



**WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY  
KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII FIZYCZNEJ**

**mgr inż. Kamil Garbera**

***Zastosowanie techniki impregnacji na gorąco w otrzymywaniu tabletek  
z amorficznym ibuprofenem***

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

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

**Gdańsk 2021**



## Streszczenie

Ze względu na wygodę stosowania i komfort pacjentów najczęściej preferowaną drogą aplikacji jest droga doustna. Substancje trudno rozpuszczalne stanowią ponad 70 % spośród wszystkich dostępnych na rynku substancji leczniczych. Zwiększenie rozpuszczalności leków jest powszechnym problemem, z którym mierzą się naukowcy zajmujący się odkrywaniem oraz opracowywaniem formułacji leków na całym świecie. Istnieje wiele technik zwiększania rozpuszczalności substancji leczniczych, jedną z rozwijających się metod zwiększania rozpuszczalności opartą na amorfizacji substancji leczniczej jest Hot Melt Extrusion (HME) - ekstruzja na gorąco. Na potrzeby tego opracowania zaproponowano i zastosowano modyfikację procesu HME, nazwaną impregnacją na gorąco. Impregnację na gorąco zastosowano do otrzymywania tabletek zawierających amorficzny ibuprofen, co stanowiło cel niniejszej pracy.

Prace rozpoczęto od wyboru najbardziej odpowiedniego nośnika, spośród substancji zaproponowanych na podstawie przeglądu literaturowego. Glinokrzemian magnezu (nazwa handlowa Neusilin US2) posłużył jako nośnik do procesu impregnacji na gorąco. Proponowana technika umożliwiła otrzymanie amorficznego stałego rozproszenia zawierającego 50 % wagowych ibuprofenu (IBU) w porowatym nieorganicznym nośniku. Właściwości amorficzne potwierdzono technikami proszkowej dyfraktometrii rentgenowskiej (XRPD) oraz różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC). Parametry fizyczne uzyskanego impregnatu pozwoliły na bezproblemowe przygotowanie tabletek. Impregnat uzupełniono 3 % kroscarmelozy sodowej i 1 % stearynianu magnezu. Otrzymano tabletki o masie 417 mg i średnicy 12 mm, charakteryzujące się szybkim czasem rozpadu ( $< 1$  min) oraz wysoką twardością ( $> 100$  N).

W celu lepszego zrozumienia kluczowych procesów opracowanej techniki, zastosowano statystyczne planowanie doświadczeń dla optymalizacji procesów impregnacji oraz tabletkowania. Do optymalizacji zastosowano centralne pełne plany kompozycyjne. W przypadku optymalizacji procesu impregnacji badano wpływ ilości ibuprofenu w próbce, szybkości dozowania oraz szybkości obrotowej śrub na ilość pozostałej frakcji krystalicznej ibuprofenu. Na podstawie analizy danych odrzucono parametr szybkości dozowania jako parametr znaczący. Podczas optymalizacji tabletkowania sprawdzano wpływ nacisku wstępnego oraz głównego na najważniejsze parametry fizyczne uzyskanych tabletek - twardości, czasu rozpadu, ściernalności. Dla badanych parametrów jakościowych wyznaczono równania regresji, dzięki czemu możliwym stało się przewidzenie parametrów tabletek dla



dowolnej konfiguracji zmiennych. Wyznaczone optymalne parametry potwierdzono w kolejnych procesach.

Kontynuując badania wykonano zwiększenie skali opracowanych procesów w celu weryfikacji słuszności dobranych parametrów procesowych. Zwiększenie skali z 500 g do 4000 g potwierdziło słuszność dobranych parametrów procesowych i pozwoliło na uzyskanie tabletek zawierających amorficzny ibuprofen o zbliżonych do wcześniejszych serii parametrach fizycznych. Jako bardzo ważny parametr jakościowy, zbadano również profil uwalniania uzyskanych tabletek w 0,1 molowym roztworze kwasu solnego i porównano go z profilami tabletek komercyjnych zawierających tę samą dawkę ibuprofenu. Wyniki wykazały blisko dwukrotnie wyższe uwolnienie ibuprofenu z opracowanej formulacji, niż z produktów komercyjnych.

Podczas etapu doświadczalnego przeprowadzono również testy starzeniowe w warunkach przyspieszonych (40° C / 75% RH) opracowanej formulacji w dwóch materiałach opakowaniowych. Niezależnie od zastosowanego opakowania zaobserwowano spadek zawartości ibuprofenu w czasie. Monitorowano także parametry fizyczne tabletek, które wykazywały tendencję do twardnienia, podczas gdy pozostałe parametry utrzymywały się na stałym poziomie. Istotną obserwacją była stabilność termodynamiczna amorficznego ibuprofenu. Po 6 miesiącach sezonowania zaobserwowano wyraźne zmiany w dyfraktogramie tabletek zapakowanych w blistry PVC//Al. Charakterystyczne pasma intensywności tożsame są z krystalicznym ibuprofenem, co świadczy o postępującej rekrytalizacji substancji leczniczej. Dyfraktogram tabletek zapakowanych w blistry OPA/Al/PVC//Al nie wykazuje ostrych, charakterystycznych pasm dla krystalicznego ibuprofenu, lecz szerokie refleksy intensywności w środkowej części dyfraktogramu. Obserwacja ta świadczy o wolniejszej niż w przypadku blisterów PVC//Al rekrytalizacji.



## Abstract

Due to the convenience and patient compliance, the oral route is the most preferred route of drugs administration. Poorly water soluble substances constitute over 70 % of all medicinal substances available on the market. Increasing the solubility of drugs is a common problem faced by drug development scientists around the world. There are many techniques dedicated to solubility enhancement of drug substances, one of the emerging solubilization methods based on the amorphization of the drug substance, is Hot Melt Extrusion (HME). For the purposes of this study, a modification of the HME process, called hot melt impregnation, was introduced. Hot melt impregnation process was used to obtain tablets containing amorphous ibuprofen, which was the aim of this study.

The very first activity in this study was selection of appropriate carrier, proposed based on literature review. Magnesium aluminum silicate (trademark Neusilin US2) was chosen as a carrier for impregnation process. The proposed technique allowed to obtain an amorphous solid dispersion containing 50% by weight of ibuprofen (IBU) in a porous inorganic carrier. The amorphous properties were confirmed by X-ray powder diffraction (XRPD) and differential scanning calorimetry (DSC) techniques. The impregnate was mixed with 3 % of croscarmellose sodium and 1 % of magnesium stearate. Obtained tablets were 12 mm in diameter, weighed 417 mg and were characterized by a fast disintegration time (<1 min) and high hardness (> 100 N).

For better understanding of introduced technology a design of experiments was used to optimize the impregnation and tableting processes. Central composite face centered designs were used for optimization purposes. In case of impregnation optimization, the influence of ibuprofen amount in the sample, the feeding rate and the rotation speed of the screws were examined as a variables and crystalline fraction of ibuprofen was a response. During the tableting process optimization, the influence of precompression and main compression forces on the most important physical parameters of the tablets were checked. For both designs, regression equations were calculated. Optimal parameters were determined and confirmed in subsequent processes.

As a next activity, the scale-up process of developed technology was implemented. Increased batch size from 500 g to 4000 g confirmed the correctness of the optimized process parameters and allowed to obtain tablets containing amorphous ibuprofen with physical



parameters similar to the previous batches. As a very important quality parameter, the dissolution profile in 0.1 molar hydrochloric acid was prepared and compared to commercially available tablets containing ibuprofen. The results showed that the release of ibuprofen from the developed formulation was almost twice as high as from commercial products.

In scope of experiments stability tests under accelerated conditions (40 °C / 75% RH) were also carried out. Developed formulation was studied in two types of packaging materials. Regardless of the packaging used, a decrease of the ibuprofen content was observed over time. The physical parameters of the tablets were also monitored. Tablets showed a tendency to harden, while the other parameters remained constant. An important observation was the thermodynamic stability of amorphous ibuprofen. After 6 months in stability chamber, a changes in the diffraction pattern of tablets packed in PVC//Al blisters were observed. The characteristic intensity bands are identical with the crystalline ibuprofen, which proves the progression of ibuprofen recrystallization. The diffractogram of tablets packed in OPA/Al/PVC//Al blisters showed less intensive reflexes. This observation indicates a slower recrystallization than in the case of PVC//Al blisters.