
REDUCED STABILITY STUDY DESIGN FOR HERBAL PRODUCT „DRY CANNABIS FLOSS“

Tanja Ivanova

Faculty of Medical sciences, University „Goce Delcev“ – Shtip, Republic of North Macedonia
ivanovatanja1986@gmail.com

Tijana Serafimovska

Faculty of Medical sciences, University „Goce Delcev“ – Shtip, Republic of North Macedonia
serafimovskatijana@gmail.com

Marija Darkovska Serafimovska

Faculty of Medical sciences, University „Goce Delcev“ – Shtip, Republic of North Macedonia
marija.darkovska@ugd.edu.mk

Abstract: Stability of the final product, independently whether it is an active substance or a drug of herbal, mineral or other origin, according to the guide of the International Conference for Harmonization (ICH): "Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2)" is defined as the ability of the final product to keep the quality (physical-chemical and microbiological) prescribed in the specification for quality within the expiry date if it is stored in the proposed packaging. Stability testing enables the establishment of recommended storage conditions, retesting period, or expiry date for the product. When it comes to determining the stability of a herbal product, the procedure is more complex, taking into account the inhomogeneity of herbal preparations, which depends on many factors. This is also the case with cannabis-based preparations, especially dried cannabis flowers, which can be very heterogeneous depending on the variety. Therefore, it is necessary to test the stability of such products with a precisely defined protocol, a properly selected series of flowers, properly selected parameters to be monitored and the justification of the choice of parameters. In such cases, the guide provides accurate guidance for developing a stability protocol using a reduced design that simultaneously provides more information about the quality of the product packaged in several different packages, while significantly reducing the number of analyzes performed. In this way, the manufacturer using this design has an advantage in terms of reduced financial burden, reduced time constraints for obtaining data and rapid scientific expertise for decision making. In this direction, the aim of our research was to develop a protocol for monitoring the stability of dried cannabis flowers in different sizes from the same package using a reduced design, according to the guidelines of the International Council for Harmonization for the preparation of this type of stability study. During creating the protocol, the following topics were taken into account: specifications and certificates on the quality of the materials used for the final packaging of the herbal product, technological files for each produced batch of flowers that are tested for stability, as well as procedures and instructions for the process of growing and processing the flower. The stability study included batches of the final plant product - dried cannabis flower, with the same potency, or uniform content of the active component with proven therapeutic activity (tetrahydrocannabinol), so that the results would be comparable. The final product, dried cannabis flower, was packaged in multi-layer aluminum packaging in three different sizes. A stability protocol was developed in a way to include different sampling frequencies from different packaging size, using bracketing and matrix principles. When carrying out the reduced design of the stability study, it was considered that the deviation of any parameter at any point of the test would mean a further extension of the test to obtain more relevant data to support the proposed packaging in the appropriate shelf life.

Keywords: reduced design, stability study, bracketing, matrixing

РЕДУЦИРАН ДИЗАЈН НА СТУДИЈА ЗА СТАБИЛНОСТ ЗА ХЕРБАЛЕН ПРОИЗВОД “СУВ ЦВЕТ ОД КАНАБИС”

Тања Иванова

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, Р. Северна Македонија
ivanovatanja1986@gmail.com

Тијана Серафимовска

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, Р. Северна Македонија
serafimovskatijana@gmail.com

Марија Дарковска Серафимовска

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип, Р. Северна Македонија
marija.darkovska@ugd.edu.mk

Апстракт: Стабилноста на финален производ, независно дали станува збор за активна супстанција или лек од хербално, минерално или друго потекло, според водичот на Меѓународен Совет за Хармонизација (ICH): „Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2)“ се дефинира како способност на финалниот производ да го задржи квалитетот (физичко-хемиски и микробиолошки) пропишан во спецификацијата за квалитет во рокот на неговата употреба ако се чува во предложената амбалажа. Тестирањето на стабилност овозможува воспоставување на препорачани услови за чување/складирање, период на повторно тестирање или краен рок на траење на производот. Кога станува збор за определувањето на стабилност на хербален производ постапката е покомплексна, имајќи ја во предвид нехомогеноста на хербалните препарати која зависи од многу фактори. Таков е случајот и со препаратите на база на канабис, конкретно суви цветови од канабис, кои знаат да бидат многу хетерогени во зависност од вариететот. Затоа, потребно е тестирањето на стабилност на ваквите производи да биде со точно прецизно дефиниран протокол, правилно избрани серии на цвет, правилно избрани параметри кои ќе се следат и оправданост за изборот на параметрите. Во вакви случаи, водичот дава точни насоки за изработка на протокол за стабилност со користење на редуциран дизајн кој во исто време дава поголем број на информации за квалитетот на производот спакуван во неколку различни пакувања, со значително намалување на бројот на спроведени анализи. На овој начин производителот кој го користи овој дизајн има бенефит во смисол на намалено финансиското оптеретување, намалени временски рокови за добивање на податоците и брза научна експертиза за донесување на одлуки. Во таа насока, целта на нашето истражување беше да се изработи протокол за следење на стабилност на суви цветови на канабис во различни големини од едно исто пакување со употреба на редуциран дизајн, согласно насоките од Меѓународниот Совет за Хармонизација за изработка на ваков тип на студија за стабилност. При креирање на протоколот во предвид беа земени: спецификациите и сертификатите за квалитетот на материјалите кои се користат за финално пакување на хербалниот производ, технолошките досиеа за секоја произведена серија цвет која се тестира на стабилност, како и процедурите и инструкциите според кои се спроведува процесот на култивација и преработка на цветот. Во студијата за стабилност беа вклучени серии на финален хербален производ – сув цвет од канабис, со иста потенција, одоносно униформна содржина на активната компонента која има докажана терапевтска активност (тетрахидроканабинол), како би можело резултатите да бидат споредливи. Финалниот производ сув цвет од канабис беше спакуван во мултислојно алуминиумско пакување во три различни големини. Беше изработен протокол за стабилност кој опфаќаше различна фреквенцијата на земање на примероци од различните пакувања, со користење на принципите за бракетирање и матриксање. При спроведувањето на редуцираниот дизајн на студијата за стабилност, беше земен во предвид фактот дека отстапувањето на било кој од параметрите во било која точка од испитувањето би значело дополнително продолжување на тестирањето со цел добивање на порелевантни податоци за поддршка на предложеното пакување во соодветниот рок на употреба.

Клучни зборови: редуциран дизајн, студија на стабилност, бракетирање, матриксање

1. ВОВЕД

Стабилноста на финален хербален производ (Veit, 2022). претставува степен до кој производот во текот на целиот период на негово складирање и употреба (рок на траење) ги задржува, во специфицираните лимити, истите својства и карактеристики што ги поседува во времето на неговото производство и пуштање во промет (Yasmeen, 2019). Преку стандардизиран процес на култивација на канабисот во indoor услови и валидирани процеси на процесирање (обработка на цветот од канабис), се постигнува висока униформност на содржината на делта-9 тетраhydroканабинол (THC) како главна активна компонента со докажана терапевтска активност во произведените серии на финален хербален производ сув цвет од канабис. Задржувањето на содржината на THC во финалниот производ во специфицираните граници во рокот на траење е предизвик при избор на контактно пакување. Бидејќи, тестирањето на стабилноста на хербалниот производ е комплексен сет на спроведени постапки, креирањето на точно дефиниран протокол за следење на стабилноста на производот со правилно избрани параметри и фреквенција на тестирање (ICH Bracketing and Matrixing Designs, 2002), ќе резултира со значително намалување на финансиското оптеретување за производителот, добивање на доволно податоци за квалитетот на финалниот производ во пократок

временски период и олеснета научна експертиза за дефинирање на рокот на траење, начинот на чување и видот на пакување (ICH Q1A, 2003).

2. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

За изработка на протоколот за стабилност ги користевме водичите на Меѓународен Совет за Хармонизација (ICH) кои се глобално прифатени (ICH Q1A, 2003; ICH Q6A, 2000):

- ICH Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2)
- ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products

При дизајнирање на студијата за стабилност во предвид е земена целата документација поврзана со производството на сув цвет од канабис. Во студијата за стабилност беа вклучени серии на финален хербален производ – сув цвет од канабис, со иста потенција - униформна содржина на THC. Тестирањето на финалниот производ сув цвет од канабис беше спакуван во алуминиумска мултислојна подлога (ALU-ALU пакување) со големина од 20 g, 50 g и 100 g.

3. РЕЗУЛТАТИ

Протоколот за стабилност беше дизајниран согласно водичот: ICH Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2). Параметрите со кои се предвидува следење на стабилноста на финалниот производ се параметрите за квалитет кои се варијабилни во текот на времето при употреба на лекот:

- содржина вкупен THC чија содржина треба да се движи во граници 90-110% од декларирана
- содржина на CBN (продукт на деградација) кој настанува со оксидација на THC
- губиток при сушење (LOD) и
- микробиолошка чистота

Сите останати параметри за квалитет (резидуи од пестициди, тешки метали, микотоксини, страни материи, вкупна пепел) се параметри кои согласно водичот се определуваат на почетокот и на крајот на студијата за стабилност (ICH Q1A, 2003; ICH Q6A, 2000).

При дизајнирање на протоколот за стабилност предвидено беше следење на репрезентативни примероци од три последователно произведени серии (една во предвидената (стандардна) големина и две пилот серии во големина мин.10% од стандардната) од сите три големини на пакување.

Со примена на принципот на бракетирање во протоколот предвидовме тестирање на крајностите, односно најмалото и најголемото пакување (20 g и 100 g) на готов производ сув цвет од канабис во сите временски точки.

Со цел добивање на доволен број на податоци од испитувањето на стабилноста, без непотребно финансиско оптеретивање, одлучивме при дизајнирање на студијата за стабилност да го користиме 1/3 статистичкиот дизајн на матриксирање на репрезентативните серии спакувани во средното по големина пакување, односно на сериите кои не беа вклучени во тестирањето при користење на принципот на бракетирање. Дополнително, при изработката на протоколот наша одлука беше да се тестираат сите репрезентативни серии од средното по големина пакување и во временската точка од 12 месеци Фрекфенцијата на тестирање е прикажана во Табела 1.

Табела 1: Фрекфенција на тестирање на репрезентативни серии со користење на редуциран дизајн на студија за стабилност, комбинирање на принципите на бракетирање и матриксирање

	Месеци во кои се врши тестирање на променливи параметри за квалитет							
	0	3	6	9	12	18	24	36
20 g Пакување								
Серија 1	T	T	T	T	T	T	T	T
Серија 2	T	T	T	T	T	T	T	T
Серија 3	T	T	T	T	T	T	T	T
50 g Пакување								
Серија 1	T	T	X	X	T	X	X	T
Серија 2	T	X	T	X	T	T	X	T
Серија 3	T	X	X	T	T	X	T	T
100 g Пакување								
Серија 1	T	T	T	T	T	T	T	T
Серија 2	T	T	T	T	T	T	T	T
Серија 3	T	T	T	T	T	T	T	T

T = тестиран

X = не е тестиран

4. ДИСКУСИЈА

Целта на испитувањето беше да се изработи протокол за стабилност со кој ќе се провери влијанието на различната контактна површина на пакувањето врз квалитетот на производот.

Земајќи во предвид дека финалниот хербален производ – сув цвет од канабис е со униформна јачина на активната компонента ТНС, само големините на пакувањето се различни, дека материјалот за пакување е со иста стапка на пропустливост на водена пара и кислород, принципите на бракетирање и матриксање беа применливи и оправдани при изработка на протоколот на стабилност (Heiboe, 2020, Huynh-Ba, 2020).

Со редуцираниот дизајн на студијата за стабилност на сув цвет од канабис по принципот 1/3 матриксање, во пропишаните временски точки на тестирање на репрезентативните серии од средното по големина пакување се покриваат 58 % од тестирањата, споредено кога студијата за стабилност би била со целосен дизајн. Редукцијата на тестирањата на овој начин е 42%, затоа што при тестирањето беше вклучена и временската точка од 12 месеци за сите серии. Дополнително по принципот бракетирање со овој дизајн на студија за стабилност се добиваат комплетни податоци за тестирање во сите точки на најмалото и најголемото пакување како екстреми (Pokharana, 2018).

При изработката на протоколот за стабилност во истиот беше јасно наведено дека отстапувањето на било кој од параметрите во било која точка од испитувањето би значело дополнително продолжување на тестирањето со вклучување на нови точки, со цел добивање на порелевантни податоци за поддршка на предложеното пакување во соодветниот рок на употреба.

5. ЗАКЛУЧОК

Кога има доволно релевантни податоци за природата и стабилноста на активната компонента (ТНС) на финалниот хербален производ сув цвет од канабис, и кога се располага со доволно релевантни податоци за физичко-хемиските, микробиолошките и терапевтските карактеристики на самиот производ, како и податоци за карактеристиките на материјалот за пакување, принципите за примена на редуциран дизајн на студија за стабилност се оправдани и применливи.

Со бракетирањето екстремите, во нашиот случај најмалото и најголемото пакување на репрезентативните серии, се анализираат во сите временски точки. Со принципот на матриксање добиените податоци се во мал број, но истите можат да дадат слика за квалитетот на производот во тестираниот временски период.

Затоа е лесно да се предвиди и прикаже трендот на стабилност/нестабилност на производот. Кога избраните тестирани серии на екстремите покажуваат ист тренд, со голема сигурност може да се заклучи дека и нетестираните репрезентативни серии од средната големина на пакување во соодветните временски точки ќе се однесуваат исто.

Со изработка на протокол за стабилност во кој ќе бидат вклучени двата редуцирани дизајни на тестирање (бракетирање и матриксање) со значително намалување на бројот на спроведени анализи врз база на добиените резултати од спроведената студија за стабилност со голема сигурност и недвосмислено може да се донесуваат одлуки за стабилноста и дефинирање на рокот на траење на еден производ.

РЕФЕРЕНЦИ

- Aashigari, S., Goud, R., Sneha, S., Vykuntam, U., & Potnuri, N. R. (2018). Stability studies of pharmaceutical products. *World J Pharm Res*, 8, 479-492.
- Heiboe, P. (2020). Matrixing and bracketing designs for stability studies: an overview from the European perspective. *International Stability Testing*, 135-155.
- Huynh-Ba, K., & Dong, M. W. (2020). Stability studies and testing of pharmaceuticals: An overview. *LCGC North America*, 38(6), 325-336.
- ICH Topic Q 6 A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 2000
- ICH. Harmonized Guideline: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1D. February 2002.
- ICH. Harmonized tripartite guideline. Stability testing of new drug substances and Products Q1A (R2). February 2003.
- Kumar, R. S., & Swetha, P. (2019). Stability Matrix Designs: A Boon For Stability Testing of Pharmaceutical Drug Products. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(4-s), 839-843.
- Pokharana, M., Vaishnav, R., Goyal, A., & Shrivastava, A. (2018). Stability testing guidelines of pharmaceutical products. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(2), 169-175.

- Veit, M. (2022). Quality Requirements for Medicinal Cannabis and Respective Products in the European Union– Status Quo. *Planta Medica*, (AAM).
- Yasmeen, A., & Sofi, G. (2019). A review of regulatory guidelines on stability studies. *The Journal of Phytopharmacology*, 8, 147-151.
- Zothanpuii, F., Rajesh, R., & Selvakumar, K. J. A. J. P. C. R. (2020). A review on stability testing guidelines of pharmaceutical products. *Asian J Pharm Clin Res*, 13(10), 3-9.