

Teza de doctorat: Obținerea de preparate orodispersabile cu canabidiol

Conducător doctorat: Prof. Dr. Muntean Daniela-Lucia

Doctorand: Vlad Robert-Alexandru

Terapia medicamentoasă în cazul pacienților pediatrici a reprezentat dintotdeauna o provocare în domeniul tehnologiei farmaceutice. Preparatele orodispersabile, precum comprimatele orodispersabile (ODT), liofilizatele orale și filmele orodispersabile sunt forme farmaceutice prin intermediul cărora în ultimii ani s-a reușit creșterea complianței la această categorie de vârstă.

Teza de doctorat abordează mai multe direcții de cercetare care au ca scop principal dezvoltarea și evaluarea de comprimate orodispersabile cu canabidiol pentru pacienții pediatrici; costurile reduse de producție și timpul relativ scurt al procesului tehnologic de preparare fiind argumente în favoarea selectării acestei forme farmaceutice.

În prima parte a tezei este prezentată o sinteză a datelor din literatură care au stat la baza studiilor experimentale ulterioare. Sunt expuse date relevante privind proprietățile canabidiolului și ale excipienților luați în studiu, implicit metodele de analiză aplicabile pentru stabilirea unei compoziții optime ale produsului medicamentos final.

În vederea unei selecții eficiente a excipienților, primele direcții de cercetare din capitolul de *Contribuții personale* al tezei de doctorat, includ trei studii de preformulare ale comprimatelor orodispersabile:

- Selectarea rapidă și ușoară a excipienților prin utilizarea metodei grafice SeDeM-ODT care permite alegerea unor proprietăți critice ale excipienților pentru obținerea comprimatelor orodispersabile (compresibilitatea și capacitatea de dezagregare);
- Evaluarea compatibilității substanței active cu excipienții selectați utilizând două metode analitice calitative (DSC, FTIR);
- Verificarea modului în care excipienții influențează compresibilitatea, compactibilitatea și tabletabilitatea amestecurilor.

Studiul 1 abordează utilizarea diagramelor SeDeM-ODT pentru analiza substanței active și a unor serii de excipienți cu funcții diferite: diluanți (lactoză, celuloza microcristalină), edulcoranți (manitol, sorbitol), superdezagreganți (polizaharide din soia, amidonglicolat de sodiu și croscarmeloză sodică) și excipienți funcționali (Prosolv® ODT G2 - PODTG2, ProSolv® EasyTab sp - PETsp).

Au fost evaluați factorii de incidență specifici unei pulberi. Rezultatele obținute au arătat că dintre excipienții analizați, cei funcționali prezintă proprietăți care necesită ușoare îmbunătățiri - PODTG2 fiind excipientul care a prezentat valori radius ale factorilor de incidență mai mari de 5. Datele generate în urma acestui studiu au permis stabilirea cantităților de excipienți co-procesați necesari pentru formularea ODT-urilor.

Pornind de la premisa că într-un produs medicamentos compatibilitatea între substanța activă și excipienți este un factor imperios necesar, s-a efectuat un **al doilea studiu**, în care s-a setat ca obiectiv identificarea eventualelor incompatibilități între substanțele asociate, utilizând metode de analiză termice (DSC) și spectrale (FTIR). Rezultatele obținute nu au evidențiat interacțiuni semnificative între CBD și excipienții propuși, ceea ce a condus la menținerea lor în studiu pentru următoarea etapă de preformulare a ODT-urilor.

Cel de-al treilea studiu, a constatat în evaluarea influenței anumitor excipienți asupra profilurilor de compresibilitate, compactibilitate și tabletabilitate. S-au evaluat nouă compoziții (C1-C9), în cadrul cărora s-a variat atât concentrația de CBD (C1-C5), cât și asocierea de excipienți utilizată (C6-C9). Amestecurile au fost supuse compactării utilizând mașina de comprimat Gamlen D

500, s-au aplicat trei niveluri asociate masei de comprimare (100, 300 și 500 kg). Analiza comprimării dinamice a arătat că prezența CBD în compoziția ODT-urilor produce scăderea rezistenței mecanice, creșterea fracției solide și scăderea porozității. S-au stabilit tensiunile de ejecție și de detașare ale celor 9 formulări pe cele trei niveluri propuse, observându-se valori ale acestor parametri mai mici de 5 MPa, riscul de apariție a unor fenomene precum decaparea, fiind scăzut. Studiul prezentat completează etapa de preformulare realizată în vederea obținerii unor comprimate orodispersabile care să îndeplinească toți parametri critici selectați.

A patra direcție de cercetare a avut la bază formularea și dezvoltarea de ODT-uri cu CBD, urmărindu-se respectarea parametrilor specifici forme farmaceutice: dezagregare rapidă (< 3 min), cedarea imediată a substanței active, rezistența la rostogolire (friabilitatea < 1%).

Pe baza rezultatelor obținute în studiile de preformulare care au avut ca obiectiv selectarea excipienților, s-au realizat 8 formulări de comprimate orodispersabile, evaluându-se următoarele variabile: parametrul cantitativ (concentrația de PLX407, 2 niveluri 0 și 10 %) parametrii calitativi tipul de excipient co-procesat: (PODTG2 sau PETsp) și tipul superdezagreganților: (CCS sau EMCS). În vederea îndeplinirii anumitor parametri critici de calitate (friabilitate < 1%, rezistență mecanică în intervalul propus, timp de dezagregare < 180 s, cedarea substanței active > 80% la 30 minute), respectiv pentru a înțelege modul în care anumiți factori pot influența un proces de fabricare/obținere a unor comprimate orodispersabile a fost utilizat designul *full factorial* 2³.

S-au realizat 11 formulări prin metoda comprimării directe (8 formulări aferente matricii design-ului propus plus trei puncte centrale), comprimatele fiind evaluate din punctul de vedere al dimensiunii (uniformitatea masei, diametru mediu, raza medie) și farmacotehnic (friabilitate, rezistența mecanică, timp de dezagregare și cedarea substanței active la 1, 3, 5, 10, 15 și 30 de minute), acestea fiind considerate variabilele dependente. Rezultatele obținute au fost analizate prin intermediul software-ului *Modde 12.1 (Umetrics)*, generându-se astfel compoziția formulei optime și valorile teoretice ale variabilelor dependente.

Formularea optimă (O12) respectă toate prevederile farmacopeilor în vigoare: friabilitate < 1%, rezistență mecanică în intervalul propus, timp de dezagregare < 30 s și o cedare de 100% a substanței active după 30 de minute.

Ultimul studiu al tezei vizează determinarea cantitativă și evaluarea procentului de CBD cedat din formulările orodispersabile dezvoltate. În acest sens s-a impus dezvoltarea și validarea unei metode analitice care a fost transferată și utilizată pe două sisteme cromatografice distincte: HPLC și UHPLC. Metoda dezvoltată este simplă, specifică și precisă putând fi folosită cu succes pentru determinarea CBD din formulările orodispersabile realizate.

Originalitatea tezei

La nivel național nu este reglementat un produs medicamentos cu CBD, disponibil pe bază de rețetă (Rx) sau OTC (Over the Counter – medicament disponibil fără prescripție), motiv pentru care formulările de tip comprimate orodispersabile cu CBD dezvoltate în această teză pot reprezenta un punct de plecare pentru viitoarele cercetări în ceea ce privește tratamentul pacienților pediatrici depistați cu forme rare de epilepsie.

Elementele principale de originalitate ale tezei constau în:

- prelucrarea CBD într-o astfel de formă farmaceutică cu cedare rapidă. Ca element inovativ s-a recurs la utilizarea diagramelor SeDeM-ODT pentru selectarea excipienților pretabili pentru dezvoltarea de noi formulări de comprimate orodispersabile destinate terapiei pediatrice;
- Studiul compatibilității substanței active cu excipienții propuși cu ajutorul a două metode analitice distincte (DSC, FTIR);

- Influența concentrației CBD și a unor excipienți din clase diferite asupra profilelor de compresibilitate, compactibilitate și tabletabilitate;

Pentru a urma tendințele actuale în dezvoltarea unor noi preparate orodispersabile, s-au folosit și excipienți naturali precum EMCS, care s-a dovedit un dezagregant util, în prezent, existând puține studii care să evidențieze proprietatea de dezagregant a acestui excipient.

Au fost obținute comprimate orodispersabile cu CBD - substanță încadrată în cea de-a II-a clasă biofarmaceutică, îmbunătățindu-se astfel solubilitatea în apă a substanței active. Formularea optimizată, O12, îndeplinește toate caracteristicile privind proprietățile farmacotehnice (dezagregarea în mai puțin de 30 de secunde, friabilitate redusă sub 1 %, rezistență mecanică bună peste 35 N, dar și concentrații care se încadrează în intervalul 85%-115% din conținutul declarat). Cedarea substanței active după 30 de minute este de aproximativ 100%, testul efectuându-se cu ajutorul metodei cromatografice validate.