

University of Zagreb

Faculty of Chemical Engineering and Technology

Katarina Sokač Pogrmilović

FORMULATION DEVELOPMENT FOR ENHANCED DASATINIB RELEASE IN LEUKEMIA TREATMENTS USING ADVANCED DRUG CARRIERS

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2026



University of Zagreb

Faculty of Chemical Engineering and Technology

Katarina Sokač Pogrmilović

FORMULATION DEVELOPMENT FOR ENHANCED DASATINIB RELEASE IN LEUKEMIA TREATMENTS USING ADVANCED DRUG CARRIERS

DOCTORAL THESIS

Mentor:
Prof. Krunoslav Žižek, PhD

Zagreb, 2026

Sveučilište u Zagrebu

Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

Katarina Sokač Pogrmilović

RAZVOJ FORMULACIJA ZA POBOLJŠANO OSLOBAĐANJE DASATINIBA U LIJEČENJU LEUKEMIJE PRIMJENOM NAPREDNIH NOSAČA LIJEKOVA

DOKTORSKI RAD

Mentor:
Prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Zagreb, 2026.

SUMMARY

Dasatinib is a second-generation tyrosine kinase inhibitor used to treat chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Its pharmaceutical performance is limited by poor aqueous solubility, pH-dependent dissolution, variable systemic exposure, and adverse effects including cardiotoxicity. This thesis investigated polymeric solid dispersions, cyclodextrin-based inclusion complexes, and metal–organic frameworks as formulation strategies to improve dasatinib release and to control its release behavior better. Mechanochemically prepared polymeric solid dispersions containing polyvinylpyrrolidone and hydroxypropyl methylcellulose improved dasatinib release through increased amorphization, wettability, and modulation of the release profile. Cyclodextrin-based formulations prepared by mechanochemical synthesis with β-cyclodextrin and hydroxypropyl-β-cyclodextrin showed that both cyclodextrin type and drug-to-carrier ratio influenced release behavior, with β-cyclodextrin favoring more prolonged release and hydroxypropyl-β-cyclodextrin enabling faster release. A broad screening of iron-, zinc-, and zirconium-based metal–organic frameworks (MOFs) showed substantial differences in dasatinib encapsulation and release behavior depending on framework structure, pore accessibility, and drug–framework interactions. Among the investigated MOFs, iron-based MIL-101 (Fe) and zirconium-based NU-1000 and UiO-67 showed the most favorable release profiles, characterized by gradual dasatinib release over time. Computational analysis further supported the role of pore confinement and framework-dependent interactions in dasatinib retention. Mathematical modeling showed that no single model was characteristic of a specific carrier class and that similar mathematical descriptions could arise from physically different release processes. Therefore, when interpreting mathematical models, it is important to consider the structural and physicochemical properties of the carriers and formulations to obtain a more comprehensive understanding of drug release behavior. Additionally, the ecotoxicity of dasatinib and the cardiotoxicity of both dasatinib and selected MOF-based formulations were investigated. Ecotoxicological effects were organism-dependent, and DAS@NU-1000 and DAS@UiO-67 showed more favorable biological responses than DAS@MIL-101 (Fe) in H9c2 cardiomyoblasts and *Danio rerio* embryos. The results demonstrate that dasatinib release can be modified through design of carrier composition, architecture, and formulation. The distinct advantages and limitations of each approach are discussed, and further development of the investigated delivery systems is suggested.

Keywords:
dasatinib, drug delivery systems, polymeric solid dispersions, cyclodextrins, metal–organic frameworks, mechanochemistry, controlled release, drug release modeling

PROŠIRENI SAŽETAK

Suvremena terapija leukemije temelji se na ciljanim lijekovima koji omogućuju djelovanje na specifične molekulske mehanizme bolesti. Međutim, terapijska učinkovitost djelatnih tvari ne ovisi samo o njihovoj farmakološkoj aktivnosti, nego i o fizikalno-kemijskim svojstvima koja određuju njihovu topljivost, oslobađanje i raspoloživost nakon primjene. Dasatinib je inhibitor tirozin-kinaze koji se primjenjuje u liječenju kronične mijeloične leukemije i akutne limfoblastične leukemije s pozitivnim Philadelphia-kromosomom, ali njegovu primjenu ograničavaju niska topljivost u vodi, izražena ovisnost topljivosti o pH-vrijednosti te nuspojave, među kojima se ističe kardiotoksičnost. Razvoj novih formulacijskih pristupa stoga je usmjeren ne samo na povećanje količine oslobođene djelatne tvari, nego i na mogućnost kontrole profila oslobađanja.

U ovom doktorskom radu istražene su tri različite skupine nosača dasatiniba: polimerne čvrste disperzije, ciklodekstrini i metalo-organske mreže. Cilj je bio utvrditi kako sastav, struktura i svojstva nosača utječu na fizikalno stanje dasatiniba, međusobne interakcije, sposobnost inkapsulacije te profil oslobađanja. Polimerne čvrste disperzije i inkluzijski kompleksi pripravljeni su mehanokemijskim postupcima, a u slučaju metalo-organskih mreža ispitani su nosači temeljeni na različitim metalnim centrima i organskim ligandima kako bi se utvrdio utjecaj njihove strukture i poroznosti na inkapsulaciju i oslobađanje dasatiniba.

U sustavima s poli(vinil-pirolidonom) utvrđeno je da povećanje udjela polimera pogoduje amorfizaciji dasatiniba, poboljšava sposobnost vlaženja formulacije i povećava količinu oslobođene djelatne tvari. Najizraženiji učinak postignut je pri najvećem udjelu polimera, kada je oslobađanje dasatiniba bilo gotovo potpuno. Usporedbom različitih uvjeta mljevenja dodatno je utvrđeno da je stupanj amorfizacije usko povezan s ponašanjem formulacije pri oslobađanju, dok povećanje brzine mljevenja nije dovelo do značajnijega dodatnog poboljšanja. Potpuno amorfni sustavi pritom su zadržali fizikalnu stabilnost tijekom višemjesečnog praćenja. Uvođenjem hidroksipropil-metil-celuloze pripravljeni su ternarni sustavi u kojima se promjenom omjera dvaju polimera dodatno utjecalo na profil oslobađanja dasatiniba. Poli(vinil-pirolidon) prvenstveno je pridonio povećanju količine oslobođene djelatne tvari, dok je hidroksipropil-metil-celuloza utjecala na produljenje oslobađanja. Rezultati ukazuju da odabir vrste i omjera polimera u formulaciji znatno utječe na fizikalna svojstva dasatiniba i njegov profil oslobađanja.

Kod inkluzijskih kompleksa pripravljenih s β-ciklodekstrinom i hidroksipropil-β-ciklodekstrinom utvrđeno je da na oslobađanje dasatiniba utječu i vrsta ciklodekstrina i

međusobni omjer djelatne tvari i nosača. Računalna istraživanja pokazala su da je stvaranje inkluzijskog kompleksa dasatiniba s β-ciklodekstrinom energijski povoljno, dok je fizikalno-kemijska karakterizacija potvrdila međumolekulska međudjelovanja nakon mehanokemijske priprave. Oba su ciklodekstrina utjecala na oslobađanje dasatiniba, pri čemu je β-ciklodekstrin pogodovao postupnijem oslobađanju, dok je hidroksipropil-β-ciklodekstrin omogućio brže oslobađanje zbog znatno veće topljivosti u vodi. Utvrđeno je da na oslobađanje dasatiniba utječu stabilnost inkluzijskog kompleksa, topljivost nosača i omjer komponenti.

Metalo-organske mreže razlikovale su se prema količini inkapsulirane djelatne tvari i profilu oslobađanja dasatiniba, što je povezano s njihovom strukturom, poroznošću i međusobnim interakcijama. Produljeno oslobađanje dasatiniba postignuto je iz uzoraka koji sadrže metalo-organske mreže MIL-101 (Fe) na bazi željeza te NU-1000 i UiO-67 na bazi cirkonija. MIL-101 (Fe) omogućio je gotovo potpuno oslobađanje dasatiniba tijekom 120 minuta, dok su NU-1000 i UiO-67 ostvarili sporije oslobađanje. Za svaku sintetiziranu metalo-organsku mrežu određeni su učinkovitost inkapsulacije, kao omjer mase inkapsuliranog i početno dodanog dasatiniba, te kapacitet punjenja, kao omjer mase inkapsuliranog dasatiniba i početne mase nosača. Najveće vrijednosti obaju pokazatelja zabilježene su za NU-1000, što je moguće povezati s njegovom iznimnom poroznošću. Strukturnim analizama dodatno je potvrđeno da na zadržavanje dasatiniba unutar pora metalo-organskih mreža, osim veličine i rasporeda pora, utječu i specifična međudjelovanja djelatne tvari i nosača.

Za opis profila oslobađanja iz različitih formulacija primijenjeni su empirijski i poluempirijski matematički modeli. Odabir najprikladnijeg modela temeljen je na prilagođenom koeficijentu determinacije (R^2_{adj}), Akaikeovu informacijskom kriteriju (AIC) i kriteriju odabira modela (MSC). Utvrđeno je da se profili oslobađanja dasatiniba mogu razlikovati među nosačima unutar iste skupine, dok se slični profili oslobađanja mogu postići primjenom različitih nosača, ovisno o njihovoj strukturi i svojstvima. Zbog toga su parametri modela interpretirani u kontekstu fizikalnih svojstava formulacije, načina ugradnje dasatiniba i potencijalnih mehanizama oslobađanja.

Dodatno su ispitane ekotoksičnost i kardiotoksičnost dasatiniba, kao i kardiotoksičnost odabranih kompozita s metalo-organskim mrežama. Ekotoksikološki učinci ovisili su o ispitivanom organizmu, pri čemu je bakterija *Aliivibrio fischeri* pokazala najveću osjetljivost na dasatinib. Kardiotoksičnost dasatiniba potvrđena je na kardiomioblastima štakora H9c2 (*Rattus norvegicus*) i embrijima zebrice (*Danio rerio*). Među odabranim formulacijama, one s NU-1000 i UiO-67 nisu pokazale kardiotoksične učinke niti uzrokovale malformacije embrija zebrice, dok je formulacija s MIL-101 (Fe) pokazala izraženiju toksičnost. To se može povezati

s razlikama u profilu oslobađanja dasatiniba, ali i s mogućim doprinosom željeza razvoju oksidativnog stresa.
Rezultati potvrđuju da se izborom odgovarajućeg nosača i njegovih strukturnih svojstava može znatno utjecati na oslobađanje dasatiniba, pri čemu svaki od istraženih sustava pokazuje specifične prednosti i ograničenja za daljnji razvoj formulacija.

Ključne riječi:
dasatinib, sustavi za dostavu lijekova, polimerne čvrste disperzije, ciklodekstrini, metalo-organske mreže, mehanokemija, kontrolirano oslobađanje, modeliranje oslobađanja djelatne tvari