



**WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY  
Z ODDZIAŁEM MEDYCYNY LABORATORYJNEJ  
KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII FIZYCZNEJ**



**Przemysław Skoczeń**

**Badania nad rozwiązaniem problemu ograniczonej  
stabilności fizykochemicznej tabletek zwykłych na bazie  
celulozy mikrokrystalicznej**

Praca wykonana  
w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
i przedstawiona  
Radzie Wydziału Farmaceutycznego z OML  
w celu uzyskania stopnia  
doktora nauk farmaceutycznych

Kierownik Katedry i promotor pracy:  
prof. dr hab. n. farm. Wiesław Sawicki

**Gdańsk 2016**

## STRESZCZENIE

Zasadniczy cel pracy, którym było opracowanie i ocena metody otrzymywania tabletek zwykłych na bazie celulozy mikrokrystalicznej, charakteryzujących się zwiększoną odpornością mechaniczną na ekspozycję w warunkach podwyższonej wilgotności względnej powietrza, został zrealizowany.

Badania w ramach realizacji celu pracy rozpoczęto od zastosowania sposobów postępowania technologicznego ściśle związanego z procesem tabletkowania bezpośredniego. Przetestowano formułacje mas tabletkowych (placebo oraz z zawierających modelową substancję leczniczą – wodorobursztynian doksylaminy) sporządzonych na bazie celulozy mikrokrystalicznej o różnej wielkości ziaren. Sprawdzone również wpływ zastosowania w składzie mas tabletkowych placebo substancji pomocniczych o właściwościach wiążących (hypromelozy, hydoksypropylocelulozy czy kopowidonu) lub adsorbujących wodę (granulowanej, bezwodnej krzemionki koloidalnej, krospowidonu bądź glinokrzemianu magnezu).

Zaobserwowano, że dodatek higroskopijnej substancji leczniczej znacznie nasila zjawisko obniżenia twardości tabletek niepowlekanych po ekspozycji w warunkach podwyższonej temperatury oraz wysokiej wilgotności względnej powietrza (50°C/ 75% RH). Stwierdzono również, że zastosowanie celulozy mikrokrystalicznej o różnej wielkości ziaren lub wprowadzenie do składu mas tabletkowych ww. substancji pomocniczych nie przyczynia się do zwiększenia odporności mechanicznej tabletek na działanie wilgoci.

Kolejnym etapem badań była modyfikacja celulozy mikrokrystalicznej poprzez dodanie substancji hydrofobowych. Zaproponowano dwie metody modyfikacji. Pierwszą była sucha granulacja (brykietowanie) mieszanin celulozy mikrokrystalicznej i składników hydrofobowych. Metoda druga polegała na strąceniu składnika hydrofobowego na powierzchni celulozy mikrokrystalicznej techniką dodania antyrozpuszczalnika do roztworu organicznego. Przebadano trzy substancje hydrofobowe – kwas stearynowy, alkohol cetostearylowy oraz uwodorniony olej rycynowy, w ilościach 5, 10 i 20% (w stosunku do masy celulozy mikrokrystalicznej), otrzymując w efekcie 18 serii zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej. Najlepszą spośród nich okazała się modyfikacja „MOD.II.CO.20”, otrzymana poprzez strącenie na powierzchni celulozy mikrokrystalicznej 20% uwodornionego oleju rycynowego, która została wytypowana do dalszych etapów badań. Charakteryzowała się ona niską zwilżalnością, o czym świadczyły wysokie wartości statycznego kąta zwilżania oraz

przedłużony czas przebywania kropli na powierzchni sprasowanej próbki zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej.

Wykazano, że zastosowanie w składzie masy tabletkowej wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej powoduje zwiększenie hydrofobowości powierzchni tabletek, ograniczenie penetracji wody do ich wnętrza, a w efekcie znaczne wydłużenie czasu rozpadu. Dodatkowo stwierdzono, że przyczynia się również do zmniejszenia nasilenia zjawiska obniżenia twardości tabletek placebo oraz tabletek zawierających 10 i 25% wodorobursztynianu doksylaminy w trakcie 14-dniowej ekspozycji w warunkach podwyższonej temperatury i wysokiej wilgotności względnej powietrza (50°C/ 75% RH).

Kluczowym etapem badań była ocena czy zaproponowana metoda otrzymywania tabletek o zwiększonej odporności mechanicznej może zostać przeniesiona z warunków laboratoryjnych na przemysłowe. Przeprowadzono badanie pozostałości rozpuszczalników organicznych w wytypowanej, zmodyfikowanej celulozie mikrokrystalicznej. Nie stwierdzono obecności pozostałości rozpuszczalników i potwierdzono zgodność z obowiązującą wytyczną nt. pozostałości rozpuszczalników organicznych w substancjach leczniczych, pomocniczych oraz gotowych produktach leczniczych (ICH Q3C).

Przeprowadzono próbę kompresji masy tabletkowej zawierającej 10% wodorobursztynianu doksylaminy, sporządzonej na bazie wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej w skali półtechnicznej, w Pilotażowej Instalacji Produkcyjnej Zakładów Farmaceutycznych Polpharma S.A.

Podczas trwającego ponad dwie godziny procesu kompresji nie zaobserwowano problemów tzw. „podklejania” lub „wieczkowania”, a otrzymane tabletki charakteryzowały się dużą powtarzalnością parametrów fizycznych przez cały proces. Tabletki poddano trwałości w warunkach zgodnych z wytyczną ICH Q1A. Stwierdzono, że charakteryzowały się one zwiększoną odpornością mechaniczną w trakcie 6 miesięcznej ekspozycji w warunkach tzw. „przyśpieszonych” (40°C/ 75% RH) oraz 12 miesięcznej ekspozycji w warunkach tzw. „długoterminowych” (25°C/ 60% RH). Potwierdzono, że przeniesienie opracowanej metody otrzymywania tabletek o zwiększonej odporności mechanicznej z warunków laboratoryjnych na przemysłowe, jest możliwe.

W ostatnim etapie badań oceniono, czy tabletki otrzymane na bazie wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej mogą, pomimo silnie hydrofobowej powierzchni, być użyte jako rdzenie w procesie otrzymywania tabletek powlekanych. Podczas prób powlekania nie zaobserwowano problemów z adhezją otoczki, a jakość otrzymanych tabletek

powlekanych nie budziła zastrzeżeń. Na tej podstawie potwierdzono przydatność tabletek na bazie wytypowanej, modyfikacji celulozy mikrokrystalicznej do otrzymywania tabletek powlekanych.

## **I. SUMMARY**

The aim of the study was to propose and evaluate manufacturing method of directly compressed, uncoated tablets formulated based on microcrystalline cellulose, having increased mechanical resistance to exposure in high humidity conditions. The objective of the study has been achieved.

First stage of the study was to evaluate technological approach, commonly applied in directly compressed products. Evaluation of stability of tablet formulations (both placebo and with active substance – doxylamine hydrogen succinate) manufactured using microcrystalline cellulose with different particle size distribution was followed by evaluation of influence of addition either binders (hypromellose, hydroxypropylcellulose or co-povidone) or adsorbents (granulated, colloidal, anhydrous silica, crospovidone or aluminum magnesium silicate) on tablets' softening after exposure in elevated temperature and humidity conditions.

It has been observed that addition of hygroscopic active substance significantly increases softening of tablets upon moisture uptake after exposure in elevated temperature and humidity conditions (50°C/ 75% RH). Moreover it has been concluded that use of microcrystalline cellulose with different particle size distribution, as well as addition of binders or adsorbents does not increase resistance of tablets to phenomenon of humidity related softening.

The next stage of the study was modification/ co-processing of microcrystalline cellulose with hydrophobic excipients. Two modification methods were proposed. First was dry granulation (slugging) of mixtures of microcrystalline cellulose with hydrophobic agents., while the second one was precipitation of hydrophobic excipient from its organic solution onto microcrystalline cellulose surface by means of anti-solvent addition. Three hydrophobic agents (stearic acid, cetostearyl alcohol and hydrogenated castor oil) at three, different levels (5, 10 and 20%) were evaluated. Out of 18 batches of co-processed microcrystalline cellulose, modification "MOD.II.CO.20" (obtained by precipitation of 20% of hydrogenated castor oil) has been selected for further studies. High static contact angle values and limited absorption of water drop applied onto surface of compressed sample were observed for this modification, indicating its' low wettability.

It has been concluded that use of chosen, co-processed microcrystalline cellulose in tablet formulation increases hydrophobic properties of tablet surface, limits water penetration inside the tablet and increases its' disintegration time. Moreover, it has been observed that it also decreases the tendency of directly compressed tablets (both, placebo as well as tablets with

10 or 25% of doxylamine hydrogen succinate) to soften, after 14-days of exposure in elevated temperature and humidity conditions (50°C/ 75% RH).

An important stage of this study was to evaluate whether proposed manufacturing method of tablets with increased resistance to exposure in high humidity conditions can be transferred from laboratory to an industrial scale. No residual solvents were found in the chosen modification of microcrystalline cellulose. Based on above, it has been concluded that microcrystalline cellulose co-processed by precipitation of 20% of hydrogenated castor oil is in line with ICH Q3C (Guideline for residual solvents) and can be used in pharmaceutical products.

Compression experiments of blend comprising 10% of doxylamine hydrogen succinate manufactured using the chosen, co-processed microcrystalline cellulose were carried out in pilot scale at Z.F. Polpharma S.A. The obtained tablets were uniform in terms of physical properties throughout the whole compression process (lasting more than 2 h). No capping, sticking or picking phenomena were observed.

Stability studies were performed according to ICH Q1A guideline. Tablets manufactured using co-processed microcrystalline cellulose had increased resistance to humidity exposure during 6 months storage in “accelerated” conditions (40°C/ 75% RH) as well as during 12 months in “long term” conditions (25°C/ 60% RH). Phenomenon of tablets softening upon moisture pickup was less pronounced than in case of tablets manufactured using native (not-modified) microcrystalline cellulose. It has been therefore confirmed that proposed manufacturing method of tablets with increased resistance to exposure in high humidity can be transferred from laboratory to an industrial scale.

Last stage of the study was to check whether tablets having increased resistance to exposure to high humidity and highly hydrophobic surface can be used as cores in coating process. No problems with adherence of coating were observed during coating and the obtained films had very good quality. Based on above it has been concluded that despite highly hydrophobic surface, tablets manufactured based on microcrystalline cellulose co-processed by precipitation of 20% of hydrogenated castor oil can be used as cores during film-coating process.

