

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy



Development and in Vitro Evaluation of Abuse-Deterrent Dosage Form

Haneen Talal Mohammad Saeed

M.Sc. Thesis
In Pharmacy

Supervised by

Lecturer
Dr. Thamer Abduljabbar Omar
Ph.D in Pharmaceutics

2025 A.D

1446 A.H

Abstract:

Abuse-deterrent formulations are dosage forms designed to prevent or discourage the misuse of prescription drugs, particularly opioids. They achieve this aim by either minimizing the benefit of tampering with the dosage form or making it challenging to change this dosage form. As drug abuse has become a worldwide problem associated with increased addiction and death, which led to encouraging the Food and Drug Administration and many companies to develop formulations that can prevent or decrease abuse. Therefore, one of the priorities for public health is to develop dosage forms that have abuse-deterrent formulations.

This study aimed to develop abuse-deterrent formulations using chlorpheniramine maleate as a model drug. These formulations were designed to resist common methods of drug abuse, such as crushing the tablets, inhaling the powder, or injecting the drug. To prepare tablets with abuse deterrent characteristics, the direct compression method was used. Polyethylene oxide was used as a polymer at two concentrations (40% and 80%) and two molecular weights (300,000 and 4,000,000). Neusilin US2 and microcrystalline cellulose were added as tablet diluents. Thermal treatment at 80 °C was utilized. Using these factors, a full factorial experimental design was developed by Minitab software, resulting in a total of 16 formulations. All formulas were evaluated for their abuse deterrent characteristics. The results showed that the thermal treatment and the use of Neusilin as a diluent significantly improved the crush resistance of the tablets. The molecular weight of the polyethylene oxide affects the disintegration time significantly, with higher molecular weights leading to slower disintegration. Furthermore, increasing the concentration and molecular weight of polyethylene oxide significantly increased viscosity and the forces required for syringing and injection, which inhibit abuse by intravascular injection. However, it was observed that heat treatment caused a slight decrease in viscosity and

injection force. Finally, the similarity of the tablet PXRD patterns to the physical mixture patterns indicates CPM's stability during processing, with no evidence of changes in crystallinity or degradation.

In conclusion, this study has shown the feasibility of using polyethylene oxide at a different grade in the preparation of abuse-deterrent dosage forms. Furthermore, the utilization of diluents such as neusilin in the preparation of tablets introduces challenges in terms of crushing; this could help reduce drug abuse.



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

تطوير الجرعة الرادعة لسوء الاستخدام وتقييمها في المختبر

حنين طلال محمد سعيد

رسالة ماجستير

في الصيدلة

بإشراف

المدرس

د. ثامر عبد الجبار عمر

دكتوراه في الصيدلانيات

الخلاصة

التركيبات الرادعة لسوء الاستخدام هي جرعات دوائية مصممة لمنع أو تثبيط إساءة استخدام الأدوية الموصوفة، وخاصة المواد الأفيونية. وهي تحقق هذا الهدف إما عن طريق تقليل فائدة العبث بشكل الجرعة أو جعل تغيير شكل الجرعة هذا أمرًا صعبًا. نظرًا لأن إساءة استخدام المخدرات أصبحت مشكلة عالمية مرتبطة بزيادة الإدمان والوفاة، فقد أدى ذلك إلى تشجيع إدارة الغذاء والدواء والعديد من الشركات على تطوير تركيبات يمكنها منع أو تقليل سوء الاستخدام. لذلك، فإن إحدى أولويات الصحة العامة هي تطوير جرعات دوائية تحتوي على تركيبات رادعة لسوء الاستخدام.

هدفت هذه الدراسة إلى تطوير تركيبات رادعة لهذه الأخطاء في الاستخدام تحتوي على ال Chlorpheniramine maleate كدواء نموذجي. تم تصميم هذه التركيبات لمقاومة الطرق الشائعة لإساءة استخدام المخدرات، مثل سحق الأقراص أو استنشاق المسحوق أو حقن الدواء. لإعداد أقراص ذات خصائص قادرة على منع سوء الاستخدام، تم استخدام طريقة الضغط المباشر لتحضير الحبوب التي تحتوي على Polyethylene oxide كبوليمر بتركيزين (٤٠٪ و ٨٠٪) ووزنين جزيئيين (٣٠٠٠٠٠ و ٤٠٠٠٠٠٠). تم إضافة Neusilin US2 وال microcrystalline cellulose كمخففات للأقراص. كذلك تم استخدام المعالجة الحرارية عند ٨٠ درجة مئوية. باستخدام هذه العوامل، تم تطوير تصميم كامل بواسطة برنامج ال Minitab، مما أدى إلى إجمالي ١٦ تركيبة. تم تقييم جميع التركيبات لخصائصها الرادعة للإساءة. وأظهرت النتائج أن المعالجة الحرارية واستخدام النيوسيلين كمخفف أدى إلى تحسين مقاومة سحق الأقراص بشكل كبير. يؤثر الوزن الجزيئي لأكسيد البولي إيثيلين على وقت التفكك بشكل كبير، حيث تؤدي الأوزان الجزيئية الأعلى إلى تفكك أبطأ. علاوة على ذلك، فإن زيادة تركيز ووزن أكسيد البولي إيثيلين الجزيئي أدى إلى زيادة كبيرة في اللزوجة والقوى المطلوبة للسحب والحقن، مما يمنع إساءة الاستخدام عن طريق الحقن داخل الأوعية الدموية. ومع ذلك، لوحظ أن المعالجة الحرارية تسببت في انخفاض طفيف في اللزوجة وقوة الحقن. أخيرًا، يشير تشابه أنماط PXRD للأقراص مع أنماط الخليط الفيزيائي إلى استقرار الدواء الفعالة أثناء المعالجة، مع عدم وجود دليل على حدوث تغييرات في التبلور أو التحلل.

وفي الختام، أظهرت هذه الدراسة جدوى استخدام ال أكسيد البولي إيثيلين بأوزان جزيئية مختلفة في تحضير الجرعات الدوائية الرادعة لسوء الاستخدام. علاوة على ذلك، فإن استخدام مخفف مثل النيوسيلين

في تحضير الأقراص يضيف تحديات من حيث السحق، وهذا يمكن أن يساعد في الحد من إساءة استخدام المخدرات.