

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



Mirela Ioana Bodea

**TEHNOLOGII DE PREPARARE
INDUSTRIALĂ A UNOR PRODUSE
FARMACEUTICE CU CEDARE
PRELUNGITĂ**

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

Conducător științific:

Prof. dr. Sorin Leucuța

CUPRINS

INTRODUCERE	1
I. PARTEA GENERALĂ	5
1. FORME FARMACEUTICE CU ELIBERARE PRELUNGITĂ	6
1.1. GENERALITĂȚI	6
1.2. TIPURI DE FORME FARMACEUTICE CU ELIBERARE PRELUNGITĂ	6
1.2.1. PREPARATE DE TIP REZERVOR	7
1.2.2. PREPARATE DE TIP MATRIȚĂ	8
1.2.3. POMPE OSMOTICE	11
1.2.4. ALTE TIPURI DE PREPARATE CU CEDARE PRELUNGITĂ	12
1.3. MATERIALE FOLOSITE PENTRU OBTINEREA DE PREPARATE CU CEDARE MODIFICATĂ	13
1.3.1. TIPURI DE POLIMERI UTILIZAȚI LA PREPARAREA FORMELOR FARMACEUTICE DE TIP REZERVOR	13
1.3.2. TIPURI DE POLIMERI UTILIZAȚI LA PREPARAREA FORMELOR FARMACEUTICE DE TIP MATRIȚĂ HIDROFILĂ	16
1.3.3. TIPURI DE EXCIPIENȚI UTILIZAȚI LA PREPARAREA FORMELOR FARMACEUTICE DE TIP MATRIȚĂ HIDROFOBĂ	18
1.3.4. TIPURI DE EXCIPIENȚI UTILIZAȚI LA PREPARAREA FORMELOR FARMACEUTICE DE TIP MATRIȚĂ INERTĂ	19
1.3.5. TIPURI DE EXCIPIENȚI UTILIZAȚI LA PREPARAREA FORMELOR FARMACEUTICE DE TIP POMPE OSMOTICE	21
1.4. TEHNOLOGII INDUSTRIALE DE OBTINERE A UNOR PREPARATE CU CEDARE PRELUNGITĂ	21
1.4.1. DEZVOLTAREA FORMELOR FARMACEUTICE CU ELIBERARE PRELUNGITĂ	21
1.4.2. TEHNOLOGII INDUSTRIALE DE OBTINERE A PREPARATELOR ALCĂTUIE DINTR-O SINGURĂ UNITATE	22
1.4.3. TEHNOLOGII INDUSTRIALE DE OBTINERE A FORMELOR FARMACEUTICE MULTIPARTICULATE	25
1.4.4. SELECTAREA TIPULUI DE SISTEM CU CEDARE MODIFICATĂ ADECVAT	27
1.4.5. TRANSPUNEREA LA SCARĂ	31
2. CINETICA CEDĂRII. MODELE MATEMATICE DE CEDARE	32
2.1. CINETICA DE ORDINUL ZERO	32
2.2. CINETICA DE ORDINUL ÎNTÂI	32
2.3. DIFUZIA FICKIANĂ. MODELUL HIGUCHI	33
2.4. MODELE EXPONENȚIALE	34
2.4.1. MODELUL KORSMEYER ȘI PEPPAS	34
2.4.2. MODELUL PEPPAS ȘI SAHLIN, MODELUL KOPCHA	35
2.4.3. MODELUL HOPFENBERG	36
2.4.4. MODELUL BAKER – LONSDALE	36
2.4.5. MODELUL HIXSON-CROWELL	36
2.4.6. MODELUL WEIBULL	37
3. UTILIZAREA PLANURILOR EXPERIMENTALE ÎN DOMENIUL TEHNOLOGIEI FARMACEUTICE	38
4. ALEGEREA TARTRATULUI DE METOPROLOL CA SUBSTANȚĂ MEDICAMENTOASĂ MODEL	42
4.1. DENUMIRE CHIMICĂ	42
4.2. FORMULA BRUTĂ	42
4.3. FORMULA STRUCTURALĂ	42
4.4. PROPRIETĂȚI FIZICO-CHIMICE	42
4.5. PROPRIETĂȚI BIOFARMACEUTICE ȘI FARMACOCINETICE	42

4.6. PROPRIETĂȚI FARMACODINAMICE.....	43
4.7. MOTIVAREA ALEGERII METOPROLOLUI TARTRAT CA SUBSTANȚĂ MODEL	43
II. PARTEA EXPERIMENTALĂ	45
1.FORMULAREA ȘI OPTIMIZAREA UNOR PREPARATE CU CEDARE PRELUNGITĂ DE TIP REZERVOR, CU TARTRAT DE METOPROLOL	46
1.1. INTRODUCERE	46
1.2. MATERIALE ȘI METODE	48
1.2.1. MATERIALE	48
1.2.2. METODE DE PREPARARE ȘI ECHIPAMENTE.....	48
1.2.3. SOFTWARE.....	49
1.2.4. PREPARAREA MINICOMPRIMATELOR NEACOPERITE	49
1.2.5. ACOPERIREA MINICOMPRIMATELOR CU EUDRAGIT 30 NE	62
1.2.6. ACOPERIREA MINICOMPRIMATELOR CU SURELEASE	91
1.3. CONCLUZII.....	114
2. FORMULAREA ȘI OPTIMIZAREA UNOR PREPARATE CU CEDARE PRELUNGITĂ DE TIP MATRITA LIPOFILA, CU TARTRAT DE METOPROLOL ...	116
2.1. INTRODUCERE	116
2.2. ALEGEREA PROCESULUI OPTIM DE OBTINERE A FORMULĂRILOR DE TIP MATRIȚĂ LIPOFILĂ	117
2.2.1 MATERIALE ȘI METODE.....	117
2.2.2. REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	119
2.2.3. CONCLUZIE.....	123
2.3. OPTIMIZAREA FORMULĂRILOR DE TIP MATRIȚĂ LIPOFILĂ - ALEGEREA PROCENTULUI OPTIM DE EXCIPIENT FORMATOR DE MATRIȚĂ	124
2.3.1 MATERIALE ȘI METODE.....	124
2.3.2. REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	128
2.3.3. CONCLUZIE.....	142
2.4. OPTIMIZAREA FORMULĂRILOR DE TIP MATRIȚĂ LIPOFILĂ - ALEGEREA PROCENTULUI OPTIM DE EXCIPIENT DILUANT HIDROFIL	142
2.4.1 MATERIALE ȘI METODE.....	142
2.4.2. REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	146
2.4.3. CONCLUZIE.....	161
2.5. OPTIMIZAREA FORMULĂRILOR DE TIP MATRIȚĂ LIPOFILĂ – FOLOSIREA DE EXCIPIENȚI ADJUVANȚI	162
2.5.1 MATERIALE ȘI METODE.....	162
2.5.2.REZULTATE ȘI DISCUȚII	165
2.5.3. CONCLUZII	179
2.6.CONCLUZII.....	181
3. FORMULAREA ȘI OPTIMIZAREA UNOR PREPARATE CU CEDARE PRELUNGITĂ DE TIP MATRITA HIDROFILA, CU TARTRAT DE METOPROLOL..	183
3.1. INTRODUCERE	183
3.2. MATERIALE ȘI METODE	185
3.2.1. MATERIALE	185
3.2.2. APARATURĂ.....	185
3.2.3. METODE DE PREPARARE	186
3.2.4. SOFTARE	186
3.3. ALEGEREA PROCENTULUI OPTIM DE POLIMER DE RETARDARE.....	186

3.3.1. PLANUL EXPERIMENTAL.....	186
3.3.2. DETERMINAREA VARIABILELOR DEPENDENTE (RĂSPUNSURILOR). DETERMINAREA ELIBERĂRII IN VITRO A METOPROLOLULUI	189
3.3.3. REZULTATE ȘI DISCUȚII	189
3.3.4. CONCLUZIE.....	201
3.4. OPTIMIZAREA FORMULĂRII- FOLOSIREA UNUI AMESTEC DE POLIMERI.....	201
3.4.1. COMPOZIȚIA COMPRIMATELOR	201
3.4.2. DETERMINAREA ELIBERĂRII IN VITRO A METOPROLOLULUI.....	202
3.4.3. REZULTATE ȘI DISCUȚII	202
3.4.4. CONCLUZIE	204
3.5. OPTIMIZAREA FORMULĂRII – FOLOSIREA DE EXCIPIENȚI ADJUVANȚI.....	204
3.5.1. PLANUL EXPERIMENTAL.....	204
3.5.2. DETERMINAREA VARIABILELOR DEPENDENTE (RĂSPUNSURILOR). DETERMINAREA ELIBERĂRII IN VITRO A METOPROLOLULUI	207
3.5.3. REZULTATE ȘI DISCUȚII	207
3.5.4. CONCLUZIE	224
3.6. CONCLUZII.....	224
CONCLUZII FINALE	226
BIBLIOGRAFIE	232

CUVINTE CHEIE: tartrat de metoprolol, cedare prelungită, planuri experimentale, minicompimate, preparate de tip rezervor, matriță hidrofilă, matriță lipofilă

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 plasmatiche 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 tartratului de metoprolol în preparate farmaceutice solide cu cedare prelungită (preparate monolitice – comprimate și preparate multiparticulate – minicomprimate) în scopul realizării unor profiluri de cedare pe o perioadă de 24 ore, utilizând diferiți excipienți și diverse tehnologii de preparare.

Tartratul de metoprolol a fost ales ca substanță model datorită faptului că prezintă particularități necesare pentru a fi formulat în forme farmaceutice cu cedare prelungită, precum și datorită faptului că este o substanță dificil de formulat în forme farmaceutice cu cedare prelungită pe 24 de ore, datorită proprietăților sale fizico- chimice.

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 tartratul de metoprolol a fost ales ca substanță model în studiile realizate.

Partea de cercetări personale cuprinde trei capitole.

În primul capitol sunt expuse rezultatele cercetării experimentale referitoare la influența factorilor de formulare și proces asupra prelungirii cedării tartratului de metoprolol din minicomprimate, acoperite cu filme prin care se controlează viteza de cedare.

Cel de-al doilea capitol s-a axat pe studierea influenței factorilor de formulare asupra cedării substanței medicamentoase model din comprimate de tip matriță lipidică pe bază de behenat de gliceril.

Capitolul 3 redă cercetările cu privire la influența factorilor de formulare asupra cedării tartratului de metoprolol din comprimate de tip matriță pe bază de amestecuri ale unor polimeri hidrofili.

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 REZERVOR, CU TARTRAT DE METOPROLOL

În cercetarea efectuată s-a urmărit formularea de minicomprimate acoperite cu diferiți polimeri insolubili, dar permeabili, în vederea cedării substanței active pe o perioadă de 24 ore.

În acest sens inițial s-au stabilit parametri optimi de formulare și proces în vederea obținerii de minicomprimate cu proprietăți fizico-chimice corespunzătoare (rezistență, friabilitate, uniformitate a masei și a conținutului), având în vedere acoperirea funcțională ulterioară.

În continuare s-a studiat influența câtorva variabile de formulare asupra cedării tartratului de metoprolol. Variabilele studiate au fost: procentul de încărcare cu filmul de acoperire, tipul polimerului formator de film (Eudragit NE 30D și Surelease E-7-19040), cantitatea și tipul de formator de pori (Methocel E5 LV sau PEG 400).

Profilurile de dizolvare obținute sunt diferite în funcție de tipul de polimer de acoperire și agentul formator de pori din filmul aplicat:

- în cazul minicomprimatelor acoperite cu filme pe bază de Eudragit NE 30 D și HPMC (cu vâscozitate mică) ca formator de pori s-a obținut un timp de latență de 4-5 ore, urmat de o cedare prelungită până la 24 de ore (formulări cu 6,5% Eudragit și 10 % HPMC).
- în cazul minicomprimatelor acoperite cu dispersie apoasă de etilceluloză (Surelease) și PEG 400 ca agent formator de pori s-a obținut un timp de latență de 2-3 ore, urmat de o cedare prelungită până la 24 de ore (formulări cu 6% Surelease, 17,5% PEG 400)

La evaluarea cineticii de cedare s-a obținut o bună corelare a datelor pentru modelul Weibull. Parametrul ecuației Weibull, t_{lag} (timpul de latență) crește odată cu creșterea grosimii filmului aplicat și cu scăderea procentului de formator de pori din film.

În cazul minicomprimatelor acoperite cu Surelease, având în vedere că timpul de latență este prea scurt pentru a avea aplicabilitate în cronoterapie, s-a încercat eliminarea lui. Prin combinarea în aceeași capsulă de minicomprimate cu încărcări diferite de film.

Astel combinând în aceeași capsulă câte 2 minicomprimate acoperite cu 4% Surelease, 30% PEG 400 sau 8% Surelease, 30% PEG 400) cu 8 minicomprimate acoperite cu 6 % Surelease, 17,5 % PEG 400 se obțin profile de dizolvare similare cu profilul produsului de referință (Betoloc ZOK 50 mg comprimate filmate, Astra Zeneca), f_2 având valoarea 52,96

respectiv 50,86.

2. FORMULAREA ȘI OPTIMIZAREA UNOR PREPARATE CU CEDARE PRELUNGITĂ DE TIP MATRIȚA LIPOFILĂ, CU TARTRAT DE METOPROLOL

În vederea obținerii unor forme farmaceutice de tip matriță lipofilă cu cedare prelungită pe 24 ore, optimizarea formulării s-a realizat cu ajutorul a trei planuri experimentale, care au ca obiectiv stabilirea procentului optim de excipient retardant (raportat la substanța activă), a procentului optim de excipient diluant hidrofil (raportat la substanța activă), precum și tipul de excipienți adjuvanți care pot modula cedarea substanței active.

Pentru preparare s-a folosit procedeul prin care substanța activă și excipienții se încorporează în masa topită de Compritol 888 ATO-behenat de gliceril, („hot fusion”), procedeul care este mult mai eficient în prelungirea cedării substanței medicamentoase comparativ cu utilizarea Compritolului 888 ATO în stare solidă.

Pentru obținerea de comprimate cu cedare prelungită pe 24 ore de tip matriță lipofilă, un raport metoprolol: compritol cuprins între 0,2-0,33 este favorabil.

În cazul formulărilor cu diametru de 3 mm și raportul metoprolol: compritol de 0,25-0,33 s-a obținut o cedare prelungită de peste 80% în 24 de ore și o cinetică de cedare de tip difuzie Fickiană.

În vederea linearizării cedării substanței active, s-a folosit un raport metoprolol : compritol de 0,2, raport pentru care s-a obținut o cedare mai redusă la primele ore și diferiți excipienți care să favorizeze dizolvarea.

Folosind lactoza ca excipient diluant hidrofil s-a obținut o cedare prelungită de peste 80% în 24 de ore în următoarele cazuri:

- minicomprimate cu diametrul de 3 mm cu un raport metoprolol : compritol de 0,2 și raport metoprolol: lactoză 1:1
- comprimate cu diametrul de 7 mm cu un raport metoprolol : compritol de 0,2 și un raport metoprolol: lactoză 1:5

Prezența în formulare alături de lactoză în raport 3:1 față de metoprolol a unui agent surfactant tween 80 are efecte favorabile asupra dizolvării în cazul comprimatelor cu diametrul de 10 mm.

Prin urmare s-au obținut comprimate cu cedare prelungită pe parcursul a 24 de ore pentru minicomprimate cu diametrul de 3 mm, comprimate cu diametru de 7 mm și cu diametru de 10 mm. Prin ajustarea formulării și folosirea de excipienți adecvați s-au obținut comprimate cu diametre diferite (3mm, 7mm și 10 mm) cu profiluri de dizolvare similare pe 24 de ore.

3. FORMULAREA ȘI OPTIMIZAREA UNOR PREPARATE CU CEDARE PRELUNGITĂ DE TIP MATRIȚA HIDROFILA, CU TARTRAT DE METOPROLOL

În vederea obținerii de minicomprimate de tip matriță hidrofilă cu cedare prelungită pe 24 de ore, s-au folosit diferite tipuri de polimeri hidrofilii. Optimizarea formulării s-a realizat cu ajutorul a două planuri experimentale.

În cazul formulărilor studiate, indiferent de tipul de polimer formator de matriță folosit (Methocel K100 M sau Polyox WSR303), folosind procentul maxim posibil de polimer (58,72%), se obține o cedare rapidă a substanței active din matrițe (peste 80% la 8 ore).

Apoi, având în vedere că nu s-a obținut efectul dorit de întârziere a cedării substanței active din comprimate, pentru optimizarea formulării s-au folosit amestecuri de polimeri hidrofilii (Methocel K100 M + Carbopol 71 G NF și Polyox WSR 303 + Carbopol 71 G NF.) și alți excipienți cu potențial rol de modulare a cedării (carbonat de sodiu, PEG 6000).

Prin introducerea în formulare a unui polimer ionizabil (Carbopol), alături de un polimer ne-ionic (Methocel sau Polyox), cu capacitatea mare de hidrare, se poate prelungi cedarea substanței medicamentoase foarte ușor solubilă în apă, pe o perioadă de 24 h. Totuși cedarea la primele ore este destul de rapidă.

Folosind excipienți adjuvanți, s-a observat că toate formulările care conțin carbonat de sodiu prezintă o reducere a cedării tartratului de metoprolol la primele ore, ceea ce determină o liniarizare a cedării comparativ cu celelalte formulări care prezintă „burst efect”.

Cinetica de cedare obținută pentru aceste formulări cu carbonat de sodiu este de tip non-Fickian, cedarea metoprololului fiind guvernată de fenomenele de difuzie și eroziune ale matrițelor studiate.

S-au comparat profilurile de dizolvare ale formulărilor obținute cu produsul de referință (Betoloc Zok 50 mg comprimate filmate).

Factorul de similaritate (f_2) a fost 67,09 atunci când produsul test este formularea cu raportul Methocel: Carbopol: Carbonat de sodiu= 1:2:1, respectiv 75,87 în cazul formulării cu raportul Polyox: Carbopol: Carbonat de sodiu= 1:2:1, ceea ce indică că s-au obținut 2 formulări similare cu forma farmaceutică de referință.

CONCLUZII GENERALE

În această lucrare sunt prezentate studiile de formulare, de caracterizare farmacotehnică și de cedare *in vitro* ale unor preparate farmaceutice capabile să elibereze substanța medicamentoasă cu o cedare prelungită.

La prepararea acestora am utilizat o mare diversitate: de excipienți (polimetacrilati și etilceluloză în dispersii apoase pentru acoperirea cu film polimeric a minicomprimatelor, lipofili

– behenat de gliceril, hidrofilii –hidroxipropilmetilceluloză, polietilenoxid și acid poliacrilic-Carbopol) și diferite tehnici de preparare (granulare/acoperire în pat de aer fluidizat prin metoda top-spray sau bottom spray, procedeul „hot-fusion”, granulare/ comprimare).

Pentru reducerea la minim a numărului de determinări experimentale și pentru analiza și interpretarea riguroasă a rezultatelor, studiile de formulare au fost realizate utilizând planuri experimentale și analiza multifactorială a rezultatelor obținute.

S-au obținut următoarele tipuri de produse farmaceutice cu cedare prelungită: preparate de tip rezervor, preparate de tip matriță hidrofobă, preparate de tip matriță hidrofilă.

Indiferent de tehnologia de preparare folosită prin selectarea adecvată a excipienților și a proporției acestora în formulările studiate, s-a obținut o cedare prelungită pe o perioadă de 24 de ore a tartratului de metoprolol.

În acest studiu, dezvoltarea sistemelor farmaceutice cu eliberare prelungită s-a bazat pe utilizarea de excipienți și tehnologie farmaceutică clasică, astfel încât aceste sisteme să poată fi relativ ușor transferate de la faza de cercetare, de laborator, la faza pilot și la producția industrială. Din acest motiv pentru realizarea acestora s-au utilizat numai excipienți folosiți în mod curent în industria farmaceutică, și s-a evitat utilizarea unor polimeri noi.. Mai mult, tehnologiile folosite, cu excepția unor particularități, sunt folosite curent în industria farmaceutică actuală, astfel că o eventuală transpunere la scară industrială este relativ ușor de realizat.

CURRICULUM VITAE

DATE PERSONALE:

Nume: BODEA MIRELA IOANA
Data și locul nașterii: 8 iulie 1975, Tășnad, Satu Mare
Telefon: +40(0)730 270 959 (Mobil)
Adresa e-mail: mirela.bodea@ranbaxy.com, bodeamirela@yahoo.com
Starea civilă: căsătorită, 2 copii

EDUCAȚIE:

- 2002 – prezent -** **Universitatea de Medicina si Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca**
- Studii de doctorat, forma fără frecvență, cu tema „Tehnologii de preparare industrială a unor produse farmaceutice cu cedare prelungită”, coordonator Prof.Univ.Dr. S.E. Leucuța
- 2002 – 2003 -** **Universitatea de Medicina si Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca**
- Masterat “Tehnologie Farmaceutică Industrială”
- 2000 – 2002 -** **Universitatea de Medicina si Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca**
- Rezidențiat în specialitatea „Farmacie Generală”
- 1993 – 1998 -** **Universitatea de Medicina si Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca**
- Facultatea de Farmacie, licențiat în Farmacie
- 1989 – 1993 -** **Liceului Teoretic ”DOAMNA STANCA”, Satu-Mare**
- profil chimie-biologie

EXPERIENȚĂ PROFESIONALĂ:

- octombrie 2007- prezent** **TERAPIA RANBAXY, CLUJ NAPOCA /ROMANIA**
- Farmacist, Departament Dezvoltare Procese de Producție,**
- Responsabilități în activitatea de transfer de tehnologie între locații diferite, activitatea de validare și optimizare a proceselor de fabricație
- aprilie 2002–octombrie 2007** **TERAPIA SA, CLUJ NAPOCA /ROMANIA**
- Farmacist, Departament Cercetare și Stație Pilot**
- Responsabilități în formularea de medicamente generice noi (forme farmaceutice de uz oral cu cedare imediată și cedare prelungită), întocmirea unor documente necesare avizării produselor noi, validare de procese tehnologice la scară pilot, fabricarea seriilor de bioechivalență

martie 2000-aprilie 2002

SPITALUL CLINIC DE ADULTI CLUJ NAPOCA

Farmacist rezident

ianuarie 1999-februarie 2000

SPITALUL CLINIC JUDETEAN CLUJ NAPOCA

Farmacist stagiar

iulie 1998- aprilie 2002

LABORATOARELE PLANTEXTRAKT / HOMEOPHARMA - CLUJ NAPOCA

Farmacist

- preparare și coordonare a activității de producție a medicamentelor homeopate (granule, diluții, unguente)

PREGATIRE COMPLEMENTARĂ, PARTICIPARI LA MANIFESTARI ȘTIINȚIFICE

- 2010 Congresul Național de Farmacie din România ediția a XIV-a, Târgu Mureș
- 2009 Simpozionul „Rolul farmacistului în asistența bolnavului cu afecțiuni oncologice”, Cluj Napoca, Certificat nr.2382/30.05.2009
- 2009 Sesiunea de comunicări științifice „Introducere în gemoterapie”, Societatea Română de Homeopatie, Cluj Napoca
- 2008 Simpozionul „Rolul farmacistului în asistența de sănătate a copilului”, Cluj Napoca, Certificat nr.1558/24.05.2008
- 2008 Forumul de Cedare Modificată: „ Modified Release Forum” – Colorcon, București
- 2007 Scoala de Formulare: „Formulation School”, Colorcon, Budapesta
- 2007 Terapia/Ranbaxy -Comunicare eficientă, Corporate Dynamics International, București
- 2007 Simpozionul „Rolul farmacistului în asistența bolnavului cu astm bronșic”, Cluj Napoca, Certificat nr.28252/19.05.2007
- 2005 Curs de tehnologie și operare pe echipamente Romaco Zanchetta: Technological &Operational training course on Romaco Zanchetta Machinery, Romaco, Italia
- 2005 Curs de analiza riscului: „The application of Risk Analysis to the GMP aspects”, CTP, Budapesta
- 2003 Forumul de Cedare Modificată: „Modified Release Forum” – Colorcon, Barcelona, Spania
- 2003 Curs intensiv - Tehnologia granulării, comprimării și a umplerii în capsule: „Granulation, Tableting and Capsule Technology”, The Center for professional advancement, USA”
- 2003 Scoala de filmare: „Romanian Coating School ”, Colorcon, Budapesta 2003
- 2003 Simpozionul „ Alternative moderne în tratamentul cu AINS”, Cluj Napoca Certificat de participare Nr. 916/ 06.02.2003
- 2002 Simpozionul „ Trecut și viitor în farmacia de spital”, Cluj Napoca, Certificat de participare Nr. 2569/21.06.02
- 2001 Curs de perfecționare postuniversitară „Actualități în diagnosticul și tratamentul urgențelor medicale pentru farmaciști”, Cluj Napoca, Certificat nr.938/18.04.2001
- 2001 Curs de limba engleză- nivel mediu la Școala de limbi străine Heltai Cluj Napoca
- 1999 „ Curs de inițiere în homeopatie” – ciclul I, Institutul de Perfecționare Postuniversitară a Medicilor și Farmaciștilor, Certificat nr.104139/02.07.1999

ARTICOLE PUBLICATE IN EXTENSO

Bodea M., Tomuță I, Leucuța S.E., „Identification of critical formulation variables for obtaining metoprolol tartrate minitablets”, Farmacia 2010, 58: 719-727

Bodea M., Tomuță I, Leucuța S.E., „Film coating preparation of metoprolol tartrate minitablets and in vitro drug release studies”, Clujul Medical, 2010, 83 (3): 457-463

LUCRĂRI SUSȚINUTE LA CONFERINȚE/SIMPOZIOANE ȘTIINȚIFICE

Bodea M., Tomuță I, Leucuța S.E., „Preparation of metoprolol tartrate polymer coated minitablets and in vitro drug release studies”, Congresul Național de Farmacie din România ediția a XIV-a, Târgu-Mureș, octombrie 2010

Kusai I., **Bodea M.**, “Hydrophilic matrix HPMC based vs multiparticulate system”, Modified Release Forum Colorcon, București, februarie 2008

MEMBRĂ ÎN ASOCIAȚII PROFESIONALE:

Colegiul Farmaciștilor din România din 1999

Data ultimei revizuirii: 05.05.2011

**“TULIU HAȚIEGANU” MEDICIN AND PHARMACY UNIVERSITY
CLUJ-NAPOCA
FACULTY OF PHARMACY**



Mirela Ioana Bodea

**INDUSTRIAL PREPARATION
TECHNOLOGIES OF CERTAIN
SUSTAINED RELEASE
PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM**

**The Thesis Abstract for obtaining the title of PhD in
Medical Science, Field of Pharmacy**

**Scientific Conductor:
Prof. Dr. Sorin Leucuța**

2011

CONTENTS

INTRODUCTION	1
I. GENERAL PART	5
1. SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS.....	6
1.1. GENERALITIES	6
1.2. PHARMACEUTICAL FORM TYPES WITH AN SUSTAINED RELEASE	6
1.2.1. RESERVOIR TYPE FORMULATIONS	7
1.2.2. MATRIX SYSTEMS.....	8
1.2.3. OSMOTIC PUMPS	11
1.2.4. OTHER SUSTAINED RELEASE FORMULATION.....	12
1.3. MATERIALS USED FOR OBTAINING MODIFIED RELEASE FORMULATIONS.....	13
1.3.1. TYPES OF POLYMERS USED FOR THE PREPARATION OF RESERVOIR TYPE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS.....	13
1.3.2. TYPES OF POLYMERS USED FOR THE PREPARATION OF HYDROPHILIC MATRIX	16
1.3.3. TYPES OF EXCIPIENTS USED FOR THE PREPARATION OF HYDROPHOBIC MATRIX.....	18
1.3.4. TYPES OF EXCIPIENTS USED FOR THE FORMULATION OF INERT MATRIX.....	19
1.3.5. TYPES OF EXCIPIENTS USED FOR THE FORMULATION OF OSMOTIC PUMP	21
1.4. INDUSTRIAL TECHNOLOGIES FOR OBTAINING CERTAIN FORMULATIONS WITH AN SUSTAINED RELEASE .	21
1.4.1. DEVELOPMENT OF SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS.....	21
1.4.2. INDUSTRIAL TECHNOLOGIES FOR OBTAINING MONOLITHIC FORMULATION	22
1.4.3. INDUSTRIAL TECHNOLOGIES FOR OBTAINING MULTIPARTICULATE FORMULATION.....	25
1.4.4. THE SELECTION OF THE ADEQUATE SUSTAINED RELEASE SYSTEM TYPE	27
1.4.5. SCALE-UP TRANSPOSITION	31
2. RELEASE KINETICS. MATHEMATICAL RELEASE MODELS	32
2.1. ZERO ORDER RELEASE KINETICS	32
2.2. FIRST ORDER RELEASE KINETICS	32
2.3. FICKIAN DIFFUSION. HIGUCHI MODEL	33
2.4. EXPONENTIAL MODELS.....	34
2.4.1. KORSMEYER PEPPAS MODEL	34
2.4.2. PEPPAS AND SAHLIN MODEL, KOPCHA MODEL.....	35
2.4.3. HOPFENBERG MODEL	36
2.4.4. BAKER – LONSDALE MODEL.....	36
2.4.5. HIXSON-CROWELL MODEL.....	36
2.4.6. WEIBULL MODEL	37
3. THE USE OF EXPERIMENTAL DESIGN IN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY	38
4. THE CHOOSING OF METOPROLOL TARTRATE AS A MODEL DRUG.....	42
4.1. CHEMICAL NAME	42
4.2. GROSS FORMULA	42
4.3. STRUCTURAL FORMULA	42
4.4. PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES	42
4.5. BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES AND PHARMACOKINETICS.....	42
4.6. PHARMACODYNAMIC PROPERTIES.....	43
4.7. THE MOTIVATION OF CHOOSING THE METOPROLOL TARTRATE AS A MODEL DRUG	43
II. ORIGINAL RESEARCH.....	45
1. FORMULATION AND OPTIMIZATION OF RESERVOIR TYPE SUSTAINED RELEASE FORMULATIONS, WITH METOPROLOL TARTRATE.....	46

1.1. INTRODUCTION.....	46
1.2. MATERIALS AND METHODS.....	48
1.2.1. MATERIALS.....	48
1.2.2. PREPARATION METHODS AND EQUIPMENT.....	48
1.2.3. SOFTWARE.....	49
1.2.4. FORMULATION THE UNCOATED MINITABLETS.....	49
1.2.5. COATING THE MINITABLETS WITH EUDRAGIT 30 NE.....	62
1.2.6. COATING THE MINITABLETS WITH SURELEASE.....	91
1.3. CONCLUSIONS.....	114
2. FORMULATION AND OPTIMIZATION OF SOME LIPOPHILIC MATRIX TYPE SUSTAINED RELEASE FORMULATION, WITH METOPROLOL TARTRATE.....	116
2.1. INTRODUCTION.....	116
2.2. CHOOSING THE OPTIMAL PROCESS FOR OBTAINING THE LIPOPHILIC MATRIX TYPE FORMULATIONS.....	117
2.2.1 MATERIALS AND METHODS.....	117
2.2.2. RESULTS AND DISCUSSIONS.....	119
2.2.3. CONCLUSION.....	123
2.3. OPTIMIZATION OF THE LIPOPHILIC MATRIX TYPE FORMULATIONS – CHOOSING THE OPTIMAL RATIO OF MATRIX FORMATTING EXCIPIENT.....	124
2.3.1 MATERIALS AND METHODS.....	124
2.3.2. RESULTS AND DISCUSSIONS.....	128
2.3.3. CONCLUSION.....	142
2.4. OPTIMIZATION OF THE LIPOPHILIC MATRIX TYPE FORMULATIONS – CHOOSING THE OPTIMAL RATIO OF HIDROPHILIC DILUENT.....	142
2.4.1 MATERIALS AND METHODS.....	142
2.4.2. RESULTS AND DISCUSSIONS.....	146
2.4.3. CONCLUSION.....	161
2.5. OPTIMIZATION OF THE LIPOPHILIC MATRIX TYPE FORMULATIONS – USING AUXILIARY EXCIPIENTS.....	162
2.5.1 MATERIALS AND METHODS.....	162
2.5.2. RESULTS AND DISCUSSIONS.....	165
2.5.3. CONCLUSION.....	179
2.6. CONCLUSIONS.....	181
3. FORMULATION AND OPTIMIZATION OF SOME HYDROPHILIC MATRIX TYPE SUSTAINED RELEASE FORMULATION WITH METOPROLOL TARTRATE.....	183
3.1. INTRODUCTION.....	183
3.2. MATERIALS AND METHODS.....	185
3.2.1. MATERIALS.....	185
3.2.2. EQUIPMENTS.....	185
3.2.3. PREPARATION METHODS.....	186
3.2.4. SOFTARE.....	186
3.3. CHOOSING THE OPTIMAL RETARDATION POLYMER PERCENTAGE.....	186
3.3.1. THE EXPERIMENTAL DESIGN.....	186
3.3.2. DETERMINING THE DEPENDING VARIABLES (ANSWERS). DETERMINING THE IN VITRO RELEASE OF METOPROLOL TARTRATE.....	189
3.3.3. RESULTS AND DISCUSSIONS.....	189
3.3.4. CONCLUSION.....	201
3.4. OPTIMIZATION OF THE FORMULATIONS – USING A MIX OF POLYMERS.....	201
3.4.1. COMPOSITION.....	201
3.4.2. DETERMINING THE IN VITRO RELEASE OF THE METOPROLOL TARTRATE.....	202
3.4.3. RESULTS AND DISCUSSIONS.....	202
3.4.4. CONCLUSION.....	204
3.5. OPTIMIZATION OF THE FORMULATIONS – USING AUXILIARY EXCIPIENTS.....	204
3.5.1. THE EXPERIMENTAL DESIGN.....	204

3.5.2. DETERMINING THE DEPENDENT VARIABLES (ANSWERS). DETERMINING THE IN VITRO SUBSIDENCE OF THE METOPROLOL.....	207
3.5.3. RESULTS AND DISCUSSIONS	207
3.5.4. CONCLUSION.....	224
3.6. CONCLUSIONS	224
GENERAL CONCLUSIONS	226
BIBLIOGRAPHY	232

KEY WORDS: metoprolol tartrate, sustained release, experimental design, minitables, reservoir system, hydrophilic matrix, lipophilic matrix

INTRODUCTION

Over the last few years, there has been an increased interest concerning the development and the using of certain tablets with a prolonged release, which would slowly release the active substance, after ingestion. Thus there occurs a prolonged absorption of the drug, the prolonged therapeutic plasmatic concentration and prolonged therapeutic activity. This kind of formulation of drug determines the increase of the patients' compliance to the administration and the reduction of frequent adverse reactions.

The objective of the present PhD thesis is the study of the formulation of metoprolol tartrate within the solid sustained release pharmaceutical formulations (monolithic formulations – tablets and multi-particulate formulations – minitables) with the purpose of achieving the release profile over a period of 24 hours, using different excipients and different formulation techniques.

The metoprolol tartrate was chosen as drug model due to its particularities that allowing being formulated as sustained release pharmaceutical forms, as well as due to the fact that it is a difficult drug to formulate as sustained release pharmaceutical forms over a period of 24 hours, because of its physical and chemical properties.

The thesis includes a general part and a personal contributions part.

In the general part there were noted: the ways in which there can be realized the sustained release from the pharmaceutical solid forms for oral use; the industrial technologies used for the formulation of this type of pharmaceutical forms, details regarding the kinetics release of drugs from the sustained release pharmaceutical dosage forms as well as the reasons for which the metoprolol tartrate was chosen as drug model for the studies conducted.

The personal research part contains three chapters.

The first chapter displays the results of the experimental research regarding the influence of formulation and process factors over the sustained release of the metoprolol tartrate from the minitables, coated with films through which it is controlled the release speed.

The second chapter was centered on studying the influence of formulation factors over the release of the drug model from the lipophilic matrix tablets based on glyceryl behenate.

The third chapter renders the research regarding the influence of formulation factors regarding the release of the metoprolol tartrate from the matrix type tablets based on mixes of certain hydrophilic polymers.

The thesis ends by bringing the general conclusions and bibliographical references.

There are also attached copies of the two articles published *in extensor* in specialty magazines, having themes that were approached in the personal research of the thesis.

PERSONAL CONTRIBUTIONS

1. FORMULATION AND OPTIMIZATION OF RESERVOIR TYPE SUSTAINED RELEASE FORMULATIONS, WITH METOPROLOL TARTRATE

In the research there was followed the formulation of minitables coated with different insoluble, but permeable polymers in order to obtain the release of the drug over a period of 24 hours.

Initially there were set optimal formulation and process parameters for obtaining minitables with physical and chemical appropriate properties (hardness, friability, uniformity of the contents and weight), considering the ulterior functional coating.

Next there was studied the influence of certain formulation variables over the release of the metoprolol tartrate. The studied variables were: the percentage of the coating film, the type of formatting polymer (Eudragit NE 30D and Surelease E-7-19040), the quantity and the type of pores formatting (Methocel E5 LV or PEG 400).

The dissolution profiles that were obtained are different depending on the type of coating polymer and pores formatting agent that is applied:

- in the case of minitables coated with films based on Eudragit NE 30 D and HPMC (with low viscosity) as a pores formatting there was obtained a lag time of 4-5 hours, followed by an sustained release of up to 24 hours (formulations with 6,5% Eudragit and 10% HPMC).
- in the case of minitables coated with ethyl cellulose dispersion (Surelease) and PEG 400 as pores formatting agent there was obtained a lag time of 2-3 hours, followed by an sustained release of up to 24 hours (formulations with 6% Surelease, 17,5% PEG 400).

While evaluating the release kinetics there was obtained a good correlation of the data for the Weibull model. The parameter of the Weibull equation t_{lag} (lag time) increases once that the thickness of the applied film increases and the decrease of the percentage of the pores formatting from the film.

In the case of minitables coated with Surelease, considering the fact that the lag time is too low to have any applicability in chronotherapy, there was tried to eliminate it, by combining within the same capsule of minitables with different charges of the film. Therefore, combining within the same capsule 2 minitables coated with 4% Surelease, 30% PEG 400 or 8% Surelease, 30% PEG 400 with 8 minitables coated with 6 % Surelease, 17,5 % PEG 400, there can be obtained similar dissolution profiles with reference product (Betoloc ZOK 50 mg coated tablets, Astra Zeneca), f2 with the value 52,96 respectively 50,86).

2. FORMULATION AND OPTIMIZATION OF SOME LIPOPHILIC MATRIX TYPE SUSTAINED RELEASE FORMULATION, WITH METOPROLOL TARTRATE

For obtaining certain pharmaceutical forms of a lipophilic matrix type with an sustained release over 24 hours, the optimization of the formulation was done using three experimental design, which have as an objective establishing the optimal percentage of retardant excipient (reported to the active drug) of the optimal percentage of diluting hydrophilic excipient (reported to the active drug), as well as the type of auxiliary excipients that can modulate the release of the active drug.

For formulating was used the process through which the active drug and the excipients can be incorporate in the melted Compritol ATO- glyceryl behenate ("hot fusion" process), this procedure is more efficient to prolong the release of the drug compared to the use of solid Compritol 888 ATO.

For the obtaining of lipophilic matrix tablets with a sustained release over a period of 24 hours, a metoprolol : compritol ratio between 0,2-0,33 is favorable.

In the case of 3 mm diameter formulations and the metoprolol : compritol ratio of 0,23-0,33 there was obtained sustained release of over 80% in 24 hours and kinetic release of Fickian diffusion type.

Concerning the linearising of the drug release, there was used a metoprolol : compritol report of 0,2, report for which there was obtained a more reduced release within the first hours and different excipients that would favor the dissolution.

By using lactose as a hydrophilic diluent there was obtained a sustained release in over 80% within 24 hours in the following cases:

- minitables with a 3 mm diameter with a metoprolol : compritol report of 0,2 and a metoprolol : lactose report 1:1
- minitables with a 7 mm diameter with a metoprolol : compritol report of 0,2 and a metoprolol : lactose report 1:5

The presence of a surfactant agent (tween 80) in formulation with lactose: metoprolol in a report of 3:1, has favorable effects on the dissolution in the case of 10 mm diameter tablets.

Therefore there were obtained tablets with sustained release over a period of 24 hours for 3 mm diameter minitables, tablets with a diameter of 7 mm and a diameter of 10 mm. By adjusting the formulation and by using adequate excipients there were obtained tablets with similar dissolution profiles over a period of 24 hours, with different diameters (3 mm, 7 mm, and 10 mm)

3. FORMULATION AND OPTIMIZATION OF SOME HYDROPHILIC MATRIX TYPE SUSTAINED RELEASE FORMULATIONS, WITH METOPROLOL TARTRATE

In order to obtain minitables of a hydrophilic matrix with sustained release profile over a period of 24 hours, there were used different types of hydrophilic polymers. The optimization was done using experimental design.

In the case of the studied formulations, no matter of the type of matrix formatting polymer (Methocel K100 M or Polyox WSR303), by using the maximum possible percentage of polymer (58,72%), there is obtained a rapid release of the drug from the matrix (over 80% at 8 hours).

Afterwards, for optimizing there were used mixes of hydrophilic polymers (Methocel K100 M + Carbopol 71 G NF and Polyox WSR 303 + Carbopol 71 G NF) and other excipients with a potential role in release modulation (sodium carbonate, PEG 6000).

By introducing an ionizable polymer in the formulation (Carbopol), together with a non-ionic polymer (Methocel or Polyox), with a great hydrating capacity, the release of the drug easily soluble in water can be extended, over a period of 24 hours. Yet, the release within the first hours is rather rapid.

By using auxiliary excipients, there was observed that all formulations that contain sodium carbonate present a decrease of percent of metoprolol tartrate released in the first hours, which determines a linearization of the release comparative with other formulations that present the “burst effect”.

The release kinetics for these formulations with sodium carbonate is non-Fickian type, the release of the metoprolol being governed by the diffusion and erosion phenomena of the studied matrixes.

There were compared the dissolution profiles of the obtained formulations with the reference product (Betoloc Zok 50 mg coated tablets).

The similarity factor (f_2) was 67,09 when the test product is the formulation with Methocel : Carbopol :Sodium Carbonate ratio = 1:2:1, respectively 75,87 in the case of formulating with

the ratio of Polyox : Carbopol : Sodium Carbonate = 1:2:1, that indicates the obtaining of 2 similar formulations with the reference product.

GENERAL CONCLUSIONS

In this thesis there are presented the formulation studies, the pharmaco-technical characterization and the *in vitro* release of some pharmaceutical formulations that are capable to release the drug with an extended release.

For their preparation there was used a great variety of: excipients (polymetacrilats and ethylcellulose in aqueous dispersions for coating the minitables, lipophilic –glyceryl behenate , hydrophiles – hydroxipropilmethylcellulose, polyethylene oxide and polyacrylic acid – Carbopol) and different formulation techniques (granulation/fluid bed coating with the top-spray or bottom spray method, the “hot fusion” process, granulation/tableting).

In order to reduce to minimum the experimental determinations and to rigorously analyze and interpret the results, the formulation studies were conducted using experimental design and multifactorial analysis of the results that were obtained.

The following types of pharmaceutical products with sustained release were obtained: reservoir type formulations, hydrophobic matrix type formulations, hydrophilic matrix type formulations.

No matter the formulation technology that was used by adequate selection of excipients and their proportion in the studied formulations, there was obtained an extended release over a period of 24 hours of the metoprolol tartrate.

In this study, the development of extended release pharmaceutical systems was based on the use of ordinary excipients and classical pharmaceutical technology; therefore these systems can easily be transferred from the research phase, in a lab, to the pilot phase and to industrial production. This is the reason for which there were only used excipients that are normally used in the pharmaceutical industry, and the use of new polymer was avoided. Further more, the technologies that were used, with the exception of certain particularities, are currently used in the actual pharmaceutical industry, therefore transposition to an industrial scale can be relatively easily done.

CURRICULUM VITAE

PERSONAL DATA:

Name: BODEA MIRELA IOANA
Birth date and place: July 8th 1975, Tășnad, Satu Mare
Tel: +40(0)730 270 959 (Mobile)
E-mail: mirela.bodea@ranbaxy.com, bodeamirela@yahoo.com
Marital status: married, 2 children

BACKGROUND EDUCATION:

- 2002 – present -* „Iuliu Hatieganu” Medicine and Pharmacy
University Cluj-Napoca
- PhD studies “Industrial technologies for the preparation of some prolonged release pharmaceutical dosage forms”, coordinator Univ. Prof. Dr. S.E. Leucuta
- 2002 – 2003 -* „Iuliu Hatieganu” Medicine and Pharmacy
University Cluj-Napoca
- Masters Degree “Industrial Pharmaceutical Technology”
- 2000 – 2002 -* „Iuliu Hatieganu” Medicine and Pharmacy
University Cluj-Napoca
- Post university studies, specialization “General Pharmacy”
- 1993 – 1998 -* „Iuliu Hatieganu” Medicine and Pharmacy
University Cluj-Napoca
- Pharmacy graduation
- 1989 – 1993 -* ”DOAMNA STANCA”, High School, Satu-Mare
- Baccalaureate Diploma, biology and chemistry major

PROFESIONAL EXPERIENCE:

- October 2007- present* TERAPIA RANBAXY, CLUJ NAPOCA /ROMANIA
Pharmacist, Manufacturing Process Development
- Responsibilities in site technology transfer, validation and optimization/troubleshooting of the pharmaceutical processes
- April 2002 – October 2007* TERAPIA SA, CLUJ NAPOCA /ROMANIA
Pharmacist, Research & Pilot Station Department
- Responsibilities in generic products development: formulation (immediate release and modified release dosage forms), issue documents for registration of new products, validation of the pharmaceutical processes at pilot scale, manufacturing of batches for bioequivalence studies,

March 2000 - April 2002

CLINICAL HOSPITAL IN CLUJ NAPOCA

Pharmacist, post university study

January 1999-February 2000

COUNTY CLINICAL HOSPITAL IN CLUJ
NAPOCA

Pharmacist on probation

July 1998-April 2002

PLANTEXTRAKT LABORATORIES/ HOMEO-
PHARMA - CLUJ NAPOCA

Pharmacist

- preparation and coordination of activity for manufacturing of homeopathic drug (granules, dilutions and ointments)

COMPLEMENTARY TRAINING

- 2010 The XIVth National Congress of Pharmacy from Romania, Târgu-Mureş
- 2009 The symposium “The Role of the Pharmacist in Assisting the Patient with Oncology Disease”, Cluj Napoca, Certificate no.2382/30.05.2009
- 2009 The Scientific Communications Session “Introduction in Gemotherapy”, The Romanian Homeopathic Society Cluj Napoca
- 2008 The symposium “The Role of the Pharmacist in Assisting the Child’s Health”, Cluj Napoca, Certificate no.1558/24.05.2008
- 2008 “ Modified Release Forum” – Colorcon, Bucharest
- 2007 “Formulation School”, Colorcon, Budapest
- 2007 Terapia/Ranbaxy –Efficient Communication, Corporate Dynamics International, Bucharest
- 2007 The symposium “The Role of the Pharmacist in Assisting the Patient with Bronchial Asthma”, Cluj Napoca, Certificate no.28252/19.05.2007
- 2005 Technological & Operational training course in Romaco Zanchetta Machinery, Romaco, Italy
- 2005 “The application of Risk Analysis to the GMP aspects”, CTP, Budapest
- 2003 “Modified Release Forum” – Colorcon, Barcelona, Spain
- 2003 Course „Granulation, Tableting and Capsule Technology”, The Center for professional advancement, USA”
- 2003 “Romanian Coating School”, Colorcon, Budapest 2003
- 2003 Modern alternatives in the NSAID treatment, Symposium at the Faculty of Pharmacy, Cluj, Certificate of participation No. 916/ 06.02.2003
- 2002 The symposium “The Past and the Future in Hospital Pharmacy” Cluj Napoca, Certificate No. 2569/21.06.02
- 2001 Diploma of participation at the course “News in diagnosis and treatment of medicals emergency for pharmacists”, Cluj Napoca, Certificate No: 938/18.04.2001
- 2001 Course „The English Language Lower Intermediate Level” organized by Heltai Foreign Language School Cluj Napoca
- 1999 “Course for initiation in homeopathy” – level I, organized by the Ministry of Health, Certificate No:104139/02.07.1999

ARTICLES IN EXTENSO

Bodea M., Tomuță I, Leucuța S.E., „Identification of critical formulation variables for obtaining metoprolol tartrate minitablets”, *Farmacia* 2010, 58: 719-727

Bodea M., Tomuță I, Leucuța S.E., „Film coating preparation of metoprolol tartrate minitablets and in vitro drug release studies”, *Clujul Medical*, 2010, 83 (3): 457-463

PAPERS PRESENTED

Bodea M., Tomuță I, Leucuța S.E., „Preparation of metoprolol tartrate polymer coated minitablets and in vitro drug release studies”, The XIVth National Congress of Pharmacy from Romania, , Târgu-Mureș, October 2010

Kusai I., **Bodea M.**, “Hydrophylic matrix HPMC based vs multiparticulate system”, Modified Release Forum, Bucharest, February 2008

MEMBER OF PROFESSIONAL SOCIETIES

College of Pharmacist from Romania since 1999

Last revision date: 05.05.2011