



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL
DAVILA” BUCUREȘTI**

REZUMAT

TEZĂ DE DOCTORAT

**CERCETARI PRIVIND DEZVOLTAREA SI EVALUAREA UNOR
FORMULARI CONTINAND CAPTOPRIL SI FORMULARI
CONTINAND CARBAMAZEPINA**

Conducător Științific, Prof. Univ. Dr. Constantin MIRCIOIU

doctorand

GHALEB ABDALAMEER ABDALRB

2017/București

INTRODUCERE.....	1
I .PARTE GENERALĂ.....	3
1. Sistemul de Clasificare Biofarmaceutică (BCS).....	3
1.1. Efectele orientărilor BCS asupra formulării de medicamente.....	3
1.2. Rezumat.....	4
1.3. Ipoteză.....	4
2.....	4
. COMPLEXUL DE INCLUZIUNE.....	4
2.1. COMPUȘI DE INCLUZIUNEMONOMOLECULARI	5
2.2.Ciclodextrinele	5
3. Captopril	6
3.1. Introducere.....	6
3.1.1 Captopril este în prezent utilizat la unitatea de primiri urgențe prin administrare sublinguală (utilizare fără licență)	7
3.2. Cercetătorii actualizată metode de amplificare a permeabilității captoprilului	8
3.4. Ipoteză.....	8
3.5. Obiective specifice.....	9
4.Carbamazepină.....	Error! Bookmark not defined.
4.1. INTRODUCERE	9
4.2. Ce este epilepsia?	10
4.4.Ipoteză.....	11
4.5.Obiective specifice.....	11
II CERCETĂRI PERSONALE	12
5. OBȚINEREA ȘI CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ A COMPLECȘILOR DE INCLUZIUNE FORMAȚI DE CARBAMAZEPINĂ ȘI CAPTOPRIL CU β – CICLODEXTRINA	12
5.1. Prepararea complecșilor de incluziune a carbamazepiniei și captoprilului cu beta-ciclodextrina	12
5.1,1. Motivarea studiului întreprins.....	12
5.1.2. Materiale și metode.....	12
Materiale.....	12

5.1.3. Rezultate și discuții	13
5.1.4. Concluzii	13
5.2. Analiza prin spectroscopie IR (FT-IR -Fourier-transform infrared spectroscopy)	13
5.2.1. Motivarea studiului întreprins.....	13
5.2.2. Materiale și metode.....	13
5.2.3. Rezultate și discuții	14
5.2.4. Concluzii	16
5.3. Caracterizarea complexilor de incluziune prin microscopie electronică cu scanare (SEM).....	16
5.3.1. Motivarea studiului întreprins.....	16
5.3.2. Materiale și metode.....	16
5.3.3. Rezultate și discuții	16
5.3.4. Concluzii	19
5.4. Analize termogravimetrice (TG/DTG și DSC)	20
5.4.1. Motivarea studiului întreprins.....	20
5.4.2. Materiale și metode.....	20
5.4.3. Rezultate și discuții	20
5.4.4. Concluzii	21
5.5. Analiza microstructurală prin difracție cu raze X.....	21
5.5.1. Motivarea studiului întreprins.....	21
5.5.2. Materiale și metode.....	21
5.5.3. Rezultate și discuții	21
5.5.4. Concluzii	23
6. PREFORMULAREA COMPRIMATELOR CONȚINÂND COMPLECȘII DE INCLUZIUNE CAPTOPRIL-β-CICLODEXTRINA ȘI CARBAMAZEPINĂ-β-CICLODEXTRINA	24
6.1. Prepararea amestecului de pulbere ce urmează a fi comprimat.....	24
6.1.1. Motivarea studiului întreprins.....	24
6.1.2. Materiale și metode.....	24
6.1.3. Rezultate și discuții	25
6.1.4. Concluzii	25
6.2.1. Determinarea timpului de curgere, a unghiului de repaus și a vitezei de curgere	25

6.2.1.1.Motivarea studiului întreprins.....	25
6.2.1.2.Materiale și metode.....	25
6.2.1.4.Concluzii	29
6.2.3.Determinarea mărimii particulelor	30
6.2.3.1.Motivarea studiului întreprins.....	30
6.2.3.2.Materiale și metode.....	30
6.2.3.3.Rezultate și discuții	31
6.2.3.4.Concluzii	31
6.2.4.Determinarea umidității.....	31
6.2.4.1.Motivarea studiului întreprins.....	31
6.2.4.2.Materiale și metode.....	32
6.2.4.3.Rezultate și discuții	32
6.2.4.4.Concluzii	33
7.FORMULAREA, PREPARAREA ȘI CONTROLUL CALITĂȚII COMPRIMATELOR CONȚINÂND COMPLEXII DE INCLUZIUNE CAP-β-CD ȘI CBZ-β-CD	33
7.1.Formularea comprimatelor conținând complexii de incluziune CAP-β-CD ȘI CBZ-β-CD	34
7.1.1.Motivarea studiului întreprins.....	34
7.1.2.Materiale și metode.....	34
7.1.3 Rezultate și discuții	35
7.1.4. Concluzii	35
7.2. Prepararea comprimatelor conținând complexii de incluziune CAP-β-CD ȘI CBZ-β-CD	35
7.2.1. Motivarea studiului întreprins.....	35
7.2.2. Materiale și metode	35
7.2.3. Rezultate și discuții.....	36
7.2.4. Concluzii.....	36
7.3.Determinarea rezistenței mecanice	37
7.3.1.Motivarea studiului întreprins.....	37
7.3.2.Materiale și metode.....	37
7.3.3 Rezultate și discuții	37

7.3.4 Concluzii	38
7.4.Determinarea friabilității.....	38
7.4.1.Motivarea studiului întreprins.....	38
7.4.2.Materiale și metode.....	38
7.4.3 Rezultate și discuții	39
7.4.4.Concluzii	40
7.5.Determinarea timpului necesar dezagregăr.....	40
7.5.1.Motivarea studiului întreprins.....	40
7.5.2.Materiale și metode.....	41
7.5.3Rezultate și discuții	41
7.5.4.Concluzii	42
8.METODA CANTITATIVĂ DE CUANTIFICARE A SUBSTANȚELOR ACTIVE DIN COMPLECȘII DE INCLUZIUNE CAP-β-CD ȘI CBZ-β-CD.....	42
8.1.Motivarea studiului	42
8.1.1.Materiale și metode	43
8.1.2.Condiții cromatografice.....	43
8.1.3.Prepararea soluțiilor standard	44
8.1.4.Parametrii validării metodei lichid cromatografice	45
8.1.5.Rezultate	46
Validarea metodei HPLC pentru determinarea cantitativă a carbamazepinei.....	46
8.1.6.Validarea metodei HPLC pentru determinarea cantitativă a captoprilului.....	49
9.STUDIUL CINETICII DE CEDARE IN VITRO A CAPTOPRILULUI ȘI CARBAMAZEPINEI DIN COMPRIMATELE CONȚINÂND COMPLECȘII DE INCLUZIUNE CAP-β-CD ȘI CBZ-β-CD	52
9.1Motivarea studiului	52
9.2.Studiul cineticii de cedare in vitro a captoprilului din comprimatele conținând complecșii de incluziune CAP- β -CD	52
9.2.1.Materiale și metode.....	52
9.2.2. Rezultate și discuții	53
9.2.3 Concluzii	53
9.3 Studiul cineticii de cedare in vitro a carbamazepinei din comprimatele conținând complecșii de incluziune CBZ-B-CD	54

9.3.1. Materiale și metode.....	54
9.3.2 Rezultate și discuții	54
9.3.4. Concluzii	57
CONCLUZII GENERALE	58
4.1 Rezistența mecanică	58
.....	58
4.2 Friabilitatea.....	58
4.3 Dezagregarea.....	59
4.4 Dizolvarea in medii biorelevante.....	59
BIBLIOGRAFICE SELECTIV.....	59

INTRODUCERE

Teza de fata si-a propus ca obiectiv final cercetarea si dezvoltarea unor comprimate masticabile forma farmaceutica complexa prin aceea ca implica atat o stabilitate tehnologica foarte mare cat si o cedare rapida si reproductibila.

Domeniul de doctorat fiind “chimie fizica a medicamentului si biofarmacie” s-a dorit sa fie efectiv o teza reprezentativa ca subiecte abordate si ca metodologie, atat de chimie fizica a medicamentului cat si de biofarmacie. Ca substante active s-au ales doua substante din categorii extreme: captoprilul din categoria substantelor usor solubile si carbamazepina ca reprezentant la substantelor greu solubile.

Chimia fizica, a fost aplicata la fazele de:

- sinteza a complexilor carbamazepinei si ai captoprilului cu ciclodextrina,
- verificarea incluziunii moleculelor de substanta activa in interiorul moleculelor de ciclodextrina ,
- verificarea omogenitatii si proprietatilor de stabilitate si curgere a pulberilor compuse din complexii in ciclodextrina si excipientii de comprimare,
- umiditatea pulberilor
- distributia dimensiunii particulelor
- cinetica de cedare in mediu acid
- cinetica de cedare in mediu de dizolvare simuland saliva .

Toate aceste metode de preparare si control a medicamentului prin metode fizico-chimice, in curricula celor mai multe universitati vestice formeaza domeniul “farmaceutics” .

Teza este un exemplu de colaborare a specialistilor in tehnica farmaceutica si biofarmacie cu chimisti fizicieni in domeniul caracterizarii fizico-chimice a compusilor organici. Metodele folosite de acestia din urma au fost metode de inalta tehnicitate , folosind aparatura extreme de complexa: spectroscopie in infrarosu FT-IR, microscopie electronica cu scanare (SEM), Analize termogravimetrice (TG/DTG și DSC), analiza microstructurala prin difractie cu raze X. In acest context a fost facut de chimisti de Institutul de Chimie Fizica al Academiei Romane.

Stabilirea naturii si proportiilor excipientilor de comprimare, realizarea propriu zisa a comprimatelor si caracterizarea lor au fost facute in cadrul Facultatii de Farmacie.

In ceea ce priveste cineticile de cedare, care sunt foarte importante in determinarea cineticilor de absorbtie si farmacocineticii compusilor active, metodele de lucru sunt de chimie fizica, dar stabilirea mediilor si conditiilor de dizolvare, problema este essential de biofarmacie. Si nu in ultimul rand, modelarea cineticilor obtinute , este o problema foarte complexa, tanand si de chimie fizica, si de biofarmacie, si de matematica. Integrarea tuturor acestor aspecte ca si coordonarea pana la urma a intregii teze au revenit conducatorului de doctorat.

In ceea ce priveste rezultatele cercetarii citam din “Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets, Guidance for Industry , U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), June 2016 :

“Critical quality attributes for chewable tablets should include hardness, disintegration, and Dissolution in biorelevant media”.

Consideram ca cel putin aceste deziderate critice au fost atinse in teza, pentru tabletele masticabile de captopril si pentru cele cu carbamazepina.

I.PARTE GENERALĂ

1. Sistemul de Clasificare Biofarmaceutică (BCS)

Orientarea (BCS) este baza pentru clasificarea medicamentului sau substanței medicamentoase din punct de vedere al solubilității și permeabilității, în funcție de trei factori majori care gestionează gradul de absorbție a medicamentului administrat pe cale orală. Acești factori sunt dizolvarea, permeabilitatea și solubilitatea medicamentului.

Conform acestei clasificări, substanțele medicamentoase pot clasificate în patru clase: Clasa I: solubilitate ridicată - permeabilitate ridicată, Clasa II: solubilitate scăzută - permeabilitate ridicată, Clasa III: solubilitate ridicată - permeabilitate redusă și Clasa IV: solubilitate scăzută - permeabilitate scăzută. Se cunoaște că (BCS) este o orientare pentru clasificarea medicamentelor administrate pe cale orală în funcție de solubilitatea și permeabilitatea acestora, iar această clasificare ia în considerare (codul inițial al cunoștințelor farmaceutice). În acest sens, cercetătorul ar trebui să urmeze acest punct de plecare ca orientare pentru a diferenția medicamentele, ținând cont că majoritatea medicamentelor care sunt disponibile pe piață sunt administrate pe cale orală, care este o cale convenabilă și eficientă de administrare.(1) Și, deoarece o mare parte din formele de dozare care sunt acum disponibile pe piețele medicamentelor este reprezentată de medicamentele proiectate pentru administrare pe cale orală, provocarea constă în urmărirea orientărilor BCS. Este cunoscut faptul că mai mult de 40% din medicamentele nou descoperite sunt puțin solubile în apă, ceea ce este considerată o slăbiciune a concentrației medicamentului atât din punct de vedere al solubilității (creștere sau descreștere) cât și al lipsei de permeabilitate (creștere sau descreștere).

1.1. Efectele orientărilor BCS asupra formulării de medicamente

Ca rezultat al activității cercetătorilor, s-au realizat multe progrese privind efectele acestei clasificări, prin modificarea profilului de solubilitate a medicamentelor mai vechi, cu solubilitate scăzută (Clasa II BCS), care a crescut acum de la 30% la 60%, ceea ce înseamnă că dezvoltarea de metode de manipulare a formulărilor conduce la îmbunătățirea profilului de solubilitate al acestei clase.

Clasificarea BCS consideră un cadru predefinit, care poate ajuta cercetătorii să ia decizii în funcție de datele care sunt necesare pentru dezvoltarea medicamentelor active. Aceste date sunt necesare cercetătorilor pentru a manipula formulele medicamentelor, inclusiv solubilitatea și

stabilitatea medicamentului, doza necesară, alegerea excipientului și doza de compatibilitate, statutul de regim polimorf, metodele de transport și pentru a deține suficiente cunoștințe despre căile metabolice.

1.2. Rezumat

BCS, este un instrument pentru a identifica efectele proiectării formulei asupra biodisponibilității și bioechivalenței medicamentelor administrate oral. Mai ales atunci când este utilizat cu teste de dizolvare in vitro, BCS poate sprijini estimarea performanței in vivo a produselor și dezvoltarea de modele mecaniciste care susțin evaluările formulilor medicamentoase. (2).

Această orientare reprezintă un instrument important pentru a clasifica medicamentele din punct de vedere al solubilității și permeabilității, acești doi factori fiind cei mai importanți, influențând eficacitatea formulilor cu administrare pe cale orală. În capitolul complexului de incluziune, discuția se va concentra pe efectul beta-ciclodextrine conform acestei orientări (BCS).

1.3. Ipoteză

Ideea principală pentru formularea medicamentelor de interes (captopril, carbamazepină) este că ambele prezintă lacune conform orientărilor (BCS), BCSII, BCSIII. Pentru a le face mai eficiente și a beneficia de biodisponibilitate și bioechivalență sporite, beta-ciclodextrina este cea mai bună alegere. Aceasta acționează ca intensificator de permeabilitate și solubilitate, după formarea de complecși chimici cu raport molar specific cu ambele medicamente, care sunt deja diferiți conform BCS. După studierea acestui complex de incluziune și realizarea tuturor analizelor fizico-chimice dorite pentru a dovedi complexul de incluziune cu ambele medicamente, pasul următor este de a dezvolta formule pentru a obține forme cu administrare rapidă și elegantă, sub formă de comprimate orodispersabile, masticabile sau sublinguale.

2 . COMPLEXUL DE INCLUZIUNE

Complexul de incluziune este un compus care conține un complex chimic unic în care o moleculă a complexului este încorporată în altă moleculă din același complex.

Complexarea depinde de dimensiunile compusului, care implică încorporarea moleculelor într-un aranjament particular al grupelor funcționale ale moleculei.

Legăturile covalente între vizitator și gazdă sunt în mare parte rezultatul forțelor Van derWaals.

Se poate concluziona astfel, că această tehnică se poate folosi pentru manipularea și formularea dorită a medicamentelor. Principalii factori care acționează ca forță motrice pentru a crea complecși și care sunt responsabili pentru stabilitatea complecșilor sunt forța hidrofobă, dimensiunile moleculelor, proprietățile cavității și ale moleculei-oaspete. (3).

Complexul de incluziune este caracterizat prin faptul că nu implică legături chimice primare, necesare pentru a încorpora molecula-oaspete, a obține forma și dimensiunea potrivită pentru a se potrivi în interiorul cavității unei structuri solide care este deja formată de molecula gazdă, spațiul interior format arătând fie ca o cușcă sau ca un canal.

Polaritatea și stereochimia atât a moleculei gazdă cât și a moleculei oaspete reprezintă un factor important pentru a confirma realizarea complexului de incluziune. Ca rezultat final, molecula gazdă și molecula oaspete vor forma o legătură puternică, determinată de forțele de dispersie dintre acești compuși. Aceste forțe speciale nu sunt formate prin legături covalente ionice sau coordonate obișnuite, ci prin forțe de dispersie.

2.1. COMPUȘI DE INCLUZIUNE MONOMOLECULARI

Prin definiție, compușii de incluziune monomoleculari reprezintă complexarea unei singure molecule gazdă și a unei molecule oaspete. Molecula gazdă se caracterizează prin prezența unei cavități sau o gaură în care este introdusă molecula oaspete. (4).

Acest tip de compuși implică selectarea celui mai util și mai sigur compus în calitate de moleculă gazdă, ceea ce soluționează problemele unor medicamente, cum ar fi captoprilul și carbamazepina, care sunt din sisteme de clasificare farmaceutică diferite. Selectarea moleculei gazdă poate soluționa problemele de permeabilitate și solubilitate. Cei mai convenabili compuși sunt ciclodextrinele.

2.2. Ciclodextrinele

Ciclodextrinele sunt (CD) cele mai utile substanțe de incluziune monomoleculare, cunoscute și sub numele de cicloamiloză sau dextrine Schardinger. Dintre ciclodextrine, cel mai potrivit tip pentru a obține un bun raport molar este β -ciclodextrina, un heptamer ciclic compus din șapte unități de

glucoză unite „cap-coadă” de legături alfa-1,4. Se produce prin hidroliza enzimatică asiropului de amidon în prezența ciclodextrin-glicozil-transferazei (CGT). CGT se obține din bacili *Macarons*, *B. circulans* sau tulpini înrudite de bacili. (5).

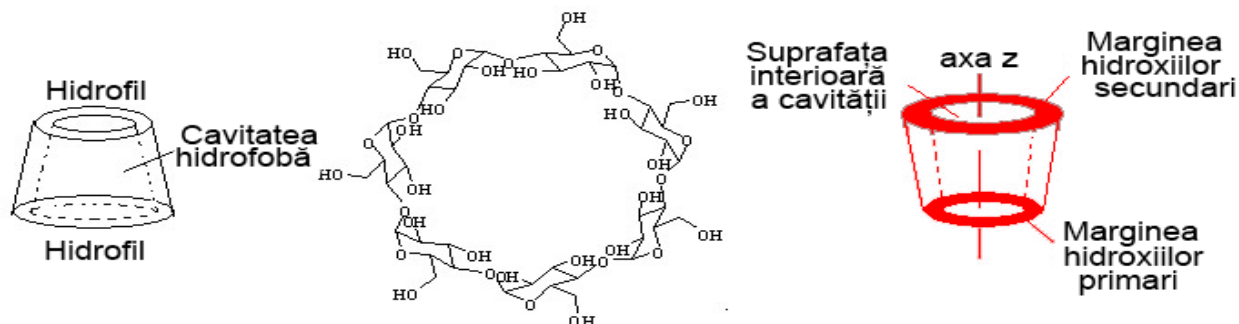


Figura 1.2 (Structura chimică și desenschematic al structurii cilindrice a beta-ciclodextrinei)

Figura 1.2 prezintă cavități hidrofile și hidrofobe ale beta-ciclodextrinei și rolul activ al grupei hidroxil în această structură. β -ciclodextrina este rezistentă la hidroliza acidă, alfa- și β -amilaze și drojdie. Astfel, nu este ușor de digerat în tractul gastrointestinal superior de enzimele gastrice sau pancreatice. (6).

Ciclodextrinele sunt polimeri macrociclici solubili în apă, nereductibili, care conțin molecule de glucoză unite prin legături α -1,4 (**Figura 1.2**), formate din șase, șapte și respectiv opt unități de glucoză. Molecula în formă de inel înconjoară o cavitate de aproximativ 6, 8 și 10. (7).

Compușii de incluziune formați prin molecule polare sunt doar puțin solubili în apă. (8).

3. Captopril

3.1. Introducere

Captoprilul este un medicament oral, utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace, precum și pentru prevenirea insuficienței renale din cauza hipertensiunii arteriale și diabetului. Are o solubilitate ridicată în apă și este absorbit rapid după administrarea orală, 60-

75% din doză fiind absorbită și concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse în decurs de o oră. (9).

Captoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei I. (10), care a fost utilizat pe scară largă pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Acest medicament acționează oral, iar doza utilizată variază de la 50 mg până la 150 mg pe zi. Cu o singură doză orală, efectul său hemodinamic maxim este observat după 45-90 minute. (11)

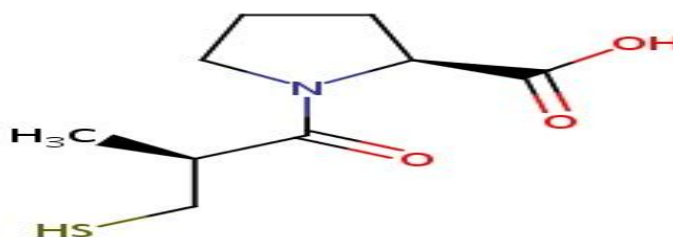


Figura1.3Structura chimică a captoprilului

3.1.1 Captopril este în prezent utilizat la unitatea de primiri urgențe prin administrare sublinguală (utilizare fără licență)

Captopril este în prezent utilizat la unitatea de primiri urgențe pentru a trata hipertensiunea arterială, cu efect în 10 - 15 minute după administrarea sublinguală, dar este greu acceptat de către pacienți din cauza gustului amar.

Există noi studii privind utilizarea sublinguală a captoprilului, dar nu această utilizare nu a fost aprobată până în prezent. Încă este necesară proiectarea unui comprimat de captopril care se dizolvă rapid pentru a rezolva problema crizelor hipertensive emergente.

De exemplu, literatura de specialitate cu titlul (12) a ajuns la concluzia că administrarea sublinguală a captoprilului descrește TA mai eficient în primele 30 min, dar această diferență s-a egalat la 60 min.

Captoprilul a început să fie utilizat recent ca formă cu administrare orală și sublinguală pentru a trata urgențele hipertensive. Intervalul de dozare este 6,25-50 mg. Un efect inițial se observă în decurs de aproximativ 5 - 15 minute de la administrare, atingând o reducere maximă a tensiunii arteriale în decurs de 30 de minute. (13).

3.2. Cercetătorii actualizată metode de amplificare a permeabilității captoprilului

Este cunoscut faptul că captoprilul are o permeabilitate redusă, ceea ce îl face să aibă o biodisponibilitate scăzută și să fie eficientă 2 - 3 ore după absorbția orală. Scopul nostru actual este de a face medicamentul mai permeabil și mai biodisponibil, cu un debut mai rapid al acțiunii, pentru a fi disponibil în caz de urgență ca remediu la crize hipertensive urgente.

Există mai multe metode în acest sens, dar cea mai eficientă și mai fiabilă este de a utiliza un potențiator de permeabilitate. Există mai mulți potențiatori de penetrare care au un efect asupra permeabilității medicamentelor în membrane epiteliale (14).

Ciclodextrinele și derivații acestora se utilizează extensiv ca agenți de solubilizare și stabilizare, datorită capacității lor de a forma complecși de incluziune cu o largă varietate de compuși (15). S-a constatat că ciclodextrinele cresc absorbția intestinală a medicamentelor în primul rând prin creșterea solubilității. (16).

Potențiatorii de penetrare pot fi utilizați pentru a promova trecerea substanței active din medicament prin mucoase. Acizii grași tipici ai potențiatorilor de permeabilitate și sărurile lor, cum ar fi capratul de sodiu, beta-ciclodextrina și derivații săi se considera o alegere preferabilă, deoarece oferă mai multe acțiuni în același timp, așa cum va fi discutat în capitolul referitor la complexul de incluziune cu beta-ciclodextrină.

3.4. Ipoteză

Captoprilul poate fi formulat în mod mai eficient, putând fi capsulat printr-un potențiator de permeabilitate pentru a depăși problema absorbției. În acest sens, beta-ciclodextrina este cea mai bună alegere pentru a face acest lucru, sub forma unui complex de incluziune.

Beta-ciclodextrina va rezolva problema gustului amar, precum și problema biodisponibilității; toate acestea vor fi discutate în detaliu în capitolul complexului de incluziune.

3.5. Obiective specifice

Primul obiectiv este de a realiza complexul de incluziune într-un raport molar precis și de a conduce toate analizele fizice și chimice pentru a dovedi evoluția favorabilă sau nu a complexului de incluziune. Aceste analize includ complexul de incluziune, amestecul fizic și β -CD prelucrat, care se vor evalua prin microscopie electronică cu baleiaj (SEM), calorimetrie diferențială cu baleiaj (DSC), difracție cu raze X, și spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier (FT-IR).

Al doilea obiectiv este parte de formulare a complexului de incluziune a captoprilului sub formă de comprimator dispersabil adecvat, după efectuarea testelor de formulare, inclusiv testul de friabilitate și duritate etc. Acestea sunt urmate de analiza in vitro, teste de dizolvare și de dezintegrare etc.

4. Carbamazepină

4.1. INTRODUCERE

Carbamazepina este un derivat sintetic de iminostilben, structural similar cu imipramina, un antidepresiv tricyclitic. La compararea cu fenitoina, are aceeași acțiune terapeutică și structură similară. A fost descoperită în 1953 de chimistul elvețian Walter Schindler. În 1960, s-a încercat utilizarea pentru efecte antimuscarinice și a fost acceptată în mod tradițional pentru nevralgia de trigemen și ca anticonvulsiv. În anii 1970, a fost folosită ca stabilizator al dispoziției la pacienții cu tulburare bipolară. (17).

În prezent, carbamazepina este utilizată pentru a trata anumite tipuri de convulsii epileptice, care includ crize parțiale și generale tonico-clonice (grand mal), pentru convulsii mixte și, de asemenea, nevralgia de trigemen. Are și o altă utilizare neprecizată pe etichetă, cum ar fi pentru sindromul de durere postherpetică, crizele de alcoolism și tulburările bipolare.

De asemenea, există o altă linie medicală pentru carbamazepină, deoarece are atât proprietăți antiepileptice cât și psihotrope, anume boala maniaco-depresivă care nu răspunde la litiu. (18). Aparține unei clase de medicamente numite anticonvulsive. Această clasă se referă la o acțiune

similară. De asemenea, medicamentele din această clasă au o structură chimică similară și, uneori, pot fi descrise pentru aceleași condiții medicale.

Carbamazepina are denumirea chimică: 5H-dibenz[b, f]azepină-5-carboxamidă; 5-carbamoil-5H-dibenz[b, f]azepină, cu formula moleculară $C_{15}H_{12}N_2O$ și greutatea moleculară 236.26. Are structura chimică din **Figura 1.4**

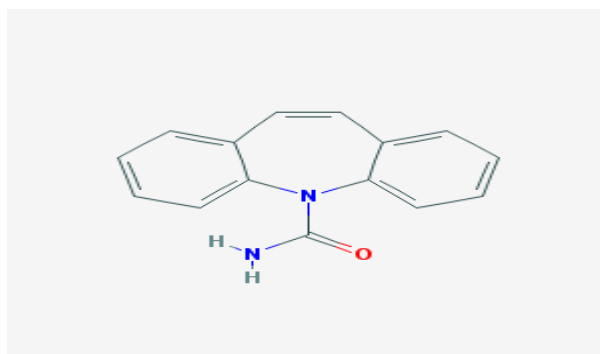


Figura 1.4 Structura chimică a carbamazepinei

4.2. Ce este epilepsia?

Epilepsia este pe locul 4 între cele mai frecvente tulburări neurologice și afectează toate vârstele. Problema cea mai nedorită a acestei boli.(19,20) cronice este reprezentată de crizele imprevizibile care pot apărea în orice moment în timpul zilei normale și stilului de viață normal și provoacă alte probleme de sănătate.

Creierul este sursa epilepsiei umane.Convulsiile și epilepsia pot afecta siguranța, relațiile, condusul, munca și multe alte activități ale unei persoane. Percepția publică și tratamentul persoanelor cu epilepsie sunt probleme de multe ori mai mari decât crizele efective. (21).

Cele mai recente rapoarte arată că pacienții cu epilepsie prezintă risc de sinucidere (22,23) și tulburări psihiatrice (24). Din acest motiv, sunt necesare evaluări pentru identificarea pacienților cu epilepsie la risc de sinucidere (25,26).

proiectată pentru a preveni crizele epileptice și pentru a oferi mai multă încredere acestor pacienți.

4.4. Ipoteză

Ideea principală este de a încapsula în beta-ciclodextrină carbamazepin care aparține clasei II BCS, modificând și manipulând atomii moleculari ai acesteia, pentru a rezolva problema solubilității reduse, pentru a conduce această moleculă la locul de acțiune, pentru a face starea de absorbție mai rapidă decât înainte (mai puțin de 4 ore) și pentru a o formula sub formă de deplicuri cu pulbere orodispersabilă, cu dizolvare rapidă, care este o formă de administrare modernă și mai acceptabilă pentru pacienți, deoarece le oferă mai multă încredere în ei. Această formă de dozare va fi discutată în capitolul formelor de dozare solide. Rolul principal al complexului de incluziune este de a depăși problema solubilității, raportul molar fiind de 1:1.

4.5. Obiective specifice

Primul obiectiv este de a realiza complexul de incluziune al CBZ_BCD într-un raport molar precis; ulterior trebuie efectuată analiza fizico-chimică specifică pentru a dovedi funcționarea acestui complex de incluziune și a fi gata pentru următorul obiectiv.

Al doilea obiectiv este partea de formulare a acestui complex sub formă de plic de pulbere orodispersabilă, care este o formă de dozare modernă și poate fi administrată pe cale orală sub forma unei pulberi orodispersabile sau sistemice, care va fi o soluție direct absorbită din GIT.

Al treilea obiectiv este analiza tehnologiei farmaceutice precum și analiza biofarmaceutică, incluzând stabilitatea și textura pulberii, precum și dezintegrarea și dizolvarea acestei pulberi.

II CERCETĂRI PERSONALE

5. OBȚINEREA ȘI CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ A COMPLECȘILOR DE INCLUZIUNE FORMAȚI DE CARBAMAZEPINĂ ȘI CAPTOPRIL CU β – CICLODEXTRINA

Obiectivele acestei prime etape a studiului au fost următoarele

- obținerea complecșilor de incluziune a carbamazepiniei și captoprilului cu beta-ciclodextrina;

caracterizarea din punct de vedere fizico-chimic a complecșilor obținuți utilizând metodele convenționale specifice descrise în literatura de specialitate

5.1. Prepararea complecșilor de incluziune a carbamazepiniei și captoprilului cu beta-ciclodextrina

5.1.1. Motivarea studiului întreprins

Pentru obținerea complecșilor de incluziune a carbamazepiniei și captoprilului cu β -CD am ales metoda de complexare în stare solidă. Pentru compararea rezultatelor obținute la testele de evidențiere a complecșilor de incluziune formați am preparat simple amestecuri fizice respectând același raport molar de 1:1 pentru sistemul carbamazepină : β -CD system și de 1:2 pentru sistemul captopril: β -CD.

5.1.2. Materiale și metode

Materiale

Carbamazepina și captoprilul au fost procurate de la **Baoji Guokang Bio-Technology Co., Ltd, China**, iar β -CD de la **Global Holding Group Co., Ltd., China**. Alcoolul etilic 96 % v/v și apa distilată utilizate sunt de puritate analitică. Pentru cântărirea substanțelor am folosit o balanță Mettler Toledo AT261 (cu sensibilitate 0.01 mg).

Metode

Prepararea complecșilor

Pentru obținerea complecșilor de incluziune a carbamazepinei și captoprilului cu β -CD am folosit metoda pastei, o metodă de complexare în stare solidă.

Prepararea complecșilor de incluziune a carbamazepinei și captoprilului cu β -CD

La prepararea complecșilor de incluziune s-au luat în lucru 0,25 mmoli de β -CD și 0,25 mmoli de carbamazepină, respectiv 0,125 mmoli de captopril. Ingredientele au fost amestecate viguros într-un mojar, prin triturare timp de 3 ore. Am adăgat soluția etanolică treptat și sub triturare până la obținerea unei paste omogene, apoi am continuat triturarea pentru încă o oră. Pasta finală a fost uscată la temperatura camerei timp de 24 de ore, și în final, amestecurile solide obținute au fost trecute prin sita.

5.1.3. Rezultate și discuții

Atât amestecurile fizice, cât și complecșii de incluziune formați între carbamazepină și captopril și β -CD sunt pulberi cristaline albe, fără miros, cu gust dulce amărui, dar se remarcă faptul că pulberile complecșilor de incluziune sunt mai fine și mai ușoare.

5.1.4. Concluzii

Prin simpla evaluare organoleptică nu este posibilă distingerea amestecurilor fizice simple de complecșii de incluziune.

5.2. Analiza prin spectroscopie IR (FT-IR -Fourier-transform infrared spectroscopy)

5.2.1. Motivarea studiului întreprins

Spectroscopia IR se folosește frecvent în investigarea complecșilor de incluziune ai ciclodextrinelor aflați în stare solidă, dar nefiind cea mai concludentă, se preferă efectuarea sa după ce formarea complecșilor de incluziune a mai fost demonstrată prin alte metode. Se urmăresc în mod deosebit schimbările în regiunea C=O, în jurul valorii de 1730 cm^{-1} .

5.2.2. Materiale și metode

În prezentul studiu, spectrele în infraroșu (IR) ale complecșilor de incluziune sintetizați s-au efectuat în fază solidă folosind un spectrofotometru JASCO FT/IR-4200 prevăzut cu un accesoriu ATR PRO450-S cu optică de diamant, lucrând în tehnica de reflexie totală atenuată (ATR) în intervalul spectral de $400 \div 4000\text{ cm}^{-1}$, la o rezoluție de 4 cm^{-1} . Compușii au fost analizați în duplicat.

5.2.3. Rezultate și discuții

Spectrul FT-IR al carbamazepinei prezintă un pic major la 3463 cm^{-1} , produs de N–H din vibrația de întindere a grupării amino primare. De asemenea, NH_2 produce banda intensă înregistrată la 761 cm^{-1} . Legătura carbonil din gruparea amido- formează o bandă de intensitate medie la 1672 cm^{-1} (**figura1.5**). Se remarcă o ușoară diferență față de literatură [27], în valorile lungimilor de undă, dar datele obținute confirmă prezența CBZ în forma III.

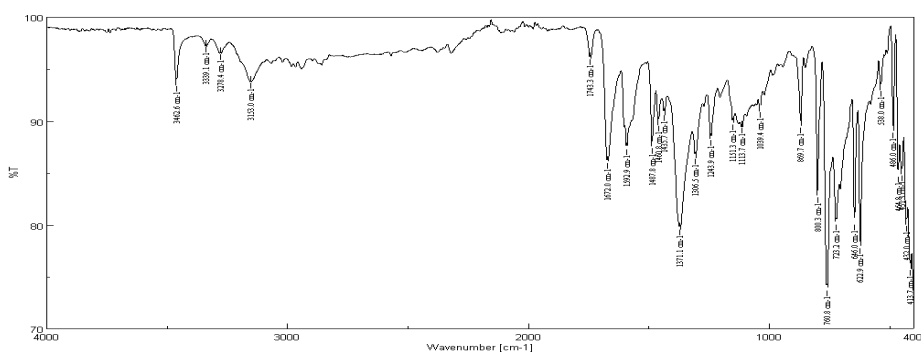


Figura 1.5 – Spectrul FT-IR al carbamazepinei

În spectrul FT-IR al captoprilului se remarcă un pic major la 2565 cm^{-1} , caracteristic grupării mercapto. Legătura carbonil din gruparea carboxil formează o bandă intensă la 1744 cm^{-1} , iar gruparea amido prezintă o bandă intensă la 1584 cm^{-1} . De asemenea, putem observa faptul că banda caracteristică grupării O-H din carboxil are o intensitate scăzută, datorită legăturilor de hidrogen intermoleculare (**figura2.5**). Rezultatele obținute sunt în bună concordanță cu cele prevăzute în literatură. [28,29]

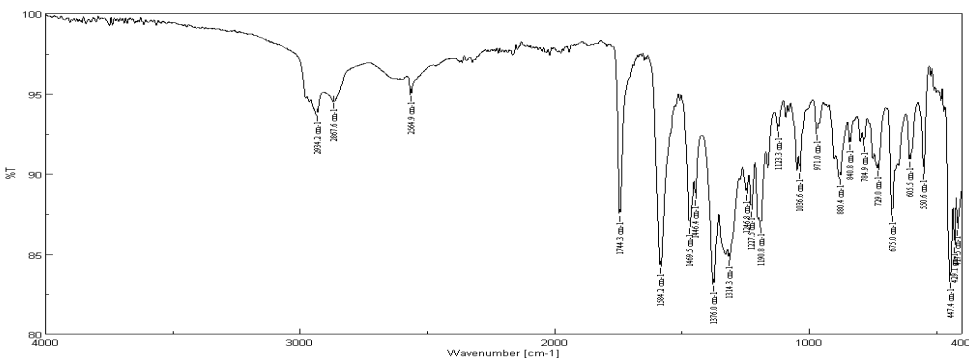


Figura 2.5 – Spectrul FT-IR al captoprilui

Spectrul β -CD arată o bandă largă de absorbție la 3327 cm^{-1} (vibrații de întindere O-H), 2924 cm^{-1} (vibrații de întindere C – H) și o bandă puternică la 1021 cm^{-1} și la 1023 cm^{-1} , (vibrații de întindere C – O)

Rezultatele sunt în bună concordanță cu cele indicate în literatură.

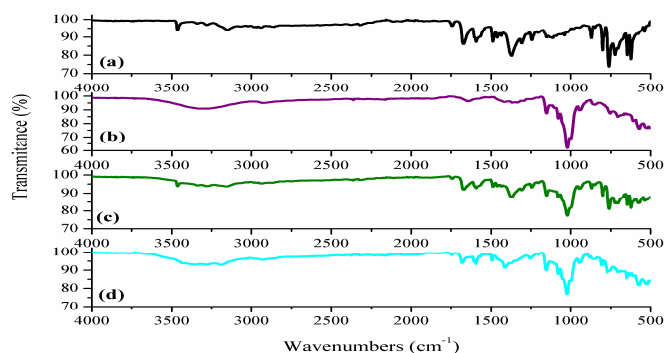


Figura 3.5 Spectrele FT-IR ale (a) CBZ, (b) β – CD, (c) amestecului fizic CBZ - β - CD și (d) complexului de incluziune CBZ - β - CD

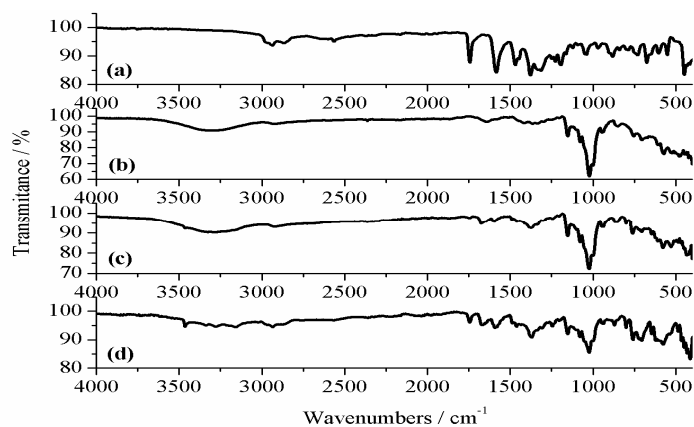


Figura 4.5 Spectrele FT-IR ale (a) CAP, (b) β -CD and (c) amestecului fizic CAP- β -CD și (d) complexului de incluziune CAP - β -CD

5.2.4. Concluzii

Spectrele FT-IR înregistrate au arătat faptul că în complexii de incluziune s-au format noi legături puternice între ambele ingredient active și beta-ciclodextrină, demonstrate prin creșterea semnificativă a intensității benzii caracteristice grupării O–H.

5.3. Caracterizarea complexilor de incluziune prin microscopie electronică cu scanare (SEM)

5.3.1. Motivarea studiului întreprins

Câteva particularități de interes pot fi oferite prin efectuarea microscopiei electronice cu scanare.

În vederea evaluării morfologiei microscopice de la suprafața complexilor și a dimensiunilor aproximative ale acestora am efectuat microscopia electronică cu baleiaj (scanare).

SEM este o metodă calitativă folosită pentru a studia aspectul structural al materiilor prime.

5.3.2. Materiale și metode

Morfologia probelor a fost studiată utilizând microscopul electronic cu scanare model FEI Quanta 3D FEG microscope. Imaginile au fost înregistrate folosind următorii parametri: tensiune de accelerare de 30KV, distanța de lucru 10-15mm, curent de emisie de 60 μ A, curent de fascicul relativ ("probe current", PC) în intervalul 1:8 - 1:12

5.3.3. Rezultate și discuții

CBZ (**Figura 4.5**) este caracterizată de prezența unor particule cristaline aglomerate, de formă prismatică neregulată, cu dimensiuni diferite, între 2 și 30 μ m. Conform datelor din literatură cristalele prismatice sunt caracteristice formei III a carbamazepinei. [30]

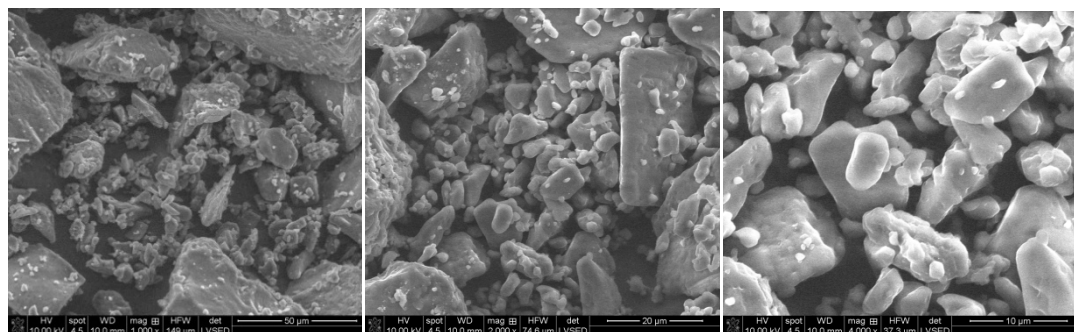


Figura 4.5 Imaginile SEM pentru CBZ, la mărirea de (a) 1000x, (b) 2000x și (c) 4000x

CAP (**Figura 5.5**) este caracterizat de prezența unor particule cristaline dure, cu dimensiuni diferite între 3 și 50 μm .

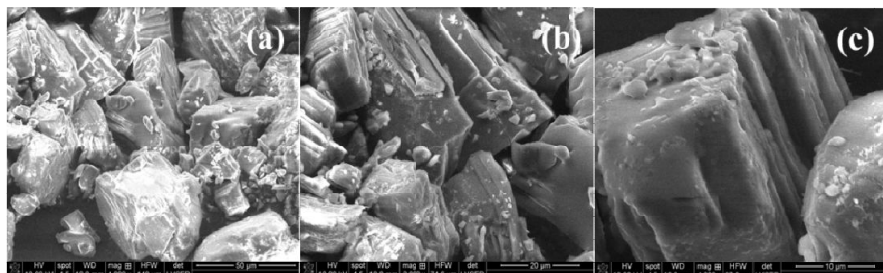


Figura 5.5 Imaginile SEM pentru CAP, la mărire de (a) 1000x, (b) 2000x și (c) 4000x

Din datele menționate în literatură se cunoaște faptul că β -CD cristalizează în formă poliedrică. Imaginile SEM pentru β -CD prezintă cristale omogene având diferite forme și mărimi, cu suprafața uniformă, cu dimensiuni între 5 și 30 μm (**Figura 6.5**). [31]

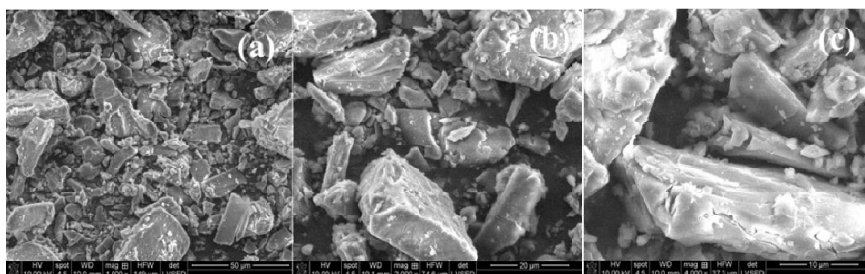


Figura 6.5 Imaginile SEM pentru β -CD, la mărire de (a) 1000x, (b) 2000x și (c) 4000x

Imaginile SEM pentru amestecul fizic CBZ - β - CD (**Figura 7.5**) prezintă caracteristicile morfologice cristaline tipice atât pentru CBZ, cât și pentru β -CD, cu o afinitate evidentă între cele două substraturi. Se remarcă faptul că cristalele ingredientului activ aderă la suprafața particulelor agentului de complexare, demonstrând astfel că și în amestecul fizic are loc un oarecare proces de complexare, dar acesta nu este total.

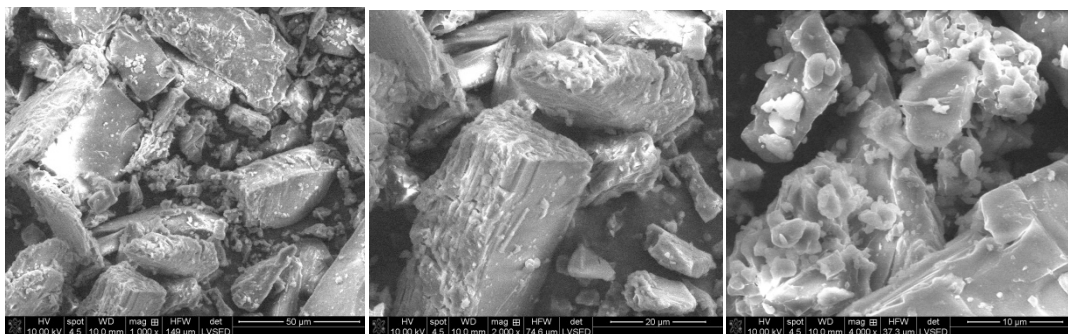


Figura 7.5 Imaginile SEM pentru amestecul fizic CBZ - β - CD, la mărirea de (a) 1000x, (b) 2000x și (c) 4000x

Imaginile SEM ale amestecului fizic CAP- β -CD (**Figura 8.5**) au prezentat clar structurile cristaline, atât ale substanței active, cât și ale agentului de complexare, dar fără semne de formare a unui nou compus.

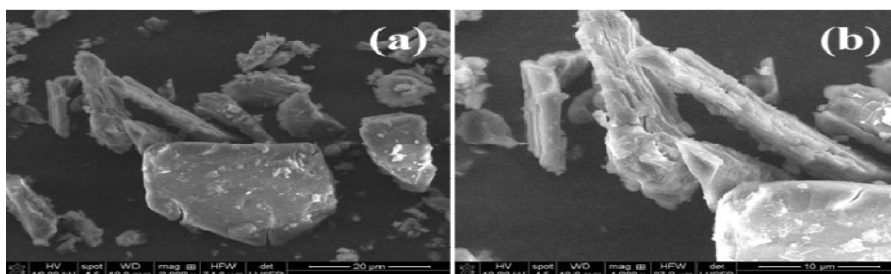


Figura 8.5 Imaginile SEM ale amestecului fizic CAP- β -CD, la mărirea de (a) 2000x și (b) 4000x

Fotografiile SEM pentru complexul de incluziune CBZ - β - CD prezintă formarea unei noi structuri ușor amorfe, cu o reducere evidentă a dimensiunii particulelor și cu pierderea parțială a cristalinității față de componentele inițiale, dar încă se mai pot observa particule de carbamazepină sau ciclodextrină izolate. Aceasta demonstrează o interacțiune puternică între ingredientul activ și CD în aceste noi sisteme, indicând faptul că fenomenul de complexare are loc.

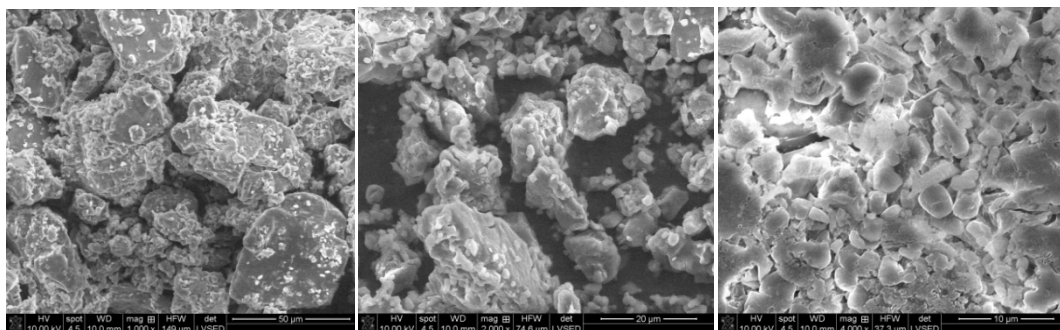


Figura 9.5 Imaginile SEM pentru complexul de incluziune CBZ - β - CD, la mărirea de (a) 1000x, (b) 2000x și (c) 4000x

Spre deosebire de amestecul fizic, fotografiile SEM pentru complexul de incluziune CAP- β -CD (**Figura10.5**) arată formarea unei noi structuri, complexul apărând sub forma unor cristale foarte fine și neregulate, cu o reducere evidentă a dimensiunii particulelor și cu pierderea parțială a cristalinității față de componentele inițiale. Afinitatea între cei doi compuși este evidentă, aceasta sugerând formarea clară a complexului de incluziune CAP- β -CD.

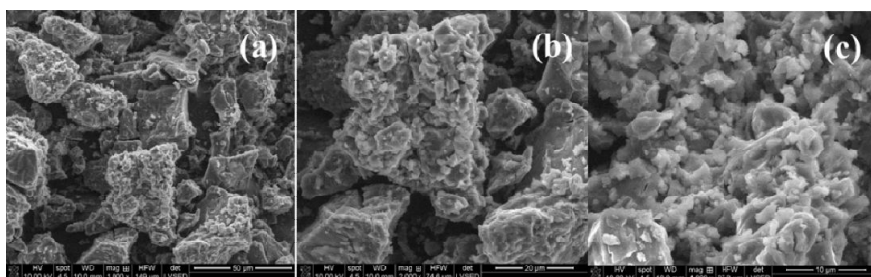


Figura10.5 Imaginile SEM pentru complexul de incluziune CAP- β -CD, la mărirea de (a) 1000x, (b) 2000x și (c) 4000x

5.3.4. Concluzii

În urma evaluării morfologiei complexelor de incluziune, utilizând microscopia electronică cu scanare, prin comparație cu substanțele ca atare și cu simplele lor amestecurile fizice, s-a evidențiat o modificare semnificativă în forma, dimensiunea și structura sistemelor binare, ceea ce conduce la concluzia că fenomenul de incluziune a carbamazepiniei, respectiv captoprilului, în cavitatea ciclodextrinei a avut loc.

5.4. Analize termogravimetrice (TG/DTG și DSC)

5.4.1. Motivarea studiului întreprins

Analizele termale oferă cele mai precise date asupra formării și caracteristicilor complexelor de incluziune ai ciclodextrinelor, ele înregistrând efectele termice care însoțesc modificarea structurii unei probe.

5.4.2. Materiale și metode

În prezentul studiu, măsurătorile termale au fost efectuate cu ajutorul aparatului Netzsch STA 449 F1 Jupiter simultaneous thermal analyser, în atmosferă de argon, cu o rată de încălzire de 5°C/min, într-un interval de temperatură cuprins între 30°C și 600 °C. Probe de aproximativ 5 mg au fost introduse într-un creuzet de Al₂O₃ fără capac.

5.4.3. Rezultate și discuții

Termogramele (TG-DTG și DSC) ale captoprilului sunt prezentate în **figura11.5**

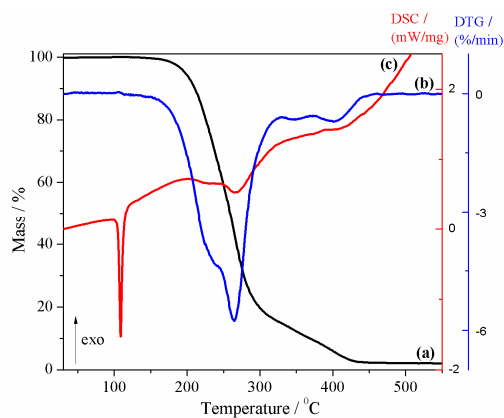


Figura11.5 Termogramele CAP (a) TG, (b) DTG și (c) DSC (atmosferă dinamică de argon, $\beta = 5^{\circ}\text{C min}^{-1}$)

Termogramele (TG-DTG și DSC) ale carbamazepinei sunt prezentate în **figura12.5** Curbele DSC ale carbamazepinei

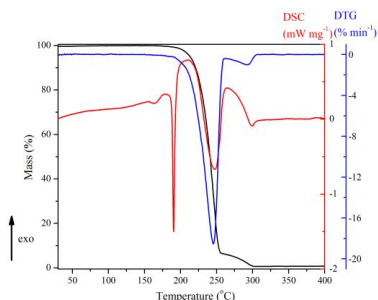


Figura 12.5 Termogramele CBZ (a) TG, (b) DTG și (c) DSC (atmosferă dinamică de argon, $\beta = 5^{\circ}\text{C min}^{-1}$)

5.4.4. Concluzii

Termogramele înregistrate în intervalul de temperature dintre 30 și 600°C a arătat faptul că prin metoda de preparare în stare solidă folosită, s-a realizat formarea complexilor de incluziune între CAP, respectiv CBZ și β -CD, remarcabilă fiind dispariția picurilor corespunzătoare punctelor de topire a CAP și a CBZ.

5.5. Analiza microstructurală prin difracție cu raze X

5.5.1. Motivarea studiului întreprins

Cu ajutorul difracției cu raze X se poate studia aranjamentul precis al substanțelor active și al ciclodextrinelor și se poate detecta formarea complexilor de incluziune.

5.5.2. Materiale și metode

În prezentul studiu, difractogramele de raze X au fost obținute cu difractometrul de raze X de tip Rigaku Ultima IV diffractometer, utilizându-se un fascicol de raze X Cu-K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$), în domeniul unghiular $2\theta = 5 - 60^{\circ}$, cu o viteză de scanare de $5^{\circ} / \text{min}$ și o rată de 0.02° , la tensiune de 40 kV și un curent de 30 mA.

5.5.3. Rezultate și discuții

Difractogramele de raze X ale CAP, β -CD, amestecului fizic CAP- β -CD și complexului de incluziune CAP- β -CD sunt reprezentate în **figura 23**. Atât CAP cât și β -CD sunt caracterizate de prezența a numeroase picuri ascuțite, care arată faptul că substanțele se află în formă cristalină.

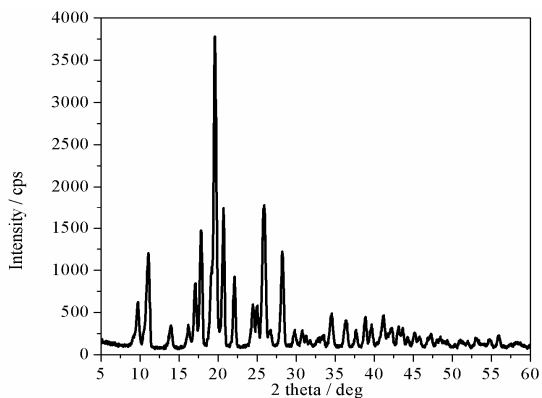


Figura 13.5 Difractograma CAP

Conform **Figura 13.5** difractograma CAP arată natura sa cristalină indicată de numeroase linii distincte de difracție în acord cu JCPDS card 00-035-1916, în concordanță cu datele din literatură.

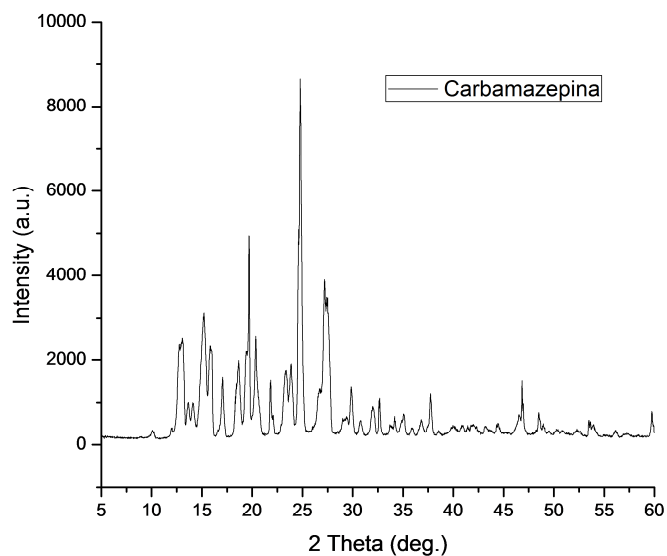


Figura 14.5 Difractograma CBZ

CD indicând prezența unui nou substrat solid cu o cristalinitate redusă față de componentele inițiale, fiind posibilă o complexare a CAP în cavitatea CD.

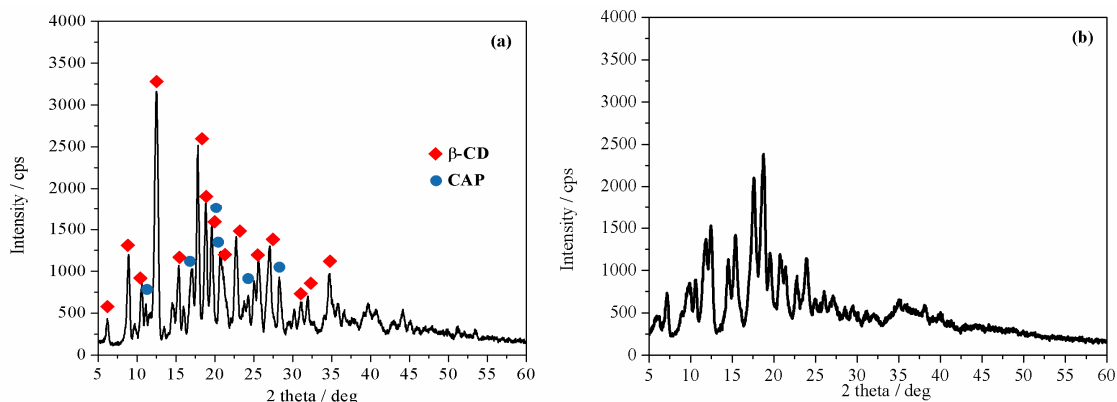


Figura 15.5 Difractogramele (a) amestecului fizic CAP- β -CD și (b) complexului de incluziune CAP- β -CD

Difractograma amestecului fizic CBZ - β - CD (**figura 16.5**) indică o reducere a intensității picurilor comparativ cu difractogramele CBZ și β - CD ca atare, arătând o scădere semnificativă a gradului de cristalinitate, evidențiat prin dispariția picurilor ascuțite distinctive. De asemenea, sunt câteva picuri la 2θ de 17.16° și 27.36° ce prezintă o intensitate mare, dar care nu sunt prezente în difractogramele compușilor puri. Aceasta sugerează o interacțiune între carbamazepină și β - CD chiar și în amestecul fizic.

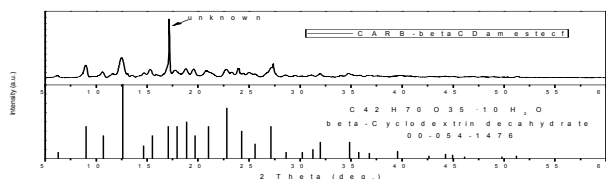


Figura 16.5 Difractograma amestecului fizic CBZ- β -CD

5.5.4. Concluzii

Difractogramele de raze Xau arătat că în amestecurile fizice nu s-au înregistrat modificări importante față de ingredientele ca atare, în timp ce, în urma procesului de complexare, s-a evidențiat apariția unui nou compus ce prezintă mai mult din caracteristicile β -ciclodextrinei

6.PREFORMULAREA COMPRIMATELOR CONȚINÂND COMPLECȘII DE INCLUZIUNE CAPTOPRIL- β -CICLODEXTRINA ȘI CARBAMAZEPINĂ- β - CICLODEXTRINA

Obiectivele acestei etape a studiului au fost următoarele:

- amestecarea complecșilor de incluziune CAP- β -CD și CBZ- β -CD cu excipienții pentru comprimarea directă
- stabilirea caracteristicilor de curgere a pulberilor complexe.

6.1.Prepararea amestecului de pulbere ce urmează a fi comprimat

6.1.1.Motivarea studiului întreprins

Proprietățile fizico-chimice ale particulelor (cum sunt: formă, mărime, densitate, greutate, higroscopicitate), precum și cele mecanice (elasitate, plasticitate, fragilitate) influențează comportamentul comprimatelor în timpul procesului de comprimare și ulterior ca medicamente.

În prezentul studiu s-au preparat două amestecuri de pulbericonținând ca ingrediente active cei doi complecși de incluziune, CAP- β -CD și CBZ- β -CD obținuți anterior, astfel prima pulbere compusă conține ca ingredient activ complexul de incluziune CAP- β -CD în raport molar de 1:2, CompactCel[®] TC, F-MELT[®] și stearat de magneziu, iar cea de a doua complexul de incluziune CBZ- β -CD în raport molar de 1:1, F-MELT[®] și stearat de magneziu. Excipienții au fost selectați astfel încât în urma comprimării primei pulberi să obținem comprimate pentru dispersie orală ce conțin 25 mg captopril/comprimat, iar prin comprimarea directă a celei de a doua pulberi compuse să obținem comprimate masticabile conținând 200 mg carbamazepină / comprimat.

6.1.2.Materiale și metode

Complecșii de incluziune 1:2 CAP- β -CD și 1:1 CBZ- β -CD [capIII] utilizați au fost descriși anterior.CompactCel[®] TC este produs de BIOGRUND GmbH, Germania și reprezintă un amestec de polioli și fibre de celuloză, cu rol de liant uscat și de agent de mascare a gustului.

F-MELT[®] este procurat de la Fuji Chemical Industries Co., Ltd., Japonia și conține carbohidrați, dezagreganți și compuși anorganici, fiind un excipient direct compresibil care îndeplinește mai multe roluri: diluant, superdezagregant, edulcorant, aromatizant, de asemenea prezentând o

foarte bună curgere, calități ce îl fac un candidat ideal în formularea comprimatelor orodispersabile și masticabile.

Stearatul de magneziu utilizat în studiu este produs de firma Chris Co Chemical, SUA. Este un agent antiadeziv. El împiedică aderarea materialului pentru comprimare de pereții matriței și de ponoane, favorizând expulzarea comprimatului din matriță. El hidrofobizează amestecul de pulberi și împiedică pătrunderea apei în interiorul comprimatului.

6.1.3.Rezultate și discuții

Cele două pulberi obținute au prezentat caracteristici organoleptice asemănătoare, fiind pulberi fine, omogene, fără aglomerări de particule, albe și cu gust dulce.

6.1.4.Concluzii

S-au obținut două amestecuri de pulberi, corespunzător celor două ingrediente active conținute (complexii de incluziune: 1:2 CAP- β -CD și 1:1 CBZ- β -CD), prin amestecarea cu un excipient superdezagregant direct compresibil ce prezintă proprietăți de curgere excelente (F-MELT[®]), un liant uscat (CompactCel[®] TC) și un lubrifiant (stearatul de magneziu), având aspecte corespunzătoare și asemănătoare, ce au fost supuse, în continuare, testării caracteristicilor de curgere, în vederea stabilirii formulărilor finale de fabricație a comprimatelor.

6.2.1.Determinarea timpului de curgere, a unghiului de repaus și a vitezei de curgere

6.2.1.1.Motivarea studiului întreprins

Acest test se efectuează pentru a determina capacitatea pulberilor de a curge vertical, în condiții bine definite. În prezentul studiu, s-au determinat cu ajutorul unui dispozitiv de curgere prin orificii, timpul de curgere, unghiul de repaus, masa și volumul de pulbere care curge, densitatea pulberii și s-a înregistrat graficul corespunzător vitezei de curgere.

6.2.1.2.Materiale și metode

Curgerea materialelor prin orificii este coordonată de mulți factori între care adeziunea, coeziunea, fricțiunea și fluiditatea joacă un rol foarte important. Pentru determinarea mărimii acestor forțe se caracterizează pulberile prin mărimea unghiului de repaus. Unghiul de repaus (α) este format între latura conului și suprafața pe care a fost etalat, și este determinat ca fiind raportul înălțimii (h) de curgere și razei conului (r):

$$\text{tg } \alpha = h/r$$

Pulberile care curg foarte ușor vor forma un unghi mic (sub 32°), iar cele care nu curg liber formează un unghi de repaus mare (peste 50°).

Rezultatele se exprimă ca:

- media celor cinci determinări, dacă valorile individuale nu se abat cu mai mult de 10 % față de valoarea medie;
- interval de timp, dacă valorile individuale se abat cu mai mult de 10 % față de valoarea medie;
- timp infinit, dacă proba nu curge din pâlnie.

Rezultatele obținute în prezentul studiu sunt prezentate în tabelele și figurile următoare.

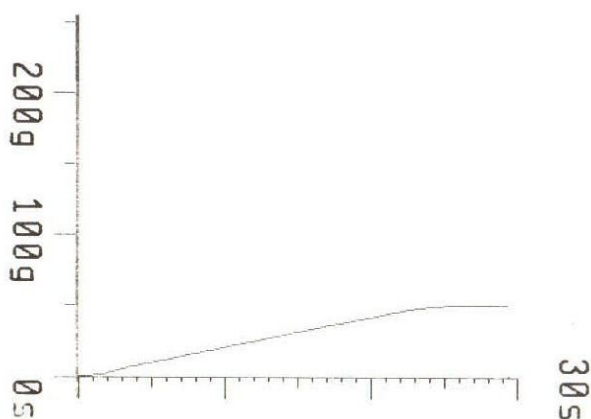
În **tabelul II** sunt redate valorile parametrilor obținuți în cele 5 determinări efectuate asupra a 60 g pulbere compusă conținând complexul CAP-β-CD, folosind duza de curgere cu orificiul de 10 mm, fără agitare. În **figura 1.6** este înregistrată viteza de curgere, raportând masa de pulbere ce a curs într-un anumit timp.

Tabelul I.6 – Parametrii de curgere obținuți pentru pulberea compusă conținând complexul CAP-β-CD

<i>Proba</i>	<i>Timpul de curgere (s)</i>	<i>Unghiul de repaus (°)</i>	<i>Volumul de pulbere rămas pe suprafața circulară (ml)</i>	<i>Masa de pulbere rămasă pe suprafața circulară (g)</i>	<i>Densitatea pulberii (g/ml)</i>	<i>Viteza de curgere (g/s)</i>
1.	25,2	32,7	84,0	50,1	0,596	1,988
2.	24,8	32,3	84,2	50,2	0,596	2,024
3.	25,0	32,5	83,9	49,8	0,594	1,992

4.	25,2	32,7	84,1	50,1	0,596	1,988
5.	25,1	32,6	84,0	50,1	0,596	1,996
Media	25,06	32,56	84,04	50,60	0,596	1,998

Figura 1.6 – Viteza de curgere pentru pulberea compusă conținând complexul CAP- β -CD



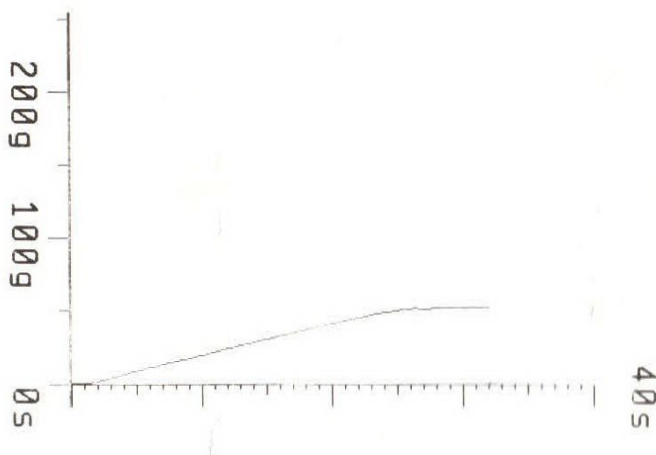
Timpul de curgere a fost între 10 și 30 secunde, unghiul de repaus în jur de 32° , iar viteza de curgere a fost de 1,998 g/s, ceea ce demonstrează faptul că pulberea compusă conținând complexul CAP- β -CD are o curgere liberă medie.

În **tabelul II.6** sunt redate valorile parametrilor obținuți în cele 5 determinări efectuate asupra a 60 g pulbere compusă conținând complexul CBZ- β -CD, folosind duza de curgere cu orificiul de 10 mm și o agitare de 25 rotații pe minut (rpm). Măsurătorile efectuate pentru duza cu orificiul de curgere de 10 mm, fără agitare, cu o agitare de 5 rpm, 10 rpm, 15 rpm și 20 rpm au indicat faptul că pulberea în aceste condiții nu curge. În **figura 2.6** este înregistrată viteza de curgere, raportând masa de pulbere ce a curs într-un anumit timp, agitând cu o viteză de 25 rpm.

Tabelul II.6 – Parametrii de curgere obținuți pentru pulberea compusă conținând complexul CBZ- β -CD

<i>Proba</i>	<i>Timpul de curgere (s)</i>	<i>Unghiul de repaus (°)</i>	<i>Volumul de pulbere rămas pe suprafața circulară (ml)</i>	<i>Masa de pulbere rămasă pe suprafața circulară (g)</i>	<i>Densitatea pulberii (g/ml)</i>	<i>Viteza de curgere (g/s)</i>
1.	28,0	31,7	81,0	52,6	0,649	1,878
2.	27,9	32,0	81,2	52,7	0,649	1,889
3.	28,0	31,9	80,9	52,3	0,646	1,868
4.	28,1	31,7	81,2	52,7	0,649	1,875
5.	27,9	31,8	81,1	52,4	0,646	1,878
Media	27,98	31,82	81,08	50,60	0,648	1,878

Figura 2.6 – Viteza de curgere pentru pulberea compusă conținând complexul CBZ-β-CD



Timpul de curgere a fost între 10 și 30 secunde, unghiul de repaus în jur de 32°, iar viteza de curgere a fost de 1,878 g/s, ceea ce indică o curgere medie, dar având în vedere faptul că determinarea s-a putut efectua abia la agitare cu 25 rpm, se poate afirma că pulberea compusă conținând complexul CBZ-β-CD are o curgere liberă destul de slabă, dar suficientă pentru prelucrarea sub formă de comprimate.

6.2.1.4. Concluzii

Pulberea compusă conținând complexul CAP- β -CD a prezentat o curgere medie, nefiind necesară agitarea probei, dar pulberea compusă conținând complexul CBZ- β -CD a prezentat o curgere satisfăcătoare abia la agitarea cu 25 rpm. Se poate concluziona faptul că, viteza și timpul de curgere, precum și unghiul de repaus sunt influențate de ingredientul activ utilizat și mai ales de proporția acestuia în pulberea finală.

6.2.2. Determinarea caracteristicilor volumetrice

6.2.2.1. Motivarea studiului întreprins

Pentru a se aprecia comportarea unui material în procesul de comprimare se recomandă și studiul comportării acestuia la tasare. Capacitatea de tasare dă indicații asupra proprietății pulberilor de a-și diminua volumul sub acțiunea unei presiuni (proprietate numită compresibilitate). [32]

6.2.2.2. Materiale și metode

Un parametru care poate da indicații asupra curgerii și compresibilității materialelor este indicele Hausner, obținut din raportul între densitatea la tasare și densitatea aparentă a pulberii. O valoare ridicată a acestui indice desemnează un caracter coeziv accentuat al pulberii și o diminuare a curgerii libere. Particulele sferice mari, la care frecarea este redusă, au raportul de aproximativ 1,2, această valoare fiind un indiciu al unei curgeri ușoare. [33]

O altă măsură a compresibilității este indicele Carr, care se calculează tot din valorile densităților inițiale și după tasare a materialului. [34]

6.2.2.3. Rezultate și discuții

Rezultatele obținute sunt redate în **tabelul III.6**

Tabelul III.6 – Caracteristicile volumetrice ale pulberilor compuse ce conțin complexii de incluziune CAP- β -CD și CBZ- β -CD

<i>Caracteristica</i>	<i>Pulberea compusă conținând complexul CAP-β-CD</i>	<i>Pulberea compusă conținând complexul CBZ-β-CD</i>
M (g)	50	50
V ₀ (ml)	78	89

V_{10} (ml)	72	83
V_{500} (ml)	56	61
V_{1250} (ml)	56	60
$V_{10} - V_{500}$	16	22
ρ_0 (g/cm ³)	0,641	0,562
ρ_f (g/cm ³)	0,893	0,833
RH	1,39	1,48
IC %	28,21	32,53

6.2.2.4. Concluzii

Din studiul caracteristicilor volumetrice se remarcă o diferență nu foarte semnificativă între valorile parametrilor obținuți pentru cele două amestecuri de pulberi ce conțin complecșii de incluziune. Aceasta demonstrează influența pe care complecșii o au asupra curgerii amestecului final, dar mai ales, se observă că pentru complexul CAP- β -CD valorile raportului Hausner și ale indicelui Carr arată o curgere medie, în timp ce, valorile obținute pentru complexul CBZ- β -CD indică o curgere slabă a pulberii compuse respective.

6.2.3. Determinarea mărimii particulelor

6.2.3.1. Motivarea studiului întreprins

Dimensiunea particulelor reprezintă o proprietate esențială a pulberilor, care influențează calitatea farmaceutică și terapeutică a produselor finite

6.2.3.2. Materiale și metode

Mărimea unei particule de formă neregulată se poate defini în multe feluri. De obicei se atribuie particulei o singură dimensiune lineară, aceea a diametrului sferei în care se înscrie figura particulei. Întrucât măsurarea s-a efectuat pe baza unei sfere ipotetice, care reprezintă doar o aproximare a formei reale a particulei, dimensiunea se numește “diametru echivalent” al particulei.

Se folosesc două moduri de precizare a dimensiunilor proiectate:

- diametrul ariei proiectate se bazează pe un cerc cu aria egală cu cea proiectată de imaginea particulei;
- diametrul perimetrului proiectat se bazează pe un cerc care are același perimetru ca și al particulei.

6.2.3.3. Rezultate și discuții

Rezultatele obținute pentru cele două pulberi compuse conținând complecșii de incluziune studiați sunt înregistrate în **tabelul IV.6**

Tabelul IV.6 – Mărimea particulelor pulberilor studiate

<i>Tip sită</i>	<i>% Reziduu cumulat pe fiecare sită</i>	
	<i>Pulberea compusă conținând complexul CAP-β-CD</i>	<i>Pulberea compusă conținând complexul CBZ-β-CD</i>
800 μm	6,55	0,22
600 μm	3,74	4,51
315 μm	7,96	13,57
160 μm	7,81	14,49
80 μm	25,74	59,40
< 80 μm	48,20	7,88

6.2.3.4. Concluzii

Din analiza histogramei se constată că în pulberile ce conțin complecșii de incluziune mare parte din particule au dimensiuni foarte mici, sub 160 μm, ceea ce explică curgerea medie pe care acestea o prezintă.

6.2.4. Determinarea umidității

6.2.4.1. Motivarea studiului întreprins

Umiditatea conținută de un material este reprezentată de toate substanțele care se pot vaporiza la căldură, ceea ce duce la diminuarea greutății probei. Greutatea pierdută este determinată cu ajutorul unei balanțe și

este interpretată ca și conținut de umiditate. Reiese clar faptul că nu este făcută nicio distincție între apă, care este componentul cel mai important și alte substanțe volatile, ca de exemplu solvenți.[35]

6.2.4.2. *Materiale și metode*

În determinarea umidității, un factor important îl reprezintă apa, care poate avea diferite tipuri de legături în solid:

- apa liberă de la suprafața substanței;
- apa din porii mari, cavitățile sau capilarele substanței;
- apa aderentă la suprafața macromoleculilor polare;
- apa existentă în rețelele ionice sau apa de cristalizare care se găsește între legăturile ionilor.

Separarea apei de cristalizare și a legăturilor adezive prin metode termice este acompaniată ocazional de descompunerea simultană a produsului. [36]

6.2.4.3. *Rezultate și discuții*

S-au efectuat determinările pe câte 5 probe din cele două pulberi compuse, iar datele obținute sunt înscrise în **tabelele VI .6și VII.6**

Tabelul VI.6 – Determinarea umidității pentru pulberea compusă conținând complexul CAP-β-CD

<i>Cantitatea inițială (g)</i>	<i>30 secunde % MC</i>	<i>60 secunde % MC</i>	<i>90 secunde % MC</i>	<i>Cantitatea finală (g)</i>	<i>% MC final</i>
2,879	0,91	1,52	2,15	2,817	2,15
2,854	0,93	1,55	2,20	2,791	2,20
2,902	0,97	1,53	2,07	2,842	2,07
2,737	0,94	1,51	2,12	2,679	2,12
2,816	0,91	1,59	2,25	2,752	2,25

În cazul pulberii compuse ce conține complexul de incluziune CAP-β-CD se remarcă un anumit conținut de umiditate, dar nefiind însemnat, acesta nu va influența prea mult procesul comprimării sau caracteristicile comprimatelor finale.

Tabelul VII.6 – Determinarea umidității pentru pulberea compusă conținând complexul CBZ-β-CD

<i>Cantitatea inițială (g)</i>	<i>30 secunde % MC</i>	<i>60 secunde % MC</i>	<i>90 secunde % MC</i>	<i>Cantitatea finală (g)</i>	<i>% MC final</i>
2,921	1,11	1,74	2,55	2,856	2,55
2,834	1,17	1,83	2,59	2,760	2,59
2,589	1,12	1,79	2,71	2,519	2,71
2,692	1,15	1,77	2,52	2,624	2,52
2,534	1,12	1,82	2,55	2,469	2,55

Pulberea compusă conținând complexul CBZ- β -CD prezintă o proporție de umiditate mai mare, dar care nu influențează în mod deosebit procesul comprimării.

6.2.4.4. Concluzii

Se observă că pulberile compuse ce conțin complecșii de incluziune studiați conțin o oarecare umiditate, cea mai mare proporție de umiditate prezentând-o pulberea ce conține complexul CBZ- β -CD. Acest conținut de umiditate al pulberilor compuse este datorat fie alcoolului utilizat în procesul de obținere a complecșilor de incluziune, fie apei absorbite de probă. De asemenea, umiditatea probelor explică curgerea medie a acestora și mai ales cea mai slabă a complexului CBZ- β -CD. Cu toate acestea, conținutul de umiditate nu va influența negativ procesul comprimării, dimpotrivă, este chiar utilă pentru adeziunea dintre particule necesară la legarea acestora într-un comprimat cu o rezistență satisfăcătoare și obținerea unui produs final stabil

7.FORMULAREA, PREPARAREA ȘI CONTROLUL CALITĂȚII COMPRIMATELOR CONȚINÂND COMPLECȘII DE INCLUZIUNE CAP- β -CD ȘI CBZ- β -CD

Obiectivele acestei etape a studiului au fost următoarele:

- formularea unor comprimate pentru dispersie orală ce au ca ingredient activ complexul de incluziune CAP- β -CD cu un conținut de 25 mg captopril/ comprimat;
- formularea unor comprimate masticabile având ca ingredient activ complexul de incluziune CBZ- β -CD cu un conținut de 200 mg carbamazepină/ comprimat;
- încorporarea complexilor obținuți în comprimate prin metoda comprimării directe;
- controlul calitativ specific al comprimatelor preparate, efectuat conform prevederilor descrise în farmacopei, în normativele oficiale și literatura de specialitate.

7.1. Formularea comprimatelor conținând complexii de incluziune CAP- β -CD și CBZ- β -CD

7.1.1. Motivarea studiului întreprins

Scopul acestei cercetări este acela de a realiza o formulare adecvată care să ducă la obținerea unor comprimate corespunzătoare, în care ingredientele active să fie stabile și să fie cedate într-un timp cât mai scurt. Formularea reprezintă o etapă importantă în obținerea comprimatelor ce constă în stabilirea compoziției și formei unui nou medicament.

Alegerea excipienților s-a făcut atât din considerente tehnologice cât și cu scopul de a obține un produs finit cu dezagregare și dizolvare bună, astfel încât să fie eficient terapeutic.

Realizarea comprimatelor ce conțin complexii de incluziune CAP- β -CD și CBZ- β -CD a necesitat selecționarea unui excipient direct compresibil care să permită mascarea gustului amar caracteristic ingredientelor active, să prezinte calități superdezagregante, dar și proprietăți adezive adecvate, să aibă o bună capacitate de curgere și să asigure stabilitatea ingredientelor active față de degradare.

7.1.2. Materiale și metode

În urma datelor obținute prin efectuarea preformulării asupra materiilor prime, determinând proprietățile fizice ale acestora, se constată faptul că cei doi complecși de incluziune studiați pot fi încorporați în comprimate prin comprimare directă.

În ideea eliminării granulării umede, cu evitarea tuturor inconvenientelor legate de acțiunea soluțiilor apoase asupra materiilor prime, am studiat două formulări, corespunzătoare celor doi complecși de incluziune preparați, care duc la obținerea comprimatelor prin tehnologia comprimării directe.

Conținutul de componentă activă din formularea comprimatelor studiate, s-a stabilit astfel încât să fie echivalent cu 25 mg de captopril / comprimat orodispersabil, respectiv cu 200 mg carbamazepină / comprimat masticabil.

7.1.3 Rezultate și discuții

Metoda de preparare presupune comprimarea directă a complecșilor de incluziune CAP- β -CD și CBZ- β -CD în prezența F-MELT[®] și CompactCel[®] TC (numai pentru complexul CBZ- β -CD), lubrifierea efectuându-se cu stearat de magneziu.

7.1.4. Concluzii

Formulările alese asigură amestecurilor de pulberi ce urmează a fi comprimate o bună curgere și compresibilitate, o dozare precisă a ingredientului activ conținut, administrare ușoară și cedare rapidă.

7.2. Prepararea comprimatelor conținând complecșii de incluziune CAP- β -CD ȘI CBZ- β -CD

7.2.1. Motivarea studiului întreprins

În această etapă a studiului vom prepara comprimatele orodispersabile conținând complexul CAP- β -CD și comprimatele masticabile ce conțin complexul CBZ- β -CD prin metoda comprimării directe. Am ales această tehnologie de preparare ținând cont de faptul că ingredientele active sunt puternic afectate de condițiile procesului granularii umede, ca umiditatea și temperatura crescută din procesul de uscare.

7.2.2. Materiale și metode

Comprimarea directă prezintă o serie de avantaje comparativ cu celelalte tehnici de comprimare (granularea umedă, precomprimarea). În primul rând este un procedeu economic care necesită puține operații unitare de producție, ceea ce înseamnă echipament mai restrâns, costuri mai scăzute de producție, scurtarea timpului de lucru și reducerea consumului de energie.

Stabilitatea substanțelor active este superioară, datorită absenței umidității și a căldurii în timpul preparării.

Un alt avantaj al comprimării directe este acela că, în general, comprimatele se dezagregă ușor, desfăcându-se în particule primare apte procesului de dizolvare. Dacă formularea este optimă, toți adjuvanții acționează corespunzător, favorizând dezagregarea. Aceasta reprezintă o diferență față de granularea umedă în care dezagreganții adăugați în pulberea supusă apoi granularii nu mai au efect maxim pentru desfacerea în particule primare.

7.2.3. Rezultate și discuții

În urma comprimării pulberii conținând complexii de incluziune CAP- β -CD și CBZ- β -CD s-au obținut comprimate neacoperite ce prezintă caracteristici organoleptice asemănătoare, de culoare albă, fără miros, cu gust amar, având formă de discuri plate, cu structură compactă și omogenă, cu suprafețe netede și uniforme, margini intacte și diametrul de $12 \pm 0,1$ mm pentru CAP- β -CD și de $14 \pm 0,1$ mm pentru CBZ- β -CD (figurile 1.7 și 2.7)

Figura 1.7– Aspectul comprimatelor conținând complexul de incluziune CAP- β -CD



Figura 2.7 – Aspectul comprimatelor conținând complexul de incluziune CBZ- β -CD



7.2.4. Concluzii

Ambele formulări conținând complexii de incluziune CAP- β -CD și respectiv CBZ- β -CD, propuse, au permis operația de comprimare directă pentru transformarea acestora în comprimate cu aspect corespunzător, uniforme, cu suprafață netedă și margini intacte.

7.3.Determinarea rezistenței mecanice

7.3.1.Motivarea studiului întreprins

Comprimatele trebuie să aibă o coeziune suficientă pentru a-și păstra integritatea la manipulările din timpul fabricației, ambalării, transportului sau stocajului.

Rezistența nu poate depăși anumite limite deoarece ar fi compromise proprietățile de dezagregare ale comprimatului, de cedare a substanței active și însăși eficacitatea produsului.

7.3.2Materiale și metode

Duritatea comprimatului este un termen nespecific aplicat în mod uzual la numeroși parametri ai comprimatului incluzând:

- a. rezistența la îndoire sau rupere;
- b. forța de rupere axială sau radială;
- c. forța la impact;
- d. rezistența la uzură sau frecare.

Duritatea comprimatului este controlată sau afectată de gradul de presiune aplicat în stadiul de comprimare. Astfel, rezistența unui compact după comprimare poate fi explicată pe baza forțelor adezive. Se dezvoltă trei forțe atunci când particulele se unesc.

7.3.3 Rezultate și discuții

Rezultatele obținute sunt prezentate în **tabelul I.7**

Tabelul I.7 – Rezistența mecanică a comprimatelor ce conțin complexii de incluziune CAP- β -CD și CBZ- β -CD

<i>Compr. nr.</i>	<i>Comprimate conținând complex CAP-β-CD</i>		<i>Comprimate conținând complex CBZ-β-CD</i>	
	<i>Rezistența mecanică (Kp)</i>	<i>Rezistența mecanică (N)</i>	<i>Rezistența mecanică (Kp)</i>	<i>Rezistența mecanică (N)</i>
1.	7,8	76,49	6,9	67,66

2.	7,4	72,56	6,9	67,66
3.	7,6	74,98	6,5	63,74
4.	7,9	77,47	6,9	67,66
5.	8,2	80,41	6,8	66,68
6.	8,1	79,43	7,1	69,62
7.	7,8	76,49	6,8	66,68
8.	7,8	76,49	6,9	67,66
9.	8,3	81,39	6,9	67,66
10.	7,7	75,51	6,7	65,70
Media	7,86	77,12	6,84	67,07

7.3.4 Concluzii

Ambele tipuri de comprimate studiate prezintă o rezistență mecanică satisfăcătoare, ele fiind suficient de dure pentru a putea rezista manipulării ulterioare.

7.4.Determinarea friabilității

7.4..1.Motivarea studiului întreprins

Alături de o rezistență mecanică bună comprimatele trebuie să prezinte o friabilitate cât mai mică pentru a se putea realiza fără probleme acoperirea acestora prin tehnologia în pat fluidizat.

Duritatea comprimatului nu este un indiciu absolut al forței atât timp cât unele formulări, atunci când se comprimă în comprimate foarte tari, tind să „acopere” uzura, pierzând capacul comprimatului. De aceea, este deseori măsurată friabilitatea, care este o altă măsură a rezistenței comprimatului. Comprimatele tind să se pulverizeze, să se spargă și să se fragmenteze în timpul manipulării, nemaifiind corespunzătoare.

7.4..2.Materiale și metode

Friabilitatea reprezintă rezistența la frecare și rostogolire a unui comprimat supus unei forțe externe. Se utilizează aparate numite friabilatoare, în care se produce rostogolirea și căderea comprimatelor de la o anumită înălțime.

Testul intenționează să determine în condiții bine definite friabilitatea comprimatelor neacoperite, acesta se manifestă prin distrugerea suprafeței comprimatelor și (sau laminare) datorită șocurilor mecanice.

7.4.3 Rezultate și discuții

Au fost supuse testării câte 20 comprimate din fiecare tip preparat, iar rezultatele obținute sunt indicate în **tabelul II.7**

Tabelul II.7 – Friabilitatea comprimatelor ce conțin complexii de incluziune CAP-β-CD și CBZ-β-CD

<i>Compr. nr.</i>	<i>Comprimate conținând complex CAP-β-CD</i>			<i>Comprimate conținând complex CBZ-β-CD</i>		
	<i>Masa inițială a compr. (g)</i>	<i>Masa finală a compr. (g)</i>	<i>Pierderi %</i>	<i>Masa inițială a compr. (g)</i>	<i>Masa finală a compr. (g)</i>	<i>Pierderi %</i>
1.	0,505	0,502	0,59	1,398	1,397	0,07
2.	0,499	0,497	0,40	1,377	1,373	0,29
3.	0,506	0,505	0,19	1,384	1,380	0,29
4.	0,497	0,497	0,00	1,399	1,399	0,00
5.	0,502	0,501	0,20	1,396	1,393	0,21
6.	0,498	0,497	0,20	1,388	1,387	0,07
7.	0,496	0,494	0,40	1,402	1,400	0,14
8.	0,504	0,502	0,39	1,384	1,384	0,00
9.	0,499	0,498	0,20	1,396	1,396	0,00
10.	0,495	0,495	0,00	1,376	1,374	0,14
11.	0,501	0,501	0,00	1,394	1,392	0,14

<i>Compr. nr.</i>	<i>Comprimat conținând complex CAP-β-CD</i>			<i>Comprimat conținând complex CBZ-β-CD</i>		
	<i>Masa inițială a compr. (g)</i>	<i>Masa finală a compr. (g)</i>	<i>Pierderi %</i>	<i>Masa inițială a compr. (g)</i>	<i>Masa finală a compr. (g)</i>	<i>Pierderi %</i>
12.	0,500	0,497	0,60	1,384	1,381	0,21
13.	0,495	0,494	0,20	1,401	1,400	0,07
14.	0,496	0,494	0,40	1,385	1,385	0,00
15.	0,498	0,496	0,40	1,391	1,390	0,07
16.	0,502	0,501	0,20	1,385	1,384	0,07
17.	0,503	0,501	0,39	1,407	1,404	0,21
18.	0,497	0,496	0,20	1,378	1,378	0,00
19.	0,497	0,495	0,40	1,399	1,399	0,00
20.	0,499	0,499	0,00	1,386	1,385	0,07

Se constată faptul că pierderile procentuale în urma testului de friabilitate se încadrează în limite normale, sub 1%, pentru ambele trei serii de comprimate studiate.

7.4.4. Concluzii

Ambele serii de comprimate ce conțin complexii de incluziune CAP-β-CD și CBZ-β-CD au prezentat o friabilitate optimă, ceea ce asigură integritatea comprimatelor pe parcursul manipulării ulterioare.

7.5. Determinarea timpului necesar dezagregării

7.5.1. Motivarea studiului întreprins

Această metodă farmaceutică se utilizează pentru a determina capacitatea comprimatelor de a se dezagrega în mediu lichid, în timpul prevăzut și în condiții bine definite.

7.5.2. Materiale și metode

O eliberare cât mai rapidă a substanțelor active din comprimate asigură un ritm de absorbție corespunzător și astfel ele își pot exercita acțiunea terapeutică în organism.

Timpul de dezagregare depinde de compoziția comprimatelor, de dimensiunea și forma lor și de rezistența mecanică a acestora, care rezultă în urma aplicării forței de compresiune. Se consideră că dezagregarea reprezintă un proces invers celui întâlnit la comprimare.

7.5.3 Rezultate și discuții

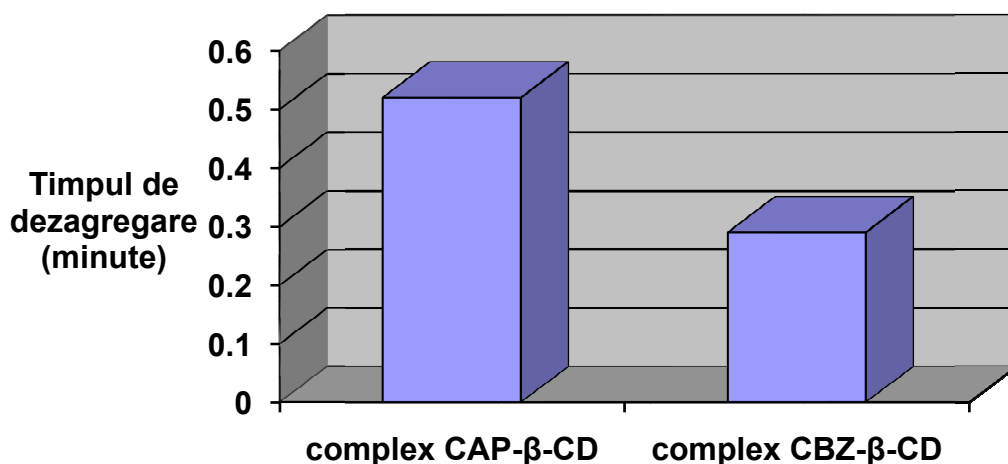
Au fost supuse testării un nr. de 6 comprimate din fiecare tip de comprimate preparate și rezultatele obținute sunt indicate în **tabelul III.7**

Tabelul III.7 – Timpul necesar dezagregării comprimatelor ce conțin complexii de incluziune CAP- β -CD și CBZ-Me- β -CD

<i>Compr. nr.</i>	<i>Timpul necesar dezagregării (min)</i>	
	<i>Comprimate conținând complex CAP-β-CD</i>	<i>Comprimate conținând complex CBZ-β-CD</i>
1.	0,55	0,31
2.	0,49	0,32
3.	0,52	0,25
4.	0,55	0,27
5.	0,53	0,31
6.	0,52	0,30
Media	0,52	0,29

În **figura 3.7** sunt prezentate grafic, pentru comparație valorile medii ale timpilor de dezagregare corespunzători celor două serii de comprimate studiate.

Figura 3.7 – Timpul necesar dezagregării comprimatelor ce conțin complexii de incluziune CAP- β -CD și CBZ- β -CD



Comprimate

Conform datelor obținute ambele tipuri de comprimate studiate, prezintă un timp de dezagregare excelent ce se încadrează în limita prevăzută de FE pentru comprimatele orodisersabile și masticabile, remarcându-se faptul că timpul de dezagregare mai mic îl prezintă comprimatele ce conțin complexul CBZ-β-CD.

7.5.4. Concluzii

Ambele serii de comprimate preparate sunt considerate satisfăcătoare în ceea ce privește timpul de dezagregare, comprimatele prezentând o dezagregare foarte bună, într-un timp foarte scurt.

8. METODA CANTITATIVĂ DE CUANTIFICARE A SUBSTANȚELOR ACTIVE DIN COMPLECȘII DE INCLUZIUNE CAP-β-CD ȘI CBZ-β-CD

8.1. Motivarea studiului

Întrucât formularea ingredientelor active sub forma complecșilor de incluziune cu ciclodextrinele interferă determinările cantitative utilizând metode spectrofotometrice, a fost necesară dezvoltarea și validarea unor metode lichid cromatografice, care să permită determinarea dozării substanței active atât în determinările de rutină referitoare la conținutul de substanță activă/complex în formele farmaceutice dozate, dar și în scopul evaluării cineticii de cedare in vitro a substanțelor active din comprimatele conținând complecșii de incluziune CAP-β-CD ȘI CBZ-β-CD.

8.1.1. Materiale și metode

Echipamente

Pentru efectuarea determinărilor experimentale au fost utilizate următoarele echipamente:

Tabel I.8 Instrumentele utilizate pentru dozarea cromatografică a captoprilului și carbamazepinei din complexii de incluziune conținând complexii de incluziune CAP- β -CD ȘI CBZ- β -Cd

<i>Descriere echipament</i>	<i>Producator</i>
Sistem cromatografic Waters alcatuit din: <ul style="list-style-type: none">- Sistem de pompare a solventilor Waters 600E- Sistem de injectare automata a probelor Waters 717 plus- Detector UV Waters 486 Tunable Absorbance Detector	Waters
Coloana Cromatografică Hypersil Gold C18, 5- μ m 150 x 4 mm	Thermo Fisher Scientific
Baie de ultrasonare Branson 1510	Branson
Centrifuga	Hettich
Balanta analitica Kern ALT 220-4M	Kern
Micropipete cu volum reglabil	Finnepipette, Finlanda

8.1.2. Condiții cromatografice

Coloana cromatografică: Hypersil Gold, 5- μ m 150 x 4 mm (Thermo Fisher Scientific)

Temperatură: 30°C

Faza mobilă:

Solvent Acid trifluoroacetic 0.1%

Solvent B: acetonitril

Solvent A: Solvent B = 60:40 v/v (pentru carbamazepină) și respectiv 70:30 v/v (pentru captopril)

Debit de eluție: 1 ml/min.

Deteție: UV, 285 nm (carbamazepină) /210 nm (captopril)

Volum de injecție: 5 μ l

Mod de injecție: automată

8.1.3. Prepararea soluțiilor standard

Pentru fiecare compus de interes a fost construită o curbă de calibrare în domeniul conținând 6 nivele de concentrații.

S-a plecat de la o soluție stoc de 200 $\mu\text{g/ml}$ de analit, obținută prin dizolvarea a 10.0 mg analit în metanol, într-un balon cotate de 50 ml, urmată de ultrasonarea soluției astfel obținute timp de 15 minute (Soluția stoc de analit).

Diluțiile ulterioare (în fază mobilă) pentru construirea curbei de calibrare sunt prezentate în **Tabelele II.8 și III.8**.

Tabel II.8: Prepararea probelor pentru curba etalon (carbamazepină)

Cod soluție	Concentrație finală în soluție	Volumul și concentrația soluției care se diluează		Volumul de solvent (mL)	Volumul total
S1	100 $\mu\text{g/mL}$	5.0 mL	din stoc (200 $\mu\text{g/mL}$)	5.0 mL	10.0 mL
S2	50 $\mu\text{g/mL}$	5 mL	din S1 (100 $\mu\text{g/mL}$)	5.0 mL	10.0 mL
S3	25 $\mu\text{g/mL}$	5 mL	din S2 (50 $\mu\text{g/mL}$)	5.0 mL	10.0 mL
S4	12.5 $\mu\text{g/mL}$	5 mL	din S3 (25 $\mu\text{g/mL}$)	5.0 mL	10.0 mL
S5	6.25 $\mu\text{g/mL}$	5 mL	din S4 (12.5 $\mu\text{g/mL}$)	5.0 mL	10.0 mL
S6	3.125 $\mu\text{g/mL}$	5 mL	din S5 (6.25 $\mu\text{g/mL}$)	5.0 mL	10.0 mL

Tabel III.8: Prepararea probelor pentru curba etalon (captopril)

Cod soluție	Concentrație finală în soluție	Volumul și concentrația soluției care se diluează		Volumul de solvent (mL)	Volumul total
S1	40 $\mu\text{g/mL}$	2 mL	din stoc (200 $\mu\text{g/mL}$)	8.0 mL	10.0 mL
S2	20 $\mu\text{g/mL}$	5 mL	din S1 (40 $\mu\text{g/mL}$)	5.0 mL	10.0 mL
S3	10 $\mu\text{g/mL}$	5 mL	din S2 (20 $\mu\text{g/mL}$)	5.0 mL	10.0 mL
S4	5 $\mu\text{g/mL}$	5 mL	din S3 (10 $\mu\text{g/mL}$)	5.0 mL	10.0 mL
S5	2.5 $\mu\text{g/mL}$	5 mL	din S4 (5 $\mu\text{g/mL}$)	5.0 mL	10.0 mL
S6	1.25 $\mu\text{g/mL}$	5 mL	din S5 (2.5 $\mu\text{g/mL}$)	5.0 mL	10.0 mL

Evaluarea acurateții și preciziei metodei cromatografice s-a realizat utilizând soluții standard de trei nivele de concentrații diferite de cele utilizate pentru construirea curbei etalon (probe de control).

Prepararea probelor de control s-a realizat conform tehnicii prezentate în **Tabel IV.8**.

Tabel IV.8: Prepararea probelor de control (carbamazepină)

Cod soluție	Concentrație finală în soluție	Volumul și concentrația soluției care se diluează	Volumul de solvent (mL)	Volumul total
-------------	--------------------------------	---	-------------------------	---------------

QC1	80 µg/mL	4.0 ml	din stoc (200 µg/mL)	6.0 mL	10.0 mL
QC2	20 µg/mL	2.5 ml	din QC1 (80 µg/mL)	7.5 mL	10.0 mL
QC3	8 µg/mL	2.0 ml	din QC2 (20 µg/mL)	8.0 mL	10.0 mL

Tabel V.8: Prepararea probelor de control (captopril)

Cod soluție	Concentrație finală în soluție	Volumul și concentrația soluției care se diluează		Volumul de solvent (mL)	Volumul total
QC1	30 µg/mL	1.5 ml	din stoc (200 µg/mL)	8.5 mL	10.0 mL
QC2	15 µg/mL	5.0 ml	din QC1 (30 µg/mL)	5.0 mL	10.0 mL
QC3	3 µg/mL	2.0 ml	din QC2 (15 µg/mL)	8.0 mL	10.0 mL

8.1.4. Parametrii validării metodei lichid cromatografice

Metoda cromatografică astfel dezvoltată a fost validată în conformitate cu reglementările ICH (ICH, 2005). Au fost evaluate: selectivitatea, linearitatea, precizia (repetabilitate și precizie intermediară) precum și exactitatea metodei.

A fost verificată atât linearitatea metodei pe intervalul testat (prin evaluarea coeficientului de corelație r , cât și deviația fiecărui punct experimental față de curba de calibrare calculată).

Evaluarea exactității și preciziei metodei cromatografice s-a realizat utilizând soluții standard de trei nivele de concentrații diferite de cele utilizate pentru construirea curbei etalon (probe de control). Aceste probe au fost injectate succesiv de cinci ori în sistemul cromatografic, evaluându-se atât coeficientul de variație (ca măsură a preciziei) cât și deviația între concentrația calculată utilizând curba de calibrare corespunzătoare și concentrația reală din probe (ca măsură a exactității metodei).

Atât soluțiile stoc cât și probele de analizat au fost ferite de lumină, iar stabilitatea lor a fost evaluată pe tot parcursul experimentelor.

8.1.5.Rezultate

Validarea metodei HPLC pentru determinarea cantitativă a carbamazepinei

Metoda a fost lineară pe domeniul de concentrații 3.125-100 $\mu\text{g/mL}$, cu o valoare a coeficientului de determinare $r^2 = 0.9998$. Coeficientul de variație pentru injectii multiple (masură a preciziei) și respectiv deviația concentrației probelor de control față de concentrațiile lor nominale au fost în limitele admise.

Limita de cuantificare, evaluată ca fiind valoarea corespunzătoare unui raport semnal/zgomot de fond (S/N) de 10:1 a fost de 0.136 $\mu\text{g/mL}$.

Curba de calibrare a fost realizată utilizând 6 probe standard conținând carbamazepină în faza mobilă, de concentrații: 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 și 100 $\mu\text{g/mL}$. Fiecare dintre cele 6 soluții standard a fost analizată în triplicat.

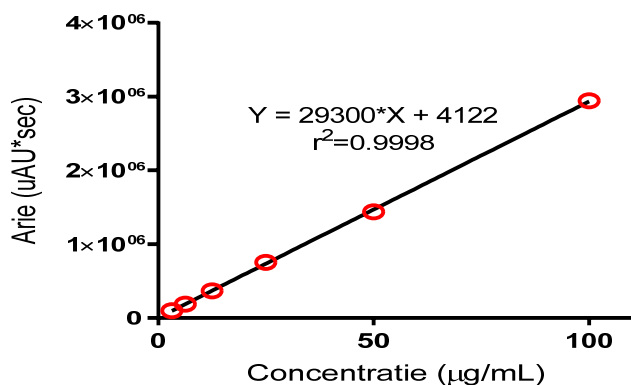


Figura 1.8. Curba de calibrare - carbamazepină

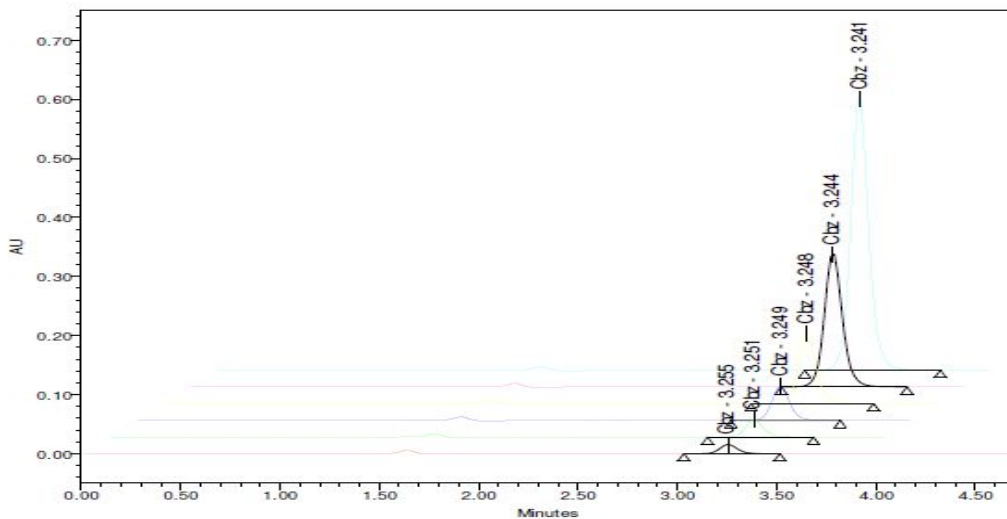


Figura 2.8 Cromatogramă conținând semnalele suprapuse obținute în urma analizei probelor standard utilizate pentru construirea curbei de calibrare (carbamazepină)

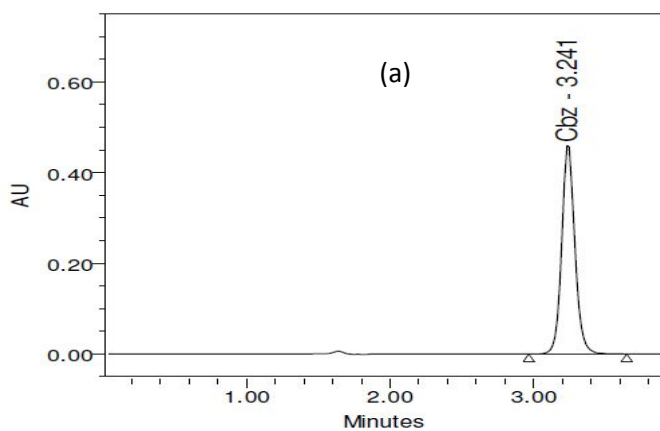
Evaluarea preciziei metodei a condus la valori ale coeficientului de variație (RSD) între 0.08 și 0.94%. Bias-ul (%) între valorile experimentale și cele nominale ale concentrației analitului în probele de control a fost pentru toate cazurile < 3% (Tabel VI.8). Aceste rezultate au demonstrat exactitatea și precizia metodei cromatografice dezvoltate.

Tabel VI.8. Evaluarea exactității și preciziei metodei cromatografice pentru determinarea cantitativă a carbamazepinei din complexii de incluziune CBZ- β -CD

C_{th} (\square g/ml)	C_{exp} (\square g/ml)	C_{exp} (%)	Rezultate			
			C_{exp} medie (\square g/ml)	SD	RSD %	Exactitate medie (% Bias)
8	7.89	98.68	7.90	0.07	0.94	-0.10
	7.89	98.68				
	7.91	98.85				
	7.89	98.68				
	7.90	98.70				

20	20.37	101.87	20.38	0.03	0.16	0.38
	20.38	101.91				
	20.38	101.89				
	20.37	101.83				
	20.38	101.90				
80	78.89	98.61	78.92	0.06	0.08	-1.08
	78.96	98.70				
	78.96	98.70				
	78.93	98.66				
	78.85	98.56				

Metoda a fost aplicată cu succes pentru determinarea conținutului de carbamazepină din comprimatele conținând complexii de incluziune CBZ- β -CD. De asemenea, a fost utilizată pentru a evalua cinetica de cedare in vitro a carbamazepinei din comprimatele conținând complexii de incluziune. Cromatograme reprezentative pentru aceste determinări sunt prezentate în **Figura3**



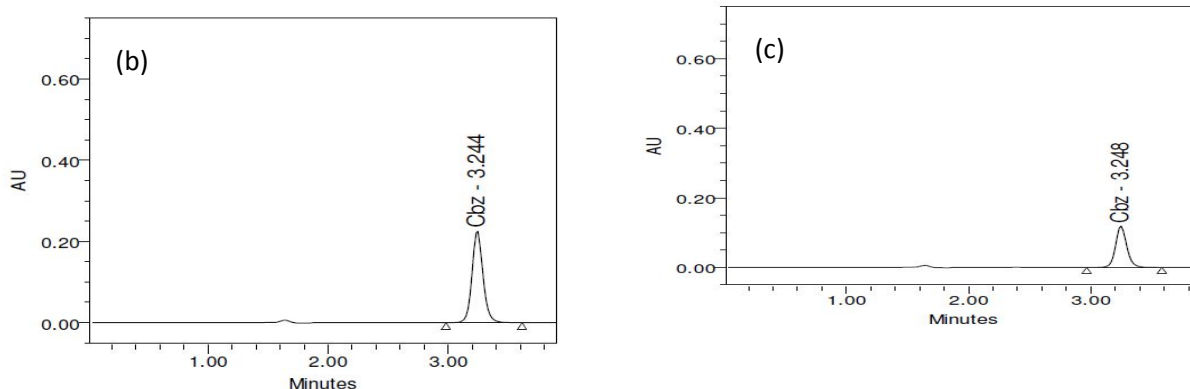


Figura 3.8 Cromatograme reprezentative pentru: (a) determinarea conținutului în carbamazepină al comprimatelor conținând complexii de incluziune CBZ- β -CD; (b) studiul cedării in vitro al carbamazepinei din comprimatele conținând complexii de incluziune CBZ- β -CD în salivă simulată ($t=15$ min) și (c) studiul cedării in vitro al carbamazepinei din comprimatele conținând complexii de incluziune CBZ- β -CD în lauril sulfat de sodiu ($t=15$ min)

8.1.6. Validarea metodei HPLC pentru determinarea cantitativă a captoprilului

Metoda a fost lineară pe domeniul de concentrații 1.25-40 $\mu\text{g/mL}$, cu o valoare a coeficientului de determinare $r^2 = 0.9993$. Coeficientul de variație pentru injecții multiple (măsură a preciziei) și respectiv deviația concentrației probelor de control față de concentrațiile lor nominale au fost în limitele admise.

Limita de cuantificare, evaluată ca fiind valoarea corespunzătoare unui raport semnal/zgomot de fond (S/N) de 10:1 a fost de 0.073 $\mu\text{g/mL}$.

Curba de calibrare a fost realizată utilizând 6 probe standard conținând carbamazepină în faza mobilă, de concentrații: 1.25, 2.5, 5, 10, 20 și 40 $\mu\text{g/mL}$. Fiecare dintre cele 6 soluții standard a fost analizată în triplicat.

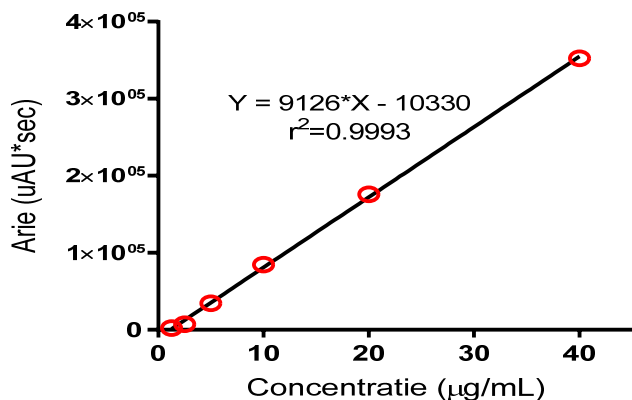


Figura 4.8 Curba de calibrare - captopril

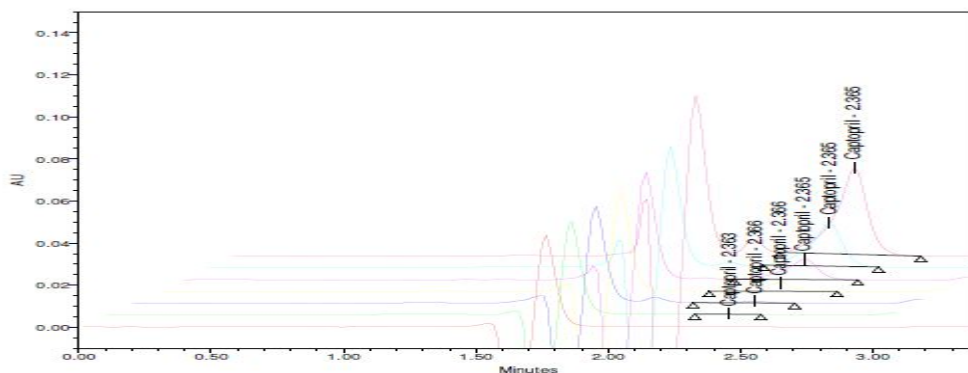


Figura 5.8 Cromatogramă conținând semnalele suprapuse obținute în urma analizei probelor standard utilizate pentru construirea curbei de calibrare (captopril)

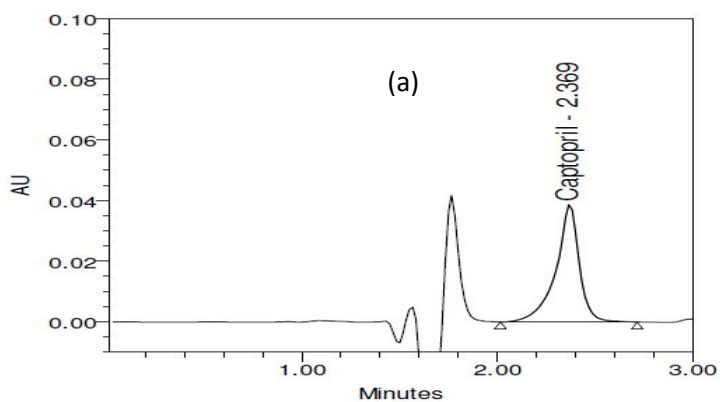
Evaluarea preciziei metodei a condus la valori ale coeficientului de variație (RSD) între 0.31 și 0.70%. Bias-ul (%) între valorile experimentale și cele nominale ale concentrației analitului în probele de control a fost pentru toate cazurile < 1% (Tabel VII.8). Aceste rezultate au demonstrat exactitatea și precizia metodei cromatografice dezvoltate.

Tabel VII.8 Evaluarea exactității și preciziei metodei cromatografice pentru determinarea cantitativă a carbamazepinei din complexii de incluziune CAP-β-CD

C_{th} (□g/ml)	C_{exp} (□g/ml)	$C_{exp}(\%)$	Rezultate			
			C_{exp} medie (□g/ml)	SD	RSD %	Exactitate medie (% Bias)

3	2.99	99.68	2.99	0.02	0.52	-0.01
	2.97	98.96				
	2.98	99.46				
	3.01	100.37				
	2.98	99.38				
15	15.03	100.23	15.15	0.11	0.70	0.15
	15.14	100.92				
	15.28	101.89				
	15.23	101.53				
	15.06	100.42				
30	29.81	99.36	29.85	0.09	0.31	-0.15
	29.83	99.42				
	29.84	99.46				
	30.02	100.05				
	29.78	99.27				

Metoda a fost aplicată cu succes pentru determinarea conținutului de carbamazepină din comprimatele conținând complecșii de incluziune CAP- β -CD. De asemenea, a fost utilizată pentru a evalua cinetica de cedare in vitro a carbamazepinei din comprimatele conținând complecșii de incluziune. Cromatograme reprezentative pentru aceste determinări sunt prezentate în **Figura 6**



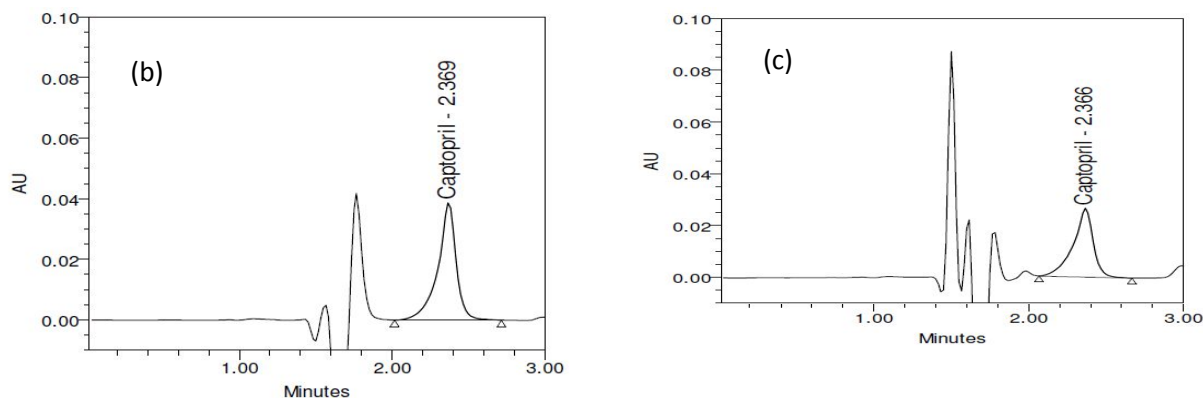


Figura 6.8 Cromatograme reprezentative pentru: (a) determinarea conținutului în captopril al comprimatelor conținând complexii de incluziune CAP- β -CD; (b) studiul cedării in vitro al captoprilului din comprimatele conținând complexii de incluziune CAP- β -CD în salivă simulată ($t=15$ min) și (c) studiul cedării in vitro al captoprilului din comprimatele conținând complexii de incluziune CAP- β -CD în HCl 0.01N ($t=15$ min)

9. STUDIUL CINETICII DE CEDARE IN VITRO A CAPTOPRILULUI ȘI CARBAMAZEPINEI DIN COMPRIMATELE CONȚINÂND COMPLEXII DE INCLUZIUNE CAP- β -CD ȘI CBZ- β -CD

9.1 Motivarea studiului

Dintre testele de control al calității, evaluarea cedării in vitro a compusului activ este de departe procedura care oferă cele mai multe informații în ceea ce privește calitatea produsului evaluat, precum și indicii în ceea ce privește comportamentul acestuia după administrarea in vivo. Dezvoltarea metodelor de evaluare a profilelor de cedare, prin introducerea mediilor de cedare biorelevante.(37), conținând agenți tensioactivi fiziologici, a permis dezvoltarea de corelații viteza de cedare in vitro-farmacocinetica in vivo (IVIVC), și implicit posibilitatea de a obține informații esențiale în ceea ce privește comportamentul in vivo al formulărilor efectuând doar teste in vitro .(38).

9.2. Studiul cineticii de cedare in vitro a captoprilului din comprimatele conținând complexii de incluziune CAP- β -CD

9.2.1. Materiale și metode

Studiul cedării în vitro al captoprilului din comprimate orodispersabile ce au ca ingredient activ complexul de incluziune CAP- β -CD cu un conținut de 25 mg captopril/ comprimat a fost efectuat utilizând aparatul 1 USP (cu coșulețe) (model ERWEKA DT800 HH) la o viteză de

rotatie de 50 rpm, conform specificațiilor prezentate în monografia Captopril Comprimate din USP32 (USP, 2009).

Ținând cont de faptul că formularea dezvoltată este de tip orodispersabil, ca și mediu de cedare a fost utilizat pe lângă mediul de monografia din USP (900 mL HCl 0.01N), și un mediu simulând compoziția salivei (39). Acesta a conținut 8g/L NaCl, 0.19 g/L KH₂PO₄, 2.38g/L Na₂HPO₄ și a avut pH-ul 6.8. 900 de mL din această soluție au fost utilizate în testele de cedare in vitro ca și mediu de dizolvare.

9.2.2. Rezultate și discuții

Tabel VIII. 9 Statistica descriptivă a cedării captoprilului din comprimatele orodispersabile conținând complexul de incluziune CAP-β-CD în HCl 0.01N

<i>Tim (min)</i>	<i>% dizolvat</i>			<i>Statistica descriptivă</i>		
	<i>Vas 1</i>	<i>Vas 2</i>	<i>Vas 3</i>	<i>Medie</i>	<i>SD</i>	<i>RSD (%)</i>
5	35.47	41.61	66.71	47.93	16.55	34.52
10	71.58	75.23	90.01	78.94	9.76	12.36
15	78.21	87.01	99.18	88.13	10.53	11.95
20	87.20	95.06	102.44	94.90	7.63	8.04
30	96.36	104.00	102.85	101.07	4.12	4.07

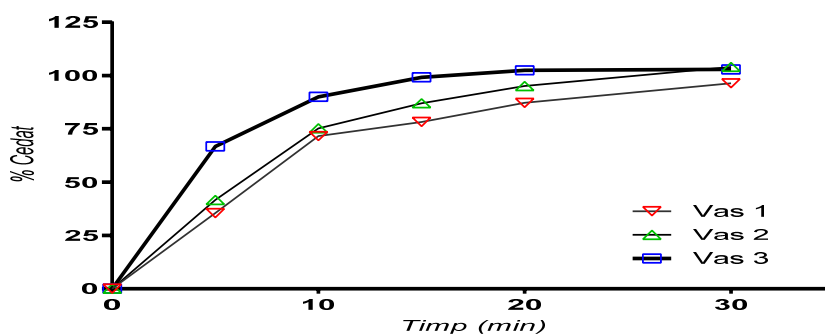


Figura 1. 9. Profilele individuale de cedare in vitro ale captoprilului din comprimatele orodispersabile conținând complexul de incluziune CAP-β-CD (mediu: HCl 0.01N, 900 mL)

9.2.3 Concluzii

S-a constatat faptul că în cazul comprimatelor orodispersabile conținând complexul de incluziune CAP-β-CD, cedarea captoprilului se realizează rapid (> 85% în 15 minute atât în HCl 0.01N cât și în saliva simulată). Evaluând comparativ profilele de cedare în cele două medii, s-a constatat faptul că profilele de cedare sunt aproape perfect superpozabile, diferența semnificativă

de compoziție între cele 2 medii (soluție tampon pH 6.8 față de HCl 0.01N) având un impact minim asupra cineticii de cedare.

Comparând cinetica de cedare in vitro a captoprilului din comprimatele orodispersabile conținând complecșii de incluziune și respective din comprimatele comerciale conținând o doză echivalentă de captopril (CapotenTM, comprimate 25 mg, Bristol Myers Squibb), se constată că acestea din urmă asigură o cedare mai rapidă a substanței active. Ținând cont însă de faptul că pentru ambele formulări % cedat la 15 minute este >85%, aceste diferențe nu pot avea impact în ceea ce privește eficacitatea produselor evaluate.

9.3. Studiul cineticii de cedare in vitro a carbamazepinei din comprimatele conținând complecșii de incluziune CBZ-β-CD

9.3.1. Materiale și metode

Studiul cedării in vitro al carbamazepinei din comprimatele masticabile ce au ca ingredient activ complexul de incluziune CBZ-β-CD cu un conținut de 200 mg carbamazepină/ comprimat a fost efectuat utilizând aparatul 2 USP (cu palete) (model ERWEKA DT800 HH) la o viteză de rotație de 75 rpm, conform specificațiilor prezentate în monografia Carbamazepină Comprimate din USP32. Ținând cont de faptul că formularea dezvoltată este de tip masticabil, ca și mediu de cedare a fost utilizat pe lângă mediul de monografia din USP (900 mL soluție de lauril sulfat de sodiu (LSS) 1%), și un mediu simulând compoziția salivei. Acesta a conținut 8g/L NaCl, 0.19 g/L KH₂PO₄, 2.38g/L Na₂HPO₄ și a avut pH-ul 6.8. 900 de mL din această soluție au fost utilizate în testele de cedare in vitro ca și mediu de dizolvare.

9.3.2 Rezultate și discuții

Tabel IX.9 Statistica descriptivă a cedării captoprilului din comprimatele orodispersabile conținând complexul de incluziune CAP-β-CD în salivă simulată

<i>Tim (min)</i>	<i>% dizolvat</i>			<i>Statistica descriptivă</i>		
	<i>Vas 1</i>	<i>Vas 2</i>	<i>Vas 3</i>	<i>Medie</i>	<i>SD</i>	<i>RSD (%)</i>
5	39.53	44.48	56.68	46.90	8.83	18.82
10	57.27	85.21	85.63	76.04	16.25	21.37
15	74.31	96.49	90.81	87.20	11.52	13.21
20	83.80	93.68	97.29	91.59	6.98	7.62
30	98.56	98.44	98.49	98.50	0.06	0.06

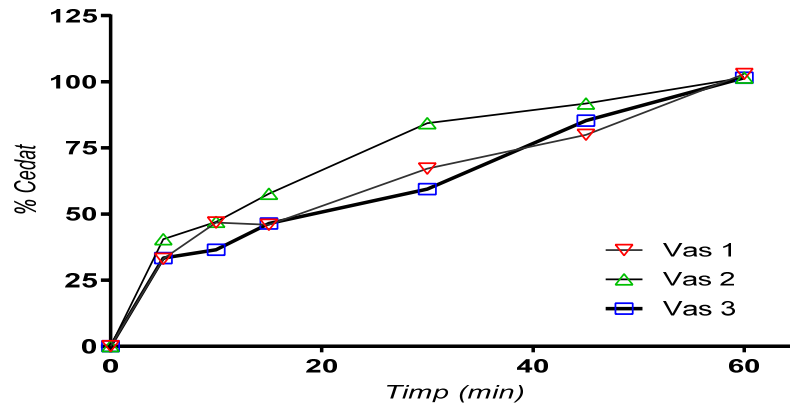


Figura2. 7. Profilele individuale de cedare in vitro ale carbamazepinei din comprimatele masticabile conținând complexul de incluziune CBZ- β -CD (mediu: LSS 1%, 900 mL)

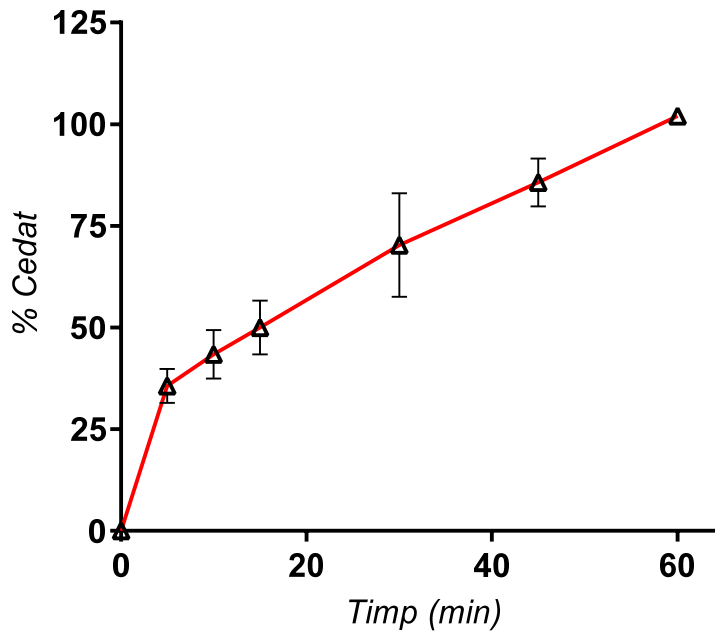


Figura 3.9. Profilul mediu de cedare in vitro al carbamazepinei din comprimatele masticabile conținând complexul de incluziune CBZ- β -CD (mediu: LSS 1%, 900 mL)

Tabel X. Statistica descriptivă a cedării carbamazepinei din comprimatele masticabile conținând complexul de incluziune CBX- β -CD în salivă simulată

Tim (min)	% dizolvat			Statistica descriptivă		
	Vas 1	Vas 2	Vas 3	Medie	SD	RSD (%)
0	0	0	0	0	0	0
5	35	35	35	35	0	0
10	45	45	45	45	0	0
15	48	58	45	50	5	10
30	68	85	58	70	10	14
45	80	90	85	85	10	12
60	100	100	100	100	0	0

5	66.03	63.12	62.98	64.04	1.72	2.69
10	68.09	70.34	69.59	69.34	1.15	1.65
15	72.67	74.66	81.14	76.15	4.43	5.82
30	81.67	80.24	90.07	83.99	5.31	6.32
45	83.59	87.81	93.91	88.44	5.19	5.86
60	91.78	95.63	95.84	94.42	2.29	2.42

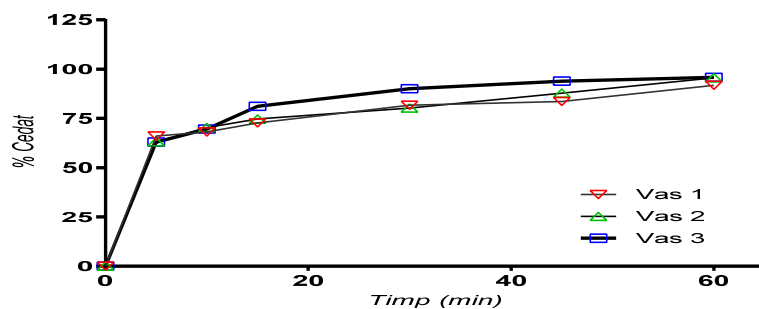


Figura 8. Profilele individuale de cedare in vitro ale carbamazepinei din comprimatele masticabile conținând complexul de incluziune CBZ- β -CD (mediu: salivă simulată, 900 mL)

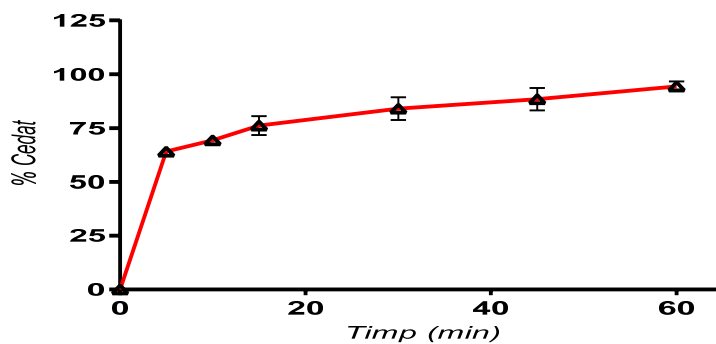


Figura 9. Profilul mediu de cedare in vitro al carbamazepinei din comprimatele masticabile conținând complexul de incluziune CBZ- β -CD (mediu: salivă simulată, 900 mL)

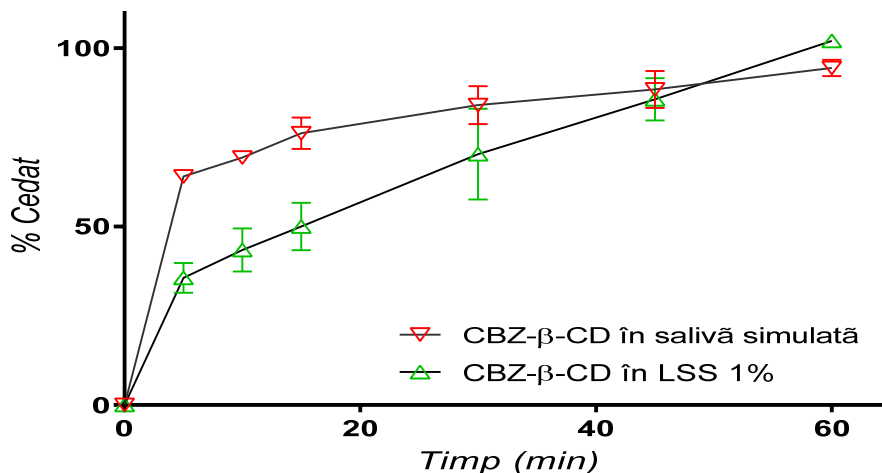


Figura 10. Evaluarea comparativă a profilelor de cedare in vitro a carbamazepinei din comprimatele masticabile conținând complexul de incluziune CBZ-β-CD în salivă simulată (roșu) și respectiv LSS 1% (verde)

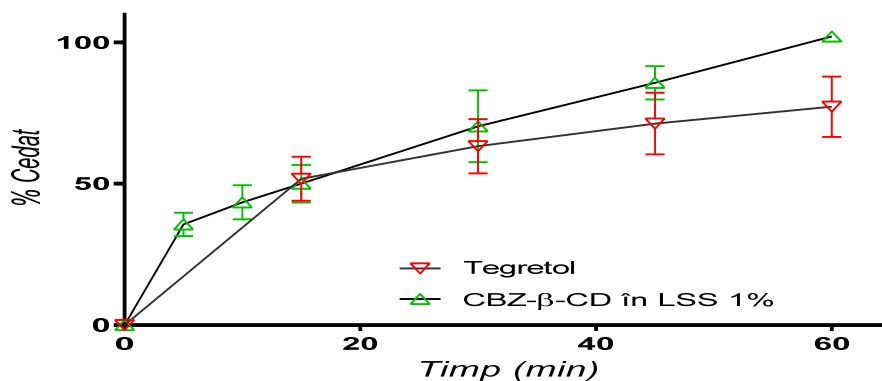


Figura 7.9. Evaluarea comparativă a profilelor de cedare in vitro a carbamazepinei din comprimatele masticabile conținând complexul de incluziune CBZ-β-CD și respectiv a carbamazepinei din comprimate comerciale conținând o doză echivalentă de carbamazepină (Tegretol™, comprimate 200 mg, Novartis) în LSS 1%.

9.3.4. Concluzii

Evaluând comparativ profilele de cedare ale CBZ în cele două medii evaluate se constată faptul că cedarea în salivă simulată este mult mai rapidă decât cea în LSS. În primele 5 minute de la a fost cedat > 60% din substanța disponibilă, iar în 15 minute s-a depășit 75%, față de doar aproximativ 50% în 15 minute pentru cedarea în LSS: Chiar și utilizând o concentrație foarte mare de agent tensioactiv (1%), profilul de cedare este superior pentru mediul care simulează

saliva, fiind un argument în plus în favoarea formulării complexului CBZ- β -CD sub formă de comprimat masticabil.

Comparând profilul de cedare din comprimatele masticabile conținând complexul de incluziune CBZ- β -CD și respectiv din produsului comercial oral inovator (TegretolTM, comprimate 200 mg, Novartis) în condițiile recomandate de USP, s-a constatat că formularea sub formă de complex de incluziune favorizează cedarea in vitro, carbamazepina dizolvându-se mai rapid și într-un procent mai mare din comprimatele experimentale conținând complecșii de incluziune ($f_2=42.59$).

CONCLUZII GENERALE

1. Metodele de caracterizare fizico-chimica au confirmat formarea complecșilor captoprilului și respectiv carbamazepinei cu ciclodextrina.
2. Pulberile compuse din complecși și excipienți de comprimare sunt stabile și uniforme.
3. Comprimarea directă este aplicabilă. Pulberile compuse curg uniform și nu se produce o aderare de ponsoane.

4. In ceea ce priveste rezultatele finale ale cercetarii citam din "Quality Attribute Considerations for Chewable Tablets, Guidance for Industry, FDA, (CDER), June 2016 :

“Critical quality attributes for chewable tablets should include **hardness, disintegration, and dissolution in biorelevant media**”. Atributele calitative critice pentru tabletele masticabile includ **rezistența, dezintegrarea și dizolvarea în medii biorelevante**.

4.1 Rezistența mecanică

(în Newtoni) a fost 76,5 pentru CAP- β -CD și de 67 pentru CBZ- β -CD. Ambele tipuri de comprimate studiate prezintă o rezistență mecanică satisfăcătoare, ele fiind suficient de dure pentru a putea rezista manipulării ulterioare.

4.2 Friabilitatea

Conform FR X pierderea maximă de masă, considerată acceptabilă pentru majoritatea produselor, este de 1 % din masa comprimatelor supuse determinării. Peste această valoare

friabilitatea comprimatelor este nesatisfăcătoare. Pentru tabletele cu captopril pierderea a fost în jur de 0,5 % . Pentru cele cu carbamazepina pierderea a fost în jur de 0,20 % .

4.3 Dezagregarea.

Timpul mediu necesar dezagregării comprimatelor ce conțin complecșii de incluziune CAP- β -CD a fost de 0,52 minute și 0,29 minute pentru complecșii de incluziune CBZ-Me- β -CD. Conform datelor obținute ambele tipuri de comprimate studiate, prezintă un timp de dezagregare excelent ce se încadrează în limita prevăzută de FE pentru comprimatele orodispersabile și masticabile,

4.4 Dizolvarea în medii biorelevante

Studiul cineticii de cedare in vitro a carbamazepinei din comprimatele conținând complecșii de incluziune CBZ-B-CD a aratat ca **că cedarea în salivă simulată este mult mai rapidă decât cea în LSS. În primele 5 minute de la a fost cedat > 60% din substanța disponibilă, iar în 15 minute s-a depășit 75%, față de doar aproximativ 50% în 15 minute pentru cedarea în LSS.**

În ceea ce privește captoprilul, cinetica de cedare din comprimatele orodispersabile este ceva mai lentă decât cedarea din medicamentul brand (CapotenTM, comprimate 25 mg, Bristol Myers Squibb) dar rezultatul nu este semnificativ deoarece ambele formulări % cedat la 15 minute >85% .

Deci, rezumând întreaga teză într-o singură frază, parametrii critici ai comprimatelor realizate sunt corespunzatori în ceea ce privește condițiile pentru a fi considerate comprimate orodispersabile.

BIBLIOGRAFICE SELECTIV

1- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*. 2001 Mar 1;46(1-3):3-26.

- 2- Papich MG, Martinez MN. Applying Biopharmaceutical Classification System (BCS) criteria to predict oral absorption of drugs in dogs: challenges and pitfalls. *The AAPS journal*. 2015 Jul 1;17(4):948-64.
- 3- Griffiths DW, Bender ML. Cycloamyloses as catalysts. *Advances in catalysis*. 1973 Dec 31;23:209-61.
- 4- Frank SG. Inclusion compounds. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1975 Oct 1;64(10):1585-604.
- 5- Fellows PJ. *Food processing technology: principles and practice*. Elsevier; 2009 Jun 22.
- 6- Szejtli J, Budai Z. ACID HYDROLYSIS OF α -CYCLODEXTRIN. *power*. 1978;50(240):300..
- 7- Lomberg H, Hellstrom M, Jodal U, Leffler H, Lincoln K, Edén CS. Virulence-associated traits in *Escherichia coli* causing first and recurrent episodes of urinary tract infection in children with or without vesicoureteral reflux. *Journal of Infectious Diseases*. 1984 Oct 1;150(4):561-9.
- 8-- LAMMERS, J. N. J. J.; KOOLE, J. L.; HURKMANS, J. Properties of Cyclodextrins. Part VI. Water-Soluble Cyclodextrin-Derivatives. Preparation and Analysis. *Starch-Stärke*, 1971, 23.5: 167-171..
- 9- Skiersz-Szewczyk K, Jackowiak H. Morphofunctional study of the tongue in the domestic duck (*Anas platyrhynchos f. domestica*, Anatidae): LM and SEM study. *Zoomorphology*. 2016 Jun 1;135(2):255-68.
- 10- Clarke's *Analysis of Drugs and Poisons* 4th, 2012.
- 11- Liebau G, Riegger AJ, Schanzenbacher P, Steilner H, Oehrlein S. Captopril in congestive heart failure. *British journal of clinical pharmacology*. 1982 Apr 1;14(S2).
- 12- Bender S, Filippone J, Heitz S, Bisognano J. A systematic approach to hypertensive urgencies and emergencies. *CurrHypertens Rev*. 2005;1:275-281.
- 13- Walker, R.B. And Smith, E.W., *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 18, 295-301.
- 14- J. Szejtli, *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Press) and (J. Szejtli& K-H Froemming, *Cyclodextrins in Pharmacy*, Kluwer Academic Press.
- 15- Vollmer, U. Et al, *International Journal of Pharmaceutics* 1993, 99, 51-58.
- 16- Henry A. Spiller, Volume 1, pp 413–414, 2005, Elsevier Inc.

- 17- Sachs, G. S., Printz, D. J., Kahn, D. A., Carpenter, D., & Docherty, J. P. (2000). The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder. *Postgrad Med, 1*, 1-104.
- 18- Emrich, H. M., Dose, M., & Von Zerssen, D. (1985). The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders. *Journal of affective disorders, 8*(3), 243-250.
- 19- C. Sueri, E. Ferlazzo, M. Elia, P. Bonanni, G. Randazzo, S. Gasparini, T. D'Agostino, A.R. Sapone, M. Ascoli, M.A. Bellavia, V. Cianci, A. Gambardella, A. Labate, U. Aguglia, Epilepsy and sleep disorders improve in adolescents and adults with Angelman syndrome: A multicenter study on 46 patients, *Epilepsy Behav, 75* (2017) 225-229.
- 20- A. Guekht, Epilepsy, comorbidities and treatments, *Curr Pharm Des*, (2017).
- 21-105- B. Blaszczyk, S.J. Czuczwar, Epilepsy coexisting with depression, *Pharmacol Rep, 68* (2016) 1084-1092.
- 22- Y. Xu, M.L. Hackett, N. Glozier, A. Nikpour, A. Bleasel, E. Somerville, J. Lawson, S. Jan, L. Hyde, L. Todd, A. Martiniuk, C. Ireland, C.S. Anderson, Frequency and predictors of psychological distress after a diagnosis of epilepsy: A community-based study, *Epilepsy Behav, 75* (2017) 190-195.
- 23- Z. Kovacs, R.K. Lakatos, J. Barna, A. Dobolyi, Absence epileptic activity in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rat mothers, *Brain Res, 1657* (2017) 368-376.
- 24- C.A. Gurnett, M.B. Dobbs, C.R. Keppel, E.R. Pincus, L.A. Jansen, A.M. Bowcock, Additional evidence of a locus for complex febrile and afebrile seizures on chromosome 12q22-23.3, *Neurogenetics, 8* (2007) 61-63.
- 25- A. Guekht, Epilepsy, comorbidities and treatments, *Curr Pharm Des*, (2017).
- 26- M. Mula, A. McGonigal, J.A. Micoulaud-Franchi, T.W. May, K. Labudda, C. Brandt, Validation of rapid suicidality screening in epilepsy using the NDDIE, *Epilepsia, 57* (2016) 949-955.
- 27-Thilak Kumar R and Umamaheswari S, FTIR, FTR and UV-Vis Analysis of Carbamazepine *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2011, 2(4), 685 – 693
- 28-H. K. Stulzer, P. O. Rodrigues, T. M. Cardoso, J. S. R. Matos and M. A. S. Silva, Compatibility studies BETWEEN CAPTOPRIL AND PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS

USED IN TABLETS FORMULATIONS, *JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY*, VOL. 91 (2008) 1, 323–328

29-Y. Huang, Y. Cheng, K. Alexander and D. Dollimore, *Thermochim. Acta*, 367 (2001) 43.

1. 30- M.M.J. Lowes, M.R. Caira, A.P. Lötter, J.G. Van der Watt, Physicochemical properties and X-ray structural studies of the trigonal polymorph of carbamazepine, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 76 (1987) 744–752

30- Nicolaides et al., 2001; Jantratid et al., 2008; Gohel et al., 2009; Jantratid et al., 2009; Fang et al., 2010; Klein, 2010; Krampe et al., 2016.

31- R. H. Levy, W. H. Pitlick, A. S. Troupin, J. R. Green, and J. M. Neal, “Pharmacokinetics of carbamazepine in normalman,” *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 17, no. 6, pp. 657–668, 1975

32- Cohard C., *A correlation between flowability and tapping variation rates of powders*, *Int. J. Pharm. Technol.*, 6, (3), 10-16, (1985).

33- Abdallah E. C., Geldart D., *The use of bulk density measurements as flowability indication*, *Powder Technol.*, 102, 151-165, (1999).

34- Carr R. L., *Particle behaviour, storage and flow*, *Brit. Chem. Engng.*, 15, 1541-1549, (1970).

35- Callahan I., Cleary G. W., Elefant M., Kaplan G., Kensler T., Nash R. A., *Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 8, 355-369, (1982).

36- Iqbal A., Riaz H. S., *Effect of moisture on the stability of packaged paracetamol tablet formulations*, *Pakistan J. of Pharm. Sci.*, 16, (2), 13-16, (2003).

37- Nicolaides et al., 2001; Jantratid et al., 2008; Gohel et al., 2009; Jantratid et al., 2009; Fang et al., 2010; Klein, 2010; Krampe et al., 2016.

38- Langenbucher F. IVIVC: indices for comparing release and response profiles. *Drug Dev Ind Pharm.* 1999;25(11):1223-5.

39- Soni TG, Desai JU, Nagda CD, Gandhi TR, Chotai NP. Mathematical evaluation of similarity factor using various weighing approaches on aceclofenac marketed formulations by model-independent method. *Pharmazie.* 2008;63(1):31-4.