

# Primjena polimernih mješavina u dostavi lijeka

---

**Florijanić, Matija**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2024**

*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:149:388930>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-20**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

Matija Florijanić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2024.

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

Kandidat Matija Florijanić

Predao je izrađen završni rad dana: 10. rujna 2024.

Povjerenstvo u sastavu:

prof. dr. sc. Krunoslav Žižek, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

izv. prof. dr. sc. Vanja Kosar, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

dr. sc. Filip Car, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

dr. sc. Katarina Mužina, 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: 13. rujna 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

**Matija Florijanić**

## **PRIMJENA POLIMERNIH MJEŠAVINA U DOSTAVI LIJEKA**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

prof. dr. sc. Krunoslav Žižek  
izv. prof. dr. sc. Vanja Kosar  
dr. sc. Filip Car, poslijedoktorand

Zagreb, rujan 2024.

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

## ZAHVALA

*Iskreno zahvaljujem svojem mentoru i asistentici na strpljenju, stalnoj podršci i savjetima koji su bili neprocjenjiva pomoć za ovaj rad. Hvala svim kolegama iz laboratorija na pomoći i poticajnim raspravama. Posebno hvala mojoj obitelji i prijateljima na razumijevanju i ohrabrenju, bez svih vas, ovaj rad ne bi bio moguć.*

## SAŽETAK

### PRIMJENA POLIMERNIH MJEŠAVINA U DOSTAVI LIJEKA

Dasatinib je antikancerogeni lijek koji se koristi u liječenju kronične mijeloične i akutne limfoblastične leukemije. Zbog svoje slabe topljivosti u vodenom mediju ima ograničenu bioraspoloživost. S ciljem povećanja njegove topljivosti i modifikacije profila oslobađanja, pripravljene su ternarne čvrste disperzije s poli(vinil-pirolidon) i hidroksipropil-metil-celulozom mljevenjem u planetarnom kugličnom mlinu. Mehanokemijska aktivacija omogućuje pripremu bez primjene otapala poštujući načela zelene kemije, a istovremeno poboljšavaju topljivost i bioraspoloživost dasatiniba. Čvrste ternarne disperzije s polimernim mješavinama i granulati pomoćnih tvari korišteni su u pripravi tableta.

Dobivene tablete karakterizirane su pomoću standardiziranih farmaceutskih testova u skladu s preporukama Europske farmakopeje. Rezultati testiranja pokazali su produljeno oslobađanje djelatne tvari uz poboljšanje topljivosti u usporedbi s čistim dasatinibom, što ukazuje na potencijalno poboljšanje bioraspoloživosti i terapijske učinkovitosti lijeka.

Ovaj rad jasno ukazuje na potencijal polimernih mješavina za postizanje ciljanog profila oslobađanja, a time i poboljšanje bioraspoloživosti i efikasnosti dasatiniba, što može pridonijeti boljem ishodu liječenja leukemije.

Ključne riječi:

dasatinib, poboljšanje svojstva lijeka, ternarna čvrsta disperzija, poli(vinil-pirolidon), hidroksipropil-metil-celuloza, mehanokemijska aktivacija, oslobađanje djelatne tvari

## **ABSTRACT**

### **APPLICATION OF POLYMER BLENDS IN DRUG DELIVERY**

Dasatinib is an anticancer drug used in the treatment of chronic myeloid and acute lymphoblastic leukemia. Due to its poor solubility in aqueous medium, it has limited bioavailability. To increase its solubility and to modify drug release profile, ternary solid dispersions with polyvinylpyrrolidone and hydroxypropyl methylcellulose were prepared by milling in a planetary ball mill. Mechanochemical activation allows for preparation without the use of solvents, following the principles of green chemistry while simultaneously improving the solubility and bioavailability of dasatinib. Ternary solid dispersions and granulates of excipients were used in the preparation of tablets.

Obtained tablets were characterized using standardized pharmaceutical tests in accordance with the European Pharmacopoeia recommendations. Testing results showed prolonged release of drug with an improvement in solubility when compared to pure dasatinib, indicating a potential enhancement in bioavailability and therapeutic efficacy of drug product.

This thesis clearly indicates the potential of polymer blends to achieve aimed release profile, and thus enhancement of the bioavailability and efficiency of dasatinib, which may contribute to better treatment outcomes for leukemia.

#### **Keywords:**

dasatinib, drug property improvement, ternary solid dispersion, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropyl methylcellulose, mechanochemical activation, drug release



## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	2
3. OPĆI DIO .....	3
3.1. Dostava lijeka.....	3
3.2. Značaj gastrointestinalne apsorpcije u dostavi lijeka i načini poboljšanja.....	5
3.3. Priprava čvrstih disperzija.....	6
3.4. Mehanokemijska priprava/sinteza.....	7
3.5. Granuliranje taljenjem.....	7
4. METODIKA .....	9
4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka .....	9
4.2. Makromolekulna tvar – polimer.....	10
4.3. Pomoćne tvari – ekscipijenti .....	11
4.4. In-situ granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju.....	12
4.5. Priprava oralnog dozirnog oblika s modificiranim profilom oslobađanja djelatne tvari 14	
4.5.1. Tabletiranje .....	15
Tablica 4. Masa HPMC, PVP i DAS u uzorcima.....	17
4.6. Karakterizacija oralnog dozirnog oblika.....	17
4.6.1. Sadržaj djelatne tvari u tableti.....	17
4.6.2. Testovi topljivosti .....	19
5. REZULTATI I RASPRAVA.....	21
5.1. Karakterizacija oralnog dozirnog oblika .....	21
5.1.1. Mase pripremljenih tableta.....	21
5.1.2. Sadržaj dasatiniba u tableti .....	23
5.1.2. Profili oslobađanja dasatiniba iz tableta .....	26
6. ZAKLJUČAK.....	29
7. LITERATURA .....	30
8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA .....	33

## 1. UVOD

Dasatinib je inhibitor tirozin kinaze koji se koristi u liječenju određenih oblika leukemije, uključujući kroničnu mijeloičnu leukemiju i akutnu limfoblastičnu leukemiju. Iako je dasatinib vrlo učinkovit u liječenju malignih stanica, njegova primjena u terapiji susreće nekoliko izazova povezanih s farmakokinetikom i farmakodinamikom. Dasatinib ima ograničenu topljivost u vodi, što nepovoljno utječe na bioraspoloživost gotovog lijeka. Slaba topljivost dovodi do neadekvatnog oslobađanja djelatne tvari u gastrointestinalnom traktu, što može rezultirati varijabilnim apsorpcijskim profilom i smanjenom terapijskom učinkovitošću.

Kontrolirano oslobađanje antitumorskih lijekova, kao što je dasatinib, važno je za održavanje stabilnih razina lijeka u plazmi, smanjenje toksičnosti te minimiziranje nuspojava povezanih s vršnim koncentracijama u krvi. Osim toga, kontrolirano oslobađanje može poboljšati usklađenost pacijenata s terapijom, što je od velike važnosti kod dugotrajnog liječenja raka. U postizanju kontroliranog oslobađanja, polimerne mješavine, poput hidroksipropil-metil-celuloze (HPMC) i poli(vinil-pirolidona) (PVP), mogu imati važnu ulogu. Navedeni polimeri djeluju kao sustavi koji omogućuju postupno oslobađanje dasatiniba, čime se poboljšava njegova topljivost i bioraspoloživost. HPMC stvara viskozni gel u kontaktu s vodenim medijem, koji kontrolira brzinu oslobađanja lijeka, dok PVP poboljšava topljivost dasatiniba. Kombinacija ovih polimera može značajno poboljšati farmakokinetički profil dasatiniba, osiguravajući konzistentniju terapijsku učinkovitost.

Stoga, u ovom istraživanju, pripremaju se tablete koje mogu potencijalno doprinijeti kontroliranom oslobađanju djelatne tvari odnosno ciljanom profilu oslobađanja koji je specifično podešen (*custom made /tailored*) za točno određenu farmakoterapijsku skupinu lijeka i specifične potrebe pacijenta. U tom slučaju, ukupan farmakoterapijski učinak lijeka bio bi znatno bolji.

U prvoj fazi istraživanja, koja je opisana u završnom radu drugog studenta/ice (Lana Grlić, rujan 2024.), pripremaju se i karakteriziraju polimerne mješavine ciljanih makromolekulnih tvari koje dokazano mogu doprinijeti kontroliranom oslobađanju djelatne tvari. U drugoj fazi, koja je opisana ovim istraživanjem, priprava tableta podrazumijeva primjenu prethodno pripremljenih ternarnih čvrstih disperzija djelatne tvari, granuliranje i tabletiranje mješavine. Tako pripravljene tablete testiraju su se na ujednačenost masa, sadržaj te oslobađanje djelatne tvari.

Donosi se zaključak kako polimerne mješavine utječu na dostavu lijeka odnosno na profil oslobađanja specifične djelatne tvari. Očekuju se tablete produljenog i kontroliranog

oslobađanja ove specifične djelatne tvari i ukupno boljeg ukupnog farmakoterapijskog učinka lijeka u tretmanu leukemije.

## **2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

### **HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

Primjenom polimernih mješavina moguće je utjecati na dostavu lijeka u organizam.

Mehanokemijskom pripravom trokomponentnih čvrstih disperzija moguće je modificirati profil oslobađanja djelatne tvari i potencijalno doprinijeti njenoj boljoj apsorpciji u organizmu. Zeleni postupci pripreve mogu značajno doprinijeti dostavi lijeka i osigurati željeno/ciljano oslobađanje djelatne tvari iz konačnog dozirnog oblika.

### **CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Primjenom polimernih mješavina i principa zelene kemije pripremiti tablete ciljanog profila oslobađanja specifične djelatne tvari.

Postupcima formulacije pripremiti tablete poboljšanih primjenskih svojstava.

### 3. OPĆI DIO

#### 3.1. Dostava lijeka

Dostava lijeka u organizam predstavlja ključni aspekt farmaceutске terapije jer utječe na farmakokinetiku, farmakodinamiku, učinkovitost i sigurnost lijeka. Postoji više načina dostave lijeka u organizam, a izbor načina ovisi o karakteristikama djelatne tvari, željenom terapijskom učinku i specifičnostima bolesti koju se liječi. Glavni načini dostave lijekova uključuju oralnu dostavu, parenteralnu dostavu, topikalnu dostavu, inhalacijsku dostavu i transdermalnu dostavu.<sup>1</sup>

Oralna dostava lijeka definirana je kao način unošenja lijeka kroz usta, gdje se lijek apsorbira u probavnom traktu. Oralni dozirni oblici uključuju tablete, kapsule, sirupe, otopine i praške. Oralna dostava lijeka smatra se zlatnim standardom u farmaceutskoj terapiji zbog nekoliko ključnih razloga: jednostavnosti primjene, sigurnosti, ekonomičnosti, fleksibilnosti u formulaciji i stabilnosti. Oralni lijekovi su jednostavni za primjenu, što povećava pacijentovu suradljivost i pridržavanje terapije jer ih pacijenti mogu uzimati bez potrebe za medicinskim osobljem. Također, oralni lijekovi predstavljaju niži rizik od infekcija i komplikacija u usporedbi s parenteralnim načinima dostave te odsustvo invazivnih postupaka smanjuje rizik od nuspojava povezanih s primjenom igala i katetera. Proizvodnja i distribucija oralnih lijekova ekonomičnije su u usporedbi s parenteralnim i drugim specijaliziranim dozirnima oblicima, a oralni lijekovi zahtijevaju manje resursa za primjenu jer ih pacijenti mogu uzimati samostalno. Oralni lijekovi mogu biti formulirani u različitim oblicima i dozama što omogućava prilagodbu terapije specifičnim potrebama pacijenata. Formulacije s produljenim oslobađanjem omogućavaju kontrolirano oslobađanje djelatne tvari što poboljšava terapijski učinak i smanjuje učestalost doziranja. Mnogi oralni dozni oblici, poput tableta i kapsula, imaju duži rok trajanja i stabilniji su u uvjetima skladištenja u usporedbi s tekućim ili injekcijskim oblicima.<sup>2</sup>

Za uspješnu i sigurnu dostavu lijeka u organizam, lijek se sastoji od djelatne i pomoćne tvari. Djelatna tvar je komponenta lijeka koja ima terapijski učinak, dok pomoćne tvari (ekscipijenti) imaju različite uloge koje osiguravaju stabilnost, bioraspoloživost i prihvatljivost lijeka. Pomoćne tvari mogu biti punila, veziva, sredstva za raspadanje, maziva, sredstva za

---

<sup>1</sup> Aulton, M. E., & Taylor, K. (2013). *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Elsevier Health Sciences.

<sup>2</sup> Allen, L. V., Popovich, N. G., & Ansel, H. C. (2010). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Lippincott Williams & Wilkins

poboljšanje okusa, boje i konzervansi. Tablica 1 prikazuje pomoćne tvari koje se danas koriste u pripravi lijekova, s jasnom podjelom prema ulozi samog ekscipijenta.<sup>3</sup>

**Tablica 1.** Prikaz pomoćnih tvari koje se danas koriste u pripravi lijekova

<b>Uloga ekscipijenta</b>	<b>Pomoćne tvari</b>
<b>Punila</b>	Laktoza, mikrokristalna celuloza, škrob
<b>Veziva</b>	Poli(vinil-pirolidon) (PVP), hidroksipropil-metil-celuloza celuloza (HPMC)
<b>Sredstva za raspadanje</b>	Natrijeva kroskarmeloza, natrijev škrob glikolat
<b>Maziva</b>	Magnezijev stearat, talk
<b>Sredstva za poboljšanje okusa</b>	Aspartam, saharoza
<b>Boje</b>	Titanijev dioksid, tartrazin
<b>Konzervansi</b>	Benzalkonijev klorid, natrijev benzoat

Ciljana dostava lijeka ovisi o farmakoterapijskoj skupini lijeka koja definira specifične zahtjeve za apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje djelatne tvari. Farmakoterapijske skupine lijekova uključuju antibiotike, analgetike, antihipertenzive, antidijabetike, antineoplastike i mnoge druge, a svaki od ovih lijekova zahtijeva specifičan način dostave kako bi postigao maksimalni terapijski učinak. Utjecati na dostavu lijeka možemo različitim postupcima formulacije, uključujući izbor odgovarajućih polimera i ekscipijenata, optimizaciju veličine čestica, primjenu tehnologija poput mikronizacije i nanočestica te prilagodbu farmaceutske tehnologije kao što su prskanje sušenjem, liofilizacija i kontrolirano oslobađanje djelatne tvari. U ovom radu posebna je pažnja posvećena primjeni polimernih mješavina i principa zelene kemije kako bi se poboljšala oralna dostava lijeka, čime se nastoji postići bolji terapijski učinak i veća sigurnost za pacijente.<sup>4</sup>

<sup>3</sup> Florence, A. T., & Siepmann, J. (2013). *Modern Pharmaceutics*. CRC Press.

<sup>4</sup> Florence, A. T., & Siepmann, J. (2013). *Modern Pharmaceutics*. CRC Press.

### 3.2. Značaj gastrointestinalne apsorpcije u dostavi lijeka i načini poboljšanja

Oralni dozirni oblici, poput tableta, kapsula, sirupa i otopina, predstavljaju najčešći način primjene lijekova. Tablete su posebno popularne zbog svoje praktičnosti, stabilnosti i jednostavnosti primjene. Jedan od najvažnijih čimbenika koji utječe na učinkovitost ovih lijekova je njihova topljivost. Topljivost djelatne tvari, tj. koliko se dobro lijek otapa u tijelu, važna je za njegovu apsorpciju u krvotok, što izravno utječe na terapijski učinak lijeka. Ako lijek ima nisku topljivost, može imati ograničenu učinkovitost jer se ne apsorbira dovoljno dobro u organizmu.<sup>5</sup>

Kako bi se bolje razumjela topljivost lijekova i njezin utjecaj na učinkovitost, koristi se sustav klasifikacije koji djelatne tvari dijeli u četiri skupine prema njihovoj topljivosti i sposobnosti prolaska kroz stijenke crijeva. Lijekovi iz prve skupine dobro se otapaju i lako apsorbiraju, dok oni iz četvrte skupine imaju nisku topljivost i slabo se apsorbiraju, što ih čini najizazovnijima za formulaciju.

Da bi se poboljšala topljivost lijekova, znanstvenici koriste različite metode. Fizičke metode uključuju smanjenje veličine čestica lijeka, što povećava površinu dostupnu za otapanje. Kemijske metode uključuju prilagodbu kemijskog sastava lijeka kako bi se bolje otapao. Tu su i biološke metode koje koriste enzime ili druge biološke tvari kako bi se poboljšala apsorpcija lijeka u tijelu.

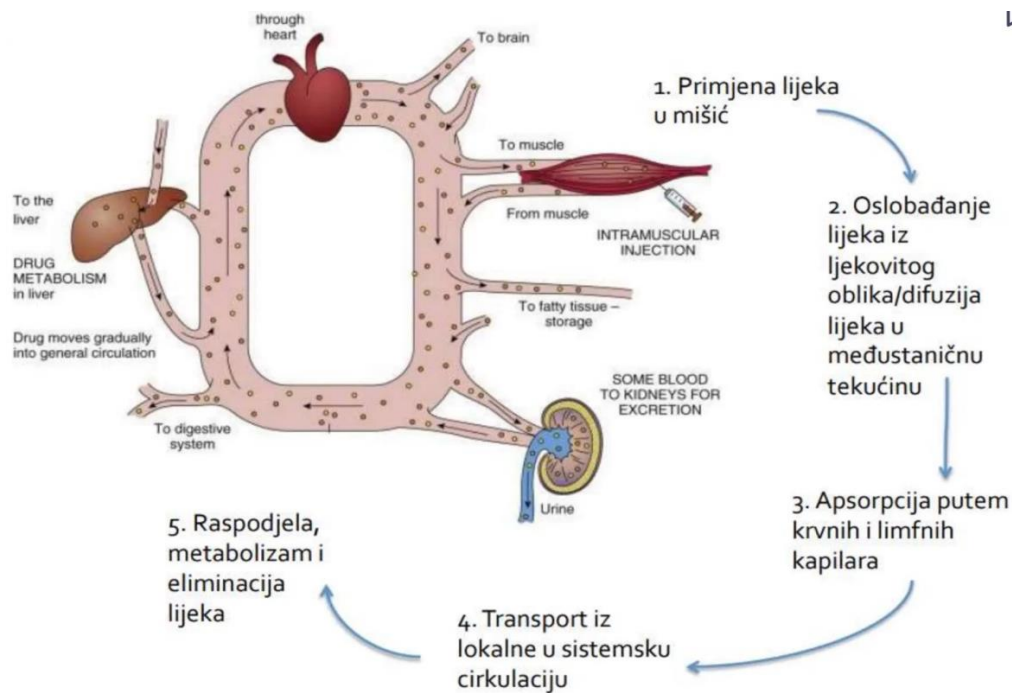
Jedan od posebno učinkovitih pristupa za povećanje topljivosti lijekova je korištenje čvrstih disperzija. U takvim formulacijama, djelatna tvar lijeka se miješa s polimerom koji pomaže u boljem otapanju lijeka. Polimer sprječava kristalizaciju lijeka, čime se poboljšava njegova topljivost i kontrolira brzina otpuštanja lijeka u tijelu.

Također, znanstvenici koriste tzv. inkluzijske komplekse, gdje se molekula lijeka smješta unutar strukture druge molekule, što može značajno povećati topljivost i stabilnost lijeka. Ova metoda je posebno korisna za lijekove koji se inače teško otapaju, jer omogućava bolju apsorpciju i veći terapijski učinak.<sup>6</sup>

---

<sup>5</sup> Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995). A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3), 413-420.

<sup>6</sup> Dahan, A., Miller, J. M., & Amidon, G. L. (2009). Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs. *The AAPS Journal*, 11(4), 740-746.



**Slika 1.** Proces distribucije lijeka nakon intramuskularne primjene

Slika 1. prikazuje korake u distribuciji lijeka nakon intramuskularne primjene. Nakon što se lijek ubrizga u mišić, on se oslobađa iz ljekovitog oblika i difundira u međustaničnu tekućinu, odakle se apsorbira putem krvnih i limfnih kapilara. Zatim se transportira iz lokalne u sistemske cirkulacije, šireći se po tijelu, a nakon raspodjele prolazi kroz metabolizam i eliminaciju putem jetre i bubrega prije nego što se konačno izluči iz organizma.

### 3.3. Priprava čvrstih disperzija

Čvrste disperzije omogućavaju povećanje topljivosti i brzine otapanja djelatne tvari, čime se poboljšava njena bioraspoloživost. Postoje različite vrste čvrstih disperzija, uključujući amorfne, kristalne i mješovite čvrste disperzije. Metode priprave čvrstih disperzija uključuju topljenje i hlađenje, prskanje sušenjem, korištenje otapala, liofilizaciju, mljevenje i mehanokemijsku sintezu.<sup>7</sup> Mehanokemijska priprava disperzija koristi mehaničku energiju za poticanje kemijskih reakcija između djelatne tvari i polimera, stvarajući homogene čvrste

<sup>7</sup> Leuner, C., & Dressman, J. (2000). Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 47-60.

disperzije s poboljšanom topljivošću i stabilnošću djelatne tvari, uz smanjen ekološki otisak proizvodnog procesa.<sup>8</sup>

### **3.4. Mehanokemijska priprava/sinteza**

Mehanokemija se bavi proučavanjem kemijskih i fizičkih promjena tvari potaknutih mehaničkom energijom. Mehanokemijske reakcije uključuju procese poput mljevenja, miješanja ili kompresije, koji mogu dovesti do formiranja novih spojeva ili promjena u kristalnoj strukturi.<sup>9</sup> Korištenjem mehaničke energije umjesto termičke ili kemijske, smanjuje se potreba za visokim temperaturama i toksičnim reagensima, čime se povećava sigurnost procesa i smanjuje proizvodnja otpada. Mehanokemijske metode omogućuju stvaranje čvrstih disperzija, amorfnih oblika i inkluzijskih kompleksa koji poboljšavaju topljivost, stabilnost i bioraspoloživost djelatnih tvari. U pripravi čvrstih disperzija koristi se proces finog mljevenja u planetarnom kugličnom mlinu bez primjene otapala. Mehanička energija koja se koristi u procesu mljevenja potiče kemijske reakcije koje mogu rezultirati formiranjem novih spojeva ili promjenama u kristalnoj strukturi djelatne tvari. Istraživanja pokazuju da mehanokemijska priprava može značajno poboljšati farmakokinetička svojstva lijekova, povećavajući njihovu topljivost i bioraspoloživost, što rezultira boljim terapijskim učinkom i smanjenjem nuspojava. Korištenjem ekološki prihvatljivih metoda, mehanokemijska sinteza također doprinosi održivosti farmaceutske industrije, smanjujući ekološki otisak i poboljšavajući sigurnost proizvodnih procesa.<sup>10</sup>

### **3.5. Granuliranje taljenjem**

Granuliranje je proces u farmaceutskoj tehnologiji kojim se sitne čestice praha vežu zajedno da bi se formirale veće, multipartikularne strukture zvane granule, a ovaj postupak poboljšava fizičko-kemijska svojstva praha kao što su protok, kompresibilnost, raspodjela veličine čestica i homogenost mješavine, što je važno za proizvodnju tableta i kapsula s dosljednom kvalitetom. Granuliranje se može podijeliti na nekoliko tipova: suho granuliranje, postupak u kojem se čestice praha vežu zajedno bez upotrebe kapljevine, obično primjenom visokog pritiska; mokro granuliranje, postupak u kojem se koriste kapljevine za vezanje čestica

---

<sup>8</sup> Vasconcelos, T., Sarmiento, B., & Costa, P. (2007). Solid Dispersions as Strategy to Improve Oral Bioavailability of Poor Water Soluble Drugs. *Drug Discovery Today*, 12(23-24), 1068-1075.

<sup>9</sup> James, S. L. (2012). Mechanochemistry: A Versatile Synthesis Strategy. *Chemical Society Reviews*, 41(1), 413-447.

<sup>10</sup> Takacs, L. (2013). The Historical Development of Mechanochemistry. *Chemical Society Reviews*, 42(18), 7649-7659.



praha, nakon čega slijedi sušenje granula; te granuliranje taljenjem, postupak u kojem se koristi toplina za taljenje veziva unutar smjese praha, čime se čestice praha vežu zajedno kada se vezivo ohladi i stvrdne.<sup>11</sup>

U ovom istraživanju korišteno je granuliranje taljenjem koje uključuje nekoliko ključnih koraka. Shematski prikaz procesne tehnologije može se opisati sljedećim redoslijedom: unos sirovina, zagrijavanje, miješanje i taljenje, formiranje granula, hlađenje i stvrdnjavanje te prosijavanje. Djelatna tvar, polimeri i pomoćne tvari unose se u sustav granuliranja, nakon čega se sirovine zagrijavaju do temperature taljenja veziva, obično pomoću opreme kao što je fluidizirani sloj ili miješalica s grijanjem. Pri toj temperaturi vezivo se tali i počinje vezivati čestice praha, a zagrijana i homogena pomiješana smjesa oblikuje se u granule putem rotacijskog miješanja ili pritiska. Granule se zatim hlade, što dovodi do stvrdnjavanja veziva i formiranja čvrstih granula, a potom se prosijavaju kako bi se dobila jednolika veličina i uklonili preveliki ili premali dijelovi. Koraci u procesu s teoretskog stajališta uključuju pripremu sirovina, topljenje veziva, miješanje zagrijanih materijala, formiranje vlažnih granula, hlađenje i sušenje te prosijavanje i klasifikaciju.

Priprema sirovina započinje pažljivim mjerenjem aktivne tvari, polimera i dodatnih sastojaka potrebnih za proces granuliranja. Polimer, koji služi kao vezivo, zagrijava se iznad svoje točke taljenja, obično unutar posebne komore za granulaciju. Zagrijani prahovi i kapljevito vezivo intenzivno se miješaju kako bi se osigurala jednolika distribucija i vezivanje čestica, a homogena smjesa praha i otopljenog veziva oblikuje se u vlažne granule putem rotacije ili pritiska u uređaju za granuliranje. Granule se hlade, što uzrokuje stvrdnjavanje veziva i formiranje čvrstih granula, a sušenje se može provoditi u istom uređaju ili u dodatnom sušaru. Gotove granule se prosijavaju kako bi se postigla željena veličina čestica i uklonili bilo kakvi nepoželjni dijelovi. Granuliranje taljenjem je od velikog značaja u farmaceutskoj industriji jer omogućava stvaranje granula s optimalnim fizičko-kemijskim svojstvima bez uporabe otapala, što pridonosi ekološki prihvatljivijem procesu proizvodnje. Ova metoda također omogućava precizno kontroliranje veličine i homogenosti granula, što rezultira boljom kvalitetom krajnjeg farmaceutskog proizvoda i dosljednijim terapijskim učinkom.<sup>12</sup>

---

<sup>11</sup> Žižek, K. (2021). Granuliranje. *Kemija u industriji*, 70(5-6), 329-330. Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Marulićev trg 19, 10 000 Zagreb.

<sup>12</sup> Hausner, H. H. (1967). Granulation. *International Journal of Pharmacy*, 2(2), 229-237.

## 4. METODIKA

### 4.1. Djelatna tvar – aktivni sastojak lijeka

U ovom istraživanju, djelatna tvar koja je odabrana je dasatinib, poznat po svojoj farmakoterapijskoj učinkovitosti u liječenju leukemije. Dasatinib je posebno učinkovit u blokiranju aktivnosti određenih proteina koji potiču rast i širenje stanica leukemije, čime značajno doprinosi kontroliranju te bolesti.

Odabir dasatiniba kao djelatne tvari temelji se na njegovim specifičnim fizikalno-kemijskim svojstvima, farmakokinetici, farmakodinamici, sigurnosnom profilu te kliničkoj učinkovitosti u liječenju leukemije. Eksperimentalni rad s dasatinibom uključuje nekoliko koraka kako bi se osigurala njegova dosljedna učinkovitost i kvaliteta u krajnjem proizvodu. Prvo, dasatinib se pažljivo mjeri koristeći analitičke vage visoke preciznosti, što je važno kako bi se osigurala točna količina djelatne tvari u svakoj seriji proizvoda, čime se postiže konzistentnost u dozi i terapijskom učinku. U ovoj fazi koristi se kalibrirana oprema kako bi se smanjile moguće pogreške u mjerenju.<sup>13</sup>

Nakon mjerenja, dasatinib se priprema za daljnju obradu, što može uključivati postupke poput usitnjavanja ili homogenizacije, ovisno o njegovim fizikalnim svojstvima i zahtjevima formulacije. Usitnjavanje može poboljšati topljivost i bioraspoloživost dasatiniba, dok homogenizacija osigurava ravnomjernu raspodjelu tvari u mješavini. Dasatinib se zatim miješa s polimernom matricom i pomoćnim tvarima kako bi se postigla homogena smjesa. Ovaj korak je važan jer osigurava ravnomjernu distribuciju dasatiniba unutar cijele formulacije, čime se postiže konzistentan terapijski učinak. Homogenizacija se provodi korištenjem kugličnog mlina, a parametri poput brzine miješanja, vremena i temperature kontroliraju se kako bi se postigla optimalna mješavina. Nakon homogenizacije, smjesa prolazi kroz rigorozne procese kontrole kvalitete, što uključuje analitičke tehnike poput spektroskopskih metoda za potvrdu homogenosti mješavine.

Također, provode se testovi stabilnosti kako bi se osiguralo da dasatinib ostane stabilan tijekom cijelog roka trajanja proizvoda. Kontrola kvalitete uključuje i procese validacije kako bi se osiguralo da svaka serija proizvoda zadovoljava specificirane standarde. Homogenizirana smjesa dalje se obrađuje kako bi se dobio krajnji farmaceutski oblik, poput tableta ili kapsula. U ovom koraku, smjesa se može granulirati, komprimirati ili obložiti, ovisno o konačnom obliku proizvoda. Proces formulacije dizajniran je tako da osigura optimalno oslobađanje i

---

<sup>13</sup> Beveridge, J. R., & Ayres, T. J. (2005). Dasatinib: a Novel Pharmacokinetic Profile. *Journal of Clinical Oncology*, 23(16\_suppl), 2048-2048.

apsorpciju dasatiniba, čime se maksimizira njegov terapijski učinak. Gotov proizvod se pakira u prikladne ambalaže koje štite dasatinib od vanjskih utjecaja poput vlage, svjetlosti i kisika, a skladištenje se provodi pod kontroliranim uvjetima kako bi se očuvala kvaliteta i učinkovitost proizvoda do trenutka uporabe. Sve ove faze eksperimentalnog rada osmišljene su kako bi se osigurala visoka kvaliteta i učinkovitost konačnog farmaceutskog proizvoda, čime se omogućava dosljedan terapijski učinak za pacijente. Primjena rigoroznih metoda i naprednih tehnologija u svakom koraku procesa formulacije i proizvodnje ključna je za postizanje optimalne učinkovitosti dasatiniba u liječenju leukemije.<sup>14</sup>

#### **4.2. Makromolekulna tvar – polimer**

Polimeri imaju važnu ulogu u formulaciji lijekova jer stabiliziraju djelatnu tvar, poboljšavaju njenu topljivost i kontroliraju njeno oslobađanje. U ovom istraživanju korišteni su polimeri hidroksipropil-metil-celuloza (HPMC) i poli(vinil-pirolidon) (PVP).<sup>15</sup>

Hidroksipropil-metil-celuloza (HPMC) i poli(vinil-pirolidon) (PVP) koriste se u formulaciji lijekova zbog svojih jedinstvenih svojstava koja omogućuju stabilizaciju djelatne tvari, poboljšanje njene topljivosti i kontrolu oslobađanja. HPMC je modificirani polimer izveden iz celuloze, koji zahvaljujući svojoj sposobnosti stvaranja viskoelastičnih gelova u prisutnosti vode omogućuje kontrolirano oslobađanje djelatne tvari. Osim toga, HPMC je biokompatibilan i biorazgradiv, što ga čini sigurnim za ljudsku upotrebu i ekološki prihvatljivim. U farmaceutskoj primjeni koristi se u različitim oblicima doziranja, uključujući tablete, kapsule i topikalne gelove, dok njegova kemijska stabilnost osigurava dugotrajan rok trajanja proizvoda.

PVP je sintetski polimer poznat po svojoj sposobnosti vezivanja vode i povećanju topljivosti slabo topljivih spojeva, poput dasatiniba. Njegova higroskopna priroda i lako otapanje u vodi omogućuju brzu pripremu formulacija te učinkovitu primjenu u liječenju. PVP također djeluje kao vezivo u tabletiranju, omogućujući stvaranje stabilnih i homogenih tableta. Osim toga, PVP stabilizira amorfne oblike lijekova, čime povećava njihovu bioraspoloživost i učinkovitost. Kombinacija HPMC-a i PVP-a često se koristi kako bi se postigao optimalan

---

<sup>14</sup> Talpaz, M., Shah, N. P., Kantarjian, H., Donato, N., Nicoll, J., Paquette, R., ... & Sawyers, C. L. (2006). Dasatinib in Imatinib-resistant Philadelphia Chromosome-positive Leukemias. *New England Journal of Medicine*, 354(24), 2531-2541.

<sup>15</sup> Nair, R., & Kumar, A. (2013). Polymer Combinations in Oral Modified Release Drug Delivery Systems. *Pharmaceutical Development and Technology*, 18(2), 419-430.

profil oslobađanja lijeka, što omogućuje dugotrajan terapijski učinak uz smanjenu učestalost doziranja, što je posebno važno u terapijama kao što je liječenje leukemije.<sup>16</sup>

### 4.3. Pomoćne tvari – ekscipijenti

Pomoćne tvari ili ekscipijenti su neaktivne komponente koje se dodaju formulaciji lijeka kako bi se poboljšala stabilnost, topljivost, okus i ukupna učinkovitost. One imaju ulogu u osiguravanju da lijek bude siguran, učinkovit i prihvatljiv za pacijente. Pomoćne tvari ne samo da pomažu u poboljšanju fizikalno-kemijskih svojstava formulacije, već također omogućuju precizno doziranje, konzistenciju i bioraspoloživost djelatne tvari. U ovom istraživanju korištene su razne pomoćne tvari, svaka sa specifičnom funkcijom unutar formulacije, a njihovi odabiri temelje se na njihovim karakteristikama i sposobnosti da poboljšaju cjelokupnu učinkovitost lijeka.<sup>17</sup>

Tablica 2 prikazuje pomoćne tvari korištene u ovom istraživanju, zajedno s njihovim specifičnim ulogama:

**Tablica 2.** Prikaz pomoćnih tvari korištenih u istraživanju

Pomoćna tvar	Uloga
Poli(etilen-glikol) (PEG)	Vezivo
Natrijeva kroskarmeloza	Sredstvo za raspadanje
Manitol	Punilo
Magnezijev stearat	Mazivo; sprječava lijepljenje mješavine za procesne dijelove tabletirke

Poli(etilen-glikol) (PEG) koristi se kao vezivo koje osigurava da se čestice praha čvrsto vežu zajedno unutar tablete, čime se postiže mehanička čvrstoća i stabilnost tablete. Veziva kao što je PEG također poboljšavaju otpornost tableta na mehanička oštećenja tijekom rukovanja i transporta. Natrijeva kroskarmeloza služi kao sredstvo za raspadanje koje pomaže tabletama da se brzo raspadnu nakon gutanja, čime se omogućava brzo oslobađanje djelatne tvari u gastrointestinalnom traktu. Sredstva za raspadanje su ključna za osiguravanje brzog početka djelovanja lijeka. Manitol se koristi kao punilo jer poboljšava volumen tablete i

<sup>16</sup> Sokač K., Priselec, P., Taradi, F., & Žižek, K. (2024). Investigating the effect of polyvinylpyrrolidone matrix on surface characteristics and dissolution rate of anticancer drug dasatinib. *Journal of Applied Polymer Science*. <https://doi.org/10.1002/app.55610>

<sup>17</sup> Hentzschel, C. M., Alnaief, M., & Smirnova, I. (2012). Enhancing Drug Dissolution of Poorly Soluble Drugs by Using Supercritical Fluid Technology. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(5), 482-495.

osigurava ravnomjernu raspodjelu djelatne tvari unutar formulacije. Punila poput manitola također doprinose boljoj obradivosti i kompresibilnosti smjese, što olakšava proces tabletiranja. Magnezijev stearat djeluje kao mazivo, smanjujući trenje između čestica smjese i stijenki tabletnog stroja, što sprječava lijepljenje smjese za stroj i omogućuje glatko oslobađanje gotovih tableta. Maziva kao što je magnezijev stearat također poboljšavaju tok smjese i konzistentnost tableta. U kombinaciji, ove pomoćne tvari stvaraju stabilnu, učinkovitu i prihvatljivu formulaciju koja zadovoljava sve farmaceutske standarde. Precizan odabir i korištenje pomoćnih tvari ključni su za razvoj farmaceutskih proizvoda koji su ne samo terapijski učinkoviti, već i jednostavni za proizvodnju, skladištenje i primjenu. Integracija ovih pomoćnih tvari u formulaciju omogućava razvoj lijekova koji pružaju konzistentan terapijski učinak i maksimalnu sigurnost za pacijente.<sup>18</sup>

#### **4.4. *In-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju**

*In-situ* granuliranje taljenjem u fluidiziranom sloju je proces koji omogućava izradu granula s optimalnim fizičko-kemijskim svojstvima bez upotrebe otapala, što ga čini ekološki prihvatljivim jer eliminira potrebu za organskim otapalima, što smanjuje utjecaj proizvodnje na okoliš i smanjuje rizik od kontaminacije proizvoda. Ovaj eksperimentalni dio opisuje svaki korak procesa granuliranja, uključujući specifične uvjete rada kao što su vrijeme granuliranja, temperature i način provedbe svakog dijela eksperimenta.<sup>19</sup>

Proces granuliranja započinje unosom sirovina, gdje se djelatna tvar, polimeri i pomoćne tvari precizno mjere i unose u sustav granuliranja, a mjerenje se provodi analitičkim vagama visoke preciznosti kako bi se osigurala točnost doziranja i konzistentnost u formulaciji. Nakon unosa sirovina, slijedi zagrijavanje, gdje se sirovine zagrijavaju do temperature taljenja veziva u granulacijskom uređaju s kontroliranim grijanjem, obično unutar fluidiziranog sloja. Temperatura se postupno povećava kako bi se spriječilo pregrijavanje i omogućilo ravnomjerno taljenje veziva, a kontrola temperature je ključna jer osigurava homogenost smjese i sprječava termičku degradaciju djelatne tvari. U koraku miješanja i taljenja, vezivo se počinje taliti i povezivati čestice praha pri temperaturi taljenja, a sirovine se intenzivno miješaju kako bi se osigurala homogena distribucija otopljenog veziva kroz cijelu smjesu. Miješanje se provodi pomoću rotacijskih miješalica ili uz primjenu fluidiziranog sloja kako bi

---

<sup>18</sup> Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (2006). Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press.

<sup>19</sup> Iveson, S. M., Litster, J. D., Hapgood, K., & Ennis, B. J. (2001). Nucleation, Growth and Breakage Phenomena in Agitated Wet Granulation Processes: A Review. Powder Technology, 117(1-2), 3-39.

se postigla optimalna homogenost. Nakon što je smjesa homogena i vezivo otopljeno, slijedi formiranje granula, gdje se zagrijana smjesa oblikuje u granule dok je još vruća i vezivo je u tekućem stanju, a postupak se provodi rotacijom ili primjenom pritiska unutar granulacijskog uređaja kako bi se postigla jedinstvena veličina granula i homogenost. Hlađenje i stvrdnjavanje granula je sljedeći korak, gdje se granule hlade, čime dolazi do stvrdnjavanja veziva i formiranja čvrstih granula, a hlađenje se može provoditi unutar istog uređaja ili premještanjem granula u poseban hlađeni spremnik. Kontrola hlađenja osigurava postupno stvrdnjavanje i sprječava stvaranje unutarnjih naprezanja u granula. Nakon hlađenja, granule se prosijavaju kako bi se postigla jednolika veličina i uklonili preveliki ili premali dijelovi, a prosijavanje se provodi pomoću vibracijskih sita ili rotacijskih prosijavača kako bi se osigurala ujednačenost granula, što je važno za daljnje faze obrade i konačnu kvalitetu tableta. Uvjeti rada uključuju specifične parametre poput vremena granuliranja, temperatura i način provedbe svakog koraka procesa.<sup>20</sup>

**Tablica 3.** Uvjeti rada za postizanje maksimalne učinkovitosti procesa granuliranja i osiguravanja visoke kvalitete gotovih granula

Korak	Vrijeme (min)	Temperatura (°C)	Način provedbe
<b>Priprema sirovina</b>	15	Sobna temperatura	Mjerenje i miješanje djelatne tvari i polimera
<b>Zagrijavanje</b>	30	60	Zagrijavanje smjese u fluidiziranom sloju
<b>Miješanje i taljenje</b>	20	70	Intenzivno miješanje do potpunog taljenja veziva
<b>Nastajanje granula</b>	15	70	Oblikovanje vlažnih granula rotacijom
<b>Hlađenje i stvrdnjavanje</b>	20	Sobna temperatura	Hlađenje granula
<b>Prosijavanje</b>	10	Sobna temperatura	Prosijavanje granula za jednoliku veličinu

Ovi uvjeti rada pažljivo su optimizirani kako bi se postigla maksimalna učinkovitost procesa granuliranja i osigurala visoka kvaliteta gotovih granula. Precizna kontrola vremena, temperature i načina provedbe svakog koraka procesa ključna je za postizanje homogenih,

<sup>20</sup> Tho, I., Liebenberg, W., & de Villiers, M. M. (2004). Granulation. In Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (pp. 1621-1632). CRC Press.

stabilnih i učinkovitih granula koje će osigurati dosljednu učinkovitost i sigurnost farmaceutskih proizvoda.<sup>21</sup>



**Slika 2.** Fotografija granulatora s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, SR Njemačka)

#### **4.5. Priprava oralnog dozirnog oblika s modificiranim profilom oslobađanja djelatne tvari**

Proces pripreme tableta koje osiguravaju kontrolirano i produženo otpuštanje lijeka uključuje niz pažljivo planiranih koraka, svaki od njih osmišljen kako bi se osigurala maksimalna učinkovitost i sigurnost konačnog proizvoda. Prvo, lijek i polimeri koji služe za poboljšanje njegove stabilnosti i otpuštanja podvrgavaju se mehanokemijskoj aktivaciji. Ovaj proces provodi se u planetarnom kugličnom mlinu, gdje se lijek i polimeri miješaju i usitnjavaju. U tom mlinu, male kuglice rotiraju velikom brzinom, primjenjujući mehaničku energiju koja omogućuje da se svi sastojci ravnomjerno raspodijele i usitne. Ova faza omogućuje stvaranje homogene smjese koja se bolje otapa, što je ključno za učinkovitost lijeka u organizmu.

---

<sup>21</sup> Tho, I., Liebenberg, W., & de Villiers, M. M. (2004). Granulation. In Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (pp. 1621-1632). CRC Press.

Nakon što je smjesa homogenizirana, prelazi se na postupak granuliranja. Tijekom ovog koraka, smjesa se pretvara u male čestice, tzv. granule. Granuliranje se provodi kako bi se osiguralo da tablete imaju optimalna fizikalno-kemijska svojstva, uključujući ravnomjerno otpuštanje lijeka kada se tableta uzme. Granule se pažljivo oblikuju, a parametri kao što su temperatura, vrijeme i brzina miješanja precizno su kontrolirani kako bi se postigao željeni rezultat.

Nakon granuliranja, granule se prosijavaju kako bi se osigurala jednaka veličina svih čestica. To je važan korak jer jednolika veličina granula doprinosi konzistentnom otpuštanju lijeka iz tableta. Prosijane granule tada se pripremaju za fazu tabletiranja.

Tabletiranje je proces u kojem se granule stavljaju u stroj koji pod visokim pritiskom formira čvrste tablete. Tijekom tabletiranja, mješavina granula se pažljivo dozira i podvrgava kompresiji kako bi se formirala tableta sa željenim svojstvima, kao što su čvrstoća i otpornost na lomljenje. Pritisak kompresije i drugi parametri precizno se kontroliraju kako bi se osigurala visoka kvaliteta tableta.<sup>22</sup>

Cijeli proces, od početne mehanokemijske aktivacije u planetarnom kugličnom mlinu do završnog tabletiranja, odvija se u kontroliranim uvjetima kako bi se osigurala konzistentnost i kvaliteta proizvoda. Svaka faza ovog procesa pažljivo je dizajnirana kako bi osigurala da tablete pružaju stabilno, dugotrajno i učinkovito otpuštanje lijeka u organizmu, čime se postiže optimalan terapijski učinak i poboljšava iskustvo pacijenata.<sup>23</sup>

#### **4.5.1. Tabletiranje**

Proces tabletiranja započinje unosom granula u tabletirku, gdje se granule podvrgavaju pritisku kako bi se formirale tablete. Svaki kalup u tabletirki može biti prilagođen specifičnim zahtjevima formulacije, omogućujući stvaranje tableta različitih oblika i veličina. Pritisak tijekom kompresije pažljivo se regulira kako bi se postigla optimalna čvrstoća tableta. Osim toga, kontrolira se debljina tableta kako bi se osigurala ujednačena doza djelatne tvari u svakom proizvodu. Nakon što su tablete formirane, one se automatski izbacuju iz kalupa i provode kroz

---

<sup>22</sup> Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., De Ascentiis, A., & Peppas, N. A. (1996). Analysis of the Swelling and Release Mechanisms from Drug Delivery Systems with Emphasis on Drug Solubility and Water Transport. *Journal of Controlled Release*, 39(2-3), 231-237.

<sup>23</sup> Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2001). Modeling of Drug Release from Delivery Systems Based on Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48(2-3), 139-157.



sustav za uklanjanje preostalih čestica praha, osiguravajući čistoću i kvalitetu gotovog proizvoda.<sup>24</sup>



**Slika 3.** Fotografija analitičke vage KERN ALJ 220-4NM (KERN, Balingen, SR Njemačka)



**Slika 4.** Fotografija uređaja za tabletiranje TDP-5T (Zhejiang Wisely Machinery Co., Ruian, NR Kina)

---

<sup>24</sup> Shangraw, R. F., & Demarest, D. A. (1993). A Survey of Current Industrial Practice in the Formulation and Manufacture of Tablets and Capsules. *Pharmaceutical Technology*, 17(4), 32-44.

**Tablica 4.** Masa HPMC, PVP i DAS u uzorcima

UZORAK	<i>m</i> (HPMC) mg	<i>m</i> (PVP)mg	<i>m</i> (DAS)mg
<b>DAS:HPMC 1:3</b>	750,0	/	250,0
<b>DAS + HPMC:PVP 1:1</b>	375,3	375,3	250,0
<b>DAS + HPMC:PVP 3:1</b>	562,5	187,2	250,0
<b>DAS + HPMC:PVP 1:3</b>	187,9	562,6	250,0

#### 4.6. Karakterizacija oralnog dozirnog oblika

Karakterizacija oralnog dozirnog oblika je ključna faza koja uključuje analizu različitih parametara kako bi se osigurala kvaliteta, sigurnost i učinkovitost gotovog proizvoda, a posebno se analizira sadržaj djelatne tvari u tabletama kako bi se osigurala točnost doziranja i dosljednost između različitih uzoraka.<sup>25</sup>

##### 4.6.1. Sadržaj djelatne tvari u tableti

Osiguravanje konzistentnosti dozirnih oblika zahtijeva da svaka tableta sadrži djelatnu tvar u blizini propisane koncentracije i unutar uskog raspona. Posebno je važno provesti kontrolu ujednačenosti sadržaja kod nisko dozirnih pripravaka, dok kod tableta u kojima više od 90 % čini djelatna tvar, ujednačenost mase i ujednačenost sadržaja su gotovo jednake. Kako bi se utvrdila točnost ciljane mase djelatne tvari u tabletama, izmjeren je njezin sadržaj koristeći UV-Vis spektrofotometriju.<sup>26</sup> Postupak analize započinje odabirom deset nasumično odabranih tableta iz svakog uzorka, a masa svake tablete precizno se važe kako bi se dobili početni podaci. Nakon vaganja, tablete se pomoću tarionika usitnjavaju kako bi se povećala specifična površina, čime se poboljšava otapanje djelatne tvari u otapalu, a svaka usitnjena tableta zatim se pojedinačno prenosi u tikvicu od 50 mL<sup>27</sup>. Otapa se u metanolu uz pomoć ultrazvučne kupelji, a visokofrekventni zvučni valovi stvaraju vibracije koje ubrzavaju proces otapanja. Nakon potpunog otapanja, otopina se filtrira kroz PTFE membranski filter s veličinom pora od 0,45 µm kako bi se uklonile sve neotopljene čestice. Filtrirani alikvot prenosi se u tikvicu volumena 10 mL, a zatim se do označenog volumena dodaje diluent kako bi se postigla točna

<sup>25</sup> Pharmacopeia, U. S. (2011). United States Pharmacopeia. United States Pharmacopeial Convention.

<sup>26</sup> ICH Harmonised Tripartite Guideline. (2009). Pharmaceutical Development Q8 (R2).

<sup>27</sup> Qureshi, S. A., & Shabnam, J. (2001). Drug release studies of isoniazid with different polymers. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 52(1), 65-72.

koncentracija uzorka za analizu. Pripremljeni uzorci zatim se analiziraju pomoću UV-Vis spektrofotometra, gdje se mjeri apsorbancija uzoraka pri specifičnoj valnoj duljini (2, 5, 10, 15, 20, 30, 45 ppm) koja odgovara apsorpcijskom maksimumu djelatne tvari, a na temelju izmjerene apsorbancije i kalibracijske krivulje izračunava se koncentracija djelatne tvari dasatinib u svakom uzorku. Ciljani sadržaj djelatne tvari dasatinib u tabletama je 20 mg, odnosno 10 %. Ovaj postupak omogućuje precizno određivanje sadržaja djelatne tvari u tabletama, čime se osigurava dosljednost doziranja i kvaliteta gotovog proizvoda.<sup>28</sup>



**Slika 5.** Fotografija UV/Vis spektrofotometra UV-1280  
(Shimadzu, Kyoto, Japan)

---

<sup>28</sup> Ribani, M., Bottoli, C. B., Collins, C. H., Jardim, I. C., & Melo, L. F. (2004). Validation for chromatographic and electrophoretic methods. *Química Nova*, 27, 771-780.

#### 4.6.2. Testovi topljivosti

U laboratorijskim uvjetima provode se *in vitro* testovi oslobađanja i topljivosti djelatne tvari iz tableta kako bi se procijenila kinetika oslobađanja i topljivost dasatiniba. Za ove testove priprema se acetatni pufer uz dodatak 1% Triton X-100, pri čemu se pH vrijednost podešava na 4,0 kako bi simulirao uvjete slične onima u ljudskom želucu. Ova priprema se odvija u čašama od 1 L uz kontinuirano miješanje, a pH se prati i prilagođava pomoću elektrode.

Nakon pripreme pufera, svaka tableta se dodaje u uređaj za ispitivanje oslobađanja tvari (RC-6D), gdje su uvjeti postavljeni tako da se otopina miješa s brzinom od 60 okretaja u minuti, dok se temperatura održava na 37,0 °C kako bi se što preciznije simulirali uvjeti u gastrointestinalnom traktu.<sup>29</sup>

Uzorci se uzimaju u dva seta vremenskih intervala. Prvi set uzorkovanja uključuje intervale od 1, 5, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 minuta, dok se drugi set uzima u intervalima od 1, 5, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300 i 330 minuta. Filtriranje uzoraka provodi se kroz membranske filtere s promjerom pora od 0,45 µm, kako bi se osigurala čistoća uzorka prije analize.

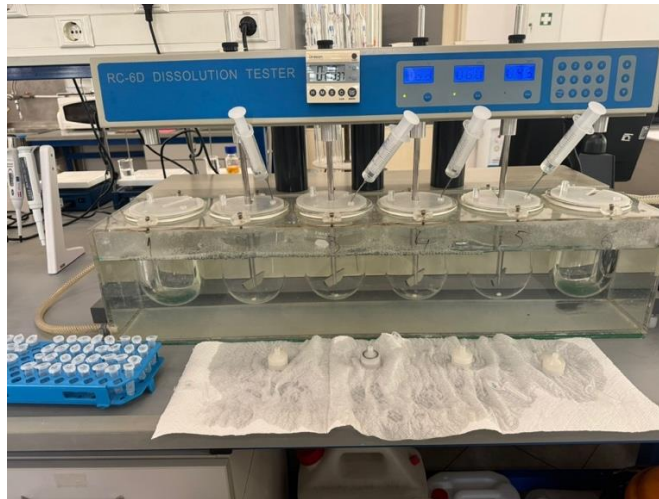
Koncentracija oslobođene djelatne tvari u svakom uzorku mjeri se pomoću UV-Vis spektrofotometra na valnoj duljini od 322 nm, što omogućuje preciznu kvantifikaciju oslobođene količine dasatiniba. Podaci dobiveni ovim analizama koriste se za izračunavanje profila oslobađanja tvari, a dodatno se obrađuju u programu *DDSolver* za detaljnu analizu i vizualizaciju rezultata.<sup>30</sup>

**Tablica 5.** Procesni uvjeti testova otapanja

Dozirni oblik	USP aparatura	Broj okretaja (min <sup>-1</sup> )	Medij	pH	Volumen (mL)	Preporučeno vrijeme uzorkovanja (min)
Tablete	II (lopatice)	60	Acetatni pufer i Triton X-100	4.0	1000	1, 5, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330  1, 5, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120

<sup>29</sup> Kambayashi, A., Sato, Y., Shibata, N., & Takada, K. (2003). In vitro and in vivo evaluation of an oral sustained-release delivery system for a poorly water-soluble drug, indomethacin, using a solid dispersion system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 55(3), 281-286.

<sup>30</sup> Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 67(3), 217-223.



**Slika 6.** Fotografija uređaja za određivanje profila oslobađanja djelatne tvari RC-6D (Zhengzhou Nanbei Instrument, Henan, Kina)

## 5. REZULTATI I RASPRAVA

### 5.1. Karakterizacija oralnog dozirnog oblika

#### 5.1.1. Mase pripremljenih tableta

**Tablica 6.** Mase testiranih tableta DAS:HPMC 1:3

Testirana tableta	Masa tablete (mg)
1	210,8
2	207,8
3	213,8
4	217,5
5	211,4
6	217,5
7	205,6
8	213,6
9	204,1
10	212,6

**Tablica 7.** Mase testiranih tableta DAS + HPMC:PVP 1:1

Testirana tableta	Masa tablete (mg)
1	202,3
2	205,0
3	207,0
4	207,1
5	191,2
6	208,4
7	204,0
8	201,0
9	212,5
10	206,0

**Tablica 8.** Mase testiranih tableta DAS + HPMC:PVP 1:3

Testirana tableta	Masa tablete (mg)
1	204,6
2	201,6
3	196,8
4	201,8
5	210,9
6	203,9
7	206,5
8	207,5
9	197,4
10	204,6

**Tablica 9.** Mase testiranih tableta DAS+HPMC:PVP 3:1

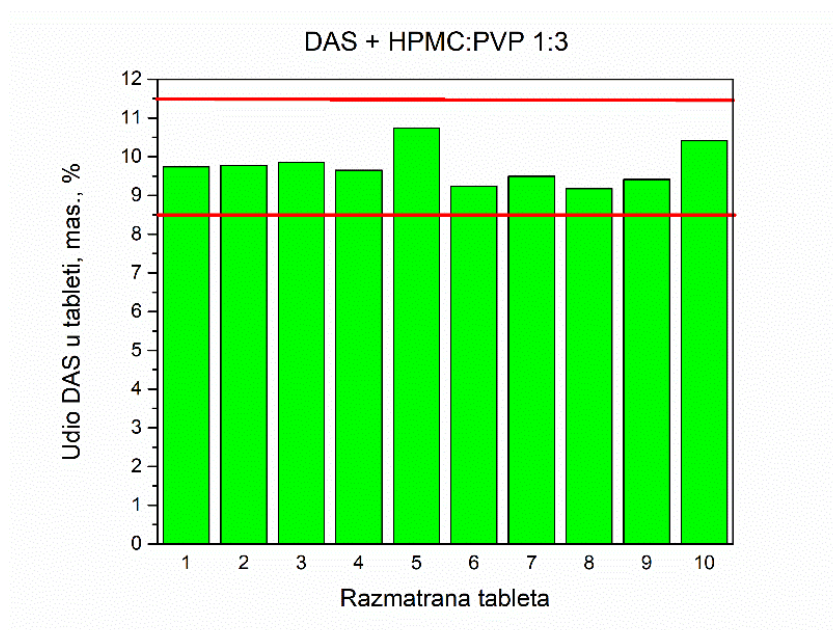
<b>Testirana tableta</b>	<b>Masa tablete (mg)</b>
<b>1</b>	214,5
<b>2</b>	206,2
<b>3</b>	208,1
<b>4</b>	192,3
<b>5</b>	207,1
<b>6</b>	209,5
<b>7</b>	205,8
<b>8</b>	204,9
<b>9</b>	207,3
<b>10</b>	211,2

Tablice 6.-9., prikazuju mase deset testiranih tableta za svaki ispitivani uzorak, gdje su omjeri HPMC-a i PVP-a varirali. Prikazani podaci omogućuju ocjenu dosljednosti mase tableta, što je važno za osiguravanje ujednačenosti doziranja i kvalitete finalnog proizvoda.

### 5.1.2. Sadržaj dasatiniba u tableti

Ujednačenost sadržaja tableta provjerava se spektrofotometrijski na uzorku od deset nasumično odabranih tableta. Te tablete se usitne i analizira se sadržaj djelatne tvari u uzorku. Rezultati se izražavaju kao sadržaj na svaku pojedinačnu tabletu. Prema smjernicama Europske farmakopeje dozvoljeno odstupanje je  $\pm 15\%$  od ciljanog sadržaja.

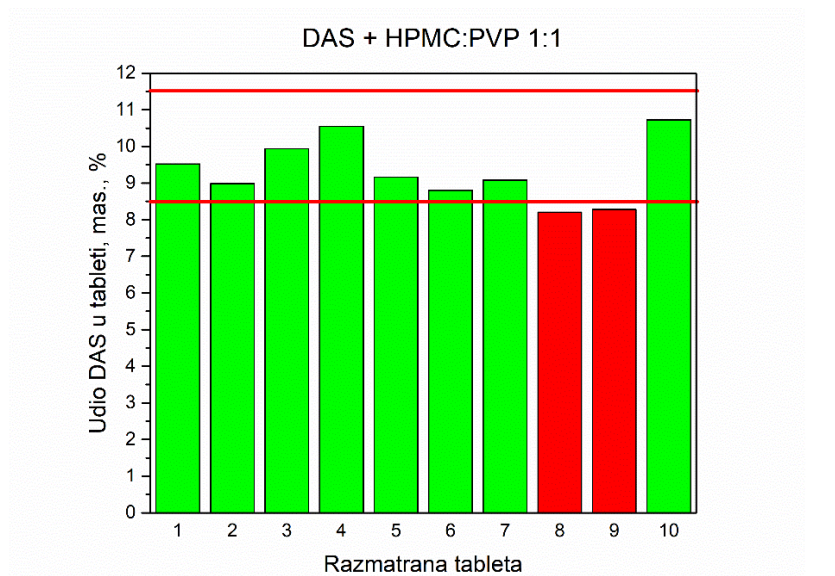
Histogram prikazan na slici 7 ukazuje na to da su sve tablete zadovoljile uvjete, a udio dasatiniba bio je u granicama od 8,5 % do 11,5 %. Ova formulacija pokazuje visoku homogenost i stabilnost djelatne tvari unutar tableta.



**Slika 7.** Grafički prikaz sadržaja dasatiniba u tabletama DAS + HPMC:PVP 1:3

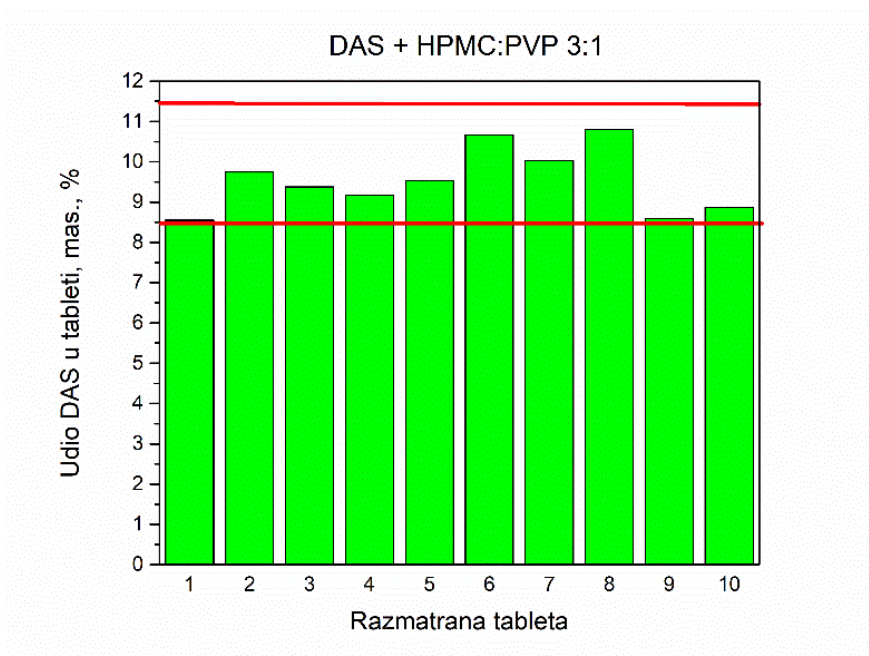
Histogram prikazan na slici 8 pokazuje da su dva uzorka, tablete 8 i 9, odstupala od zadanih uvjeta, dok je ostalih osam tableta zadovoljilo uvjete. Ova odstupanja mogu biti posljedica nedovoljne homogenizacije smjese.





**Slika 8.** Grafički prikaz sadržaja dasatiniba u tabletama DAS + HPMC:PVP 1:1

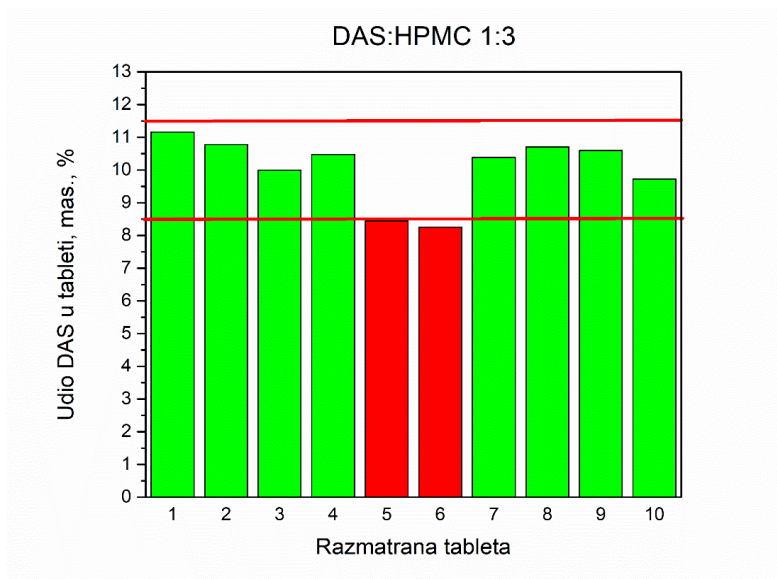
Histogram prikazan na slici 9 ukazuje na to da su sve tablete zadovoljile uvjete, a udio dasatiniba bio je u granicama od 8,5 do 11,5 %. Ova formulacija također pokazuje visoku stabilnost i homogenost djelatne tvari.



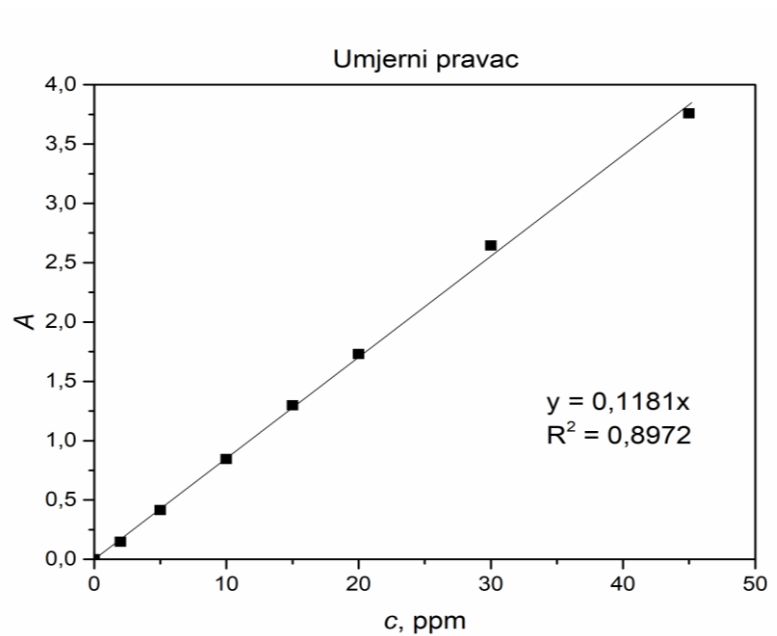
**Slika 9.** Grafički prikaz sadržaja dasatiniba u tabletama DAS + HPMC:PVP 3:1

Histogram prikazan na slici 10 pokazuje da su dva uzorka, tablete 5 i 6, odstupala od zadanih uvjeta, dok je ostalih osam tableta zadovoljilo uvjete. Ovo odstupanje može negativno utjecati na učinkovitost i kvalitetu tableta.

Slika 11. prikazuje umjerni pravac pomoću kojeg su određene koncentracije dasatiniba u odabranim tabletama različitih udjela polimera.



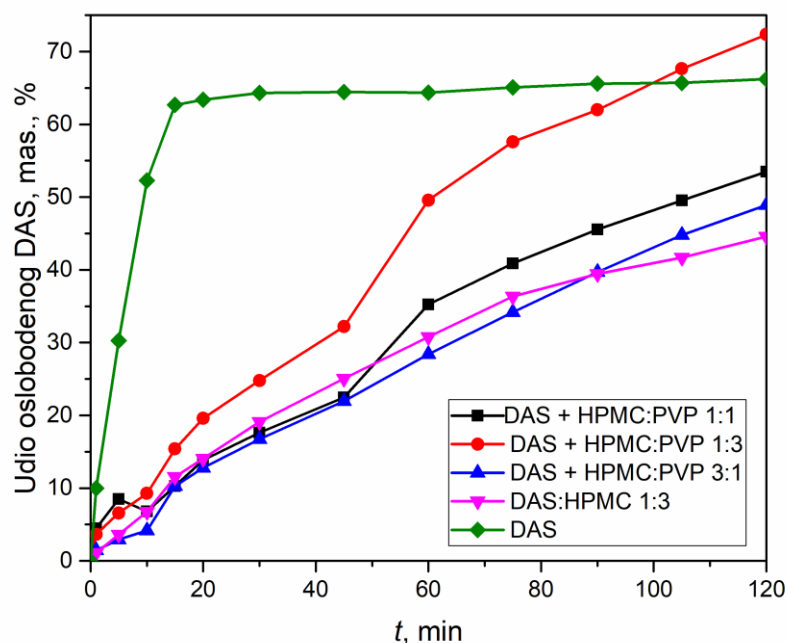
**Slika 10.** Grafički prikaz sadržaja dasatiniba u tabletama DAS:HPMC 1:3



**Slika 11.** Prikaz umjernog pravca

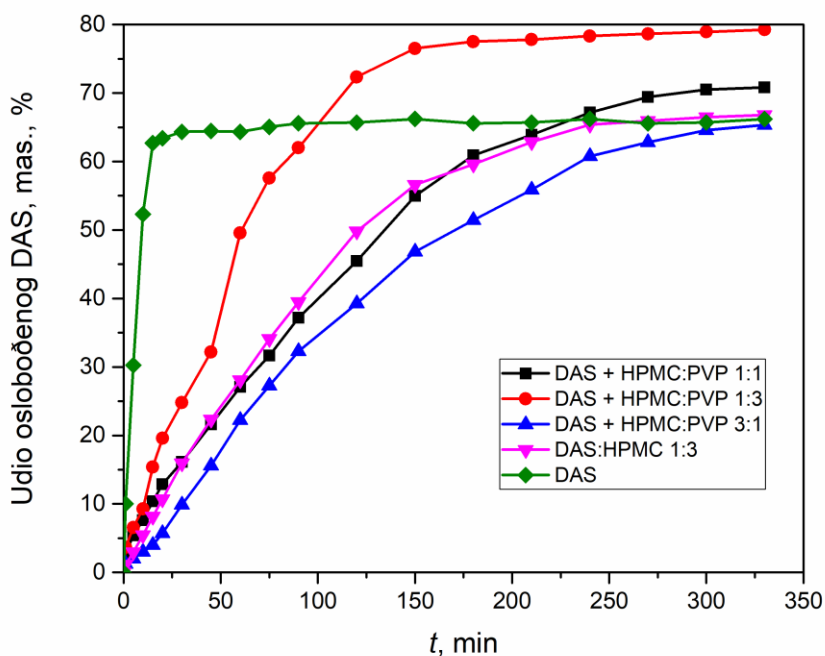
### 5.1.2. Profili oslobađanja dasatiniba iz tableta

Slika 12. i slika 13. prikazuju profile oslobađanja djelatne tvari dasatiniba iz pripremljenih tableta. Vrijeme provođenja pokusa prikazanog na slici 6. je trajalo 120 minuta. Udio oslobođene djelatne tvari kontinuirano je rastao tijekom cijelog razdoblja, a najveći udio oslobođenog dasatiniba u 120 minuta zabilježen je kod tablete DAS + HPMC 1:3. Tablete DAS + HPMC 1:1, DAS + HPMC 3:1 i DAS:HPMC 1:3 pokazale su slične vrijednosti oslobađanja u zadanom vremenu. Udio oslobođenog čistog dasatiniba raste do otprilike desete minute, nakon čega se stabilizira. Prema grafu, tableta DAS:HPMC 1:3 imala je najmanju vrijednost oslobođene tvari u zadanom vremenu, dok je DAS + HPMC 1:3 imala najvišu vrijednost. Iz ovoga zaključujemo da veći udio PVP-a u tableti rezultira većom vrijednošću oslobođenog dasatiniba, što znači da PVP poboljšava topljivost djelatne tvari.



**Slika 12.** Grafički prikaz profila oslobađanja dasatiniba za pripravljene formulacije - do 120 minute

Slika 13. prikazuje dulje trajanje pokusa u usporedbi sa slikom 12., te se vidi da se vrijednosti oslobađanja s vremenom povećavaju i stabiliziraju. Tableta DAS + HPMC 1:3 pokazuje najveći udio oslobođene djelatne tvari nakon 330 minuta, što potvrđuje prethodnu tvrdnju da PVP poboljšava topljivost djelatne tvari. Vrijednost oslobođenog dasatiniba za DAS + HPMC 1:1 prelazi vrijednost oslobođenog čistog dasatiniba nakon 225 minuta, dok vrijednost za DAS:HPMC 1:3 prelazi vrijednost čistog dasatiniba nakon 250 minuta. Jedina tableta čija vrijednost nakon 330 minuta ne prelazi vrijednost oslobođenog čistog dasatiniba je DAS + HPMC 3:1, što sugerira da manji udio PVP-a u tableti rezultira manjim poboljšanjem topljivosti djelatne tvari.



**Slika 13.** Grafički prikaz profila oslobađanja dasatiniba za pripravljene formulacije - do 330 minute

Hidroksipropil-metil-celuloza (HPMC) koristi se u dozirnim oblicima s produljenim djelovanjem zbog svoje sposobnosti stvaranja viskoznog gela u kontaktu s vodenim medijem. Kada tableta koja sadrži HPMC dođe u dodir s tekućinom, HPMC nabubri i formira gel sloj oko tablete. Ovaj gel sloj kontrolira brzinu oslobađanja djelatne tvari, omogućujući postupno otpuštanje lijeka tijekom dužeg razdoblja. Ova svojstva čine HPMC idealnim za formulacije koje zahtijevaju kontrolirano i produljeno oslobađanje djelatne tvari, što je posebno važno za antitumorske lijekove.<sup>31</sup>

Kontrolirano oslobađanje antitumorskih lijekova je ključno jer omogućava održavanje stabilne koncentracije lijeka u krvi, smanjujući potrebu za čestim doziranjem i minimizirajući vršne koncentracije koje mogu izazvati nuspojave. Ovaj način oslobađanja također može poboljšati učinkovitost terapije i pacijentovu usklađenost s liječenjem, što je od vitalnog značaja u dugotrajnim terapijama kao što su one za liječenje raka. Kontinuirano oslobađanje osigurava stalnu dostupnost lijeka u ciljanom području, što može povećati terapijsku učinkovitost i smanjiti štetne učinke na zdrave stanice.<sup>32</sup>

---

<sup>31</sup> Colombo, P., Bettini, R., & Santi, P. (2000). Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3(6), 198-204.

<sup>32</sup> Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48(2-3), 139-157.

## 6. ZAKLJUČAK

U ovom radu, pripravljene su formulacije lijeka s makromolekulnim tvarima poli(vinil-pirolidonom) i hidroksipropil-metil-celulozom. Ispitan je utjecaj polimernih mješavina na dostavu lijeka u organizam s fokusom na formulaciju tableta s kontroliranim profilom oslobađanja djelatne tvari dasatinib.

Rezultati su pokazali da polimerne mješavine značajno utječu na profil oslobađanja djelatne tvari iz tableta, pri čemu se posebno istaknula formulacija DAS + HPMC:PVP 1:3 koja je pokazala najviši udio oslobođenog dasatiniba, što ukazuje na poboljšanu topljivost i kontrolirano oslobađanje djelatne tvari zahvaljujući visokom udjelu PVP-a. Ova formulacija pokazala je visoku homogenost i stabilnost te zadovoljavajuće vrijednosti unutar dopuštenih granica prema smjernicama Europske farmakopeje. Međutim, određene formulacije poput DAS + HPMC:PVP 1:1 i DAS:HPMC 1:3 pokazale su nedovoljnu ujednačenost u sadržaju djelatne tvari, što se pripisuje manje efikasnom ručnom miješanju i tabletiranju te nedovoljnoj homogenizaciji smjese. Razlike u veličini čestica i segregacija tijekom tabletiranja također su identificirane kao potencijalni uzroci varijabilnosti.

Primjenom polimernih mješavina i principa zelene kemije pripravljene su tablete modificiranog profila oslobađanja djelatne tvari. Kombinacijom polimera značajno smo utjecali na profil oslobađanja ove specifične djelatne tvari. Mehanokemijskom pripravom ternarnih čvrstih disperzija s poli(vinil-pirolidonom) i hidroksipropil-metil-celulozom postignuto je kontrolirano i produljeno oslobađanje dasatiniba, što značajno doprinosi poboljšanju ukupnog terapijskog učinka lijeka.

Ovi rezultati predstavljaju dobar temelj za daljnja istraživanja i razvoj naprednih farmaceutskih formulacija koje koriste principe zelene kemije i kemijskog inženjerstva kako bi se postigla optimalna učinkovitost i sigurnost lijekova.

## 7. LITERATURA

1. Aulton, M. E., & Taylor, K. (2013). *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Elsevier Health Sciences.
2. Allen, L. V., Popovich, N. G., & Ansel, H. C. (2010). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Lippincott Williams & Wilkins.
3. Florence, A. T., & Siepman, J. (2013). *Modern Pharmaceutics*. CRC Press.
4. Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995). A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharm. Res.*, 12(3), 413-420.
5. Dahan, A., Miller, J. M., & Amidon, G. L. (2009). Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs. *The AAPS Journal*, 11(4), 740-746.
6. Leuner, C., & Dressman, J. (2000). Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50(1), 47-60.
7. Vasconcelos, T., Sarmiento, B., & Costa, P. (2007). Solid Dispersions as Strategy to Improve Oral Bioavailability of Poor Water Soluble Drugs. *Drug Discov. Today*, 12(23-24), 1068-1075.
8. James, S. L. (2012). Mechanochemistry: A Versatile Synthesis Strategy. *Chem. Soc. Rev.*, 41(1), 413-447.
9. Takacs, L. (2013). The Historical Development of Mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.*, 42(18), 7649-7659.
10. Žižek, K. (2021). Granuliranje. *Kemija u industriji*, 70(5-6), 329-330. Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Marulićev trg 19, 10 000 Zagreb.
11. Beveridge, J. R., & Ayres, T. J. (2005). Dasatinib: a Novel Pharmacokinetic Profile. *J. Clin. Oncol.*, 23(16\_suppl), 2048-2048.
12. Talpaz, M., Shah, N. P., Kantarjian, H., Donato, N., Nicoll, J., Paquette, R., ... & Sawyers, C. L. (2006). Dasatinib in Imatinib-resistant Philadelphia Chromosome-positive Leukemias. *N. Engl. J. Med.*, 354(24), 2531-2541.
13. Nair, R., & Kumar, A. (2013). Polymer Combinations in Oral Modified Release Drug Delivery Systems. *Pharm. Dev. Technol.*, 18(2), 419-430.
14. Sokač, K., Priselec, P., Taradi, F., & Žižek, K. (2024). Investigating the effect of polyvinylpyrrolidone matrix on surface characteristics and dissolution rate of anticancer drug dasatinib. *J. Appl. Polym. Sci.*

15. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (2006). Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press.
16. Iveson, S. M., Litster, J. D., Hapgood, K., & Ennis, B. J. (2001). Nucleation, Growth and Breakage Phenomena in Agitated Wet Granulation Processes: A Review. Powder Technol., 117(1-2), 3-39.
17. Tho, I., Liebenberg, W., & de Villiers, M. M. (2004). Granulation. In Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (pp. 1621-1632). CRC Press.
18. Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., De Ascentiis, A., & Peppas, N. A. (1996). Analysis of the Swelling and Release Mechanisms from Drug Delivery Systems with Emphasis on Drug Solubility and Water Transport. J. Control. Release, 39(2-3), 231-237.
19. Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2001). Modeling of Drug Release from Delivery Systems Based on Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC). Adv. Drug Deliv. Rev., 48(2-3), 139-157.
20. Shangraw, R. F., & Demarest, D. A. (1993). A Survey of Current Industrial Practice in the Formulation and Manufacture of Tablets and Capsules. Pharm. Technol., 17(4), 32-44.
21. Allen, L. V., & Levinson, R. S. (2002). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. CRC Press.
22. Pharmacopeia, U. S. (2011). United States Pharmacopeia. United States Pharmacopeial Convention.
23. ICH Harmonised Tripartite Guideline. (2009). Pharmaceutical Development Q8 (R2).
24. Qureshi, S. A., & Shabnam, J. (2001). Drug release studies of isoniazid with different polymers. Eur. J. Pharm. Biopharm., 52(1), 65-72.
25. Ribani, M., Bottoli, C. B., Collins, C. H., Jardim, I. C., & Melo, L. F. (2004). Validation for chromatographic and electrophoretic methods. Química Nova, 27, 771-780.
26. Kambayashi, A., Sato, Y., Shibata, N., & Takada, K. (2003). In vitro and in vivo evaluation of an oral sustained-release delivery system for a poorly water-soluble drug, indomethacin, using a solid dispersion system. Eur. J. Pharm. Biopharm., 55(3), 281-286.
27. Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. ACTA POL. PHARM., 67(3), 217-223.
28. Colombo, P., Bettini, R., & Santi, P. (2000). Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. Pharm. Sci. Technol. Today, 3(6), 198-204.



29. Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 48(2-3), 139-157.

## 8. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

- A* - apsorbancija (-)
- c* - koncentracija djelatne tvari (ppm)
- t* - vrijeme oslobađanje djelatne tvari (min)
- T* - Temperatura (°C)

Akronimi korišteni u radu:

- BCS* - *Biopharmaceutics Classification System*  
Biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari u oralnim dozirnim oblicima
- DDSolver* - *Disolution dana* - programska aplikacija za analizu oslobađanja lijeka
- DAS* - Dasatinib
- HPLC* - *High-Performance Liquid Chromatography* (kapljevinska kromatografija visoke djelotvornosti)
- HPMC* - Hydroxypropyl Methylcellulose (hidroksipropil-metil-celuloza)
- PVP* - *Polyvinylpyrrolidone* (poli(vinil-pirolidon))
- PTFE* - *Polytetrafluoroethylene* (politetrafluoretilen)
- RC-6D* - Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari
- UV-Vis* - *Ultraviolet-Visible* (tip spektroskopije – u području vidljivog i ultraljubičastog zračenja)