

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

**STUDII ASUPRA UNOR INTERACȚIUNI SUBSTANȚE
MEDICAMENTOASE ȘI SUBSTANȚE AUXILIARE, CORELATE CU
STABILITATEA ȘI DISPONIBILITATEA UNOR FORME
FARMACEUTICE. METODE DE CERCETARE ȘI EVALUARE**

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

Doctorand :
Farm. Primar Chiș Adriana Aurelia

Conducător științific :
Prof. Dr. Elena Curea

2011

CUPRINS

INTRODUCERE	1-2
 <i>STADIUL CUNOAȘTERII</i>	
 I. MEDICAMENTE ISCHEMICE CORONARIENE. CLASIFICARE, ACȚIUNE TERAPEUTICĂ, REPREZENTANȚI	
I.1. CARACTERIZAREA GENERALĂ A MEDICAMENTELOR ISCHEMICE CORONARIENE	4
I.2. TRIMETAZIDINA – MEDICAMENT ANTIANGINOS, DERIVAT DE PIPERAZINĂ	5-9
2.1. Date farmacologice.....	5-8
2.2. Posologie. Condiționare.....	8-9
2.3. Farmacocinetică.....	9
 II. TRIMETAZIDINA – PROFILUL FIZICO-CHIMIC ȘI ANALITIC. METODE DE ANALIZĂ	
II.1. STRUCTURĂ ȘI SINTEZĂ	10-11
II.2. PARAMETRII FIZICO-CHIMICI DE IDENTIFICARE ȘI DOZARE	11
II.3. METODE DE DOZARE BAZATE PE RELAȚIA STRUCTURA CHIMICĂ - PROPRIETĂȚI ANALITICE	12-24
3.1. Metode bazate pe proprietăți bazice. Volumetria în mediu neapos.....	12
3.2. Metode bazate pe proprietăți cromatografice.....	12-16
3.2.1. Cromatografia în strat subțire (CSS, TLC).....	13-14
3.2.2. Cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC).....	14-16
3.3. Metode bazate pe proprietăți spectral.....	17-21
3.3.1. Spectroscopia UV-VIS.....	17-18
3.3.2. Spectroscopia IR.....	19-20
3.3.3. Spectroscopia de masă.....	20-22
3.4. Metode bazate pe proprietăți magnetice (RMN).....	22-24

III. METODE ANALITICE ÎN STUDII DE STABILITATE ȘI COMPATIBILITATE ALE TRIMETAZIDINEI CU SUBSTANȚE AUXILIARE.....	25-35
III.1. SUBSTANȚE AUXILIARE. STUDII ASUPRA INTERACȚIUNILOR SUBSTANȚĂ ACTIVĂ – SUBSTANȚE AUXILIARE.....	25-30
III.2. INFLUENȚA SUBSTANȚELOR AUXILIARE ASUPRA STABILITĂȚII MEDICAMENTELOR.....	30-35
2.1. Stabilitatea medicamentelor. Obiective și metode.....	31-32
2.2. Stabilitatea principiului activ și a formei farmaceutice.....	32-33
2.3. Metode de studiu ale interacțiunilor.....	33
2.4. Validarea metodelor analitice. Considerații teoretice.....	34-35

CONTRIBUȚII PERSONALE

IV. TRIMETAZIDINA – IDENTITATE ȘI PURITATE PRIN METODE SPECTRALE ȘI CROMATOGRAFICE.....	37-68
IV.1. METODE SPECTRALE DE IDENTITATE ȘI PURITATE.....	37-65
1.1. Caracterizarea spectrală în IR a trimetazidinei.....	37-41
1.2. Caracterizarea spectrală în UV: condiții de lucru și validare.....	41-53
1.2.1. Descrierea metodei de analiză.....	42-46
1.2.2. Validarea metodei de identificare.....	46-47
1.3. Caracterizarea spectrală prin RMN: condiții de lucru și evaluare.....	47-53
1.4. Spectru de masă (MS).....	54-65
1.4.1. Condiții de lucru și evaluare.....	54-63
1.4.2. Mecanismul de defragmentare.....	64
1.4.3. Concluzii.....	64-65
IV.2. METODA CROMATOGRAFICĂ ÎN STRAT SUBȚIRE.....	65-68
2.1. Condiții de lucru și validare.....	65-68
2.1.1. Pregătirea probelor.....	67
2.1.2. Efectuarea determinărilor.....	67-68
2.1.3. Interpretarea rezultatelor.....	68

V. METODE SPECTROFOTOMETRICE UV-VIS DE DOZARE A TRIMETAZIDINEI DIN FORME FARMACEUTICE.....	69-103
---	---------------

V.1. SPECTROFOTOMETRIA IN UV DE DETERMINARE A TRIMETAZIDINEI DIN FORME

FARMACEUTICE.....	69-90
1.1. Descrierea metodei de analiză: prepararea probelor și efectuarea determinărilor..	69-70
1.2. Validarea metodei de dozare.....	70-90
1.2.1. Liniaritatea și intervalul de validare al metodei.....	70-76
1.2.2. Acuratețea metodei de dozare.....	77-82
1.2.3. Precizia metodei de dozare.....	83-89
1.2.4. Specificitatea metodei.....	90

V.2. SPECTROFOTOMETRIA ÎN VIZIBIL DE DETERMINARE A TRIMETAZIDINEI DIN FORME FARMACEUTICE.....

TRIMETAZIDINEI DIN FORME FARMACEUTICE.....	90-103
2.1. Mecanismul reacției de substituție nucleofilă.....	91-92
2.2. Stabilirea condițiilor reacției.....	92-95
2.2.1. pH-ul.....	92-93
2.2.2. Temperatura.....	93-94
2.2.3. Raportul de combinare.....	94
2.2.4. Concentrația reactantului.....	95
2.3. Validarea metodei.....	95-103
2.3.1. Specificitatea metodei.....	95-96
2.3.2. Liniaritatea.....	97-100
2.3.3. Exactitatea (Precizia).....	100-101
2.3.4. Fidelitatea.....	101-103
2.4. Concluzii.....	103

VI. STUDII DE STABILITATE ALE TRIMETAZIDINEI ÎN PREZENȚA UNOR EXCIPIENȚI.....

VI.1. EVALUAREA SPECTROFOTOMETRICĂ FTIR A TRIMETAZIDINEI ÎN PREZENȚA DIFERIȚILOR EXCIPIENȚI.....

VI.1. EVALUAREA SPECTROFOTOMETRICĂ FTIR A TRIMETAZIDINEI ÎN PREZENȚA DIFERIȚILOR EXCIPIENȚI.....	104-114
1.1. Considerații generale.....	105-107
1.2. Condiții de lucru.....	107
1.3. Rezultate și concluzii asupra aspectelor FTIR.....	107-114
1.3.1. Trimetazidină : Aerosil.....	107-108
1.3.2. Trimetazidină : Kollidon 30.....	108-109

1.3.3. Trimetazidină : Stearat de magneziu.....	109-110
1.3.4. Trimetazidină : Vivapur 101.....	111
1.3.5. Trimetazidină : Vivapur 102.....	112
1.3.6. Trimetazidină : Vivastar P.....	113
VI.2. OPTIMIZAREA METODEI HPLC DE DOZARE A TRIMETAZIDINEI ȘI DE EVALUARE A STABILITĂȚII EI ÎN AMESTECURI 1:1 CU EXCIPIENȚI.....	115-119
2.1. Materiale și aparatură.....	115
2.2. Metoda de lucru.....	116
2.3. Rezultate de validare.....	116-119
2.3.1. Liniaritate.....	117
2.3.2. Acuratețea metodei.....	118
2.3.3. Precizia metodei.....	119
2.4. Concluzii.....	119
VII. STUDIUL INTERACȚIUNII TRIMETAZIDINEI CU β-CICLODEXTRINĂ.....	120-133
VII.1. STRUCTURA CICLODEXTRINELOR ȘI STABILITATEA COMPLECȘILOR DE INCLUZIUNE.....	120-122
1.1. Generalități.....	120-121
1.2. Stabilirea complecșilor de incluziune.....	121-122
VII.2. OBȚINEREA COMPLEXULUI DE INCLUZIUNE TRIMETAZIDINĂ : β- CICLODEXTRINĂ.....	122-123
2.1. Metoda de lucru.....	122-123
VII.3. METODE DE CARACTERIZARE A COMPLECȘILOR DE INCLUZIUNE.....	123-133
3.1. Spectroscopia FTIR.....	123-125
3.2. Metode microscopice de analiză structurală a complexului.....	125-128
3.2.1. Considerații generale.....	125-127
3.2.2. Rezultate și concluzii.....	127-128
3.3. Difrakția de raze X.....	128-131
3.3.1. Considerații generale.....	128-130
3.3.2. Rezultate și concluzii.....	130-131
3.4. Spectroscopia UV-VIS.....	131-132
3.5. Geometria complexului de incluziune.....	133
VII.4. CONCLUZII	133

CONCLUZII GENERALE	134-137
BIBLIOGRAFIE	138-149

CUVINTE CHEIE: Diclorhidrat de Trimetazidină (TMZD), identificare, validare, dozare, stabilitate în amestecuri cu excipienți, complex cu β -Ciclodextrina (β -CyD).

INTRODUCERE

Caracteristicile fizico-chimice ale diferiților agenți terapeutici utilizați în practica medicală pot conduce la apariția diverselor interacțiuni dintre ei, interacțiuni care pot fi de tipul medicament-medicament, dintre diferite substanțe medicamentoase și constituenți alimentari sau factori de mediu, ca și cele dintre substanțe medicamentoase și substanțe auxiliare sau dintre substanțele auxiliare și materialele de ambalaj sau chiar dintre substanțele auxiliare.

Studiul interacțiunilor dintre diferite substanțe medicamentoase și substanțe auxiliare utilizate la condiționarea lor în diferite forme farmaceutice reprezintă un subiect amplu cercetat de-a lungul anilor.

Pe de altă parte studiile de stabilitate reprezintă o etapă importantă în asigurarea calității unui medicament, ele fiind reglementate de autoritățile naționale și internaționale.

Aceste considerente au stat la baza prezentei teze de doctorat în care s-au întreprins studii asupra proprietăților fizico-chimice ale substanței TMZD, validării unor metode de analiză ale acesteia ca atare sau din forme farmaceutice, precum și studii de stabilitate ale substanței active în asociere cu diferiți excipienți.

Lucrarea are două părți: o parte bibliografică și o parte de contribuții personale.

Partea bibliografică este structurată în trei capitole și reprezintă o sinteză a datelor din literatura de specialitate cu privire la substanța TMZD: aspecte farmacologice și proprietăți fizico-chimice, profilul analitic și factorii care influențează stabilitatea sa ca și metode de evaluare a compatibilității ei cu substanțe auxiliare utilizate la condiționarea în diverse forme farmaceutice.

În partea experimentală, structurată în patru capitole, s-au elaborat și validat metode de identificare și de dozare ale TMZD ca atare și din forme farmaceutice prin spectrofotometrie UV – VIS, IR (FTIR), RMN, MS, prin cromatografie în strat subțire (CSS) și cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC). S-au efectuat studii spectrale FTIR privind stabilitatea în timp a TMZD sub influența unor substanțe auxiliare și s-a validat o metodă HPLC pentru evaluarea stabilității acesteia în prezența excipienților utilizați în acest studiu. S-au efectuat de asemenea studii asupra unor complecși de incluziune ai TMZD cu β -Ciclodextrina (β -CyD), care au fost evaluați prin spectroscopie FTIR, UV-VIS, difracție de raze X și microscopie electronică de baleiaj (SEM).

Lucrarea se încheie cu prezentarea concluziilor generale, referințe bibliografice și atașarea a două articole in-extenso, publicate în reviste de specialitate.

CONTRIBUȚII PERSONALE

1. TMZD – IDENTITATE ȘI PURITATE PRIN METODE SPECTRALE ȘI CROMATOGRAFICE

TMZD este un derivat de piperazină, diclorhidrat de 1-(2,3,4-trimetoxibenzil)-piperazina, cu efect antiischemic miocardic intervenind printr-un mecanism independent în manipularea metabolismului energetic miocardic.

În prezenta lucrare au fost validate metode de identificare ale TMZD conform USP 30-NSF 25, pentru identificare urmărindu-se parametrul specificitate:

- Identificarea prin spectroscopie FTIR în domeniul spectral 4000-2000 cm^{-1} și 200- 400 cm^{-1} , prin pastilare în bromură de potasiu, obținându-se benzi de vibrație caracteristice care permit identificarea sa (legătura N-H la 3540 cm^{-1} , la 1603 cm^{-1} și 1500 cm^{-1} ; benzi pentru grupările CH_3 și CH_2 din nucleele aromatic și piperazinic la 1472 cm^{-1} și 1415 cm^{-1} ; la 1101 cm^{-1} o bandă de vibrație foarte puternică a legăturii C-N din nucleul piperazinic);

- Identificarea prin spectroscopie RMN a permis evidențierea unor grupări din structura TMZD, astfel spectrul ^1H RMN evidențiază grupările care conțin protoni: NH aminic din nucleul de piperazină ($\delta = 1,91$); CH_2 din gruparea metilen de legătură dintre cele două nucleu ($\delta = 2,37$); CH din nucleul aromatic ($\delta = 6,32$). Spectrul ^{13}C RMN evidențiază pozițiile atomului de carbon din nucleul aromatic ($\delta = 124,2$; 152,4; 151,2) și din nucleul piperazinic ($\delta = 57,2$);

- Spectroscopia de masă (MS) – s-au aplicat energii cuprinse între 10-80eV și s-a urmărit evidențierea posibilităților de aducți care apar în faza gazoasă și care permit îmbunătățirea limitelor de cuantificare și de identificare ale TMZD. Au fost analizate picurile înalte demonstrându-se specificitatea metodei și a fost propus și un mecanism de defragmentare al moleculei de TMZD prin MS;

- Metoda cromatografică pe strat subțire (CSS,TLC) – s-a demonstrat specificitatea metodei prin compararea spoturilor obținute în aceleași condiții pentru soluțiile probă, placebo și etalon;

2. METODE DE DOZARE ALE TMZD DIN FORME FARMACEUTICE

Conform USP 30 – NSF 25 au fost urmăriți patru parametri pentru validare a două metode de dozare: liniaritatea și intervalul de validare, acuratețea, precizia și specificitatea:

- Spectrofotometria UV a permis studiul comparativ al rezultatelor obținute pentru probele conținând : soluția etalon, soluțiile probă din comprimate de Trimetazidina 35mg LPH, comprimate cu cedare modificată, soluția martor. S-au efectuat determinări asupra a trei serii independente cu concentrații cuprinse între 80-130%, din concentrația teoretică de 0.016mg/mL. La 232 ± 2 nm spectrele prezintă maxim de absorbție caracteristic TMZD. Coeficientul de regăsire este cuprins între 99.86-101.99% iar coeficientul de corelație, $R = 0.9917$.

- Spectrofotometria în vizibil de dozare a TMZD din forme farmaceutice utilizând o reacție de derivatizare chimică și anume reacția de substituție nucleofilă cu reactivul Sanger (1-fluor-2,4-dinitrobenzen, DNFB). Din această reacție a rezultat un complex de tip Meisenheimer, colorat galben, care prezintă o absorbție caracteristică la 385 nm. Au fost stabilite condițiile optime de reacție și un mecanism al reacției de substituție nucleofilă. S-au determinat parametri de liniaritate, acuratețe și precizie, obținându-se următoarele rezultate: domeniul de liniaritate este cuprins între limitele 0,400-2,560 $\mu\text{g/mL}$, coeficient de corelație, $R = 0.997$, determinările fiind efectuate într-un interval de concentrație = 60-140%.

3. STUDII DE STABILITATE ALE TMZD ÎN PREZENȚA UNOR EXCIPIENȚI

Studiile au fost efectuate asupra unor amestecuri fizice 1:1 ale TMZD cu următorii excipienți: dioxid de siliciu coloidal (Aerosil 200), Stearat de magneziu, Polivinilpirolidona (Kollidon 30), două sorturi de celuloză microcristalină (Vivapur 101 și 102), amidon de porumb în amestec cu amidon glicolat de sodiu (Vivastar P). Determinările au fost efectuate în condiții de degradare accelerată ($40 \pm 5^\circ\text{C}$, UR = $70 \pm 5\%$), la momentul inițial, la o lună și la trei luni. În aceste condiții s-a evaluat stabilitatea TMZD prin două metode:

- Spectrofotometria FTIR a permis analiza spectrală a acestor amestecuri, obținându-se următoarele rezultate: amestecurile TMZD: Aerosil 200, Kollidon 30, Vivapur 101 nu prezintă niciun fel de interacțiune și nici modificări ale parametrilor organoleptici. Pentru amestecul cu Stearat de magneziu, la trei luni, se evidențiază apariția unei vibrații noi, la 1705 cm^{-1} , vibrație caracteristică grupării C=O, ceea ce presupune existența unei interacțiuni manifestată printr-o reacție de oxidare, evidențiată și prin aspectul organoleptic modificat (pulbere de culoare galben-maronie). Ceste observații atrag atenția asupra concentrațiilor de Stearat de magneziu utilizate la condiționarea TMZD în diferite formulări și în condiții de depozitare necorespunzătoare. Pentru amestecul cu Vivapur 102, la momentul inițial se evidențiază o vibrație la 3501 cm^{-1} , vibrație caracteristică unei grupări OH, datorată unor fenomene de rearanjare ale grupărilor OH la suprafață, vibrație care dispare la următoarele intervale. Pentru amestecul cu Vivastar P, la trei luni, se evidențiază apariția unei vibrații de îndoire la 1643 cm^{-1} , caracteristică grupării OH și datorată unor pierderi de grupări OH prin uscare. Acest fapt se evidențiază și organoleptic prin aspect (pulbere întărită de culoare galbenă) și atrage atenția asupra depozitării în condiții de temperatură peste 25°C ;

- Optimizarea metodei din PhEu de dozare a TMZD în vederea adaptării ei pentru determinarea cantitativă a TMZD din aceleași amestecuri sintetice utilizate anterior. S-a verificat liniaritatea metodei lucrând cu concentrații de TMZD între $5\text{-}30\mu\text{g/mL}$, obținându-se un coeficient de corelație, $R=0,9952$. Pentru amestecurile TMZD cu Aerosil 200, Vivastar P, Vivapur 101, 102 și Kollidon 30 procentul de regăsire al TMZD este cuprins între limitele $98,21\text{-}99,85\%$ iar în amestecul cu Stearat de magneziu concentrația TMZD este mult diminuată, fiind de $81,52\%$, ceea ce confirmă existența interacțiunii semnalată și prin spectrometria FTIR.

4. COMPLEXUL DE INCLUZIUNE AL TMZD CU β - CICLODEXTRINA (β -CyD)

Pentru obținerea complexului de incluziune s-a lucrat cu un amestec molar 1:1 TMZD: β -CyD ($0,0495\text{g } \beta\text{-CyD} = 4,3 \times 10^{-5}$ și $0,0148\text{g TMZD} = 4,3 \times 10^{-5}$), prin patru metode: liofilizare, amestec fizic, produs de frământare și coprecipitare. La rândul său, complexul a fost evaluat prin patru metode:

- Spectroscopia FTIR a permis analiza spectrelor obținute în domeniul $4000\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$ și $1800\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$, evidențiindu-se ruperea unor legături O-H din β -CyD, cu deplasarea vibrațiilor caracteristice la frecvențe mai mari în complexul de incluziune ($3384 \rightarrow 3405\text{ cm}^{-1}$), iar vibrațiile caracteristice atomilor de azot din nucleul piperazinic din TMZD sunt modificate, demonstrând includerea acestuia în cavitatea β -CyD;

- Microscopia electronică de baleiaj (SEM) a permis analiza imaginilor structurale ale TMZD și ale complexului cu β -CyD printr-o mărire de 1500 și 5000 de ori. S-a evidențiat cu claritate deosebiri de date de starea de cristalinitate a complexului care prezintă o suprafață netedă;

- Difracția de raze X confirmă starea de cristalinitate a complexului din analiza difractogramelor obținute;

- Spectroscopia UV-VIS a permis analiza complexului în care are loc o deplasare hipsocromică a maximului de absorbție al TMZD pure odată cu creșterea excesului de β -CyD ($\lambda_{\max.} = 271 \text{ nm} \rightarrow 255 \text{ nm}$), deplasare care demonstrează formarea complexului și care s-a utilizat pentru determinarea stoichiometriei reacției de combinare a celor două substanțe și a constantei de stabilitate a complexului, utilizând ecuația Benesi-Hildebrand. Apelând la metoda mecanicii moleculare, pentru minimalizarea energiei potențiale a ansamblului supramolecular, s-a obținut o reprezentare a structurii tridimensionale a complexului prin care s-a evidențiat că TMZD intră în cavitatea β -CyD cu inelul piperazinic.

5. CONCLUZII GENERALE

În această lucrare sunt prezentate studiile efectuate asupra substanței medicamentoase TMZD, ca atare și din forme farmaceutice, privind comportamentul său fizico-chimic, urmărind identificarea și dozarea sa prin diferite metode, alături de studii de stabilitate efectuate în condiții de degradare accelerată, sub influența unor excipienți și studii asupra complexului de incluziune cu β -CyD:

Metodele de identificare validate (spectroscopia FTIR, UV, RMN, MS, CSS) permit eficientizarea metodelor utilizate în laboratoare atât pentru probe cu substanța ca atare cât și din lichide biologice, în mediu acid cât și în mediu bazic;

Metodele de dozare validate (spectrofotometria UV și VIS) permit dozarea TMZD ca atare și din forme farmaceutice;

Stabilitatea unor amestecuri fizice 1:1 ale TMZD cu diferiți excipienți a fost testată în condiții de degradare accelerată prin diferite metode (spectrometrie FTIR, HPLC);

Evaluarea unor complecși de incluziune ai TMZD cu β -CyD prin spectrofotometrie FTIR, UV-VIS, microscopie electronică de baleiaj (SEM), difracție de raze X.

Toate aceste studii aduc o contribuție importantă asupra optimizării calității TMZD din forme farmaceutice putând sta la baza unor studii de preformulare ale acestei substanțe medicamentoase.

CURRICULUM VITAE

Informații personale

Nume / Prenume : Chiș Adriana Aurelia

Adresă : Sibiu, Str. Siretului, Nr. 12, Sc.B, Ap.30

Telefon : 0369 - 432769 Mobil : 0754 – 039579

E-mail(uri) : adriana.chis@polipharma.ro
a.adriana.chis@gmail.com

Naționalitate: Româna

Data nașterii: 30 Noiembrie 1957

Locul de muncă / Domeniul ocupațional

10 decembrie 2010 – prezent : Șef secție producție – S.C. Polipharma Industries S.R.L. Sibiu

Experiența profesională

Perioada : martie2009 / decembrie 2010 - Farmacist Șef Depozit

Activități și responsabilități principale:

Coordonarea activității de distribuție de produse farmaceutice, aparatură medicală, parafarmaceutice; activitate de import de medicamente.

Numele și adresa angajatorului :

POLISANO S.R.L. – SIBIU

Tipul activității sau sectorul de activitate:

Distribuție produse farmaceutice

Perioada: februarie2007 – martie2009 - FARMACIA OMNIA PLUS – CATENA ,Sibiu
Farmacist Diriginte – Administrator

Activități și responsabilități principale:

Activitate coordonare farmacie

Perioada: 1992 – 2007 FARMACIA “EGERIA” Oradea, Jud Bihor - Administrator

Activități și responsabilități principale:

Management farmacie

Perioada: 1988 – 1992 FARMACIA NR. 25 Oradea, Jud. Bihor

Activități și responsabilități principale:

Farmacist Diriginte, coordonare farmacie

Numele și adresa angajatorului:

Centrofarm Oradea, Jud. Bihor

Perioada: 1985 – 1988 FARMACIA NR. 3 Oradea, Jud. Bihor

Activități și responsabilități principale:

Farmacist

Perioada: 1985 – 1983 INTR. PLAFAR Oradea, Jud. Bihor

Funcția sau postul ocupat:

Șef Compartiment Producție

Activități și responsabilități principale:

Organizare și coordonare producție de ceaiuri medicinale, uleiuri volatile

Tipul activității sau sectorul de activitate:

Colectare, procesare și distribuție plante medicinale

Perioada: 1983 – 1982 INTR. PLAFAR Oradea, jud. Bihor

Funcția și postul ocupat:

Șef Compartiment C.T.C.

Activități și responsabilități principale:

Organizarea și coordonarea activității specifice de laborator, controlul calității produselor

Educație și formare

- 2011 – Seminar COLORCON – școala de filmare – BUDAPESTA, UNGARIA, 11.05 – 13.05.2011, certificat nr. 4411/2011
- 2011- „Complecși de incluziune ai Trimetazidinei cu Ciclodextrine” – Clujul Medical/ Nr. 2- aprilie 2011, Cluj – Napoca
- 2004 – prezent: DOCTORAND la FACULTATEA DE FARMACIE CLUJ – NAPOCA – Discip. Controlul Medicamentului – Tema: “Studii asupra unor interacțiuni substanțe medicamentoase și substanțe auxiliare, corelate cu stabilitatea și disponibilitatea unor forme farmaceutice. Metode de cercetare și evaluare”
- 2010 – Congresul Național de Farmacie ed. a XIV-a, 10.10 – 13.10.2010, Târgu-Mureș, prezentare poster „Spectrophotometric method for the determination of Trimetazidine dyhydrochloride from pharmaceutical forms”
- 2010 – Curs „ Bună practică curentă de fabricație cGMP”- certificat seria MGV nr. 54/15.11.2010
- 2010 – Curs „ Managementul riscului” – certificat seria MVG nr. 78/22.11.2010
- 2010 - Curs „ calificări echipamente (IQ/OQ/PQ) / Audit/ Proiectare HVAC – certificat seria MVG nr. 100/29.11.2010
- 2010 – Curs „ Sistemul de management integrat Calitate - Siguranța alimentului conform SR EN ISO 9001:2008 și SR EN ISO 22000:2005 – CERTIFICAT NR. 092/13.12.2010
- 2010- „ Metodă spectrofotometrică de dozare a Trimetazidinei din forme farmaceutice” – Revista Farmacia, Bucuresti;
- 2006 - Congresul Național de Farmacie, ed. a XIII-a , Cluj - Napoca
- 2005 - Participarea la Simpozionul “ZILELE FARMACEUTICE ORADENE” Ed. a-2-a – Perspective în practica farmaceutică – 10-12.03.2005, cu lucrarea: “Implementarea sistemului de asigurare a calității medicamentului în practica farmaceutică” – Colab. cu prof. dr. Elena Curea – Facult. de farmacie Cluj – Napoca;

Lucrări în colaborare cu dr. farm. A. Moldovan- prezentate sub formă de postere la Simpozionul “ZILELE FARMACEUTICE ORADENE” Ed. a-2-a – Perspective în practica farmaceutică – 10-12.03.2005:

- “Famotidina și Nizatina protejează mucoasa gastrică de leziunile induse de aspirină, paralel cu inhibiția anhidrazei carbonice la acest nivel”;
- “Relația dintre receptorii H2- Histaminici și anhidraza carbonică din mucoasa gastrică”
- 1993- CURS: Managementul Farmaceutic –Oradea, Jud. Bihor;
- 1991 – Examen: FARMACIST PRIMAR
- 1988- CURS : Optimizarea activității de organizare farmaceutică – Oradea, Jud. Bihor

Aptitudini și competențe personale

Limba maternă: Română

Limbi străine cunoscute: Limba franceză : scris, citit, vorbit, nivel mediu

Limba engleză : scris, citit, vorbit, nivel mediu

Competențe și abilități sociale:

Bună comunicare, sociabilitate

Capacitatea de lucru în echipă și/sau în echipe multidisciplinare

Relaționare

Receptivitate și adaptare rapidă la noi cerințe și/sau condiții

Capacitate de soluționare a conflictelor.

Competențe și aptitudini organizatorice:

Bune aptitudini și competențe de planificare, conducere și organizare

Bună mobilizare pentru finalizarea proiectelor asumate

Bune aptitudini de structurare globală a unui proiect în relație cu domeniile colaterale necesare.

Disponibilitate de lucru la proiecte derulate paralel.

Competențe și aptitudini tehnice:

Utilizare PC: WINDOWS, EXCEL, MICROSOFT OFFICE OUTLOOK

Permis de conducere:

Categoria B, 1999

Informații suplimentare:

Membru al Colegiului Farmaciștilor din România, 1996

THE UNIVERSITY OF MEDECINE AND PHARMACY
"IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA
PHARMACEUTICAL FACULTY

**STUDIES REGARDING THE MEDICAMENTORY AND AUXILIARY SUBSTANCE
INTERACTIONS, CORRELATIVE WITH THE STABILITY AND AVAILABILITY
OF SOME OF THE PHARMACEUTICAL FORMS.
RESEARCH AND EVALUATION METHODS.**

**The Summary of the theses for achieving the title of
Ph.D in Medical Sciences, Pharmacy field**

**PhD:
Senior Pharmacist Chiș Adriana Aurelia**

**Scientific Coordinator:
Prof. Dr. Elena Curea**

2011

Table of Contents

INTRODUCTION.....	1-2
EXISTING MATERIAL	
I. CORONARIANA ISCHEMICA DRUGS. CLASSIFICATION, THERAPEUTICAL ACTION, AGENTS.....	4-9
I.1. GENERAL CHARACTERISATION OF THE CORONARIANA ISCHEMICA DRUGS.....	4
I.2. TRIMETAZIDINE – ANTI-ANGINOS DRUG, PIPERAZINE BY-PRODUCT.....	5-9
2.1. Pharmacological Data.....	5-8
2.2. Posology. Conditioning.....	8-9
2.3. Pharmacokinetics.....	9
II. TRIMETAZIDINE – PHYSICOCHEMICAL AND ANALYTICAL PROFILE. METHODS OF ANALYSIS.....	10-24
II.1. STRUCTURE AND SYNTHESIS.....	10-11
II.2. PHYSICOCHEMICAL IDENTIFICATION AND DOSING PARAMETERS.....	11
II.3. DOSING METHODS BASED ON THE CHEMICAL STRUCTURE-ANALITICAL CHARACTERISTICS RELATION.....	12-24
3.1. Methods Based on the Basic Characteristics. Volumetric analysis in a Non-Aqueous Environment.....	12
3.2. Methods Based on the Chromatographic Characteristics.....	12-16
3.2.1. Thin Layer Chromatography (CSS, TLC).....	13-14
3.2.2. High-Performance Liquid Chromatography (HPLC).....	14-16
3.3. Methods Based on the Spectral Characteristics.....	17-21
3.3.1. UV-VIS Spectroscopy.....	17-18
3.3.2. IR Spectroscopy.....	19-20
3.3.3. Mass Spectroscopy.....	20-22
3.4. Methods Based on the Magnetic Characteristics (RMN).....	22-24
III. ANALITYCAL METHODS OF STABILITY AND COMPATABILITY STUDIES FOR TRIMETAZIDINE WITH AUXILIARY SUBSTANCES.....	25-35
III.1. AUXILIARY SUBSTANCES. STUDIES ON THE ACTIVE-AUXILIARY SUBSTANCE INTERACTIONS.....	25-30
III.2. AUXILIARY SUBSTANCE INFLUENCE ON DRUG STABILITY.....	30-35
2.1. Drug Stability. Objectives and Methods.....	31-31
2.2. Active Principal and Pharmaceutical Form Stability.....	32-33
2.3. Study Methods of Interactions.....	33
2.4. Analytical Methods Validation. Theoretical Considerations.....	34-35
PERSONAL CONTRIBUTION	
IV. TRIMETAZIDINE – IDENTITY AND PURITY THROUGH SPECTRAL AND CHROMATOGRAPHIC METHODS.....	37-68

IV.1. SPECTRAL METHODS OF IDENTITY AND PURITY.....	37-65
1.1. IR Spectral Characterisation of Trimetazidine.....	37-41
1.2. UV Spectral Characterisation: Work and Validation Conditions.....	41-53
1.2.1. Description of the Analysis Method.....	42-46
1.2.2. Validation of the Identification Method.....	46-47
1.3. Spectral Characterisation through RMN: Work and Evaluation Conditions...	47-53
1.4. Mass Spectrum (MS).....	54-65
1.4.1. Work and Evaluation Conditions.....	54-63
1.4.2. Defragmentation Mechanism.....	64
1.4.3. Conclusion.....	64-65
IV.2. THIN LAYER CHROMATOGRAPHIC METHOD.....	65-68
2.1. Work and Validation Conditions.....	65-68
2.1.1. Sample Preparation.....	67
2.1.2. Determination Performance.....	67-68
2.1.3. Result Rendering.....	68
V. UV-VIS SPECTROPHOTOMETRICAL METHODS OF DOSING TRIMETAZIDINE FROM PHARMACEUTICAL FORMS.....	69-103
V.1. UV SPECTROPHOTOMETRY OF DETERMENING TRIMETAZIDINE FROM PHARMACEUTICAL FORMS.....	69-90
1.1. Analyse Method Description: Sample Preparation and Determination Performance.....	69-70
1.2. Dosing Method Validation.....	70-90
1.2.1. Linearity and Validation Interval of the Method.....	70-76
1.2.2. Dosing Method Accuracy.....	77-82
1.2.3. Dosing Method Precision.....	83-89
1.2.4. Method Specificity.....	90
V.2. VISIBLE SPECTROPHOTOMETRY FOR DETERMENING TRIMETAZIDINE FROM PHARCEUTICAL FORMS.....	90-103
2.1. Nucleophilic Substitution Reaction Mechanism.....	91-92
2.2. Determining Reaction Conditions.....	92-95
2.2.1. pH.....	92-93
2.2.2. Temperature.....	93-94
2.2.3. Combination Report.....	94
2.2.4. Reacting Substance Concentration.....	95
2.3. Validation Method.....	95-103
2.3.1. Method Specificity.....	95-96
2.3.2. Linearity.....	97-100
2.3.3. Accuracy (Precision).....	100-101
2.3.4. Constancy.....	101-103
2.4. Conclusion.....	103
VI. TRIMETAZIDINE STABILITY STUDIES IN THE PRESENCE OF SOME EXCIPIENTS.....	104-119
VI. FTIR SPECTOPHOTOMETRICAL EVALUATION OF TRIMETAZIDINE IN THE PRESENCE OF DIFFERENT EXCIPIENTS.....	105-114

1.1. General Considerations.....	105-107
1.2. Work Conditions.....	107
1.3. Results and Conclusion Regarding the FTIR Aspect.....	107-114
1.3.1. Trimetazidine: Aerosil.....	107-108
1.3.2. Trimetazidine: Kollidon 30.....	108-109
1.3.3. Trimetazidine: Magnesium Stearate.....	109-110
1.3.4. Trimetazidine: Vivapur 101.....	111
1.3.5. Trimetazidine: Vivapur 102.....	112
1.3.6. Trimetazidine: Vivastar P.....	113
VI.2. OPTIMISATION OF HPLC DOSING METHOD FOR TRIMETAZIDINE AND OF STABILITY EVALUATION IN 1:1 MIXTURE WITH EXCIPIANTS.....	115-119
2.1. Materials and Equipment.....	115
2.2. Work Method.....	116
2.3. Validation Results.....	116-119
2.3.1. Linearity.....	117
2.3.2. Method Accuracy.....	118
2.3.3. Method Precision.....	119
2.4. Conclusion.....	119
VII. TRIMETAZIDINE AND β-CICLODEXTRIN INTERACTION STUDY.....	120-133
VII. STRUCTURE OF CICLODEXTRINS AND INCLUSION COMPLEX STABILITY.....	120-122
1.1. General Notions.....	120-121
1.2. Inclusion Complexes Determination.....	121-122
VII.2. OBTAINING THE INCLUSION COMPLEX TRIMETAZIDINE: β-CICLODEXTRIN.....	122-123
2.1. Work Method.....	122-123
VII.3. CHARACTERISATION METHOD FOR THE INCLUSION COMPLEXES.....	123-133
3.1. FTIR Spectroscopy.....	123-125
3.2. Structural Microscopic Analysis Methods for the Complex.....	125-128
3.2.1. General Consideration.....	125-127
3.2.2. Results and Conclusion.....	127-128
3.3. X-ray Diffraction.....	128-131
3.3.1. General Considerations.....	128-130
3.3.2. Results and Conclusion.....	130-131
3.4. UV-VIS Spectroscopy.....	131-132
3.5. Inclusion Complex Geometry.....	133
VII.4. CONCLUSION.....	133
GENERAL CONCLUSION.....	134-137
BIBLIOGRAPHY.....	138-149

KEY NOTIONS: Trimetazidine Dichlorhydrate (TMZD), identification, validation, dosing, stability in excipient mixture, β -Ciclodextrin complex (β -CyD).

INTRODUCTION

The physicochemical characteristics of the different therapeutic agents used in medical practice can lead to the appearance of diverse interactions among themselves, interactions that can be of drug-drug type, between different aerosol substances and food constituents or environment factors, as well as between aerosol and auxiliary substances or auxiliary substances and packaging materials or even between auxiliary substances themselves.

The interaction study between different aerosol and auxiliary substances used for their conditioning in different pharmaceutical forms, represented a vast research subject along the course of time.

On the other hand, the stability studies represent an important stage in a drug quality assurance, being governed by the national and international authorities.

These considerations help base the present PhD thesis, which deals with studies on the physicochemical characteristics of the TMZD substance, validation of some analysis methods as such or from pharmaceutical forms, as well as stability studies of the active substance in association with different excipients.

The paper is comprised of two parts: a bibliographical part and a personal contribution.

The bibliography is structured on three chapters and represents a summary of the already existing specialised literature regarding the TMZD substance: pharmacological aspects and physicochemical properties, analytical profile and the factors that influence its' stability as well as the evaluation methods of the compatibility with the auxiliary substances used for conditioning of diverse pharmaceutical forms.

In the practical part, structured on four chapters, identification and dosing methods are stated and validated for TMZD as such and from pharmaceutical forms through UV-VIS, IR (FTIR), RMN, MS Spectrophotometry, Thin Layer Chromatography (CSS) and High Performance Liquid Chromatography (HPLC). FTIR spectral studies have been performed regarding the stability in time of the TMZD under the influence of some auxiliary substances; and a HPLC method has been developed for its' stability evaluation in the presence of the excipients used in this study. Studies have also been conducted regarding some inclusion complexes for TMZD with β -Ciclodextrin (β -CyD), that have been evaluated through FTIR, UV-VIS Spectroscopy, X-ray diffraction and Scanning Electron Microscope (SEM).

The paper ends by presenting the general conclusion, bibliographical references and with the attachment of two in-extenso articles, published in specialised magazines.

PERSONAL CONTRIBUTION

1. TMZD – IDENTITY AND PURITY THROUGH SPECTRAL METHODS AND CHROMATOGRAPHY

TMZD is a Piperazine by-product, 1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-Piperazine Dichlorhydrate, with miocardic anti-ischemic effect intervening through an independent mechanism in the manipulation of the energetic myocardial metabolism.

In this paper, identification methods have been validated for TMZD according to USP 30-NSF 25, identification following the specificity parameter:

- FTIR Spectroscopy identification in the 4000-2000 cm^{-1} spectral domain and 200-400 cm^{-1} , through tableting in Potassium Bromide, obtaining the characteristic vibration stripes that allow its' identification (N-H bond at 3540 cm^{-1} , 1603 cm^{-1} and 1500 cm^{-1} ; stripes for the CH_3 and CH_2 groups from the aromatic and piperazinic nuclei at 1472 cm^{-1} and 1415 cm^{-1} ; at 1101 cm^{-1} a strong vibration stripe of the C-N group from the piperazinic nuclei);
- Identification through RMN Spectroscopy has allowed the highlighting of some groups from the TMZD structure, so the ^1H RMN spectrum highlights the groups that contain protons: aminic NH from the piperazine nucleus ($\delta = 1,91$); CH_2 from the connection methylene group from the two nuclei ($\delta = 2,37$); CH from the aromatic nuclei ($\delta = 6,32$). The ^{13}C RMN spectrum highlights the carbon atom position from the aromatic nucleus ($\delta = 124,2$; 152,4; 151,2) and from the piperazine nucleus ($\delta = 57,2$);
- Mass Spectroscopy (MS) – energies between 10-80eV have been applied and the prominence of possible adducts that appear in the vapour state and that allow quantification and identification limits improvement of the TMZD, have been tracked. High picks have been analysed, having demonstrated the method's specificity, producing a defragmentation mechanism of the TMZD molecule through MS;
- Thin Layer Chromatographic Method (CSS,TLC) – the method's specificity has been proven through comparing the obtained spots in the same conditions for the sample, placebo and standard solutions;

2. Dosing Methods of TMZD from Pharmaceutical Forms

According to the USP 30 – NSF 25 four parameters have been followed for validating two dosing methods: validation of linearity and interval, accuracy, precision and specificity:

- The UV Spectrophotometry has allowed a comparative study of the obtained results for the samples containing: standard solution, sample solutions from the Trimetazidine 35 mg LPH tablets, modified egress tablets, control solution. Determinations have been done on three independent series of concentrations ranging between 80-130%, from the theoretical concentration of 0.016mg/mL. At 232 ± 2 nm the spectres presented a maximum absorption characteristically for TMZD. The retrieval coefficient is between 99.86-101.99% and the correlation coefficient, $R = 0.9917$.
- Visible Spectrophotometry for dosing TMZD from pharmaceutical forms using a chemical derivatization reaction, more specifically nucleophilic substitution reaction with the Sanger reagent (1-fluoro-2,4-dinitrobenzene, DNFB). From this reaction resulted a yellow coloured Meisenheimer type complex, that presents a characteristic absorption at 385 nm. Optimal reaction conditions and a nucleophilic substitution reaction mechanism have been set up. The linearity, accuracy and precision parameters have been determined obtaining the following results: the linearity domain ranges between 0,400-2,560 $\mu\text{g/mL}$, correlation coefficient $R = 0.997$, the determinations have been carried out at a concentration interval of = 60-140%.

3. Stability Studies of TMZD in the Presence of some Excipients

The studies have been carried out on 1:1 physical mixtures of TMZD with the following excipients: Colloidal Siliceous Dioxide (Aerosil 200), Magnesium Stearate, Polyvinylpyrrolidone (Kollidone 30), two sorts of microcrystal celluloses (Vivapur 101 and 102), corn starch in a mixture with Sodium Starch Glycolate (Vivastar P). The determinations have been performed in accelerated degradation conditions ($40 \pm 5^\circ\text{C}$, $\text{UR} = 70 \pm 5\%$), at initial time, after one month and after three months. In these conditions the TMZD's stability has been evaluated using two methods:

- FTIR Spectrophotometry has allowed the spectral analysis of these mixtures, obtaining the following results: TMZD mixtures: Aerosil 200, Kollidon 30, Vivapur 101 don't present any kind of interactions and no modifications of the organoleptic parameters. For the Magnesium Stearate mixture, after three months, a new vibration is highlighted at 1705 cm^{-1} , a vibration characteristic for the C=O group which implies the existence of an interaction manifested through an oxidation reaction (redox). This reaction is also showed through the modified organoleptic aspect (brown-yellow coloured powder). These observations draw the attention on the Magnesium Stearate concentrations used at TMZD conditioning in different formulations and in inappropriate depositing conditions. For the Vivapur 102 mixture, at the initial moment a 3501 cm^{-1} vibration is seen, which is characteristic for the OH group; a vibration that disappears at the next intervals. For the Vivastar P mixture, after three months, a bending vibration is seen at 1643 cm^{-1} , characteristic for the OH group and it is caused by the loss of some OH groups through drying. This fact is also shown by the organoleptic aspect (yellow coloured hard powder) and draws attention on the depositing conditions at a temperature above 25°C ;
- Method Optimisation from PhEu for TMZD dosing, regarding its' adaptation for quantity determination from the same synthetic mixtures used previously. The linearity of the method has been checked, working with TMZD concentrations ranging from $5\text{-}30\mu\text{g/mL}$, and obtaining a correlation coefficient $R=0,9952$. For the TMZD with Aerosil 200, Vivastar P, Vivapur 101, 102 and Kollidon 30 mixtures, the retrieval percentage for TMZD is between 98,21 and 99,85% and in the mixture with Magnesium Stearate the TMZD's concentration is much more smaller, being of 81,52%; fact that confirms the existence of the noticed interaction through FTIR Spectrometry.

4. The Inclusion Complex for TMZD with β -Cyclodextrine (β -CyD)

For obtaining the inclusion complex a 1:1 molar mixture TMZD was used: β -CyD (0,0495g β -CyD = $4,3 \times 10^{-5}$ and 0,0148g TMZD = $4,3 \times 10^{-5}$) through four methods: freeze-drying, physical mixture, kneading and co-precipitation product. In turn the complex has been evaluated through four methods:

- The FTIR Spectroscopy has allowed the spectrum analysis obtained in the $4000\text{-}2000 \text{ cm}^{-1}$ and $1800\text{-}1200 \text{ cm}^{-1}$ domain, highlighting the rupture between the bonds of O-H from β -CyD, with the movement of the characteristic vibrations at frequencies higher than the inclusion complex ($3384 \rightarrow 3405 \text{ cm}^{-1}$), and the characteristic vibrations of the nitrogen atoms from the piperazinic nucleus of TMZD are modified, showing their inclusion in the β -CyD cavity;
- Scanning Electron Microscope (SEM) has allowed the analysis of structural images of

TMZD and of the β -CyD complex through a growth of 1500 and 5000 times. The distinctions between the crystal state of the complex which presents a smooth surface has been clearly shown;

- The X-ray Diffraction confirms the crystal state of the complex from the analysis of the obtained diffractograms;
- The UV-VIS Spectroscopy has allowed the analysis of the complex in which a hipsocromic

displacement of maximum absorption for pure TMZD takes place at the same time with β -CyD excess growth ($\lambda_{max.} = 271 \text{ nm} \rightarrow 255 \text{ nm}$). The displacement shows the complex's forming and that has been used to determine the stoichiometry of the combination reaction of the two substances and that of the stability constant of the complex, using the Benesi-Hildebrand equation. Applying the molecular mechanics method to minimise the potential energy of the supramolecular assembly, it was obtained a tri-dimensional structure of the complex's structure through which it was shown that TMZD enters the β -CyD cavity with the piperazinic ring.

5. Conclusion

This paper presents the studies undertaken on the medicamentary substance TMZD as such and from pharmaceutical forms, regarding its' physicochemical behaviour, following the identification and dosing processes through different methods along with stability studies done under accelerated degradation conditions, under the influence of some excipients and studies of the complex's inclusion with β -CyD:

- The Validation Identification Methods (FTIR, UV, RMN, MS, CSS Spectroscopy) allow

the efficiency of the used methods in laboratories for the samples of the substance as such as well as from biological liquids, in acid or basic environment;

- The Validation Dosing Methods (UV and VIS Spectrophotometry) allow the TMZD dosing as such and from the pharmaceutical forms;
- The stability of some 1:1 physical mixtures of TMZD with different excipients was tested

under accelerated degradation conditions through different methods (FTIR, HPLC Spectrometry);

- The evaluation of some inclusion complexes of TMZD with β -CyD through FTIR, UV VIS, Scanning Electron Microscope (SEM), X-ray diffraction Spectrophotometry.

All these studies bring about an important contribution of the TMZD quality optimisation from pharmaceutical forms, and can be the origin for some pre-formulation studies for this medicamentary substance.

CURRICULUM VITAE

Personal Information

First and Middle Name: Adriana Aurelia

Surname: Chiş

Address: No. 12, Sc.B, Ap.30, Siretului Street, Sibiu

Telephone: 0369-432769

Mobile: 0754-039579

E-mail(s): adriana.chis@polipharma.ro

a.adriana.chis@gmail.com

Nationality: Romanian

Birth Date: November 30, 1957

Work Place

December 10, 2010- present: Head of Production Department –
S.C. Polipharma Industries S.R.L., Sibiu

Professional Experience

Period: March2009/December 2010- Warehouse Senior Pharmacist

Main Activities and Responsibilities:

Pharmaceutical products, medical equipment, pharmaceuticals, drug import distribution coordination activities.

Employer's Name and Address:

S.C. POLISANO S.R.L. – SIBIU

Type of Activity or Sector of Activity:

Pharmaceutical products distribution

Period: February 2007/March2009- Pharmacist-Manager OMNIA-PLUS CATENA
Pharmacy, Sibiu

Main Activities and Responsibilities:

Pharmacy coordination activities

Period: 1992-2007 Manager “EGERIA” Pharmacy Oradea, Bihor County

Main Activities and Responsibilities:

Pharmacy Manager

Period: 1988-1992 No.25 Pharmacy Oradea, Bihor County

Main Activities and Responsibilities:

Pharmacist-Manager, pharmacy coordination

Employer's Name and Address:

Centrofarm Oradea, Bihor County

Period: 1985-1983 INTR. PLAFAR Oradea, Bihor County

Job Title: Head of Production Division

Main Activities and Responsibilities:

Production organisation and coordination for medical tea, volatile oils

Type of Activity or Sector of Activity:

Collecting, processing and distribution of medical plants.

Period: 1983-1982 INTR. PLAFAR Oradea, Bihor County

Job Title:

Head of Technical Quality Control Division

Main Activities and Responsibilities:

Organising and coordinating specific laboratory activities, product quality control

Education

-2011-COLORCON Course- Coating School-BUDAPEST, HUNGARY, 11.05-13.05.2011, Certificate No. 4411/2011

-2011- "Inclusion Complexes of Trimetazidine with Ciclodextrine"- Clujul Medical (Medical Cluj)/ No.2 – April 2011, Cluj-Napoca

- 2004-present: Graduant of the Pharmaceutical Faculty Cluj-Napoca

- Drug Control Discipline- Theme: "Studies Regarding the Medicamentory and Auxiliary Substance Interactions, Correlative with the Stability and Availability of some of the Pharmaceutical Forms. Research and Evaluation Methods."

-2010 – National Pharmaceutical Congress, XIV edition, 10.10-13.10.2010, Târgul-Mureş, poster presentation "Spectrophotometric Method for the Determination of Trimetazidine Dihydrochloride from Pharmaceutical Forms"

-2010 - "Current Good Manufacturing Practice GMP" Course- Certificate series MGV No. 54/15.11.2010

- 2010-"Risk Management" Course – Certificate series MVG No. 78/22.11.2010

- 2010- "(IQ/OQ/PQ)/Audit/HVAC Design Equipment Qualification"-Certificate series MVG No. 100/29.11.2010

-2010- "Integrated Management System Food-Product Quality-Safety according to SR EN ISO 9001:2008 and SR EN ISO 22000:2005" – Certificate No. 092/13.12.2010

- 2010- "Spectrophotometric Dosing Method of Trimetazidine from Pharmaceutical Forms"

- "Farmacia" Magazine, Bucharest;

-2006- National Pharmaceutical Congress, XIII Edition, Cluj-Napoca

- 2005- Symposium attendance "ZILELE FARMACEUTICE ORADENE" (Oradea's Pharmaceutical Days), 2 Edition

- Perspectives in Pharmaceutical Practice – 10-12.03.2005, presenting the paper with the following name: "Drug Quality Assurance System Implementation in Pharmaceutical Practice"- in collaboration with Prof. Dr. Elena Curea – Pharmacy Faculty Cluj-Napoca

Scientific papers done in collaboration with Dr. Pharmacist A. Moldovan – presented under the form of posters at the “ZILELE FARMACEUTICE ORADENE” (Oradea’s Pharmaceutical Days), 2 Edition – Perspectives in Pharmaceutical Practice -10-12.03.2005:

- “Famotidina și Nizatina protejează mucoasa gastrică de leziunile induse de aspirină, paralel cu inhibiția anhidrazei carbonice la acest nivel” (The Protection of the Gastric Mucous’ by Famotidine and Nizatidine against Aspirin Injuries, Parallel with Carbonic Anhydrase Inhibition at this Level”);
- “Relația dintre receptorii H2-Histaminici și anhidraza carbonică din mucoasa gastrică” (The Relation between the Histamine H2 Receptors and Carbonic Anhydrase from the Gastric Mucous”)

-1993: Pharmaceutical Management Course-Oradea, Bihor County

-1991: Exam for the title of Senior Pharmacist

-1988: “The Optimization of the Pharmaceutical Organisation Activity” Course – Oradea, Bihor County

Personal Qualities and Skills

Mother Tongue: Romanian

Foreign Languages: French: medium level writing, reading and speaking

English: medium level writing, reading and speaking

Social Abilities and Skills:

Good communication and social skills.

Team-player and also a capable member for multidisciplinary teams.

Relational ability.

Perceptiveness and quick adaptability to new conditions and requirements.

Good ability in solving conflicts.

Organising Abilities and Skills

Good planning, leading and organising abilities and skills.

Good delegation of activities so as to complete the assumed projects.

Good overall structural abilities of a project in relation with the necessary collateral domains.

Ability to work on parallel projects.

IT Abilities:

PC use: WINDOWS, EXCEL, MICROSOFT OFFICE OUTLOOK

Driver’s License:

B Category, 1999

Additional Information:

Member of the College of Pharmacists from Romania