

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA  
FACULTATEA DE FARMACIE**



***RAREȘ IULIU IOVANOV***

**FORMULAREA UNOR SISTEME FARMACEUTICE  
SOLIDE CU CEDARE PRELUNGITĂ A  
FELODIPINEI**

**Rezumatul tezei pentru obținerea titlului de  
Doctor în Științe Medicale, domeniul Farmacie**

**Conducător științific: *Prof. Dr. SORIN E. LEUCUȚA***

2010

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b> .....	5
<b>I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b> .....	9
<b>1. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA PREPARATELE FARMACEUTICE CU CEDARE PRELUNGITĂ</b> .....	10
1.1. Avantajele formelor farmaceutice cu cedare prelungită .....	12
1.2. Dezavantajele formelor farmaceutice cu cedare prelungită .....	13
1.3. Limitele preparatelor farmaceutice cu cedare prelungită .....	13
<b>2. MODALITATI DE PRELUNGIRE A DURATEI DE ACȚIUNE</b> .....	14
2.1. Administrarea unei doze mai mari .....	14
2.2. Micșorarea valorii constantei de viteză a eliminării .....	14
2.3. Micșorarea valorii constantei de viteză a absorbției .....	15
2.4. Forme farmaceutice orale cu eliberare prelungită .....	15
2.4.1. Preparate de tip matriță .....	15
2.4.1.1. Matriță hidrofilă .....	16
2.4.1.1.1. Formulări pe bază de hidroxipropilmetilceluloză .....	17
2.4.1.1.2. Formulări pe bază de polietilenoxid .....	19
2.4.1.2. Matriță inertă (nedigerabilă) .....	20
2.4.1.2.1. Formulări pe bază de Kollidon SR .....	21
2.4.1.2.2. Formulări pe bază de derivați acrilici și etilceluloză .....	21
2.4.1.3. Matriță lipofilă .....	23
2.4.1.3.1. Formulări pe bază de Compritol și Precirol .....	23
2.4.2. Preparate cu învelis polimeric (membrană) sau de tip rezervor .....	24
2.4.2.1. Preparate de tip rezervor cu eliberare continuă .....	25
2.4.2.2. Preparate de tip rezervor cu eliberare discontinuă .....	25
2.4.2.3. Tipuri de polimeri utilizați la prepararea formelor farmaceutice de tip rezervor .....	25
2.4.2.4. Formulări pe bază de etilceluloză .....	26
2.4.2.5. Formulări pe bază de Eudragit .....	27
2.4.2.6. Formulări pe bază de Kollicoat SR 30 D .....	29
2.4.3. Pompe osmotice .....	30
2.4.3.1. Pompe osmotice elementare .....	31
2.4.3.2. Pompe osmotice cu porozitate controlată .....	32
2.4.3.3. Pompe osmotice “push-pull” .....	33
2.4.4. Preparate bucale bioadezive .....	34
2.4.5. Sisteme microparticulate .....	35
2.4.6. Complecși greu solubili – rășini schimbătoare de ioni .....	35
<b>3. TEHNOLOGII INDUSTRIALE FOLOSITE LA PREPARAREA MEDICAMENTELOR CU CEDARE PRELUNGITĂ</b> .....	37
3.1. Metode de obținere a preparatelor farmaceutice de tip matriță .....	37
3.1.1. Comprimarea .....	37
3.1.2. Granularea .....	37
3.1.2.1. Granularea uscată .....	38
3.1.2.2. Granularea umedă .....	38
3.2. Acoperirea cu filme polimerice .....	39
3.2.1. Generalități .....	39
3.2.2. Polimeri formatori de film .....	40
3.2.3. Plastifianți .....	40
3.2.4. Coloranți .....	40
3.2.5. Solvenți .....	40
3.2.6. Procedee industriale de acoperire cu filme polimerice .....	41
3.2.7. Pelete .....	41
<b>4. CINETICA CEDĂRII. MODELE MATEMATICE DE CEDARE</b> .....	41
4.1. Cinetica de ordinul zero .....	42
4.2. Cinetica de ordinul întâi .....	42
4.3. Difuzia Fickiană. Modelul Higuchi .....	43
4.4. Modele exponențiale .....	44
4.4.1. Modelul Korsmeyer și Peppas .....	44
4.4.2. Modelul Peppas și Sahlin, modelul Kopcha .....	46
4.4.3. Modelul Hopfenberg .....	46
4.4.4. Modelul Baker – Lonsdale .....	47

4.4.5. Modelul Hixson-Crowell .....	47
4.4.6. Modelul Weibull.....	47
<b>5. ALEGEREA FELODIPINEI CA SUBSTANȚĂ MEDICAMENTOASĂ MODEL PENTRU PREPARATE FARMACEUTICE SOLIDE CU CEDARE PRELUNGITĂ .....</b>	<b>48</b>
5.1. Denumire chimică.....	48
5.2. Formula brută și masa moleculară .....	48
5.3. Formula structurală.....	49
5.4. Proprietăți fizico-chimice.....	49
5.5. Proprietăți biofarmaceutice și farmacocinetice .....	49
5.6. Proprietăți farmacodinamice .....	49
5.7. Motivarea alegerii felodipinei ca substanță medicamentoasă model.....	50
<b>6. CONCLUZII LA STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII .....</b>	<b>50</b>
<b>II. CONTRIBUȚII PERSONALE .....</b>	<b>51</b>
<b>1. FORMULAREA ȘI OPTIMIZAREA UNOR PREPARATE CU CEDARE PRELUNGITĂ DE TIP MATRIȚĂ PE BAZĂ DE POLIVINILACETAT CU FELODIPINĂ .....</b>	<b>52</b>
1.1. Introducere.....	52
1.2. Materiale și metode.....	53
1.2.1. Materiale.....	53
1.2.2. Metode de preparare .....	54
1.2.2.1. Echipamente .....	54
1.2.2.2. Software .....	54
1.2.2.3. Prepararea comprimatelor de tip matriță cu felodipina .....	55
1.2.3. Metode de control .....	56
1.2.3.1. Determinarea cineticii de tasare a pulberilor .....	56
1.2.3.2. Determinarea caracteristicilor fizice a comprimatelor preparate .....	58
1.2.3.3. Testarea dizolvării <i>in vitro</i> .....	58
1.3. Rezultate și discuții .....	59
1.3.1. Cinetica de tasare.....	59
1.3.2. Rezistența la rostogolire.....	60
1.3.3. Rezistența mecanică.....	60
1.3.4. Analiza planului experimental .....	61
1.3.5. Fitarea datelor .....	62
1.3.6. Analiza influenței factorilor de formulare asupra proprietăților amestecului de pulberi pentru comprimare directă și a comprimatelor preparate.....	77
1.3.6.1. Analiza Indicelui Carr .....	77
1.3.6.2. Analiza raportului Hausner.....	78
1.3.6.3. Analiza rezistenței mecanice a comprimatelor .....	79
1.3.6.4. Analiza CV – rezistență mecanică.....	80
1.3.6.5. Analiza friabilitatii.....	81
1.3.6.6. Analiza CV – uniformitatea masei.....	82
1.3.6.7. Analiza cedării substanței medicamentoase.....	83
1.3.6.8. Influența factorilor de formulare asupra cineticii de cedare.....	87
1.3.6.9. Analiza cineticii de cedare.....	88
1.3.6.10. Determinarea formulării optimizate.....	90
1.4. Concluzii .....	91
<b>2. PREPARATE CU CEDARE PRELUNGITĂ DE TIP MATRIȚĂ PE BAZĂ DE HIDROXIPROPIL METILCELULOZĂ ȘI POLIETILEN OXID CONȚINÂND FELODIPINĂ .....</b>	<b>93</b>
2.1. Introducere.....	93
2.2. Materiale și metode.....	94
2.2.1. Materiale.....	94
2.2.2. Metode de preparare .....	94
2.2.2.1. Aparatură .....	94
2.2.2.2. Software .....	95
2.2.2.3. Planul experimental .....	95
2.2.2.4. Prepararea comprimatelor cu felodipină.....	97
2.2.2.5. Determinarea profilurilor de cedare <i>in vitro</i> a felodipinei din comprimatelor preparate .....	98
2.3. Rezultate și discuții .....	99
2.3.1. Cedarea <i>in vitro</i> a felodipinei.....	99
2.3.2. Fitarea rezultatelor planului experimental .....	101
2.3.3. Analiza influenței factorilor de formulare asupra caracteristicilor de cedare a felodipinei .....	112
2.3.3.1. Influența factorilor de formulare asupra cedării felodipinei .....	112
2.3.3.2. Influența factorilor de formulare asupra cineticii de cedare a felodipinei.....	121

2.4. Concluzii.....	123
<b>3. OPTIMIZAREA UNOR COMPRIMATE DE TIP MATRIȚĂ PE BAZĂ DE ETILCELULOZĂ CONTINÂND FELODIPINĂ.....</b>	<b>125</b>
3.1. Introducere.....	125
3.2. Materiale și metode.....	126
3.2.1. Materiale.....	126
3.2.2. Metode.....	126
3.2.2.1. Aparatură.....	126
3.2.2.2. Software.....	127
3.2.2.3. Planul experimental.....	127
3.2.2.4. Prepararea comprimatelor cu felodipină.....	130
3.2.2.5. Determinarea profilurilor de cedare <i>in vitro</i> a felodipinei din comprimatele studiate.....	131
3.3. Rezultate și discuții.....	132
3.3.1. Cedarea <i>in vitro</i> a felodipinei.....	132
3.3.2. Fitarea rezultatelor planului experimental.....	134
3.3.3. Cedarea felodipinei din comprimatele studiate.....	144
3.3.3.1. Influența factorilor de formulare asupra cedării felodipinei.....	144
3.3.4. Cinetica de cedare.....	149
3.3.4.1. Influența factorilor de formulare asupra cineticii de cedare.....	151
3.3.5. Determinarea formulei optimizate.....	153
3.4. Concluzii.....	154
<b>4. PREPARAREA UNUI GRANULAT CU FELODIPINĂ ACOPERIT CU DIFERIȚI POLIMERI PENTRU ASIGURAREA CEDĂRII PRELUNGITE.....</b>	<b>156</b>
4.1. Introducere.....	156
4.2. Materiale și metode.....	157
4.2.1. Materiale.....	157
4.2.2. Metode de preparare.....	157
4.2.2.1. Echipamente.....	157
4.2.2.2. Prepararea granulelor medicamentoase neacoperite.....	158
4.2.2.3. Acoperirea granulelor cu diferiți polimeri de acoperire.....	160
4.2.3. Metode de control.....	162
4.2.3.1. Determinarea profilurilor de cedare <i>in vitro</i> a felodipinei din granulele acoperite studiate.....	162
4.3. Rezultate și discuții.....	163
4.3.1. Cedarea <i>in vitro</i> a felodipinei.....	163
4.3.1.1. Influența filmelor polimerice de Eudragit RS 30D.....	163
4.3.1.2. Influența filmelor polimerice de Eudragit NE 40D.....	164
4.3.1.3. Influența filmelor polimerice de Surelease E719040.....	165
4.3.1.4. Influența metodei de acoperire a granulelor medicamentoase.....	166
4.3.1.5. Influența procentului de etilceluloză încărcat asupra cedării felodipinei din granulele studiate.....	167
4.3.1.6. Influența procentului de formator de pori în cazul unei încărcări de 45% etilceluloză.....	168
4.3.1.6.1. Cinetica de cedare a felodipinei din granulele acoperite cu 45% Surelease conținând proporții diferite de formator de pori.....	168
4.4. Concluzii.....	169
<b>5. CONCLUZII GENERALE.....</b>	<b>171</b>
<b>REFERINȚE BIBLIOGRAFICE.....</b>	<b>174</b>

**CUVINTE CHEIE:** Felodipină; planuri de experiențe; comprimate de tip matriță;  
granulat acoperit cu film polimeric; cedare prelungită.

## INTRODUCERE

În ultimii ani, s-a manifestat un interes crescut în dezvoltarea și utilizarea unor comprimate cu cedare prelungită, care să elibereze lent substanța activă, după ingerare. În acest fel are loc o absorbție prelungită a substanței medicamentoase, prelungirea concentrației sale plasmatică terapeutice și implicit prelungirea duratei de acțiune. Formularea în acest mod a medicamentelor determină creșterea complianței pacienților la modul de administrare și reducerea frecvenței reacțiilor adverse.

Obiectivul prezentei teze de doctorat este studiul formulării felodipinei în preparate farmaceutice solide cu cedare prelungită (preparate monolitice – comprimate și preparate multiparticulate – granulate) în scopul realizării unor profiluri de cedare pe o perioadă de 10 – 12 ore, utilizând diferiți polimeri și diverse tehnici de preparare.

Felodipina a fost aleasă ca substanță model datorită faptului că prezintă particularități necesare pentru a fi formulată în forme farmaceutice cu cedare prelungită: timp de înjumătățire biologică scurt, indice terapeutic relativ mare.

Lucrarea cuprinde o parte generală și o parte de contribuții personale.

În partea generală au fost trecute în revistă: modalitățile prin care se poate realiza prelungirea cedării din forme farmaceutice solide de uz oral; tehnologiile industriale folosite la prepararea acestui tip de forme farmaceutice; detalii în legătură cu cinetica de cedare a substanțelor medicamentoase din formele farmaceutice cu cedare prelungită cât și motivele pentru care felodipina a fost aleasă ca substanță model în studiile realizate.

Partea de cercetări personale cuprinde patru capitole.

În primul capitol sunt expuse rezultatele cercetării experimentale referitoare la influența factorilor de formulare asupra prelungirii cedării felodipinei din comprimate de tip matriță pe bază de polivinilacetat.

Cel de-al doilea capitol s-a axat pe studierea influenței factorilor de formulare asupra cedării substanței medicamentoase model din comprimate de tip matriță pe bază de amestecuri binare ale unor polimeri hidrofili.

Capitolul 3 redă cercetările cu privire la influența factorilor de formulare asupra cedării felodipinei din comprimate de tip matriță pe bază de etilceluloză.

Cel de-al patrulea capitol al cercetărilor personale, a abordat studierea influenței factorilor de formulare asupra cedării substanței medicamentoase model din forme farmaceutice multiparticulate, în cazul de față granulate, acoperite cu un film polimeric prin care se controlează viteza de cedare.

Lucrarea se încheie cu concluziile generale ale tezei și cu referințele bibliografice. Sunt anexate și copiile celor două articole publicate *in extenso* în reviste de specialitate, având teme abordate în cercetarea personală din cadrul tezei.

## CONTRIBUȚII PERSONALE

### **1. FORMULAREA ȘI OPTIMIZAREA UNOR PREPARATE CU CEDARE PRELUNGITĂ DE TIP MATRIȚĂ PE BAZĂ DE POLIVINILACETAT CU FELODIPINĂ**

În cercetarea efectuată s-a urmărit realizarea de comprimate de tip matriță cu cedare prelungită pe o perioadă de 12 ore utilizând un excipient coprocesat, Kollidon SR

(BASF, Germania), (compus din 80 de părți polivinilacetat – componentă hidrofobă și 20 părți polivinilpirolidonă – componentă hidrofilă). Excipientul preparat industrial este destinat formulării de forme farmaceutice solide pentru uz oral, cu cedare prelungită.

Pentru o abordare rațională a formulării, având în vedere numeroșii factori de formulare și tehnologici care pot influența proprietățile dorite ale comprimatelor, s-a folosit un plan experimental de cercetare cu doi factori și trei nivele de rezoluție. Scopul planului experimental dezvoltat a fost de a vedea influența proporției de polimer formator de matriță din formulare (20%, 40% și 60%), cât și cea a tipului de excipient diluant (lactoză, manitol și celuloza microcristalină) asupra cedării substanței model alese.

Toate amestecurile de pulberi preparate în vederea obținerii comprimatelor cu felodipina au prezentat o curgere bună sau foarte bună în urma analizei indicelui Carr și a raportului Hausner.

Comprimatele au fost preparate prin metoda comprimării directe și au fost caracterizate din punct de vedere al proprietăților farmaco-tehnice (rezistență mecanică, friabilitate și profil de cedare *in vitro*).

Friabilitatea și rezistența mecanică a comprimatelor studiate s-au încadrat în limitele impuse de către Ph. Eur. 6. În urma analizării datelor obținute din studiile de cedare *in vitro* s-a observat că viteza de cedare a substanței active din matrițele preparate scade cu creșterea concentrației de Kollidon SR din formulare, de la 20% la 60%.

Mecanismul de cedare a felodipinei din comprimatele studiate a prezentat o fitare bună cu modelul Peppas, mecanism de cedare guvernat de fenomenele de difuzie a substanței active prin canaliculele matriței și de eroziunea acesteia.

Pe baza rezultatelor obținute s-a realizat o formulare optimizată care s-a dovedit similară din punct de vedere al profilului de cedare *in vitro* cu o formulare de referință, existentă pe piața de medicamente. Aceasta a fost preparată folosind 31% Kollidon SR și lactoză cu rol de excipient diluant.

## **2. PREPARATE CU CEDARE PRELUNGITĂ DE TIP MATRIȚĂ PE BAZĂ DE HIDROXIPROPIL METILCELULOZĂ ȘI POLIETILEN OXID CONȚINÂND FELODIPINĂ**

În al doilea capitol s-au realizat prin comprimare directă matrițe hidrofile pe baza unor amestecuri binare de hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) și polietilenoxid (PEO). Pentru a studia influența factorilor de formulare asupra cedării felodipinei s-au dezvoltat două planuri experimentale, diferența calitativă între acestea fiind tipul de polietilenoxid (Polyox WSR 1105 și Polyox WSR Coagulant, Dow Chemical Company, S.U.A) Variabilele de formulare studiate în ambele planuri experimentale au fost: procentul de amestec de polimeri hidrofilii din formulare care a fost cuprins între 30% și 50%, tipul de HPMC utilizat – Methocel E4MCR și Methocel K100M (Colorcon, UK) și raportul de combinare dintre polimerii formatori de matriță (HPMC:PEO = 1:0, 1:1 sau 1:2).

Comprimatele de tip matriță s-au preparat prin metoda comprimării directe și au fost caracterizate din punct de vedere al proprietăților farmaco-tehnice (rezistență mecanică, friabilitate și profil de cedare *in vitro*). Acestea au prezentat o friabilitate și rezistență mecanică satisfăcătoare, valorile acestora încadrându-se în limitele indicate de

către Ph. Eur. 6. Viteza de cedare a felodipinei din formulările realizate scade cu creșterea proporției de amestec de polimeri hidrofilii în formulare de la 30% la 50%.

Profiluri de cedare adecvate, care să fie conforme cu criteriile de acceptabilitate prevăzute în USP 30 (procentul de felodipină cedat: la 2 ore să fie cuprins între 10% și 30%; la 6 ore să fie cuprins între 42% și 68%; la 10 ore să fie de minim 75%), se pot obține la utilizarea unui procent de 30% formator de matriță (Methocel K100M).

### **3. OPTIMIZAREA UNOR COMPRIMATE DE TIP MATRIȚĂ PE BAZĂ DE ETILCELULOZĂ CONȚINÂND FELODIPINĂ**

În cel de-al treilea capitol al cercetării personale s-au realizat și studiat 21 formulări de comprimate de tip matriță pe bază de etilceluloză. Comprimatele s-au obținut prin metoda comprimării directe având la bază un plan experimental cu trei variabile și trei nivele de rezoluție. Variabilele planului experimental au fost: procentul de formator de matriță din comprimat cuprins între 6% și 14%, tipul excipientului diluant din formulare – lactoză, izomalt și manitol și procentul de PVP în amestec cu formatorul de matriță cuprins între 0% și 20%.

Comprimatele s-au preparat prin metoda comprimării directe și s-au caracterizat din punct de vedere al proprietăților farmaco-tehnice (rezistență mecanică, friabilitate și profil de cedare *in vitro*). Valorile obținute în urma testării friabilității și a rezistenței mecanice s-au încadrat în limitele impuse de către Ph. Eur. 6. În urma analizării datelor de cedare *in vitro* s-a constatat o prelungire a duratei cedării substanței active în cazul creșterii procentului de etilceluloză din formulare, de la 6% la 14%. Utilizarea manitolului cu rol de excipient diluant, determină o cedare rapidă a felodipinei, comparativ cu izomaltul sau lactoza.

Toate comprimatele studiate au prezentat o cinetică de cedare care s-a fitat cel mai bine cu modelul Peppas, model care ne arată că cedarea este influențată de fenomenele de difuzie a felodipinei din comprimat și de eroziunea matriței preparate.

Utilizarea unei proporții de aproximativ 13% etilceluloză în formulare și a lactozei cu rol diluant determină obținerea unui profil de cedare a felodipinei similar cu profilul de cedare a felodipinei dintr-o formulare comercială de referință.

### **4. PREPARAREA UNUI GRANULAT CU FELODIPINĂ ACOPERIT CU DIFERIȚI POLIMERI PENTRU ASIGURAREA CEDĂRII PRELUNGITE**

În cel de-al patrulea capitol s-au studiat 18 formulări de preparate farmaceutice multiparticulate, și anume granulate cu felodipină, acoperite cu diferite filme polimerice insolubile, dar permeabile, în vederea prelungirii cedării substanței active pe o perioadă de 12 ore. Variabilele de formulare care s-au studiat la prepararea acestor granulate acoperite au fost: mărimea granulatului neacoperit (100 – 150 μm și 315 – 500 μm); polymerul formator de film din categoria polimetacrilatilor (Eudragit RS 30D, Eudragit NE 40D – Degussa/Evonix, Germania) sau etilceluloza (Surelease E719040, Colorcon, SUA); proporția de formator de pori din filmul polimeric (HPMC cu vâscozitate mică - Methocel E5LV, Colorcon, SUA) – 5%, 10% și 15% și modul de acoperite într-un aparatul în pat fluidizat Strea 1 (Aeromatic, Elveția) dotat cu dispozitiv pentru top – spray sau bottom – spray (dispozitiv Würster).

În cazul acoperirii granulelor cu granulometrie mică (100 – 150  $\mu\text{m}$ ), indiferent de polimerul de acoperire folosit și de încărcarea realizată, cedarea felodipinei nu este prelungită suficient.

La prepararea de granulate acoperite cu etilceluloză prin metoda top-spray s-a observat că cedarea felodipinei se prelungeste mai mult decât în cazul metodei bottom-spray.

Încărcarea granulelor cu granulometrie mare (315 – 500  $\mu\text{m}$ ) cu procente crescând de etilceluloză cu rol de formator de film (15, 30 și 45%) determină o prelungire a cedării felodipinei pe o perioadă de 12 ore sau mai mare. În cazul unor încărcări de 45% etilceluloză cu formator de pori în proporție de 5, 10 sau 15% se obțin profiluri de cedare adecvate pentru substanța medicamentoasă încorporată. Cedarea din aceste granulate a urmat modelul Higuchi, mecanism care descrie cedarea prin mecanisme difuzionale și de îmbibare.

## CONCLUZII GENERALE

În urma cercetărilor experimentale efectuate în cadrul acestei teze de doctorat am obținut preparate farmaceutice solide (monolitice și multiparticulate) cu cedare prelungită a felodipinei pe o perioadă de 10 – 12 ore. La prepararea acestora am utilizat o mare diversitate: de polimeri (insolubili – polivinilacetat, hidrofilii – hidroxipropilmetilceluloză, polietilenoxid și termoplastici – etilceluloză); polimetacrilati și etilceluloză în dispersii apoase pentru acoperirea cu film polimeric a granulatului; și diferite tehnici de preparare (comprimare directă, granulare/acoperire în pat de aer fluidizat prin metoda top-spray sau bottom spray).

Influența factorilor de formulare studiați asupra caracteristicilor formelor farmaceutice preparate au fost determinate utilizând planuri de experiență și analiza statistică a datelor experimentale.

În primul capitol am obținut prin comprimare directă comprimate cu cedare prelungită de tip matriță, pe bază de polivinilacetat, din care felodipina este cedată pe o perioadă de 12 ore. S-a constatat că o influență semnificativă asupra prelungirii cedării felodipinei din comprimate o are creșterea cantității de formator de matriță. Pe baza unei formulări experimentale s-a realizat o formulare optimizată care s-a dovedit similară din punct de vedere al profilului de cedare cu profilul de cedare al unei formulări de referință.

În al doilea capitol s-au realizat comprimate de tip matriță prin comprimarea directă a unui amestec de hidroxipropilmetilceluloză și polietilenoxid. În urma analizării datelor experimentale s-a observat că prin creșterea proporției de polimeri formatori de matriță din comprimat se poate prelungi cedarea felodipinei din comprimatele studiate. Un profil de cedare adecvat, pe o perioadă de 10 ore a substanței active, se obține la utilizarea unui procent de 30% formator de matriță în comprimat (HPMC K100M).

În al treilea capitol pe bază de etilceluloză s-au preparat prin comprimare directă comprimate cu cedare prelungită continuând felodipină. S-a constatat că prelungirea cedării substanței active din comprimate se poate realiza prin creșterea proporției de formator de matriță (etilceluloză). În urma optimizării formulării s-a reușit obținerea unui profil de cedare, pe o perioadă de 12 ore, similar cu profilul de cedare a felodipinei dintr-un produs industrial de referință.



În al patrulea capitol s-au preparat granulate cu felodipină acoperite prin diferite metode și utilizând diferite tipuri de formator de film. S-a observat că prin creșterea mărimii granulatului care ulterior a fost acoperit cu un film pe bază de etilceluloză într-o anumită proporție și în condițiile experimentale precizate, se obține prelungirea cedării felodipinei pe o perioadă de 12 ore.

## CURRICULUM VITAE

### DATE PERSONALE:

Nume: **IOVANOV**

Prenume: **Rareș Iuliu**

Data și locul nașterii: **04.07.1981, Arad**

Cetățenie: **Română**

Stare civilă: **Necăsătorit**

Domiciliu stabil: **str. Banu Mărăcine, Bl. 10, Ap. 19, Arad, județul Arad, România**

Telefon: **+40(0)723651018**

Adresa e-mail: **riovanov@umfcluj.ro, iovanovraresiuliu@yahoo.com**

### PREGĂTIRE PROFESIONALĂ:

- **2009 – 2010** – masterand în specialitatea “Tehnologie Farmaceutică Industrială”, Universitatea de Medicină și Farmacie “IULIU HAȚIEGANU”, Cluj-Napoca, România
- **2005 – până în prezent** - doctorand cu frecvență la catedra de Tehnologie Farmaceutică și Biofarmacie, Facultatea de Farmacie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie “IULIU HAȚIEGANU”, Cluj-Napoca, România
- **2000 – 2005** - licențiat al Facultății de Farmacie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie “IULIU HAȚIEGANU”, Cluj-Napoca, România
- **2 martie – 31 mai 2005** – stagiu Erasmus efectuat la Departamentul de Farmacie Galenică (echivalent al Tehnologiei Farmaceutice) al Facultății de Farmacie din cadrul Université Aix-Marseille II, Marsilia, Franța
- **1996 – 2000** – absolvent al Colegiului Național “Elena Ghiba Birta” – secția chimie-biologie, Arad, România

### EXPERIENȚĂ PROFESIONALĂ:

- **Martie 2009 – până în prezent** asistent universitar în cadrul catedrei de Tehnologie Farmaceutică și Biofarmacie, Facultatea de Farmacie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie “IULIU HAȚIEGANU”, Cluj-Napoca, România
- **Martie 2008 – Februarie 2009** preparator universitar în cadrul catedrei de Tehnologie Farmaceutică și Biofarmacie, Facultatea de Farmacie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie “IULIU HAȚIEGANU”, Cluj-Napoca, România

## **CURSURI POST-UNIVERSITARE DE PREGĂTIRE CONTINUĂ:**

1. European IP – Galenos Course – Skin Barrier Function: Pharmaceutic and Cosmetic Applications, 15-29 septembrie 2006, Lion, Franța
2. Workshop & Seminar: Production & Laboratory Solutions for Pharmaceutical Industry, 19-20 octombrie 2006, Facultatea de Farmacie, Cluj-Napoca, România
3. Colorcon Coating School, 12-14 martie 2007, Budapesta, Ungaria
4. Pharma Seminarium by LGC Promochem, 30 noiembrie 2007, Cluj-Napoca, România
5. Colorcon Modified Release Forum, 5-6 februarie 2008, București, România
6. 13<sup>th</sup> Summer Course on Pharmaceutical Analysis - Advanced Analytical Methodologies in Drug Discovery, 21-23 septembrie 2008, Rimini, Italia
7. 14<sup>th</sup> Summer School on Pharmaceutical Analysis - ADVANCED ANALYTICAL METHODOLOGIES IN DRUG DEVELOPMENT, 7-9 septembrie 2009, Milano, Italia
8. 13<sup>th</sup> International Meeting on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis, 9-12 septembrie 2009, Milano, Italia
9. 15<sup>th</sup> Summer School on Pharmaceutical Analysis - ADVANCED ANALYTICAL METHODOLOGIES IN DRUG PRE-FORMULATION AND QUALITY CONTROL, 13-18 iunie 2010, Rimini, Italia

## **LUCRĂRI SUSȚINUTE LA CONFERINȚE/SIMPOZIOANE ȘTIINȚIFICE:**

1. Congresul National de Farmacie, septembrie 2006, Cluj-Napoca, România, Rareș I. IOVANOV, Elena DINTE, Sorin E. LEUCUȚA, *The study of metronidazole bucal bioadhesive tablets based on hydrophilic polymers* (prezentare poster)
2. Pharmaceutical Sciences World Congress, 22-25 aprilie 2007, Amsterdam, Olanda, Rareș I. IOVANOV, Ioan TOMUȚĂ, Sorin E. LEUCUȚA, *Multivariate method in formulation of extended release felodipine matrix tablets based on polyethylene oxyde and hydroxypropylmethylcellulose* (prezentare poster)
3. 7<sup>th</sup> Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biodelivery Systems, 18-20 septembrie 2008, Ljubljana, Slovenia, Rareș I. IOVANOV, Ioan TOMUȚĂ, Sorin E. LEUCUȚA, *Influence of some formulation factors on the release of felodipine from prolonged release matrix tablets* (prezentare poster)

## **ARTICOLE PUBLICATE IN EXTENSO:**

1. R.I. IOVANOV, I. TOMUȚĂ, S.E. LEUCUȚA, The optimization of prolonged release of matrix tablets with felodipine, *Farmacia*, 2008, LIV (3), 290-299
2. Rareș I. IOVANOV, Ioan TOMUȚĂ, Sorin E. LEUCUȚA, Influence of some formulation factors on the release of felodipine from extended release hydrophilic matrix tablets, *Farmacia*, 2009, LVII (5), 582-589

## **PARTICIPARE ÎN GRANTURI DE CERCETARE:**

### **a) director grant:**

- a) Grant PN II – TD 276, *Strategii de formulare a unor sisteme farmaceutice cu cedare prelungita a felodipinei*, 2007-2009.

### **b) membru în colectiv:**

- 1) Grant CNCSIS PN II – IDEI 457: *Screeningul variabilelor de formulare și tehnologice pentru modificarea farmacocineticii și acțiunii biologice a unor substanțe medicamentoase în scopul realizării unor forme farmaceutice moderne*, 2007-2010, director proiect: Prof. dr. Sorin E. Leucuța;
- 2) Grant CNCSIS – AT 94: *Dezvoltarea și optimizarea formulării și preparării unui sistem farmaceutic de uz oral pentru transportul și cedarea substanței medicamentoase cu specificitate la nivelul colonului*; 2007 – 2008; director proiect: Sef luc. dr. Ioan Tomuță;
- 3) Grant CNCSIS PN II – PARTENERIATE 41\_072: *Dezvoltarea prin cercetare interdisciplinară a unei noi terapii medicamentoase destinată asigurării neuroprotecție în ischemia cerebrală*, 2007-2010, director proiect: Conf. dr. Achim Marcela;
- 4) Grant CNCSIS PNII – IDEI 1350: *Dezvoltarea unei noi tehnologii, rapide și non-destructive, bazată pe spectroscopie NIR și chemometrie pentru monitorizarea procesului tehnologic de preparare a comprimatelor*, 2009 – 2011, director proiect: Sef luc. dr. Ioan Tomuță;
- 5) Grant CNCSIS PNII – IDEI 1157: *Sisteme mucoadezive medicamentoare formatoare de cheag artificial in situ, după aplicare în alveola postextractională la pacienți cu ostoenecroză*, 2009 – 2011, director proiect: Sef luc. dr. Elena Dinte

## **MEMBRU ÎN ASOCIAȚII PROFESIONALE:**

- 1) Colegiul Farmaciștilor din România
- 2) Societatea de Științe Farmaceutice din România

## **LIMBI STRĂINE:**

- franceză: certificat de competență lingvistică eliberat de Catedra de Limbi Moderne a Universității de Medicină și Farmacie “IULIU HAȚIEGANU” Cluj-Napoca, România
- engleză: mediu
- maghiară: mediu

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
“IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA  
FACULTY OF PHARMACY**



***RAREȘ IULIU IOVANOV***

**THE FORMULATION OF SOME SOLID  
PROLONGED RELEASE PHARMACEUTICAL  
SYSTEMS WITH FELODIPINE**

**Summary of the PhD Thesis**

In order to acquire the scientific title of **Doctor of Medical Science**  
**Field of Pharmacy**

**Scientific Coordinator: *Prof. Dr. SORIN E. LEUCUȚA***

**2010**

## TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b> .....	5
<b>I. GENERAL PART</b> .....	9
<b>1. GENERALITIES REGARDING THE PROLONGED RELEASE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS</b> .....	10
1.1. Advantages of the prolonged release pharmaceutical dosage forms .....	12
1.2. Disadvantages of the prolonged release pharmaceutical dosage forms .....	13
1.3. Limits of the prolonged release pharmaceutical dosage forms .....	13
<b>2. MEANS TO ACHIEVE A PROLONGED ACTIVITY</b> .....	14
2.1. Administration of a bigger dose .....	14
2.2. Decrease of the elimination speed constant value .....	14
2.3. Decrease of the absorption speed constant value .....	15
2.4. Prolonged release pharmaceutical forms .....	15
2.4.1. Matrix preparations .....	15
2.4.1.1. Hydrophilic matrices .....	16
2.4.1.1.1. Hydroxypropylmethylcellulose based formulations .....	17
2.4.1.1.2. Polyethylene oxide based formulations .....	19
2.4.1.2. Inert matrices .....	20
2.4.1.2.1. Kollidon SR based formulations .....	21
2.4.1.2.2. Acrylic derivatives and ethylcellulose based formulations .....	21
2.4.1.3. Lipophilic matrices .....	23
2.4.1.3.1. Compritol and Precirol based formulations .....	23
2.4.2. Coated preparations or reservoir type preparations .....	24
2.4.2.1. Continuous liberation reservoir type preparations .....	25
2.4.2.2. Discontinuous liberation reservoir type preparations .....	25
2.4.2.3. Polymer types used in the preparation of reservoir type pharmaceutical preparations .....	25
2.4.2.4. Ethylcellulose based formulations .....	26
2.4.2.5. Eudragit based formulations .....	27
2.4.2.6. Kollicoat SR 30 D based formulations .....	29
2.4.3. Osmotic pumps .....	30
2.4.3.1. Elementary osmotic pumps .....	31
2.4.3.2. Controlled porosity osmotic pumps .....	32
2.4.3.3. "Push-pull" osmotic pumps .....	33
2.4.4. Oral bioadhesive preparations .....	34
2.4.5. Micro particulate systems .....	35
2.4.6. Ion exchange resins .....	35
<b>3. INDUSTRIAL TECHNOLOGIES USED FOR THE PREPARATION OF THE PROLOGED RELEASE PHARMACEUTICAL SOLID DOSAGE FORMS</b> .....	37
3.1. Methods used for the preparation of matrix type tablets .....	37
3.1.1. Compression .....	37
3.1.2. Granulation .....	37
3.1.2.1. Dry granulation .....	38
3.1.2.2. Wet granulation .....	38
3.2. Coating .....	39
3.2.1. Generalities .....	39
3.2.2. Film forming polymers .....	40
3.2.3. Plasticizers .....	40
3.2.4. Colorants .....	40
3.2.5. Solvents .....	40
3.2.6. Industrial processes for film coating .....	41
3.2.7. Pellets .....	41
<b>4. RELEASE KINETICS. MATHEMATICAL RELEASE MODELS</b> .....	41
4.1. First order release kinetics .....	42
4.2. Second order release kinetics .....	42
4.3. Fick's diffusion. Higuchi model .....	43
4.4. Exponential models .....	44
4.4.1. Korsmeyer and Peppas model .....	44
4.4.2. Peppas and Sahlin model, Kopcha model .....	46

4.4.3. Hopfenberg model .....	46
4.4.4. Baker – Lonsdale model .....	47
4.4.5. Hixson-Crowell model .....	47
4.4.6. Weibull model .....	47
<b>5. THE CHOICE OF FELODIPINE AS MODEL DRUG FOR PROLOGED RELEASE PHARMACEUTICAL PREPARATIONS .....</b>	<b>48</b>
5.1. Chemical name .....	48
5.2. Chemical formula and molecular mass .....	48
5.3. Structure .....	49
5.4. Physical-chemical properties .....	49
5.5. Biopharmaceutical properties and pharmacokinetics .....	49
5.6. Pharmacodynamic properties .....	49
5.7. Choice of felodipine as model drug .....	50
<b>6. CONCLUSIONS .....</b>	<b>50</b>
<b>II. ORIGINAL RESEARCH .....</b>	<b>51</b>
<b>1. THE FORMULATION AND OPTIMIZATION OF SOME PROLONGED RELEASE MATRIX TYPE PHARMACEUTICAL PREPARATIONS BASED ON POLYVINYL ACETATE WITH FELODIPINE .....</b>	<b>52</b>
1.1. Introduction .....	52
1.2. Materials and Methods .....	53
1.2.1. Materials .....	53
1.2.2. Preparation methods .....	54
1.2.2.1. Equipment .....	54
1.2.2.2. Software .....	54
1.2.2.3. Preparation of matrix type tablets with felodipine .....	55
1.2.3. Control methods .....	56
1.2.3.1. Tap density determination .....	56
1.2.3.2. Physical characterisation of the prepared tablets .....	58
1.2.3.3. <i>In vitro</i> dissolution testing .....	58
1.3. Results and Discussions .....	59
1.3.1. Tap density .....	59
1.3.2. Friability .....	60
1.3.3. Mechanical strenght .....	60
1.3.4. Experimental design analysis .....	61
1.3.5. Data fit .....	62
1.3.6. Analysis of the influence of the formulation factors on the properties of the powders for direct compression and on the prepared tablets .....	77
1.3.6.1. Carr Index analysis .....	77
1.3.6.2. Hausner ratio analysis .....	78
1.3.6.3. Mechanical strenght analysis .....	79
1.3.6.4. CV – mechanical strenght analysis .....	80
1.3.6.5. Friability analysis .....	81
1.3.6.6. CV – mass uniformity analysis .....	82
1.3.6.7. <i>In vitro</i> release analysis .....	83
1.3.6.8. Influence of the formulation factors over the release kinetics .....	87
1.3.6.9. Release kinetics analysis .....	88
1.3.6.10. Determination of the optimum formula .....	90
1.4. Conclusions .....	91
<b>2. HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE AND POLYETHYLENE OXYDE BASED MATRIX TABLETS WITH FELODIPINE .....</b>	<b>93</b>
2.1. Introduction .....	93
2.2. Materials and Methods .....	94
2.2.1. Materials .....	94
2.2.2. Preparation methods .....	94
2.2.2.1. Equipment .....	94
2.2.2.2. Software .....	95
2.2.2.3. Experimental design .....	95
2.2.2.4. Preparation of felodipine tablets .....	97
2.2.2.5. <i>In vitro</i> felodipine dissolution profile assesed for the prepared tablets .....	98
2.3. Results and Discussions .....	99

2.3.1. <i>In vitro</i> release analysis.....	99
2.3.2. Experimental data fit.....	101
2.3.3. Analysis of the formulation factors influence on the release characteristics of felodipine .....	112
2.3.3.1. Influence of the formulation factors on the release of felodipine.....	112
2.3.3.2. Influence of the formulation factors on the release kinetics of felodipine .....	121
2.4. Conclusions.....	123
<b>3. OPTIMIZATION OF SOME ETHYLCELLULOSE BASED MATRIX TYPE TABLETS WITH FELODIPINE .....</b>	<b>125</b>
3.1. Introduction.....	125
3.2. Materials and Methods.....	126
3.2.1. Materials .....	126
3.2.2. Preparation methods .....	126
3.2.2.1. Equipment.....	126
3.2.2.2. Software.....	127
3.2.2.3. Experimental desing .....	127
3.2.2.4. Preparation of felodipine tablets .....	130
3.2.2.5. <i>In vitro</i> felodipine dissolution profile assesd for the studied tablets .....	131
3.3. Results and Discussions.....	132
3.3.1. <i>In vitro</i> release analysis.....	132
3.3.2. Experimental data fit.....	134
3.3.3. Release of felodipine from the studied tablets .....	144
3.3.3.1. Influence of the formulation factors on the release of felodipine.....	144
3.3.4. Release kinetics.....	149
3.3.4.1. Influence of the formulation factors on the release kinetics of felodipine .....	151
3.3.5. Determination of the optimum formula .....	153
3.4. Conclusions.....	154
<b>4. PREPARATION OF FELODIPINE GRANULES COATED WITH DIFFERENT POLYMERS IN ORDER TO ACHIEVE A PROLONGED RELEASE .....</b>	<b>156</b>
4.1. Introduction.....	156
4.2. Materials and Methods.....	157
4.2.1. Materials .....	157
4.2.2. Preparation methods .....	157
4.2.2.1. Equipment.....	157
4.2.2.2. Uncoated drug loaded granules preparation.....	158
4.2.2.3. Coating of the granules with different coating polymers .....	160
4.2.3. Control methods.....	162
4.2.3.1. <i>In vitro</i> felodipine dissolution profile assesed for the studied coated granules .....	162
4.3. Results and Discussions.....	163
4.3.1. <i>In vitro</i> release of felodipine .....	163
4.3.1.1. Influence of Eudragit RS 30D polymeric coating .....	163
4.3.1.2. Influence of Eudragit NE 40D polymeric coating.....	164
4.3.1.3. Influence of Surelease E719040 polymeric coating.....	165
4.3.1.4. Influence of the drug loaded granules coating method .....	166
4.3.1.5. Influence of ethylcellulose loadings over the release of felodipine from the studied granules ....	167
4.3.1.6. Influence of the percent of pore formation agent in case of 45% ethylcellulose loading.....	168
4.3.1.6.1. Felodipine release kinetics from the 45% ethylcellulose coated granules with different percent of pore formation agent.....	168
4.4. Conclusions.....	169
<b>5.GENERAL CONCLUSIONS .....</b>	<b>171</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>174</b>

**KEYWORDS:** Felodipine; experimental design, matrix type tablets; coated granules with polymeric coating; prolonged release.



## INTRODUCTION

In recent years, researchers' attention has been focused on the development and use of some prolonged release tablets, from which the active substance is slowly released after ingestion. Thus, several goals are achieved: prolonged absorption, prolonged therapeutic plasmatic concentrations and prolonged therapeutic activity. The formulation of the drug in this manner increases the compliance of the patient with respect to the administration protocol and can be related to a reduction of the adverse effects.

The objective of this PhD thesis is the study of the formulation of prolonged release solid pharmaceutical preparations containing felodipine (monolithic preparations – tablets and multi-particulate preparations – granules). The aim was to obtain a 10 – 12 hours dissolution profile for the active substance and was achieved by using different polymers and different preparation techniques.

The short biological half time, the relatively high therapeutic index are several of the felodipine's particularities allowing for the use of this substance as model drug for the formulation of prolonged release pharmaceutical preparations.

The thesis comprises a general part and an experimental part.

In the general part several issues were reviewed: the means by which we can prolong the drug's release from solid pharmaceutical forms; the industrial technologies used to prepare such pharmaceutical forms; details about the release kinetics of the active substances from these pharmaceutical preparation and the reasons why felodipine has been chosen as model drug for the current studies.

The original research part comprises four chapters.

The first chapter dwells upon the influence of various formulation factors on the release of felodipine from polyvinyl acetate matrix type tablets.

The second chapter focuses on the study of the influence of the formulation factors on the release of the model drug substance from binary mixtures of hydrophilic polymer based matrix type tablets

The third chapter of the original research is centered on the influence of the formulation factors on the release of felodipine from ethylcellulose based matrix type tablets.

The fourth chapter is centered on the study of the formulation factors and their influence of the release of the model drug from multiparticulate pharmaceutical preparations, that is granules, coated with polymeric films controlling the release rate of the active substance.

The final chapters of the thesis are the general conclusions and references. The results of the original research have been published *in extenso*. As appendix, copies of the two published papers are attached.

## ORIGINAL RESEARCH

### 1. THE FORMULATION AND OPTIMIZATION OF SOME PROLONGED RELEASE MATRIX TYPE PHARMACEUTICAL PREPARATIONS BASED ON POLYVINYL ACETATE WITH FELODIPINE

In the present research we have followed the preparation of prolonged release matrix type tablets based on a co-processed excipient, Kollidon SR (BASF, Germany), (composed of 80 parts polyvinyl acetate – hydrophobic component and 20 parts of polyvinylpyrrolidone – hydrophilic component), over 12 hours. This industrially prepared excipient is especially designed for prolonged release oral pharmaceutical dosage forms.

For a rational approach of the formulation, considering the numerous formulation and technological factors which can influence the desired properties, an experimental design with two factors and three resolution levels has been developed. The aim of the developed experimental design was to assess the influence of the matrix polymer ratio in the formulation (20%, 40% and 60%), and also to assess the influence of the filler type (lactose, mannitol and microcrystalline cellulose) on the release of the model drug.

After the analysis of the Carr index and Hausner ratio all the prepared powder mixtures in order to obtain felodipine tablets presented good or excellent flow properties.

The tablets were prepared by direct compression and they were characterised considering their pharmacotechnical properties (mechanical strength, friability and *in vitro* dissolution profile). The friability and the mechanical strength of the prepared tablets were according to the limits proposed by Eur. Ph. 6. After the analysis of the experimental data from the *in vitro* release studies we have observed that the release speed of the active substance from the matrix tablets is diminished with the increase of the Kollidon SR concentration, from 20% to 60%.

The release mechanism of the studied preparations presented a good fit with the Peppas model, in which the release mechanism is governed by the diffusion phenomena and the erosion of the matrix.

Based on the obtained results an optimized formulation has been developed which proved to be similar with the dissolution profile of a reference industrial product. This was prepared using 31% Kollidon SR and lactose as filler.

### 2. HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE AND POLYETHYLENE OXYDE BASED MATRIX TABLETS WITH FELODIPINE

In the second chapter we have prepared by direct compression hydrophilic matrix tablets, based on a binary mixture of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and polyethylene oxide (PEO). To study the influence of the formulation factors on the release of felodipine, two experimental designs were developed. The qualitative difference between these was the type of polyethylene oxide (Polyox WSR 1105 and Polyox WSR Coagulant, Dow Chemical Company, USA). The studied formulation variables in both experimental designs were: the percent of hydrophilic polymer mixture in the tablet, between 30% and 50%; the type of HPMC used in the formulation (Methocel E4MCR and Methocel K100M, Colorcon, UK) and the ratio between the two polymers in the matrix tablet (HPMC:PEO = 1:0, 1:1 and 1:2).

The tablets were prepared by direct compression and they were characterised considering their pharmacotechnical properties (mechanical strength, friability and *in vitro* dissolution profile). The friability and the mechanical strength of the prepared tablets were according to the limits proposed by Eur. Ph. 6. The release rate of felodipine, from the prepared formulations, is diminished with the increase of polymer blend in the tablet, from 30% to 50%.

An appropriate dissolution profile, that complies to the acceptability criteria of the USP 30 (felodipine released at 2 hours is between 10% and 30%, at 6 hours is between 42% and 68% and at 10 hours not less than 75% of the felodipine should be released) can be achieved using 30% matrix former (Methocel K100M).

### **3. OPTIMIZATION OF SOME ETHYLCELLULOSE BASED MATRIX TYPE TABLETS WITH FELODIPINE**

In the third chapter of the personal research we have prepared and studied 21 ethylcellulose based prolonged release matrix tablets formulations. The tablets were prepared by direct compression following an experimental design with three variables and three resolution levels. The experimental design variables were: the percent of the matrix former polymer – between 6% and 14%; the filler type – lactose, isomalt and mannitol and the percent of PVP mixed with de matrix forming agent, between 0% and 20%.

The tablets were prepared by direct compression and they were characterised considering their pharmacotechnical properties (mechanical strength, friability and *in vitro* dissolution profile). The friability and the mechanical strength of the prepared tablets were according to the limits proposed by Eur. Ph. 6. Analysing the *in vitro* release data we can conclude that increase of the ethylcellulose percent in the tablet determines the prolongation of felodipine release. Using mannitol as filler we can achieve a faster release of the model drug in comparison with isomalt and lactose.

All the studied formulations presented a release kinetics that fit well with the Peppas kinetic model, in which the release mechanism is influenced by the diffusion phenomena of felodipine from the tablet and by the erosion prepared matrix tablet.

An optimized formulation has been developed using 13% ethylcellulose and lactose as filler. This formulation proved to be similar with the dissolution profile of a reference industrial product.

### **4. PREPARATION OF FELODIPINE GRANULES COATED WITH DIFFERENT POLYMERS IN ORDER TO ACHIEVE A PROLONGED RELEASE**

In the fourth chapter we have studied 18 formulations of multiparticulate pharmaceutical preparations, in this case granules, coated with different insoluble but permeable polymeric films, in order to obtain the prolongation of felodipine over 12 hours. The studied formulation variables were: the size of uncoated granule (100 – 150  $\mu\text{m}$  and 315 – 500  $\mu\text{m}$ ); the type of the coating polymer from polymethacrilates class (Eudragit RS 30D, Eudragit NE 40D – Degussa/Evonix, Germany) and ethylcellulose (Surelease E719040, Colorcon, SUA); the percent of pore forming agent (low viscosity HPMC – Methocel E5LV, Colorcon, SUA) – 5%, 10% and 15% and the coating method

in a fluid bed coater Strea 1 (Aeromatic, Elveția), equipped with top spray or bottom spray (Würster) device.

In the case of small size granules (100 – 150  $\mu\text{m}$ ) coating, indifferent of the loading and the type of coating polymer, the prolongation of the release of felodipine it's not sufficient.

Preparing the coated granules with ethylcellulose we can observe that the top spray coating technique prolongs more the release of felodipine compared to bottom spray technique.

Loading the bigger granules (315 – 500  $\mu\text{m}$ ) with different proportions of ethylcellulose as coating polymer (15, 30 și 45%) determines the prolongation of the felodipine release on 12 hours or more. In the case of 45% ethylcellulose loading with different percentages of pore forming agent (5%, 10% or 15%) we can obtain appropriate dissolution profiles for the model drug. The release kinetics of felodipine from these granules followed the Higuchi model, which describes the release by diffusion and swelling mechanism's.

## GENERAL CONCLUSIONS

In the original research of this thesis we have prepared solid pharmaceutical dosage forms (monolithic and multiparticulate products) with prolonged release of felodipine over 12 hours. To prepare these preparations, we have used a wide range of: polymers (insoluble – polyvinyl acetate, hydrophilic – hydroxylpropylmethylcellulose and polyethylene oxide and thermoplastic – ethylcellulose); polymethacrilates and ethylcellulose based aqueous dispersions for polymeric coating of granules; preparation techniques (direct compression, granulation/coating in fluid bed apparatus equipped with top-spray or bottom-spray device).

The influence of the studied formulation factors on the prepared pharmaceutical preparations properties was assessed using experimental designs and statistical data analysis.

In the first chapter we have prepared prolonged release polyvinyl acetate based matrix type tablets by direct compression from which felodipine is released over a period of 12 hours. The findings showed that a significant prolongation of the felodipine release can be achieved with the increase of matrix forming material in the tablet. Based on an experimental formulation an optimum formulation has been developed that proved to be similar with the dissolution profile of felodipine from a reference drug product.

In the second chapter, hydroxylpropylmethylcellulose and polyethylene oxide matrix tablets were prepared by direct compression. After the data analysis has been performed we have found that by increasing the polymer mixture ratio in the matrix tablet we can achieve a prolonged release of felodipine. Appropriate dissolution behaviour over 10 hours for the model drug can be achieved using 30% polymer ratio in the tablet (HPMC K100M).

In the third chapter, based on ethylcellulose, we have prepared by direct compression prolonged release tablets containing felodipine. The prolongation of the release of the model drug can be achieved with the increase of ethylcellulose ratio (matrix forming agent) in the tablet. By optimizing the formulation we have achieved a felodipine

dissolution profile that proved to be similar with the dissolution profile of a reference industrial product.

In the fourth chapter we have prepared coated felodipine loaded granules using different coating techniques and different coating polymers. A prolonged release profile for felodipine can be achieved with the increase of the uncoated granule size, granule that has been coated with a certain amount of ethylcellulose at certain experimental conditions.

## CURRICULUM VITAE

### PERSONAL DATA:

Name: **IOVANOV**

First name: **Rares Iuliu**

Date and place of birth: **04.07.1981, Arad**

Nationality: **Romanian**

Marital status: **Celibate**

Address: **Banu Mărăcine Street, No. 10, Ap. 19, Arad, Arad County, Romania**

Phone: **+40(0)723651018**

Email: **riovanov@umfcluj.ro, iovanovraresiuliu@yahoo.com**

### EDUCATION:

- **2009 – 2010** – master student in Industrial Pharmaceutical Technology - University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Romania
- **2005 – present** – PhD student at the department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Romania
- **2000 – 2005** - Pharmacist Degree - Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Romania
- **March 2<sup>nd</sup> – may 31<sup>st</sup> 2005** – Erasmus stage at the Department of Pharmaceutical Technology of the Faculty of Pharmacy, Université Aix-Marseille II, Marseille, France
- **1996 – 2000** - Baccalaureate Diploma, "Elena Ghiba Birta" High School, major in biology and chemistry

### CARREER:

- **March 2009 – present** Teaching assistant, Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Romania
- **March 2008 – February 2009** – Junior teaching assistant, Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Romania

### COURSES AND RESEARCH POSITIONS

1. European IP – Galenos Course – Skin Barrier Function: Pharmaceutic and Cosmetic Applications, 15.09.2006 – 29.09.2006, Lyon, France
2. Workshop & Seminar: Production & Laboratory Solutions for Pharmaceutical Industry, 19.10.2006 – 20.10.2006, Faculty of Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

3. Colorcon Coating School, 12.03.2007- 14.03.2007, Budapest, Hungary
4. Pharma Seminarium by LGC Promochem, 30.11.2007, Cluj-Napoca, Romania
5. Colorcon Modified Release Forum, 05.02.2008 – 06.02.2008, Bucharest, Romania
6. 13<sup>th</sup> Summer Course on Pharmaceutical Analysis - Advanced Analytical Methodologies in Drug Discovery, 21.09.2008 – 23.09.2008, Rimini, Italy
7. 14<sup>th</sup> Summer School on Pharmaceutical Analysis - ADVANCED ANALYTICAL METHODOLOGIES IN DRUG DEVELOPMENT, 07.09.2009 – 09.09.2009, Milan, Italy
8. 13<sup>th</sup> International Meeting on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis, 09.09.2009 – 12.09.2009, Milan, Italy
9. 15<sup>th</sup> Summer School on Pharmaceutical Analysis - ADVANCED ANALYTICAL METHODOLOGIES IN DRUG PRE-FORMULATION AND QUALITY CONTROL, 13.06.2010 – 18.06.2010, Rimini, Italy

#### **PAPER PRESENTED AND/OR PUBLISHED IN ABSTRACTS**

1. The National Congress of Pharmacy, September 2006, Cluj-Napoca, Romania, Rareș I. IOVANOV, Elena DINTE, Sorin E. LEUCUȚA, *The study of metronidazole bucal bioadhesive tablets based on hydrophilic polymers* (poster presentation)
2. Pharmaceutical Sciences World Congress, 22.04.2007 – 24.04.2007, Amsterdam, Holland, Rareș I. IOVANOV, Ioan TOMUȚĂ, Sorin E. LEUCUȚA, *Multivariate method in formulation of extended release felodipine matrix tablets based on polyethylene oxide and hydroxypropylmethylcellulose* (poster presentation)
3. 7<sup>th</sup> Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Bidelivery Systems, 18.09.2008 – 20.09.2008, Ljubljana, Slovenia, Rareș I. IOVANOV, Ioan TOMUȚĂ, Sorin E. LEUCUȚA, *Influence of some formulation factors on the release of felodipine from prolonged release matrix tablets* (poster presentation)

#### **ARTICLES IN EXTENSO**

1. R.I. IOVANOV, I. TOMUȚĂ, S.E. LEUCUȚA, The optimization of prolonged release of matrix tablets with felodipine, *Farmacia*, 2008, LIV (3), 290-299
2. Rareș I. IOVANOV, Ioan TOMUȚĂ, Sorin E. LEUCUȚA, Influence of some formulation factors on the release of felodipine from extended release hydrophilic matrix tablets, *Farmacia*, 2009, LVII (5), 582-589

#### **RESEARCH PROJECTS**

- Director of project:
  - PN II Grant – TD 276, *Formulation strategies of some prolonged release pharmaceutical systems with felodipine*, 2007-2009
- Member of the research team:
  - CNCSIS PN II Grant – 457: *Screening of technological variables for the modification of drug pharmacokinetics and biological action for synthesis of modern pharmaceutical forms*;

- CNCSIS Grant – AT 94: *Development and optimization of formulation and preparation of a pharmaceutical systems for oral use with specific targeting and release of the active ingredient in the colon;*
- Grant CNCSIS PN II Grant – 41\_072: *Development of a new therapy for neuroprotection in cerebral ischemia by interdisciplinary research;*
- Grant CNCSIS PNII – IDEI 1350: *Development of a new, fast, non destructive technology for the monitorization of tablet preparation, based on NIR spectroscopy and chemometrics;*
- CNCSIS PNII Grant –1157: *Post extraction application of in situ artificial cloth forming mucoadhesive therapeutic systems, at patients with osteonecrosis.*

#### **MEMBER OF PROFESSIONAL SOCIETIES**

- College of Pharmacist from Romania
- Romanian Society of Pharmaceutical Sciences

#### **FOREIGN LANGUAGES**

- French – good
- English – medium
- Hungarian - medium