**University of Mosul**
**College of Pharmacy**

# Improving mechanical and formulation performance of paracetamol as a model drug by drug-drug co-crystal formation

**Amal Fakhrulddin H. Al-Dulaimi**

**M.Sc. Thesis**

**In Pharmacy**

**Supervised by**

Prof.
**Dr. Faris T. Abachi**

Assist. Prof
**Dr. Myasar M. Al-Kotaji**

**2021 A.D** **1443 A.H**

# Abstract

The poor mechanical property is the main problem in formulating tablet dosage form by the simple manufacturing method; direct compression method. In addition, poor solubility is one of the obstacles to achieve tablet dosage form with good bioavailability.

This study aims to prepare a drug-drug co-crystal of paracetamol with a non-steroidal anti-inflammatory drug, either mefenamic acid or naproxen, which intends to improve the flowability, poor mechanical properties and poor solubility of one or both of the two drugs.

A preliminary theoretical study for estimating the possible bonding between paracetamol and either mefenamic acid or naproxen was performed using the ChemOffice program. The results revealed a higher possibility for bonding between paracetamol and naproxen.

In this study, three different molar ratios (1:1), (2:1), and (1:2) of paracetamol-mefenamic acid and paracetamol-naproxen co-crystals were tried to be prepared by four different methods, which are liquid-assisted grinding, solvent evaporation method, ultrasonic-assisted co-crystallization and microwave-assisted co-crystallization.

The parent drugs with their physical mixtures and prepared co-crystals were characterized by different techniques. The characterization techniques included Fourier transform infrared spectroscopy, Thermogravimetric analysis, Differential scanning calorimetry, Powder X-Ray diffraction, and Field emission scanning electron microscopy.

The results of characterization techniques indicated the formation of paracetamol-naproxen co-crystals in three different ratios (1:1), (2:1), and (1:2) when prepared by solvent evaporation methods.

The water-solubility of the co-crystals exhibited more than two times enhancement in naproxen saturated solubility in (1:1) and (1:2) paracetamol-

naproxen co-crystal.

The pre-compression measurements (Angle of repose, Carr's index and Hausner's ratio) of the three paracetamol-naproxen co-crystals showed an enhancement in flowability and compressibility of the prepared co-crystals when compared with paracetamol or naproxen.

In addition, the three paracetamol-naproxen co-crystals were formulated as oral tablets by direct compression method using microcrystalline cellulose and magnesium stearate. The prepared co-crystals tablets were compared with paracetamol tablets prepared in the same manner. The poor tableting properties of prepared paracetamol tablets were very clear, in opposite to the co-crystals prepared tablets which met all the pharmacopeial requirements. The most obvious improvement in tablets characteristics was in (1:2) paracetamol-naproxen co-crystals tablets in which the hardness was 93.04 N, the friability was 0.633% and the disintegration time was very fast (17.785 seconds).

Finally, the *in vitro* dissolution study was conducted to compare the dissolution profiles of the prepared co-crystals tablets with marketed paracetamol tablets (Piodol®) and marketed naproxen tablets (Napron®). The dissolution profile of (1:2) co-crystal prepared tablets showed a superior dissolution rate with more than 56 % of the paracetamol drug dissolved within the first 5 minutes of dissolution. The dissolution study resulted in a better dissolution of the prepared paracetamol-naproxen tablets due to the co-crystal formation.

It could be concluded that the prepared paracetamol-naproxen co-crystals represent a promising way for improving flowability and compression properties, enabling the formulation of the co-crystals as oral tablets by direct compression method with a clear enhancement in the dissolution rate.

**جامعة الموصل**
**كلية الصيدلة**

# *تحسين الأداء الميكانيكي والتركيبي لدواء الباراسيتامول كنموذج عن طريق تكوين البلورة المشتركة بين دوائيين*

رسالة
مقدمة للجنة الدراسات العليا
كلية الصيدلة / جامعة الموصل
كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل
***أمل فخرالدين حامد الدليمي***
(بكالوريوس صيدلة ٢٠١١)

**<u>بإشراف</u>**

الأستاذ
***د. فارس ذنون العباجي***

الأستاذ المساعد
***د. ميسر محمد علي القوطجي***

**١٤٤٣ هـ**

**٢٠٢١ م**

# الخلاصة


يعد ضعف الخصائص الميكانيكية من المشاكل الرئيسية في صياغة شكل جرعات الأقراص بطريقة التصنيع البسيطة ؛ طريقة الضغط المباشر. ويعد ضعف الذوبانية أحد العوائق الرئيسية لإنتاج دواء ذو توافر حيوي جيد.

تهدف هذه الدراسة إلى تحضير بلورة مشتركة من دوائيين هما الباراسيتامول مع عقار مضاد للالتهاب غير ستيرويدي إما حامض الميفيناميك أو النابروكسين. والذي يهدف إلى تحسين قابلية التدفق وضعف الخصائص الميكانيكية وضعف قابلية الذوبان لأحد العقارين أو كليهما.

تم إجراء دراسة نظرية أولية لتقدير الترابط المحتمل بين الباراسيتامول وحمض الميفيناميك أو النابروكسين باستخدام برنامج ChemOffice. كشفت النتائج عن احتمالية أعلى للارتباط بين الباراسيتامول والنابروكسين.

في هذه الدراسة، تم تجربة تحضير ثلاث نسب مختلفة (١: ١) و (٢: ١) و (١: ٢) من بلورات الباراسيتامول- حامض الميفيناميك وبلورات باراسيتامول-نابروكسين المشتركة بأربع طرق مختلفة ، وهي الطحن بمساعدة السائل وطريقة تبخير المذيبات والتبلور المشترك بمساعدة الموجات فوق الصوتية والتبلور المشترك بمساعدة الميكروويف.

تم فحص خصائص الأدوية الأم مع الخلائط الفيزيائية و البلورة المشتركة بتقنيات مختلفة للتحقق من تكوين البلورات المشتركة. تضمنت التقنيات مطيافية الأشعة تحت الحمراء ، والتحليل الوزني الحراري ، والمسعر التفاضلي للمسح الضوئي ، وانحراف الأشعة السينية ، والمجهر الإلكتروني لمسح الانبعاث.

أشارت نتائج الطرق التشخيصية إلى تكوين بلورات الباراسيتامول - النابروكسين في ثلاث نسب (١: ١) ، (٢: ١) ، و (١: ٢) عند التحضير باستخدام طريقة التبخير بالمذيبات.

أظهرت قابلية الذوبان في الماء زيادة أكثر من مرتين في قابلية الذوبان المشبعة للنابروكسين في (١: ١) و (١: ٢) بلورات الباراسيتامول-نابروكسين المشتركة.

أظهرت قياسات الضغط المسبق لبلورات الباراسيتامول والنابروكسين الثلاثة تحسن في قابلية التدفق والانضغاط للبلورات المشتركة المحضرة عند مقارنتها بالباراسيتامول أو النابروكسين.

بالإضافة لذلك تم تصنيع بلورات الباراسيتامول - النابروكسين الثلاثة كأقراص و بطريقة الضغط المباشر باستخدام بلورات السليلوز الصغيرة وستياريت المغنيسيوم ومقارنتها مع أقراص الباراسيتامول المحضرة بنفس الطريقة. كانت خصائص الأقراص الضعيفة لأقراص الباراسيتامول المحضرة واضحة للغاية وعلى عكس الأقراص المحضرة من البلورات المشتركة ، والتي استوفت جميع المتطلبات الدستورية. كان التحسن الأكثر وضوحا في خصائص الأقراص في أقراص بلورات الباراسيتامول-نابروكسين (١: ٢) المحضرة والتي كانت الصلابة فيها (٩٣.٠٤ نيوتن) ، والهشاشة (٠.٦٣٣٪) وكان وقت التفكك سريعًا جدًا (١٧.٧٨٥ ثانية).

أخيرًا ، أجريت دراسة الذوبان في المختبر لمقارنة ملامح الذوبان لأقراص البلورات المشتركة المحضرة مع أقراص الباراسيتامول المتوفرة بالأسواق (Piodol®) وأقراص النابروكسين المتوفرة بالأسواق (Napron®). أظهر ملف الذوبان للأقراص المحضرة من بلورات مشتركة (١:٢) معدل ذوبان متفوق بأكثر من ٥٠ ٪ عن عقار الباراسيتامول المذاب خلال الدقائق الخمس الأولى من الذوبان. دلت دراسة الذوبانية على إذابة أفضل لأقراص الباراسيتامول-نابروكسين المحضرة بسبب تكوين البلورات المشتركة. يمكن الاستنتاج أن بلورات الباراسيتامول-النابروكسين المحضرة تمثل طريقة واعدة لتحسين قابلية التدفق وخصائص الضغط وتمكن من صياغة البلورات المشتركة كأقراص عن طريق الفم بطريقة الضغط المباشر مع تحسين واضح في معدل الذوبان.