

Ispitivanje uticaja mehanohemijjskog procesiranja na rastvorljivost verapamil hidrohlorida

ANA V. STANKOVIĆ, Institut tehničkih nauka SANU, Beograd
SONJA M. JOVANOVIĆ, Univerzitet u Beogradu,
Institut za nuklearne nauke „Vinča”, Beograd

Originalni naučni rad
UDC: 615.222.011
DOI: 10.5937/tehnika2101009S

Rastvorljivost lekova predstavlja veoma važno svojstvo koje direktno utiče na njihovu primenu. S obzirom na činjenicu da rastvorljivost može delovati kao ograničavajući faktor u procesu apsorpcije leka, takođe može uticati i na njegovu biorasploživost. Više od 40% potencijalnih lekova su slabo rastvorni u vodi što ima za posledicu da važni farmaceutski proizvodi ne ostvare komercijalnu primenu ili ne postižu svoj potpuni potencijal. U ovom radu ispitivana je mogućnost poboljšanja rastvorljivosti verapamil hidrohlorida (VHCl) primenom mehanohemijjskog tretmana. Uticaj mehanohemijjskog procesiranja na fizičkohemijjska svojstva VHCl-a ispitan je primenom metoda XRPD, FTIR i Ramanske spektroskopije, kao i FESEM analize. Osim toga, određena je i raspodela veličina čestica. Rastvorljivost VHCl prahova nakon mehanohemijjskog procesiranja određena je UV-Vis spektrofotometrijom. Konačno, rastvorljivost VHCl je korelisana sa srednjom veličinom čestica, strukturnim i morfološkim karakteristikama.

Ključne reči: verapamil hidrohlorid, mehanohemijjsko procesiranje, rastvorljivost, biorasploživost

1. UVOD

Poznato je da su promene u reaktivnosti supstanci pod uticajem mehanohemijjskog procesiranja (mlevenja) povezane ne samo sa povećanjem njihove specifične površine (što obično čini deo od približno desetak procenata od ukupne promene u reaktivnost supstanci koja je podvrgnuta mlivenju), već i sa nastankom različitih defekata u kristalnoj rešetki usled njene plastične deformacije [1, 2].

Pojava defekata u kristalnoj strukturi može da dovede do smanjenja njenog uređenja, kao i do razaranja kristalne strukture, odnosno do amorfizacije supstance. Pored amorfizacije, mlivenje može da izazove prelazak iz jedne kristalne forme u drugu, tj. da dovede do polimorfne transformacije [3, 4].

Svi ovi fenomeni predstavljaju razloge koji uzrokuju promenu fizičkohemijjskih svojstava čvrstih supstanci, uključujući i ona svojstva koja su od posebnog interesa za farmaceutsku industriju, a to su: reaktivnost, rastvorljivost, stabilnost tokom skladištenja i biološka aktivnost [5–7].

Prelazak supstance iz kristalne u amorfnu formu kao rezultat mehaničkog tretiranja uočen je u ispitivanjima sprovedenim na nekim od komercijalnih lekova kao što su na primer: Cephalexine [8, 9], Ibuprofen [10, 11] i neki oralni suplementi [12]. Amorfizacija kristalnih molekula podrazumeva promene u njihovim fizičkohemijjskim svojstvima. Na primer, amorfizacija Griseofulvina [4] dovodi do značajnog povećanja kako u procesu razgradnje kristalne strukture tako i u rastvorljivosti kristala. Sličan fenomen je uočen i u slučaju Cefaleksina [13]. Još jedna posledica mehaničkog procesiranja kristalnih jedinjenja koja se primenjuju u farmaciji jeste smanjenje njihove stabilnosti tokom skladištenja. Na primer, zapaženo je smanjenje stabilnosti Cefaleksina [3, 8], Aspirina [14] i Ampicilina [4]. Nažalost, još uvek nije utvrđen mehanizam koji bi u potpunosti objasnio efekte vezane za proces amorfizacije zbog prirode amornog stanja u molekularnim kristalima od kojih su izgrađeni lekovi.

Fizičkohemijjska svojstva mnogih novih hemijjskih jedinjenja, koja se razvijaju kao potencijalni kandidati za lekove, ogledaju se pre svega u velikoj molekularnoj masi i većoj lipofilnosti u cilju veće biorasploživosti [6, 15, 16].

Ova fizičkohemijjska svojstva često rezultiraju niskim procentom rastvorljivosti u vodenoj sredini. Rastvorljivost lekova predstavlja važan faktor koji

Adresa autora: Ana Stanković, Institut tehničkih nauka SANU, Beograd, Kneza Mihaila 36

e-mail: anastanković@itn.sanu.ac.rs

Rad primljen: 29.01.2021.

Rad prihvaćen: 04.02.2021.

određuje njihovu primenu, s obzirom na činjenicu da rastvorljivost može delovati kao ograničavajući faktor u apsorpciji leka, tako može uticati i na bioraspoloživost leka. Zbog navedenih činjenica važno je pronaći načine pod kojima se može postići poboljšanje rastvorljivosti. Bioraspoloživost leka predstavlja frakciju tj. deo ili procenat koncentracije leka koji dospe do sistemske cirkulacije [17].

Ona zavisi od fizioloških činilaca (varijacije u apsorpciji i razgradnji prilikom apsorpcije u zidu creva i jetri) i farmakoloških karakteristika leka (veličina čestica leka, izbor rastvarača) [16]. U farmakologiji, bioraspoloživost se odnosi na udeo primenjene doze leka koji u neizmenjenom obliku dospeva u sistemska cirkulaciju, i predstavlja jedan od osnovnih farmakokinetičkih parametara leka.

Po definiciji, bioraspoloživost leka primenjenog intravenozno je 100%. Međutim, ukoliko se lek primeni na drugi način (npr. oralno), njegova bioraspoloživost opada, usled nepotpune apsorpcije i metabolizma prve faze. Bioraspoloživost predstavlja značajan parametar u farmakokinetici jer ju je potrebno uzeti u obzir prilikom izračunavanja doza kod neintravenoznih ruta primene leka. Cilj ovog rada bio je da se ispita mogućnost povećanja rastvorljivosti komercijalnog preparata Verapamil® (VHCl) primenom mehanohemijskog procesiranja. Verapamil hidrohlorid, hemijski poznat kao 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]etil]amino}-2-(1-metiltil) pentanenitrile [1], je oralni i intravenozni lek koji se primenjuje u lečenju angine pektoris, hipertenzije i supraventrikularne aritmije.

S obzirom da komercijalni preparat Verapamil® sadrži ekscipijente koji mogu da zamaskiraju dejstvo mehanohemijskog procesiranja, tretman je primenjen na aktivnu supstancu - čisti verapamil hidrohlorid (pVHCl) kako bi se ispitalo koja su to fizičkohemijška svojstva jedinjenja u korelaciji sa poboljšanjem procenta rastvorljivosti.

2. EKSPERIMENTALNA PROCEDURA

Mehanohemijsko tretiranje verapamil hidrohlorida. Komercijalni preparat Verapamil® (VHCl) kao i aktivna komponenta pVHCl tretirani su u planetarnom mlinu u vremenskom intervalu od nekoliko minuta do nekoliko desetina časova. U dva odvojena eksperimenta u posude od aluminijum oksida dodavano je po 1 g komercijalnog praha VHCl ili aktivne komponente pVHCl.

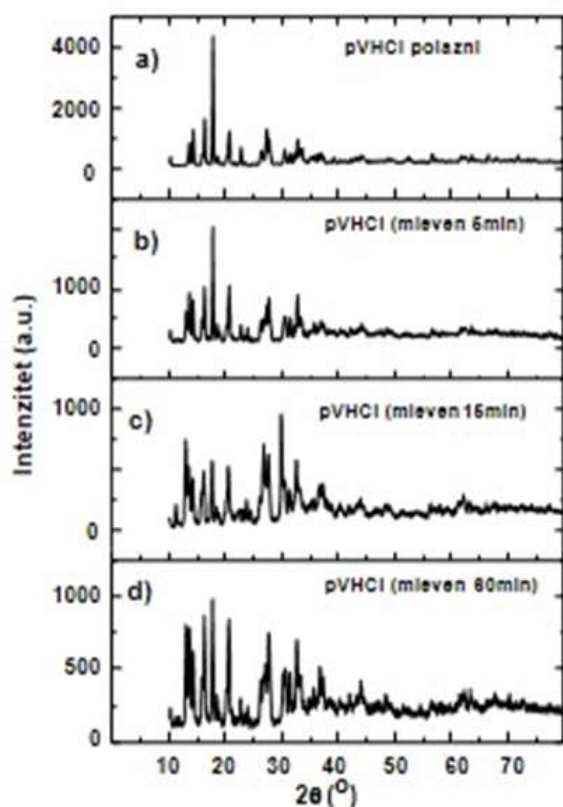
Odnos BPR (ball to powder ratio) u oba slučaja iznosio je 50:1. Brzina okretanja posuda u mlinu je iznosila 300 rpm. Ispitivani su vremenski intervali mehaničkog procesiranja u prvim eksperimentima od

5, 10, 15 i 30 min a potom su vremena mlevenja produžena na 1, 2, 4, 10, 20 i 30 h.

Karakterizacija. Da bi se utvrdio fazni sastav mlevenih uzoraka snimljena je difrakcija X-zraka na prahovima (XRPD) na uređaju Philips PW-1050, $\text{CuK}\alpha_{1,2}$ zračenje, 40 kV, 20 mA. Podaci su sakupljeni na ambijentalnoj temperaturi u intervalu uglova 2θ od 10 do 70°, sa korakom 0.05° i vremenom zadržavanja po koraku od 5 s. Identifikacija kristalnih faza izvršena je upoređivanjem dobijenih podataka sa podacima objavljenim u kristalografskoj bazi JCPDS (Joint Committee of Powder Diffraction Standards). Ramanski spektri prahova snimljeni su na ambijentalnoj temperaturi na DXR Raman mikroskopu (Thermo Scientific). Morfologija čestica VHCl kao i pVHCl ispitana je primenom skanirajuće elektronske mikroskopije visoke rezolucije (FESEM; SUPRA 35 VP Carl Zeiss). Pre snimanja uzorci su dispergovani u etanolu nakon čega su filtriranjem naneti na zlatom naparene polikarbonatne membrane. Nakon filtriranja membrane su naparene slojem ugljenika, da bi se obezbedila provodnost. Raspodela veličina čestica određena je na principu difrakcije laserske svetlosti, na uređaju Mastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK). Optičke karakteristike procesiranih prahova ispitivane su primenom UV-Vis spektrometrije (Cintra 1010, GBC Scientific equipment).

3. REZULTATI I DISKUSIJA

Komercijalni preparat Verapamil® osim aktivne komponente sadrži i druga hemijska jedinjenja koja se koriste kao pomoćne komponente u procesu proizvodnje. Tokom eksperimentalnog rada sa komercijalnim preparatom uočeno je da se pomoćne komponente ponašaju kao nečistoće i da u velikoj meri utiču na rezultate istraživanja. Imajući u vidu ove činjenice rezultati ispitivanja uticaja mehanohemijskog procesiranja na rastvorljivost Verapamil®-a izuzeti su iz ovog rada. XRPD. Na slici 1. prikazani su difraktogrami prahova pVHCL. Slika 1a) prikazuje difraktogram polaznog praha pVHCl na kome se mogu uočiti jasno definisane refleksije, relativno velikog intenziteta koje ukazuju na uređenu kristalnu strukturu polaznog jedinjenja. Ove refleksije karakteristične su za VHCl i u skladu su sa podacima iz Međunarodnog centra za difrakciju. Na Slikama 1 b), c) i d) predstavljani su difraktogrami prahova pVHCl koji su mehanohemijski tretirani 5, 15 i 60 min, redom. Dobijeni rezultati potvrđuju uticaj vremena mlevenja na promenu u kristalnoj strukturi polaznog praha pVHCl. Rezultati XRPD analize pokazuju da sa produžavanjem vremena mlevenja dolazi do postepene amorfizacije praha, tj. do narušavanja i razaranja kristalne strukture polaznog kristalnog praha pVHCl.

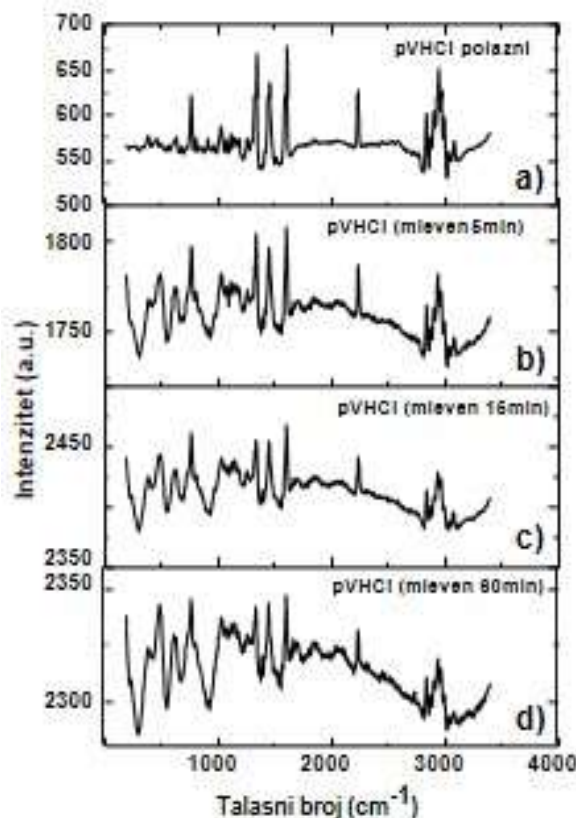


Slika 1 – Difraktogrami polaznog praha verapamil hidrohlorida pVHCl (a) i mehanohemijski tretiranog praha tokom 5 (b), 15 (c) i 60 min (d)

Ramanska spektroskopija. Metoda Ramanske spektroskopije je komplementarna XRPD metodi, pri čemu je karakteristična veća osetljivost pa se često koristi za određivanje prisustva nečistoća, defekata rešetke i uređenja kristalne strukture na tzv. srednjem dometu. Na slici 2 su predstavljeni rezultati Ramanske spektroskopije polaznog i procesiranih prahova čistog verapamil hidrohlorida, pVHCl.

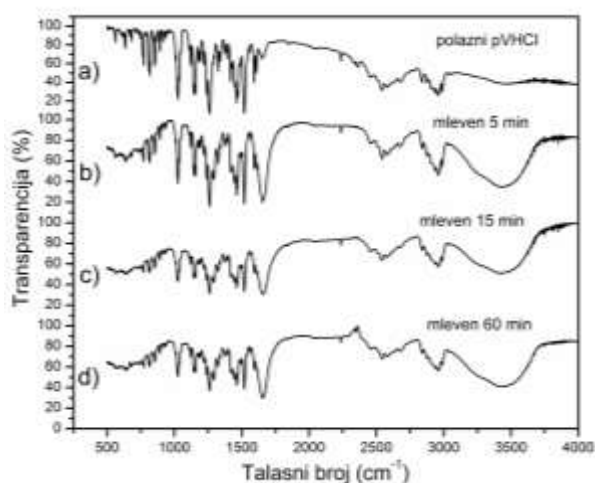
Kao što se može uočiti, na prikazanim spektrima postoje značajne promene u izgledu spektara procesiranih prahova u odnosu na polazni pVHCl, posebno u intervalu talasnih brojeva od 300 do 1600 cm^{-1} . U ovoj oblasti snimljenih spektara na talasnom broju 267 cm^{-1} može se uočiti traka karakteristične istežuće vibracije CH_3 grupe [18]. Traka na 385 cm^{-1} posledica je savijajućih vibracija CH_2 i CH_3 grupa vezanih atomima O16, O18, O30 i O31 [18].

Istežuće vibracije prvog prstena superponirane sa vibracijama CH grupa koje su vezane za njega lokalizovane su na talasnim brojevima 769, 1035 i 1519 cm^{-1} [18]. Trake sličnih vibracija drugog prstena pojavljuju se na talasnom broju 1606 cm^{-1} . Superpozicija savijajućih vibracija grupa CH_2 i CH_3 može se uočiti se na talasnom broju 1450 cm^{-1} . Trake na 2940 i 3035 cm^{-1} su posledica simetričnih i asimetričnih istežućih vibracija nekih CH_3 grupa [18].



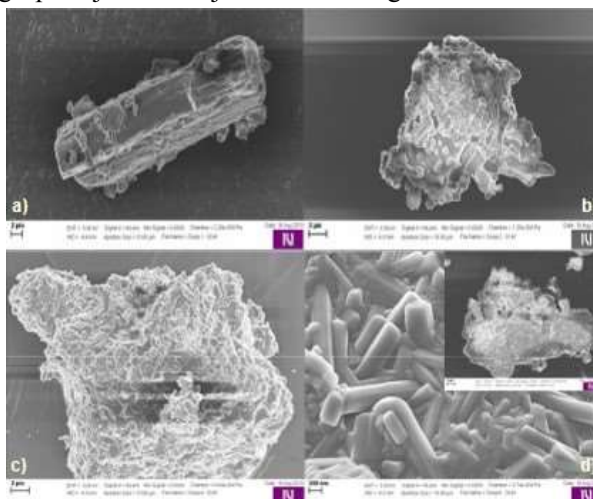
Slika 2 - Ramanski spektri polaznog praha verapamil hidrohlorida pVHCl (a) i mehanohemijski tretiranog praha tokom 5 (b), 15 (c) i 60 min (d)

FTIR spektroskopija. Na slici 3. predstavljeni su FTIR spektri pVHCl. Na slici 3a) prikazan je spektar polaznog praha pVHCl koji nije mehanohemijski tretiran. Slike 3 b), c) i d) prikazuju spektre prahova pVHCl koji su mehanički tretirani tokom 5, 15 i 60 minuta, redom. Karakteristična traka koja se pojavljuje na 769 cm^{-1} posledica je istežuće vibracije prvog benzenovog prstena i deformacija karakterističnih ravni [18]. Traka koja se uočava na talasnom broju 817 cm^{-1} posledica je savijanja veza CH grupa iz drugog benzenovog prstena i deformacije ravni [18]. Trake istežućih vibracija prvog prstena i superpozicije sa deformacijama ravni u kojima su smeštene CH grupe se pojavljuju na talasnim brojevima 1028, 1261 i 1519 cm^{-1} [18]. Slične vibracije za drugi prsten nalaze se na 1240 i 1592 cm^{-1} . Savijajuće vibracije CH_2 i CH_3 grupa uočavaju se na 1143 odnosno 1155 cm^{-1} . Intenzivna traka karakteristična za vibraciju savijanja ravni grupe C_2H_3 pojavljuje se na 1462 cm^{-1} . Traka koja se nalazi na 2838 cm^{-1} potiče od superpozicije nekih CH istežućih vibracija. Simetrične i asimetrične vibracije istezanja nekih CH_3 grupa pojavljuju se na talasnim brojevima 2937 i 2957 cm^{-1} , redom [18]. FTIR spektroskopija potvrdila je da sa povećanjem vremena mlevenja dolazi do povećanja količine vode adsorbovane na površini čestica.



Slika 3 - FTIR spektri polaznog praha verapamil hidrohlorida VHCl (a) i mehanohemijski tretiranog praha tokom 5 (b), 15 (c) i 60 min (d)

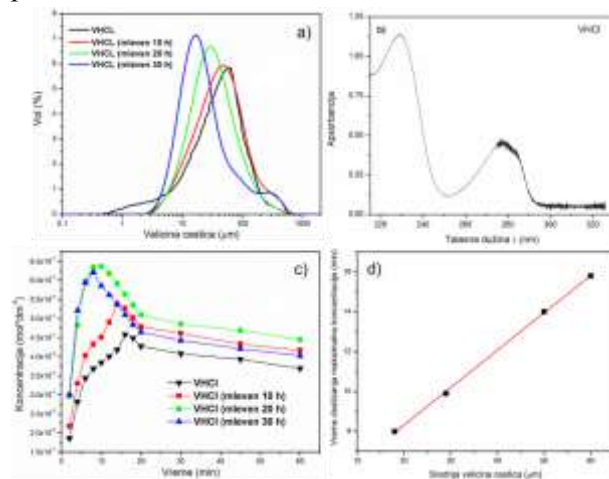
FESEM. Na slici 4 (a) prikazana je morfologija čestice polaznog praha na osnovu koje se može zaključiti da je pVHCl sastavljen od mikrometarskih, cilindričnih čestica sa delimičnom pojavom aglomeracije čestica manjih dimenzija. Slike 4 (b), (c) i (d) prikazuju uticaj procesa mehaničkog tretiranja, posebno produženja vremenskog intervala mlevenja na morfologiju i aglomeraciju čestica pVHCl. Sa prikazanih mikrografija može se uočiti da sa produženim vremenom tretiranja dolazi do smanjenja dimenzija čestica na skali od nekoliko desetina mikrona do nekoliko stotina nanometara, ali i do pojave značajnog grupisanja čestica tj. do nastanka aglomerata.



Slika 4 - FESEM mikrografija polaznog praha verapamil hidrohlorida VHCl (a) i mehanohemijski tretiranog praha tokom 5(b), 15 (c) i 60 min (d).

UV-Vis spektroskopija. Nakon mehaničkog procesiranja, ispitana je raspodela veličina čestica po zapremini mlevenog praha pVHCl, slika 5a.

Uočeno je da se posle 10 h mlevenja prah pVHCl sastoji od dve frakcije čestica od kojih manji udeo čine čestice dimenzija od nekoliko stotina nanometara, dok veći udeo čine čestice dijametara od približno 100 nm.



Slika 5 - Kriva raspodele veličina čestica VHCl (a); UV-Vis spektar verapamil hidrohlorida VHCl (b); krive rastvorljivosti VHCl nakon mehaničkog tretiranja određene na osnovu intenziteta apsorpcije na talasnoj dužini $\lambda=229$ nm (c) i linearna zavisnost vremena mehaničkog tretiranja u kom je postignuta maksimalna rastvorljivost praha VHCl u zavisnosti od veličine čestica (d)

Sa prikazane slike 5 (a) može se uočiti da sa produžavanjem vremena mlevenja na 20 i 30 h, frakcija čestica od nekoliko stotina nanometara u potpunosti nestaje, dok u uzorku dominiraju čestice dijametara manjih od 50 nm. Komercijalni prah VHCl kao i čist pVHCl apsorbuju zračenje u UV ali i u vidljivoj oblasti spektra što je prikazano na slici 5 (b). Maximum apsorpcije koji se nalazi na talasnoj dužini $\lambda=229$ nm korišćen je u cilju kalibracije i utvrđivanje koncentracije vodenog rastvora čistog praha pVHCl u zavisnosti od vremena mlevenja. Utvrđeno je da sa produžavanjem vremena mlevenja do 30 h dolazi do porasta koncentracije vodenog rastvora pVHCl slika 5 (c), što se može smatrati posledicom smanjenja dijametara čestica nakon mehano-hemijskog procesiranja. Na samom kraju, utvrđeno je da postoji linearna zavisnost između vremena dostizanja maksimalne koncentracije vodenog rastvora i veličine čestica pVHCl, slika 5d.

4. ZAKLJUČAK

Primenom mehanohemijskog procesiranja prahova verapamil hidrohlorida tokom različitih vremenskih intervala dolazi do promena u morfologiji čestica kao i do smanjenja njihovih dimenzija od mikrometarskih do nanometarskih. Istovremeno, smanjenje veličine čestica praćeno je procesom amorfizacije, odnosno

promenama u njihovoj kristalnoj rešetki što je potvrđeno Ramanskom spektroskopijom. Osim toga u FTIR spektrima nije uočena pojava traka koje bi ukazivale na postojanje novih veza tj. nastajanja novih jedinjenja kao posledice procesa mlevenja. Rastvorljivost i kinetika rastvorljivosti verapamil hidrohlorida uspešno su ispitani primenom UV - Vis spektroskopije. Potvrđeno je da postoji linearna zavisnost između veličine čestica verapamil hidrohlorida i vremena mehaničkog procesiranja nakon kog se postiže maksimalna koncentracija vodenog rastvora ovog jedinjenja. Smanjenje veličine čestica na nanometarski nivo, amorfizacija kristalne strukture, kao i povećanje stepena rastvorljivosti jasno ukazuju da se proces mehanohemijskog procesiranja može uspešno primeniti u cilju povećanja rastvorljivosti prahova.

5. ZAHVALNICA

Sredstva za realizaciju ovog rada su obezbeđena od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, Ugovorom o realizaciji i finansiranju naučnoistraživačkog rada Instituta tehničkih nauka SANU u 2020. godini (Evidencioni broj: 451-03-68/2020-14/200175). Autori se zahvaljuju dr Sreću Škapinu, IJS, Ljubljana, Slovenija za FESEM karakterizaciju, dr Danici Bajuk-Bogdanović, Fakultet za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija za FTIR merenja, kao i dr Zoranu Jovanoviću, Laboratorija za fiziku, Institut za nuklearne nauke „Vinča” – Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija za snimanje Ramanskih spektara.

LITERATURA

- [1] V. V. Boldyrev, Mechanochemical modification and synthesis of drugs, *J. Mater. Sci.*, vol. 39, no. 16–17, pp. 5117–5120, 2004.
- [2] P. Baláz and E. Dutková, Fine milling in applied mechanochemistry, *Miner. Eng.*, vol. 22, no. 7–8, pp. 681–694, 2009.
- [3] M. Kobayashi, Y. Hattori, T. Sasaki, and M. Otsuka, Effect of ball milling on the physicochemical properties of atorvastatin calcium sesquihydrate: the dissolution kinetic behaviours of milled amorphous solids, *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 69, no. 1, pp. 15–22, 2017.
- [4] A. A. Elamin, T. Sebhatu, and C. Ahlneck, The use of amorphous model substances to study mechanically activated materials in the solid state, *Int. J. Pharm.*, vol. 119, no. 1, pp. 25–36, 1995.
- [5] M. Malamataris, K. M. G. Taylor, S. Malamataris, D. Douroumis, and K. Kachrimanis, Pharmaceutical nanocrystals: production by wet milling and applications, *Drug Discov. Today*, vol. 23, no. 3, pp. 534–547, 2018.
- [6] [industry wide problem in drug discovery,” *Am. Pharm. Rev.*, vol. 5, no. 3, pp. 82–85, 2002.
- [7] L. Gao *et al.*, Application of drug nanocrystal technologies on oral drug delivery of poorly soluble drugs, *Pharm. Res.*, vol. 30, no. 2, pp. 307–324, 2013.
- [8] Processing effects on crystallinity of cephalexin: Characterisation by vacuum microbalance, *Int. J. Pharm.*, vol. 118, no. 1, pp. 1–10, 1995.
- [9] A. A. Salarian, Y. Bahari Mollamahale, Z. Hami, and M. Soltani-Rezaee-Rad, Cephalexin nanoparticles: Synthesis, cytotoxicity and their synergistic antibacterial study in combination with silver nanoparticles, *Mater. Chem. Phys.*, vol. 198, pp. 125–130, 2017.
- [10] S. Mallick *et al.*, Formation of physically stable amorphous phase of ibuprofen by solid state milling with kaolin, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 68, no. 2, pp. 346–351, 2008.
- [11] S. Varghese and C. Ghoroi, Improving the wetting and dissolution of ibuprofen using solventless commilling, *Int. J. Pharm.*, vol. 533, no. 1, pp. 145–155, 2017.
- [12] E. S. Ha *et al.*, Pure Trans-resveratrol nanoparticles prepared by a supercritical antisolvent process using alcohol and dichloromethane mixtures: Effect of particle size on dissolution and bioavailability in rats, *Antioxidants*, vol. 9, no. 4, pp. 1–16, 2020.
- [13] M. O. and N. Kaneniwa, Effect of grinding on the degree of crystallinity of Cephalexine powder, *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 3, no. 12, pp. 4489–4495, 1983.
- [14] C. Grossjohann *et al.*, Polymorphism in Sulfadimidine/4-Aminosalicylic Acid Cocrystals: Solid-State Characterization and Physicochemical Properties, *J. Pharm. Sci.*, vol. 104, no. 4, pp. 1385–1398, 2015.
- [15] C. A. Lipinski, Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 44, no. 1, pp. 235–249, 2000.
- [16] Z. H. Loh, A. K. Samanta, and P. W. Sia Heng, Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs, *Asian J. Pharm. Sci.*, vol. 10, no. 4, pp. 255–274, 2014.
- [17] M. R. Gigliobianco, C. Casadidio, R. Censi, and P. Di Martino, Nanocrystals of poorly soluble drugs: Drug bioavailability and physicochemical stability, *Pharmaceutics*, vol. 10, no. 3, 2018.
- [18] B. Cozar, L. Szabó, N. Leopold, V. Chi, O. Cozar, and L. David, IR, Raman, SERS and DFT study of pindolol and verapamil, *J. Mol. Struct.*, vol. 993, no. 1–3, pp. 308–315, 2011.

SUMMARY

INVESTIGATION THE INFLUENCE OF MECHANOCHEMICAL PROCESSING ON SOLUBILITY OF VERAPAMIL HYDROCHLORIDE

Dissolution of drugs is a very important factor that directly affects their potential application. Due to the fact that solubility may act as a limiting factor in the process of absorption of the drug, it can also affect its bio-availableness. More than 40 percent of potential drugs have a property of a poor solubility in the water, resulting in potentially important pharmaceutical products not reaching patients or reaching their full potential. This work examined the possibility of improving the solubility of verapamil hydrochloride (VHCl) by applying mechanochemical treatment. The impact of mechanochemical treatment on physiochemical properties was comprehended by applying XRPD, FTIR and Raman spectroscopy, as well as FESEM analysis. Besides, particle size distribution was determined. Solubility of verapamil hydrochloride was determined by using UV-VIS spectroscopy. Finally, the solubility of verapamil hydrochloride was correlated with particle size distribution, structural and morphological characteristics.

Key words: *verapamil hydrochloride, mechanochemical processing, dissolution, bio acceptability*