredient, API) upotrijebljena u liječenju kronične mijeloične leukemije (engl. chronic myeloid leukemia, CML) i akutne limfoblastične leukemije s pozitivnim Philadelphia kromosomom (engl. Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia, Ph+ALL).^{17–20} Niska biorasploživost DAS-a javlja se kao posljedica nepotpune oralne apsorpcije i metabolizma prvog prolaska.²¹ Predsistemni metabolizam, poznat i kao eliminacija prvoga

prolaska, odnosi se na proces gdje oralno primijenjeni lijekovi prolaze kroz tanko crijevo i jetru prije nego što dospiju u sistemsku cirkulaciju. Tijekom tog procesa, znatan dio lijeka može se metabolizirati i deaktivirati, što smanjuje količinu djelatne tvari koja dopijeva u krvotok.^{22–24}

Mehanokemijski potaknuta amorfizacija djelatnih tvari može znatno poboljšati farmakološka svojstva lijekova.^{25,26} Amorfnu strukture djelatnih tvari termodinamički su nestabilnije i pokazuju bolju topljivost u vodenom mediju u odnosu na kristalne oblike. Međutim, kristalne strukture djelatnih tvari preferiraju se uslijed veće stabilnosti i čistoće formulacije.²⁷ Zbog nestabilnosti amorfnih struktura nužna je stabilizacija da bi se spriječila prekrizacija tijekom transporta, skladištenja i primjene tableta.^{15,28,29} Prekrizacija može biti uzrokovana termodinamičkim, kinetičkim i molekularnim čimbenicima, kao i uvjetima pripreme te vanjskim utjecajima.³⁰ U svrhu stabilizacije dodaju se hidrofilni polimerni nosači, koji stabiliziraju amorfne i poboljšavaju njihovu topljivost u vodenom mediju.^{25,28,30,31} Povećanje topljivosti i biorasploživosti lijekova rezultat je smanjenja veličina čestica, visoko

* Autor za dopisivanje: Katarina Sokač, mag. ing. cheming.
e-pošta: ksokac@fkit.unizg.hr

topljivih polimernih nosača te poboljšane disperzibilnosti i sposobnosti vlaženja djelatne tvari. Polimerni nosači stabiliziraju čvrste disperzije smanjenjem termodinamičke pokretačke sile za prekrizalizaciju.^{30,32} U idealnoj krutoj disperziji, gdje je djelatna tvar molekularno pomiješana s polimerom, kemijski potencijal otopine čvrste disperzije je niži nego kod amornog API-ja. Tijekom mehanokemijske pripreme čvrstih disperzija potencijalno se stvaraju međumolekulske interakcije između djelatne tvari i polimera, koje dodatno stabiliziraju amorfni API i sprječavaju prekrizalizaciju tijekom skladištenja.^{28,30,31} Dakle, povećanju biorasploživosti kristaliničnih djelatnih tvari može se pristupiti modifikacijom kristalne strukture.^{5,26} Mehanokemijska priprema polimernih čvrstih disperzija napredna je tehnika koja daje obećavajuće rezultate u povećanju vodotopljivosti teško topljivih djelatnih tvari kao što je DAS.^{15,21,33,34}

Mehanokemijskom pripravom čvrste disperzije DAS-a i polimernog nosača, poli(vinil-pirolidona) (PVP), nastoji se poboljšati topljivost i oslobađanje DAS-a u vodenom mediju što može pozitivno utjecati i na biorasploživost lijeka.^{35–38} Za mehanokemijsku pripremu čvrstih disperzija upotrebljava se planetarni kuglični mlin čija je prednost mogućnost provedbe procesa bez otapala.^{25,39,40} Kako uvjeti usitnjavanja uvelike utječu na kakvoću pripravljene disperzije,^{41–43} nastoje se detektirati optimalni uvjeti pripreme na temelju unaprijed definiranih kriterija.

Binarne čvrste disperzije, pripravljene pri različitim procesnim uvjetima, karakterizirane su rendgenskom difrakcijskom analizom praha (engl. *powder X-ray diffraction*, XRPD), diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom (engl. *differential scanning calorimetry*, DSC) te infracrvenom spektroskopijom s Fourierovim transformacijama (engl. *Fourier-transform infrared spectroscopy*, FTIR). U prvoj fazi istraživanja, nastoje se utvrditi optimalni uvjeti pripreme disperzija iz rezultata navedenih analiza, a disperzije pripravljene pri optimalnim uvjetima potom su tabletirane zajedno s granulatom pomoćnih tvari. Dobivene tablete karakterizirat će se prethodno navedenim analizama, dok će se *in vitro* ispitivanjima testirati topljivost djelatne tvari te utvrditi vremenski profili njezina oslobađanja iz tableta.

2. Eksperimentalni dio

2.1. Materijali

Za mehanokemijsku pripremu čvrstih disperzija upotrijebljena je djelatna tvar dasatinib monohidrat (TAPI d. o. o., Zagreb, Hrvatska) i polimerni nosač poli(vinil-pirolidon) (PVP) prosječne molekulske mase 50 kDa (Acros Organics, Newark, NJ, SAD). Granulat pomoćnih tvari sastoji se od manitola i natrijeve kroskarmeloze (Pliva

Hrvatska d. o. o., Zagreb, Hrvatska) i poli(etilen-glikola) (PEG) 4 kDa (Acros Organics, Newark, NJ, SAD). Manitol je upotrijebljen kao punilo tablete, a natrijeva kroskarmeloza kao sredstvo za raspadanje, dok je PEG imao ulogu veziva u procesu granuliranja. Prilikom tabletiranja, kao lubrikant odnosno sredstvo za kliženje upotrijebljen je magnezijev stearat (Pliva Hrvatska d. o. o., Zagreb, Hrvatska). Metanol, (p.a.; Lach-Ner, Neratovice, Češka), upotrijebljen je kao otapalo za određivanje sadržaja DAS-a u tabletama. Triton X-100 (Biochem Chemopharma, Cosne-Cours-sur-Loire, Francuska), upotrijebljen je kao surfaktant u ispitivanju oslobađanja DAS-a iz tableta, dok su bezvodni natrijev acetat (Lach-Ner, Neratovice, Češka) i glacijalna octena kiselina (Alkaloid AD Skopje, Skopje, Sjeverna Makedonija) upotrijebljeni u svrhu pripreme medija za testove otapanja.

2.2. Priprema uzoraka

2.2.1. Mehanokemijska priprema čvrstih disperzija

Maseni udio djelatne tvari iznosio je 25 %, jer je navedeni omjer u prethodnim istraživanjima³⁸ pokazao najmanji stupanj kristalnosti. U mehanokemijskoj pripremi čvrstih disperzija upotrijebljen je planetarni kuglični mlin Pulverisette 6 (FRITSCH GmbH, Idar-Oberstein, SR Njemačka) te posude i tijela za usitnjavanje (kuglice) od ZrO₂ i ahata. U prvom slučaju upotrijebljeno je 10 kuglica ZrO₂ ukupne mase 20 g, omjer mase uzorka i kuglica bio je 1 : 20, a volumen posude 75 ml. U drugom slučaju upotrijebljene su dvije kuglice (zbog manjeg raspoloživog volumena u posudi) ahata ukupne mase 5 g, omjer mase uzorka i kuglica bio je 1 : 5, a volumen posude 15 ml. Mljevenje je provedeno u trajanju od 1 h pri brzini vrtnje mlina od 500 i 600 okretaja u minuti.

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

U ovom istraživanju provedeno je *in-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju. Uzorci pomoćnih tvari: manitol (200,0 g) kao punilo i natrijeva kroskarmeloza (12,5 g) kao sredstvo za raspadanje granulirani su na laboratorijskom uređaju s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka) s poli(etilen-glikolom) točno određenog raspona veličina, 90 – 125 μm (12,5 g) kao vezivom. Granuliranje je provedeno pri uvjetima ($T_{ul.} = 90\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 °C) koji u procesnom prostoru osiguravaju potpuno taljenje vezivne tvari pritom stvarajući kapljevit, međučestična premoštenja nužna za uspješan rast granula i pri uvjetima naknadnog hlađenja sustava s namjerom da vezivna tvar očvrstne, formirajući na taj način postojeone okrupnjene čestice, granule. U pripremi tableta ovih promjera 8 mm upotrijebljene su granule točno određene veličine 200 – 500 μm.

2.2.3. Priprava tableta

Pripravljene su četiri vrste tableta: tablete fizikalne mješavine DAS-a i polimera (PM), tablete čiste djelatne tvari (DAS), mehanokemijski tretirane djelatne tvari (DAS MILL) te čvrste disperzije DAS-a i polimera (SD), pripravljene u posudi od ZrO_2 , pri 500 okretaja u minuti u trajanju od jednog sata. Čvrsta disperzija dobivena uz navedene procesne uvjete pokazala je najmanji stupanj kristalnosti te je stoga odabrana za priprava tableta. Mješavine za tabletiranje u kojima ciljani sadržaj DAS-a iznosi 10 mas. % pripravljene su miješanjem navedenih vrsta s prethodno granuliranim pomoćnim tvarima navedenim u poglavlju 2.1. Materijali. Kao vezivo upotrijebljen je PEG prosječne mase 4 kDa te čestica veličine 90 – 125 μm . *In-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju provedeno je u granulatoru Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka) pri sljedećim procesnim uvjetima: temperatura ulaznog zraka od 90 °C, volumni protok zraka za fluidizaciju od $3 \times 10^{-2} m^3 s^{-1}$. Tablete su pripravljene tabletiranjem navedenih mješavina uz dodatak magnezijeva stearata na tabletirci TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co., NR Kina) uz okruglu matricu promjera 8 mm.

2.3. Karakterizacija čvrstih disperzija

2.3.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC)

DSC analiza provedena je na uzorcima mase oko 5 mg. Mjerenja su provedena u struji dušika protoka $60 cm^3 min^{-1}$ pri brzini zagrijavanja od $10 °C min^{-1}$ u dva ciklusa (zagrijavanje od 0 do 105 °C, hlađenje od 105 do 0 °C, zagrijavanje od 0 do 360 °C) kod čvrstih disperzija pripremljenih u posudi od cirkonijeva oksida. Kod čvrstih disperzija pripremljenih u ahatnoj posudi primijenjen je jedan ciklus zagrijavanja od 0 do 360 °C. U toplinskoj analizi uzoraka upotrijebljen je diferencijalni pretražni kalorimetar Mettler Toledo 823e (Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Švicarska).

2.3.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama (FTIR)

Dodatno, uzorci su analizirani FTIR spektrometrom Vertex 70 s platinastim detektorom (Bruker, Billerica, SAD) u području $4500 - 500 cm^{-1}$ uz spektralnu rezoluciju od $2 cm^{-1}$. Uzorci su postavljeni na podlogu za mjerenje bez dodatne pripreme.

2.3.3. Rendgenska difrakcijska analiza praha (XRPD)

Za uvid u kristalnu strukturu i fazni sastav provedena je XRPD analiza na uređaju Shimadzu XRD 6000 s Cu- K_{α}

zračenjem valne duljine $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$ pri naponu od 40 kV i jakosti struje od 30 mA.

2.4. Karakterizacija tableta

2.4.1. Ispitivanje ujednačenosti masa, čvrstoće i raspadljivosti tableta

Ujednačenost masa ispitana je na uzorku od 10 nasumično odabranih tableta svake vrste na analitičkoj vagi KERN ALJ 220-4NM (KERN, Balingen, SR Njemačka). Test raspadljivosti proveden je prema metodi definiranoj Europskom farmakopejom (Ph. Eur. 2.9.1., metoda A) na uređaju za ispitivanje raspadljivosti tableta ZT 322 (Erweka GmbH, Langen, SR Njemačka). Analiza je provedena istodobno na 6 tableta u demineraliziranoj vodi zagrijanoj na $37 \pm 2 °C$, uz potresanje kiveta od 29 do 32 ciklusa po minuti. Testovi čvrstoće provedeni su na uređaju YD-1 Tablet Hardness Tester (NANBEI, Kina). Izračunata je prosječna vrijednost sile potrebne za lom 10 nasumično odabranih tableta.

2.4.2. Određivanje sadržaja djelatne tvari

Sadržaj djelatne tvari ispitan je UV/Vis spektrofotometrijom na uređaju UV-1280 (Shimadzu, Kyoto, Japan) na uzorku od 10 nasumično odabranih tableta. Sadržaj tablete usitnjen je u tarioniku te prenesen u odmjerne tikvice volumena 50 ml koje su sadržavale metanol. Koncentracija otopine DAS-a iznosila je 40 ppm. Nakon homogenizacije u ultrazvučnoj kupelji u trajanju od jednog sata, sadržaj tikvica filtriran je PTFE membranskim filterom promjera pora 0,45 μm . Apsorbancija je određena pri valnoj duljini $\lambda = 322 nm$.

2.4.3. Oslobađanje djelatne tvari

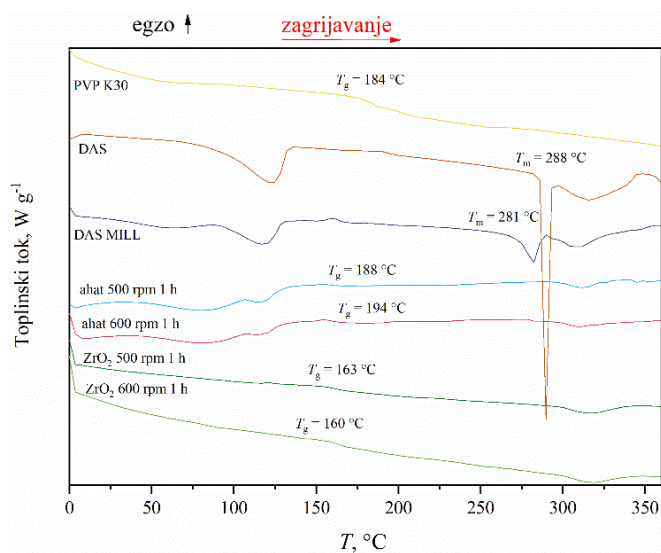
U ovom istraživanju, testovi otapanja provedeni su u laboratorijskom okruženju (*in vitro*), prema metodi USP Apparatus II Paddle, u mediju (1000 ml, pH = 4,0) koji čine acetatni pufer (NaAC+HAc) i surfaktant (1 % Triton X-100) pri temperaturi od $37,0 \pm 0,5 °C$ uz brzinu vrtnje miješala s lopaticama od $60 min^{-1}$. Propisani uvjeti simuliraju gastrointestinalno okruženje za oralnu apsorpciju lijeka.⁴⁴ Ispitivanje je provedeno na uređaju RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, NR Kina). Svakih 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 min je uzorkovan alikvot od 5 ml. Alikvot je filtriran pomoću membranskih filtara promjera pora od 0,45 μm u malene kivete. Uzorcima prikupljenim u navedenim zadanim vremenskim intervalima, određena je apsorbancija i koncentracija otopljenе djelatne tvari pomoću UVVis spektrofotometrije. Programskim dodatkom DDSolver analizirani su profili oslobađanja djelatne tvari DAS iz tableta.

3. Rezultati i rasprava

3.1. Rezultati karakterizacije čvrstih disperzija

3.1.1. Rezultati dobiveni diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom

DSC analizom čistih komponenti i čvrstih disperzija dobiven je uvid u karakteristične fazne prijelaze svojstvene kristalnim, odnosno amorfnim tvarima. Termogram DAS-a na slici 1 prikazuje karakterističan uzak endotermni prijelaz s izraženim minimumom pri 288 °C koji odgovara faznom prijelazu taljenja djelatne tvari. Širina prijelaza ukazuje na visoku kristalnu uređenost. Drugi, manji endotermni prijelaz u širem temperaturnom području posljedica je termičke degradacije, što je dodatno potvrđeno termogravimetrijskom analizom. Vidljiv je i prijelaz pri temperaturi od oko 120 °C koji odgovara oslobađanju vode iz kristalne rešetke, s obzirom na to da djelatna tvar dolazi u obliku monohidrata. Mehanokemijskim tretmanom DAS je u određenoj mjeri amorfiziran što potvrđuje smanjenje površine endoternog prijelaza taljenja, dok je temperaturni minimum očitao pri 281 °C. PVP pokazuje staklasti prijelaz pri temperaturi od 184 °C, koji je karakterističan za amorfne polimere. U prvom ciklusu zagrijavanja čvrstih disperzija pripremljenih u posudi od cirkonijeva oksida oslobađa se sva voda iz kristalne rešetke, što je očito, jer pri ponovnom zagrijavanju nisu uočeni prijelazi koji bi odgovarali oslobođenoj vodi. Kod čvrstih disperzija pripremljenih u ahatnoj posudi vidljivi su prijelazi koji odgovaraju oslobađanju vode pri temperaturi od 120 °C. Izostanak endoternog prijelaza taljenja kod čvrstih disperzija ukazuje na potpunu amorfizaciju uzoraka.

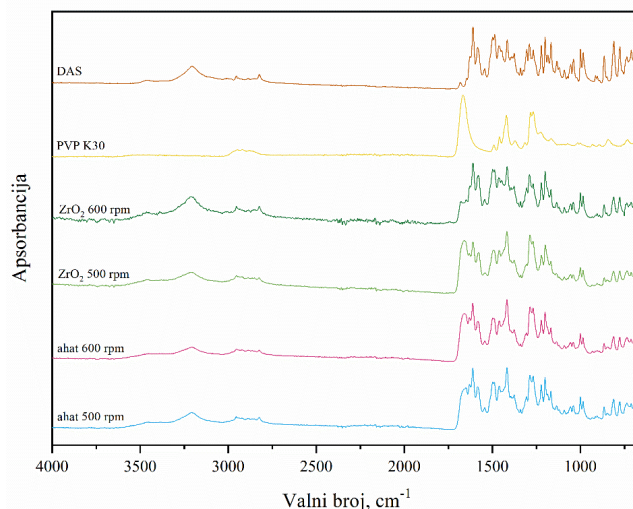


Slika 1 – DSC termogrami PVP-a, DAS-a, DAS MILL-a i čvrstih disperzija

Fig. 1 – DSC thermograms of PVP, DAS, DAS MILL, and solid dispersions

3.1.2. Rezultati dobiveni FTIR-om

FTIR spektroskopijom nastoje se detektirati potencijalne interakcije između djelatne tvari i polimera. U slučaju postojanja interakcija, najčešće vezivanja vodikovom vezom, pomak apsorpcijskih vrpca specifičnih za funkcionalne skupine koje sudjeluju u interakciji trebao bi biti vidljiv.⁴⁵ Na slici 2 vidljive su karakteristične apsorpcijske vrpce funkcionalnih skupina čistog DAS-a pri 3456 cm⁻¹ za rastezanje –NH i 3203 cm⁻¹ za –OH rastezanje. Uočeno je C–O rastezanje pri 997 cm⁻¹, C–Cl rastezanje pri 767 cm⁻¹ i N–O rastezanje pri 1501 cm⁻¹. Apсорpcijske vrpce čistog PVP ukazuju na C=O rastezanje pri 1610 cm⁻¹, HC=CH rastezanje pri 1518 cm⁻¹ i –OH savijanje pri 1412 cm⁻¹. Rezultati FTIR analize pokazuju da nije došlo do pomaka apsorpcijskih vrpca karakterističnih za funkcionalne skupine u strukturi polimera i djelatne tvari koje potencijalno mogu stupiti u vodikovu vezu.



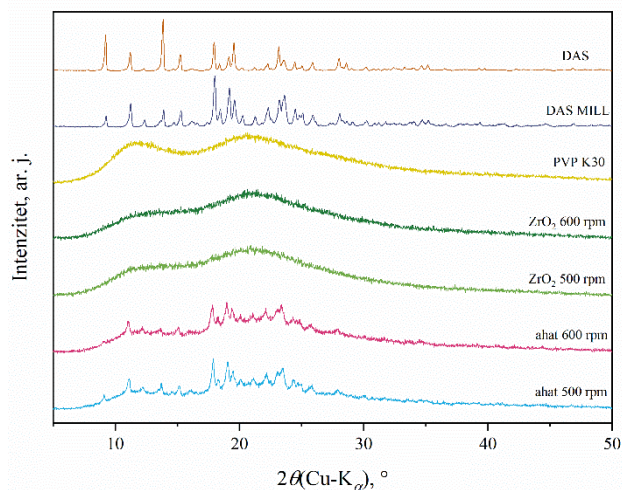
Slika 2 – FTIR spektri DAS-a, PVP-a i čvrstih disperzija

Fig. 2 – FTIR spectra of DAS, PVP and solid dispersions

3.1.3. Rezultati dobiveni rendgenskom difrakcijskom analizom praha

Difraktogram mehanokemijski tretiranog DAS-a na slici 3 pokazuje karakteristične maksimume vidljive i kod netretiranog oblika karakteristične za kristalno uređene strukture, ali su pojedini maksimumi znatno umanjeno intenziteta. Difrakcijski maksimumi disperzija ukazuju na amorfizaciju uzoraka neovisno o uvjetima, međutim ponešto uspješnija amorfizacija postignuta je upotrebom posude od ZrO₂. Rezultati XRPD analize u skladu su s DSC termogramima u kojima izostaju endotermni prijelazi taljenja DAS-a u uzorcima disperzija karakteristični za kristalinične strukture. Pretpostavka je da amorfni oblik disperzije, koji je najbolje postignut u uzorcima iz posuda od ZrO₂, može povećati topljivost DAS-a. Prethodna istraživanja nalažu da se amorfni oblici tvari lakše otapaju

od njihovih kristalnih oblika, uslijed veće Gibbsove energije i eliminiranja potrebnog utroška energije na razaranje kristalne rešetke.⁴⁶ Zbog većeg volumena posude od cirkonijeva dioksida i upotrebe većeg broja tijela za usitnjavanje, dobiven je manji stupanj kristalnosti čvrste disperzije pripravljene u tim uvjetima. Stoga je na taj način pripravljena čvrsta disperzija upotrijebljena za pripravu tableta.



Slika 3 – Diffraktogrami DAS-a, DAS MILL-a, PVP-a i čvrstih disperzija

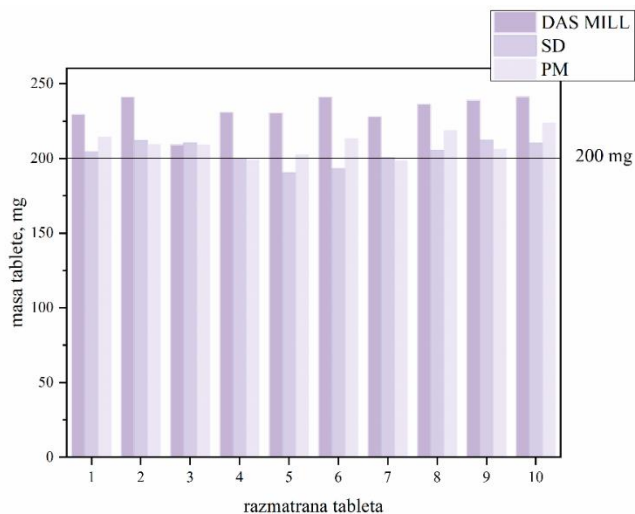
Fig. 3 – Diffractograms of DAS, DAS MILL, PVP and solid dispersions

3.2. Rezultati karakterizacije tableta

3.2.1. Rezultati ispitivanja ujednačenosti masa, čvrstoće i raspadljivosti tableta

Ujednačenost masa važan je parametar kvalitete u pripravi tableta. Stupčasti dijagram na slici 4 prikazuje kako je prilikom pripreme tableta DAS MILL-a, SD-a i PM-a došlo do odstupanja od ciljane mase (200 mg). Najujednačenija masa postignuta je kod uzoraka SD-a uz srednju masu i standardnu devijaciju koje iznose redom $203,9 \pm 7,74$ mg, dok tablete DAS MILL-a imaju najveću srednju vrijednost masa ($m_{sr} = 232,7$ mg) te najveće prosječno odstupanje od srednje vrijednosti, s ($s = 9,76$ mg). Srednja masa PM uzoraka iznosi 209,5 mg, uz standardnu devijaciju od 8,30 mg. Granulirani uzorci, zbog bolje tecivosti i uske raspodjele veličina čestica u čitavom volumenu mješavine za tabletiranje, dokazano ravnomjernije pune matricu uređaja za tabletiranje. Čvrstoća tablete ovisi o prosječnoj veličini i raspodjeli veličina čestica u mješavini za tabletiranje, njezinoj gustoći, poroznosti, veličini i obliku tablete te primijenjenom tlaku kompresije. Čvrstoća tablete mora biti takva da je njome lako rukovati te mora podnijeti naprezanja do kojih dolazi pri pakiranju, transportu, skladištenju i isporuci. Međutim, povećanjem čvrstoće tableta smanjuje se njihova raspadljivost koja je

jednako važan parametar pri uzimanju lijeka. Potrebno je naći ravnotežu između izdržljivosti naprezanja, ali i sposobnosti raspadanja. Polagano raspadanje tableta ključno je za optimalnu učinkovitost terapija, stoga su ovi rezultati zadovoljavajući.⁴⁷



Slika 4 – Grafički prikaz masa tableta za uzorke DAS MILL-a, SD-a i PM-a

Fig. 4 – Graphic representation of tablet mass for DAS MILL, SD and PM samples

Čvrsta disperzija pokazuje veću čvrstoću u usporedbi s čvrstoćom komercijalno dostupnih tableta, koja iznosi $98,0 \pm 7,3$ N. Vrijednosti čvrstoće u skladu su s rezultatima ispitivanja raspadljivosti tableta, odnosno najmanja čvrstoća odgovara najvećoj raspadljivosti.

Tablica 1 – Srednje čvrstoće i raspadljivosti ispitivanih tableta

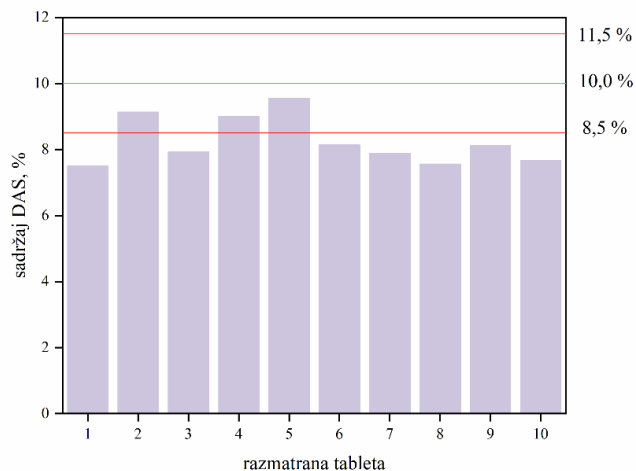
Table 1 – Mean hardness and disintegration times of the tested tablets

		DAS MILL	SD
Čvrstoća	F_{sr}/N	46,4	107,3
	s/N	4,7	15,5
Raspadljivost	t_{sr}/s	396,17	804,83
	s/s	19,91	17,68

3.2.2. Određivanje sadržaja djelatne tvari

Sadržaj djelatne tvari u tabletama prikazan je slikom 5 samo za tablete SD. Ciljani udio djelatne tvari u svakoj tableti iznosi 10 %, odnosno 20 mg. Prema smjernicama Europske farmakopeje, dopušteno odstupanje stvarne mase djelatne tvari može biti do ± 15 % od očekivane vrijednosti kako bi se tableta smatrala zadovoljavajuće ujednačenosti sadržaja.⁴⁸ Na slici 5 prikazani su rezultati ispitivanja sadržaja djelatne tvari u tabletama pripremljenim od čvrste disperzije DAS-a i PVP-a. Rezultati tog ispitivanja nisu prikazani za ostale uzorke (DAS MILL i komercijalno

dostupne tablete) budući da je naglasak ovog istraživanja na pripravi amorfnih čvrstih disperzija i formulacija tableta s disperzijama (SD uzorci).



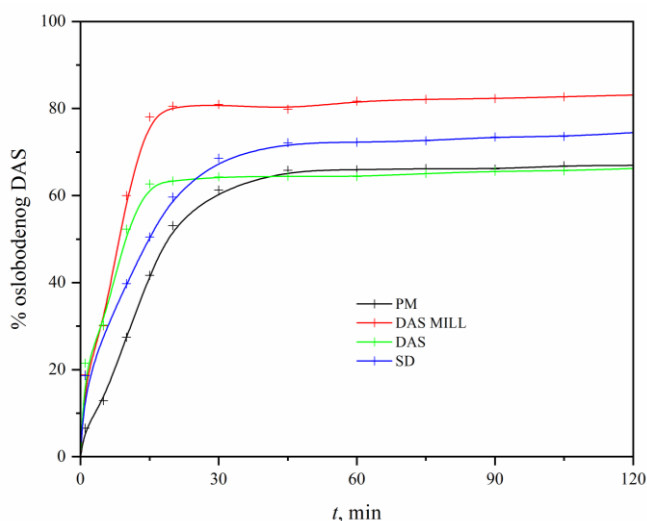
Slika 5 – Stupčasti dijagram masenog udjela DAS-a u tabletama SD-a

Fig. 5 – Bar diagram of mass fraction of DAS in tablets prepared from SD

Samo tri tablete, od ispitanih 10, imaju zadovoljavajući sadržaj djelatne tvari, dok ostale imaju manji sadržaj od propisanog. Mogući razlozi uključuju promjene kemijske strukture tijekom mehanokemijske aktivacije, nastanak nusprodukata te gubitak uzorka zbog lijepljenja za stjenke posude tijekom pripreve.

3.2.3. Analiza oslobađanja djelatne tvari

Na slici 6 prikazani su vremenski profili oslobađanja djelatne tvari za pripravljene tablete.



Slika 6 – Profili oslobađanja DAS-a iz tableta PM-a, DAS MILL-a, DAS-a i SD-a

Fig. 6 – DAS release profile from PM, DAS MILL, DAS and SD tablets

Vidljivo je da tablete SD-a oslobađaju veći postotak djelatne tvari (74,46 %) od tableta PM-a i DAS-a (redom 66,97 % i 66,22 %), s netretiranom djelatnom tvari. Najviše oslobođenog DAS-a (83,11 %) postižu tablete DAS MILL-a. Vremenski profili oslobađanja djelatne tvari poprimaju sličan oblik za sve uzorke, međutim, uzorci DAS-a i DAS MILL-a postižu maksimalnu koncentraciju nakon 20 min, dok uzorci s polimerom (PM i SD) isto postižu za 45 min, osiguravajući kontrolirano oslobađanje i kontinuirani terapijski učinak. Udio oslobođene djelatne tvari u slučaju PM-a i DAS-a očekivano je niži s obzirom na to da nije došlo do mehanokemijske aktivacije, odnosno ni na koji način nije potaknuto uspostavljanje interakcije između polimera i djelatne tvari. Kod uzoraka podvrgnutih mehanokemijskoj aktivaciji došlo je do pomaka te je oslobođeno više djelatne tvari u odnosu na fizikalnu mješavinu i čistu djelatnu tvar. Manja veličina čestica u čvrstim disperzijama povećava specifičnu površinu DAS-a koji je u kontaktu s medijem. Nadalje, zbog poboljšane raspodjele tvari unutar polimera uočila se mehanokemijska priprema omogućeno je bolje vlaženje.⁴⁹ Iako je količina oslobođene tvari manja, kontroliranim oslobađanjem djelatne tvari postiže se kontinuirani farmakoterapijski učinak kojim je moguće eliminirati potrebu za uzimanjem doze nekoliko puta u danu. Mehanokemijska aktivacija rezultirala je povećanjem konačne koncentracije oslobođene tvari.

4. Zaključak

Ovo istraživanje opravdava primjenu korištene metodologije u formulaciji lijeka poboljšanih svojstava. Zelenim pristupom – mehanokemijskom pripremom amorfnih čvrstih disperzija moguće je poboljšati profil oslobađanja dasatiniba i pozitivno utjecati na oralnu apsorpciju tog antineoplastika.

Opisane promjene u fizikalno-kemijskim svojstvima mogu znatno poboljšati terapijsku učinkovitost dasatiniba, a samim time otvaraju se nove mogućnosti za razvoj učinkovitijih i sigurnijih farmaceutskih formulacija.

Promjenom procesnih uvjeta pripreme moguće je dobiti disperzije većeg stupnja amorfizacije, što može povoljno utjecati na oslobađanje lijeka.

Buduća istraživanja podrazumijevat će primjenu drugih polimera poput hidroksipropil-metil-celuloze (HPMC) koji može u određenim uvjetima stvoriti viskozni gel u kontaktu s vodenim medijem i na taj način dodatno kontrolirati brzinu oslobađanja lijeka.

ZAHVALA

Zahvaljujemo pojedincima i organizacijskim jedinicama koje su pridonijele uspješnom završetku ovog istraživanja. Osobito smo zahvalni Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu na osiguravanju potrebnih resursa te profesoru Žižeku i asistentici Sokač na podršci, mentorstvu i strpljenju.

Popis kratica i simbola

List of abbreviations and symbols

Simboli upotrijebljeni u radu:

F	– sila, N – force, N
F_{sr}	– srednja vrijednost sile, N – mean force value, N
m	– masa testirane tablete, g – mass of tested tablet, g
m_{sr}	– srednja vrijednost mase tablete, g – mean value for tablet mass, g
s	– standardna devijacija – standard deviation
T	– temperatura, °C – temperature, °C
t	– vrijeme, s, min, h – time, s, min, h
T_g	– staklište, °C – glass transition temperature, °C
T_m	– talište, °C – melting temperature, °C
λ	– valna duljina, nm, Å – wavelength, nm, Å
θ	– difrakcijski kut, ° – diffraction angle, °

Akronimi upotrijebljeni u radu:

API	– Active Pharmaceutical Ingredient – Djelatna tvar
BCS	– Biopharmaceutics Classification System – Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari
CCS	– Croscarmellose Sodium – Natrijeva kroskarmeloza
CML	– Chronic Myeloid Leukemia – Kronična mijeloična leukemija
DAS	– Dasatinib – Dasatinib
DAS MILL	– Milled Dasatinib – Mljeven dasatinib

DSC	– Differential Scanning Calorimetry – Diferencijalna pretražna kalorimetrija
FTIR	– Fourier Transform Infrared Spectroscopy – Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama
HPMC	– Hydroxypropyl methylcellulose – Hidroksipropil metilceluloza
MAN	– Mannitol – Manitol
NKK	– Natrijeva kroskarmeloza
PEG	– Polyethylene glycole – Poli(etilen-glikol)
Ph+ALL	– Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia – akutna limfoblastična leukemija s pozitivnim Philadelphia kromosomom
Ph. Eur.	– European Pharmacopeia – Europska farmakopeja
PM	– Physical Mixture – Fizikalna mješavina
PTFE	– Polytetrafluoroethylene – Politetrafluoroetilen
PVP	– Polyvinylpyrrolidone – Poli(vinil-pirolidon)
SAD	– Sjedinjene Američke Države
SD	– Solid Dispersion – Čvrsta disperzija
XRPD	– X-ray Powder Diffraction – Rendgenska difrakcijska analiza praha

Literatura

References

1. K. Grodowska, A. Parczewski, Organic solvents in the pharmaceutical industry, *Acta. Pol. Pharm.* **67** (2010) 3–12.
2. G. Yaseen, M. Ahmad, M. Zafar, A. Akram, S. Sultana, O. Kilic, G. D. Sonmez, Current status of solvents used in the pharmaceutical industry, u I. Inamuddin, R. Boddula, M. I. Ahamed, A. M. Asiri (ur.), *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science*, Elsevier, 2021., str. 195–219, doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821885-3.00004-9>.
3. URL: <https://themedicinemaker.com/manufacture/solvents-making-the-green-choice> (25. 5. 2024.)
4. S. Kalepu, V. Nekkanti, Insoluble drug delivery strategies: Review of recent advances and business prospects, *A. Pharm. Sin. B* **5** (2015) 442–453, doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>.
5. P. Khadka, J. Ro, H. Kim, I. Kim, J.T. Kim, H. Kim, J. M. Cho, G. Yun, J. Lee, Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability, *Asian J. Pharm. Sci.* **9** (2014) 304–316, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.05.005>.

6. K. T. Savjani, A. K. Gajjar, J. K. Savjani, Drug solubility: importance and enhancement techniques, *Asian J. of Pharm. Sci.* **9** (2012) 304–316, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.05.005>.
7. N. K. Sachan, A. Bhattacharya, S. Pushkar, Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology, *Asian J. Pharm.* **3** (2009) 76–81, doi: <https://doi.org/10.4103/0973-8398.55042>.
8. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, Biopharmaceutics classification system-based biowaivers, M9, 2021.* URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers> (20. 9. 2024.).
9. J. S. Baldota, K. Shukla, Solubility enhancement of poorly soluble drug of BCS Class II and IV by using different techniques: A review, *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci.* **12** (2023) 328–334.
10. S. T. Buckley, K. J. Frank, G. Fricker, M. Brandl, Biopharmaceutical classification of poorly soluble drugs with respect to "enabling formulations", *Eur. J. Pharm. Sci.* **50** (2013) 8–16, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.04.002>.
11. A. K. Singh, G. N. Singh, P. Upadhyay, R. Shukla, Bioavailability improvement of BCS Class II & III drugs by some formulation strategies: a review, *IJSREM* **6** (2022), doi: <https://doi.org/10.55041/IJSREM12281>.
12. R. Samineni, J. Chimakurthy, S. Konidala, Emerging role of biopharmaceutical classification and biopharmaceutical drug disposition system in dosage form development: A systematic review, *Turk. J. Pharm. Sci.* **19** (2022) 706–713, doi: <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.73554>.
13. V. N. Saladi, B. R. Kammari, A. Maruthapillai, S. Mahapatra, R. Chennuru, E. Saja, S. T. Rajan, V. T. Mathad, Stable fatty acid solvates of dasatinib, a tyrosine kinase inhibitor: prediction, process, and physicochemical properties, *ACS Omega* **7** (2022) 7032–7044, doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06753>.
14. N. Saffoon, R. Uddin, N. H. Huda, B. H. Sutradhar, Enhancement of oral bioavailability and solid dispersion: A review, *J. Appl. Pharm. Sci.* **1** (2011) 13–20.
15. Y. Huang, W. G. Dai, Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs, *Acta Pharm.* **4** (2014) 18–25, doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>.
16. K. T. Kim, J. Y. Lee, M. Y. Lee, C. K. Song, J. Choi, D. D. Kim, Solid dispersion as a drug delivery system, *J. Pharm. Invest.* **41** (2011) 125–142, doi: <https://doi.org/10.4333/KPS.2011.41.3.125>.
17. M. Lindauer, A. Hochhaus, *Dasatinib, u: U. Martens (ur.)*, Small Molecules in Hematology, Recent Results in Cancer Research, Vol. 212, 2018., Springer, Cham, str. 29–68, doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-91439-8_2.
18. G. Sodeifian, R. S. Alwi, F. Razmimanesh, M. Abadian, Solubility of Dasatinib monohydrate (anticancer drug) in supercritical CO₂: Experimental and thermodynamic modeling, *J. Mol. Liq.* **346** (2022) 117899, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117899>.
19. F. Cheng, Q. Xu, Q. Li, Z. Cui, W. Li, F. Zeng, Adverse reactions after treatment with dasatinib in chronic myeloid leukemia: Characteristics, potential mechanisms, and clinical management strategies, *Front. Oncol.* **13** (2023) 1113462, doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1113462>.
20. S. Dharani, E. M. Mohamed, T. Khuroo, Z. Rahman, M. A. Khan, Formulation characterization and pharmacokinetic evaluation of amorphous solid dispersions of dasatinib, *Pharmaceutics* **14** (2022) 2450, doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112450>.
21. F. Liu, L. W. Lang, J. Jiang, H. J. Lu, J. M. Wang, S. C. Wang, Synthesis and biopharmaceutical studies of JLTN as potential dasatinib prodrug, *Chem. Pharm. Bull.* **61** (2013) 877–881, doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.c13-00248>.
22. D. L. Eaton, E. P. Gallagher, T. C. Vandivort, General Overview of Toxicology, u C. A. McQueen (ur.), *Comprehensive Toxicology (Third Edition)*, Elsevier, 2018, str. 1–38, doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64103-X>.
23. X. He, Integration of physical, chemical, mechanical, and biopharmaceutical properties in solid oral dosage form development, u Y. Qiu, Y. Chen, G. G. Z. Zhang, L. Liu, W.R. Porter (ur.), *Developing Solid Oral Dosage Forms*, Academic Press, 2009., str. 407–441, doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53242-8.00018-7>.
24. J. L. Christopher, D. Cui, C. Wu, R. Luo, J. A. Manning, S. J. Bonacorsi, M. Lago, A. Allentoff, F. Y. Lee, B. McCann, S. Galbraith, D. P. Reitberg, K. He, A. Barros Jr, A. Blackwood-Chirchir, W. G. Humphreys, R. A. Iyer, Metabolism and disposition of dasatinib after oral administration to humans, *Drug Metab. Dispos.* **36** (2008) 1357–1364, doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.107.018267>.
25. M. Solares-Briones, G. Coyote-Dotor, J.C. Páez-Franco, M. R. Zermeño-Ortega, C. M. de la O Contreras, D. Canseco-González, A. Avila-Sorrososa, D. Morales-Morales, J. M. Germán-Acacio, Mechanochemistry: A Green Approach in the Preparation of Pharmaceutical Cocrystals, *Pharmaceutics* **13** (2021) 790, doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060790>.
26. L. M. Martínez, J. Cruz-Angeles, M. Vázquez-Dávila, E. Martínez, P. Cabada, C. Navarrete-Bernal, F. Cortez, Mechanical activation by ball milling as a strategy to prepare highly soluble pharmaceutical formulations in the form of co-amorphous, co-Crystals, or polymorphs, *Pharmaceutics* **14** (2022) 2003, doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102003>.
27. S. Baghel, H. Cathcart, N. J. O'Reilly, Polymeric amorphous solid dispersions: a review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs, *J. Pharm. Sci.* **105** (2016) 2527–2544, doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.008>.
28. P. Kanaujia, P. Poovizhi, W. K. Ng, R. B. H. Tan, Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs, *Powder Tech.* **285** (2015) 2–15, doi: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.05.012>.
29. A. Karagianni, K. Kachrimanis, I. Nikolakakis, Co-amorphous solid dispersions for solubility and absorption improvement of drugs: composition, preparation, characterization and formulations for oral delivery, *Pharmaceutics* **10** (2018) 98, doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030098>.
30. R. Laitinen, K. Löbmann, C. J. Strachan, H. Grohgan, T. Rades, Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs, *Int. J. of Pharm.* **453** (2013) 65–79, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.066>.

31. R. Abreu-Villela, M. Schöenberger, I. Caraballo, M. Kuentz, Early stages of drug crystallization from amorphous solid dispersion via fractal analysis based on chemical imaging, *Eu. J. Pharm. Biopharm.* **113** (2018) 122–130, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.10.007>.
32. Q. Shi, H. Chen, Y. Wang, R. Wang, J. Xu, C. Zhang, Amorphous solid dispersions: role of the polymer and its importance in physical stability and *in vitro* performance, *Pharmaceutics* **14** (2022) 1747, doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081747>.
33. U. H. Gala, D. A. Miller, R. O. Williams, Harnessing the therapeutic potential of anticancer drugs through amorphous solid dispersions, *Biochim. Biophys. Acta-Rev. Cancer* **1873** (2020) 188319, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188319>.
34. S. V. Bhujbal, B. Mitra, U. Jain, Y. Gong, A. Agrawal, S. Karki, L. S. Taylor, S. Kumar, Q. Zhou, Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies, *Acta Pharm. Sinica B* **11** (2021) 2505–2536, doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.014>.
35. L. A. Nikghalb, G. Singh, G. Singh, K. F. Kahkeshan, Solid dispersion: methods and polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs, *J. App. Pharm. Sci.* **2** (2012) 170–175, doi: <https://doi.org/10.7324/JAPS.2012.2.1031>.
36. C. Leuner, J. Dressman, Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **50** (2000) 47–60, doi: [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00076-X](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00076-X).
37. H. Lennernäs, C. Liljebris, M. Brisander, G. Jesson, P. Andersson, G. Larfors, L. Stenke, XS004 Dasatinib (XS004) improves variability and bioavailability in humans using amorphous solid dispersion formulation of dasatinib with potential implications for its clinical use, *Blood* **140** (2022) 9652–9653, doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-169884>.
38. K. Sokač, P. Priselec, J. Barač, A. Bafti, F. Taradi, K. Žižek, Investigating the effect of polyvinylpyrrolidone matrix on surface characteristics and dissolution rate of anticancer drug dasatinib, *J. App. Pol.* **141** (2024) e55610, doi: <https://doi.org/10.1002/app.55610>
39. I. Colombo, G. Grassi, M. Grassi, Drug mechanochemical activation, *J. Pharm. Sci.* **98** (2009) 3961–3986, doi: <https://doi.org/10.1002/jps.21733>.
40. G. Mucsi, A review on mechanical activation and mechanical alloying in stirred media mill, *Chem. Eng. Res. Des.* **148** (2019) 460–474, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2019.06.029>.
41. P. Brandão, M. Pineiro, Mechanochemistry for Sustainable Drug Design and Active Pharmaceutical Ingredient Synthesis, u: K. Shah, D. N. Chauhan, N. S. Chauhan (ur.), Mechanochemistry for sustainable drug design and active pharmaceutical ingredient synthesis, John Wiley & Sons, 2023., str. 255–272, doi: <https://doi.org/10.1002/9781119889878.ch11>.
42. K. Sokač, M. Miloloža, D. Kučić Grgić, K. Žižek, Polymeric amorphous solid dispersions of dasatinib: formulation and ecotoxicological assessment, *Pharmaceutics* **16** (4) (2024) 551, doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040551>.
43. K. Tkáčová, H. Heegn, N. Številová, Energy transfer and conversion during comminution and mechanical activation, *Int. J. Miner. Process.* **40** (1993) 17–31, doi: [https://doi.org/10.1016/0301-7516\(93\)90037-B](https://doi.org/10.1016/0301-7516(93)90037-B).
44. F. Thomas, The Fundamentals of Dissolution Testing, *Pharm. Tech.* **43** (2019) 44–47.
45. I. Škorić, Molekulska spektroskopija – nastavni tekst, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, str. 3–7.
46. S. Gurunath, S. P. Kumar, B. K. Basavaraj, P. A. Patil, Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs, *J. Pharm. Res.* **6** (2013) 476–480, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jopr.2013.04.008>.
47. 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. Pharm.* **618** (2022) 121638, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121638>.
48. B. Banfai, K. Ganzler, S. Kemeny, Content uniformity and assay requirements in current regulations, *J. Chrom. A* **1156** (2007) 206–212, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.10.067>.
49. C. Dahlberg, A. Millqvist-Fureby, M. Schuleit, I. Furo, Polymer-drug interactions and wetting of solid dispersions, *Eu. J. Pharm. Sci.* **39** (2010) 125–133, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.11.005>.

SUMMARY

Enhancing the Release Profile of Drug through Mechanochemical Preparation of Amorphous Solid Dispersions

Paola Grobensi, Melani Adamić-Golić, Paola Klonkay, Katarina Sokač, and Krunoslav Žižek*

Dasatinib (DAS) is a drug used in the treatment of chronic myeloid and acute lymphoblastic leukemia. While DAS exhibits good intestinal permeability, its poor solubility in aqueous medium limits its bioavailability. To enhance DAS's release profile, solid dispersions of DAS and polyvinylpyrrolidone (PVP), with a DAS mass fraction of 25 %, were prepared mechanochemically in a planetary ball mill under four different process conditions. These solid dispersions were produced without a solvent, following the principles of green chemistry. The solid dispersions were characterized using differential scanning calorimetry, X-ray powder diffraction, and Fourier transform infrared spectroscopy to determine the thermal properties and phase composition of the solid dispersions, as well as possible interactions between DAS and PVP. Four types of tablets were prepared, containing: original DAS, mechanochemically treated DAS, a physical mixture of DAS and PVP, and a solid dispersion of DAS and PVP prepared under optimised process conditions. Granules of excipients used in the tablet formulations included mannitol, croscarmellose sodium, and polyethylene glycol. The tablets were tested for uniformity of mass and drug content, hardness, and disintegration properties. DAS release profiles were determined through *in vitro* dissolution testing. The mechanochemical preparation of amorphous solid dispersions was found to modify the release profile of DAS.

Keywords

Dasatinib, drug property improvement, mechanochemical activation, amorphous solid dispersion, drug

*University of Zagreb Faculty of Chemical
Engineering and Technology,
Trg Marka Marulića 19, 10 000 Zagreb, Croatia*

Original scientific paper
Received July 14, 2024
Accepted October 16, 2024