

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



**Adela Elena Pereanu**

**Formularea unor medicamente bioadezive**

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

**Conducător științific:**

**Prof. Dr. S.E. Leucuța**

2012

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	1
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	3
<b>1. Adeziune, bioadeziune, mucoadeziune</b>	5
1.1. Generalități	5
1.2. Avantajele utilizării sistemelor bio/mucoadezive	5
1.3. Mucus: structură, funcție și compoziție	6
1.4. Legături chimice la interfața dintre mucus și polimer	7
1.5. Teorii ale mucoadeziunii	7
1.6. Etape ale mucoadeziunii	8
<b>2. Polimeri bioadezivi</b>	9
2.1. Polimeri tradiționali nespecifici de generația întâi	9
2.2. Polimeri de generația a doua	11
<b>3. Factorii care influențează bioadeziunea</b>	13
3.1. Factori legați de polimer	13
3.2. Factori legați de mediul de acțiune	14
3.3. Factori fiziologici	15
<b>4. Metode de evaluare a bioadeziunii</b>	17
4.1. Metode <i>in vitro/ex vivo</i>	17
4.2. Metode <i>in vivo</i>	20
<b>5. Sisteme farmaceutice bioadezive de cedare a substanțelor active la nivelul diferitelor mucoase</b>	21
5.1. Bioadeziunea la nivelul mucoasei bucale	21
5.2. Bioadeziunea la nivelul mucoasei gastro-intestinale	25
5.3. Bioadeziunea la nivelul mucoasei oftalmice	26
5.4. Bioadeziunea la nivelul mucoasei nazale	27
5.5. Bioadeziunea la nivelul mucoasei vaginale	28
<b>6. Motivația alegerii temei și a substanțelor medicamentoase</b>	31
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	33
<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	35
<b>2. Metodologie generală</b>	35
<b>3. Formularea unor comprimate bioadezive hidrofile de tip matriță cu famotidină</b>	37

3.1. Introducere	37
3.2. Ipoteza de lucru	37
3.3. Material și metodă	38
3.4. Rezultate	42
3.5. Discuții	53
3.6. Concluzii	56
<b>4. Optimizarea formulării unor comprimate bioadezive de tip matrită cu diferite concentrații de Carbopol și carboximetilceluloză sodică</b>	57
4.1. Introducere	57
4.2. Ipoteza de lucru	57
4.3. Material și metodă	57
4.4. Rezultate	62
4.5. Discuții	74
4.6. Concluzii	76
<b>5. Formularea unor tablete polimerice moi pentru aplicare la nivelul mucoasei bucale</b>	79
5.1. Introducere	79
5.2. Ipoteza de lucru	80
5.3. Material și metodă	80
5.4. Rezultate	85
5.5. Discuții	95
5.6. Concluzii	98
<b>6. Formularea unor discuri polimerice flexibile</b>	101
6.1. Introducere	101
6.2. Ipoteza de lucru	101
6.3. Material și metodă	101
6.4. Rezultate	105
6.5. Discuții	112
6.6. Concluzii	115
<b>7. Concluzii generale</b>	117
<b>8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	119
<b>REFERINȚE</b>	121
<b>CUVINTE CHEIE: bioadeziune, polimeri bioadezivi, planuri experimentale, sisteme bucale, comprimate moi</b>	

## **Părțile principale ale tezei de doctorat**

### **INTRODUCERE**

Obiectivul general al lucrării a fost de dezvoltare a unor sisteme farmaceutice bioadezive noi și de cercetare a factorilor care au influență asupra cedării din aceste sisteme. Acest obiectiv s-a realizat prin prepararea unor comprimate de tip matriță cu famotidină utilizând diferite combinații de polimeri bioadezivi și excipienți și prin formularea unor sisteme flexibile noi pe bază de gelatină pentru aplicabilitate la nivel bucal, care să cedeze substanța medicamentoasă controlat pe un interval de timp determinat.

### **STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII**

În partea generală s-a realizat o sinteză a datelor existente în literatura de specialitate referitoare la concepte legate de muco/bioadeziune, metode *in vivo* și *in vitro* de determinare a bioadeziunii precum și teoriile care stau la baza acestor interacțiuni. S-au amintit sumar principalii polimeri bioadezivi cu punerea accentului pe cei care au fost utilizați în cercetarea din partea experimentală. S-a realizat o sinteză a formelor farmaceutice pe diferitele mucoase cu prezentarea avantajelor și dezavantajelor acestora. S-a motivat alegerea famotidinei ca substanță medicamentoasă model în studiile experimentale din primele două capitole, a carbamazepinei, cafeinei și a diprofilinei în capitolul trei al părții experimentale respectiv utilizarea azotatului de miconazol în ultimul capitol experimental.

### **CONTRIBUȚII PERSONALE**

Contribuțiile personale sunt alcătuite din patru capitole, primele două referindu-se la formularea unor comprimate de tip matriță pe bază de combinații diferite de polimeri bioadezivi și excipienți. Ultimele două capitole sunt dedicate formulării unor sisteme bioadezive noi pe bază de gelatină și polimeri bioadezivi pentru aplicabilitate la nivel bucal. Partea de contribuții personale se încheie cu un capitol de concluzii generale și un capitol dedicat originalității lucrării.

### **Formularea unor comprimate bioadezive hidrofile de tip matriță cu famotidină**

Obiectivul acestei lucrări a fost de a prepara comprimate bioadezive de tip matriță cu famotidină (FAMO) utilizând diferite combinații de polimeri și diluanți cu scopul de a determina combinația cea mai potrivită și de a determina posibilul avantaj al unei combinații binare sau ternare de polimeri bioadezivi asupra retenției de apă, asupra profilului de eliberare a substanței active și asupra proprietăților bioadezive. Ipoteza de lucru s-a bazat pe alegerea unor polimeri cu

proprietăți bioadezive cunoscute în literatura de specialitate, dar și a utilizării unor asocieri ale acestora, spre a obține un efect bioadeziv crescut, presupunând că asocierea poate conduce la un efect bioadeziv îmbunătățit. Polimerii utilizați în studiu au fost: hidroxipropilmetilceluloza (HPMC), acidul poliacrilic (Carbopol 71G, CP), acidul poliacrilic reticulat cu divinilglicol (Policarbofil, PC) și carboximetilceluloza sodică (CMCNa). A fost utilizat un plan experimental cu cinci factori și trei niveluri pentru a observa influența variabilelor asupra proprietăților comprimatelor.

Profilurile de eliberare au fost evaluate utilizând numeroase modele de eliberare a substanței active cum ar fi modelele Baker-Lonsdale, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell, Higuchi, de ordinul zero și de ordinul întâi. Criteriul Akaike a fost ales pentru a diferenția între modelele utilizate care descrie cel mai bine profilul de cedare experimental. S-a constatat faptul că utilizarea combinației de trei polimeri în concentrația cea mai crescută a prezentat cea mai lentă cedare a substanței active din sistem și a prezentat cel mai mare procent de îmbibare cu apă, urmată de combinarea a doi polimeri utilizați în concentrația cea mai mare. Procentele de HPMC și de CMCNa sunt factorii cu cel mai mare impact de retardare asupra cedării. Cedarea de famotidină din formulări a fost cel mai bine descrisă de modelul Peppas. Bioadeziunea a fost influențată în mod pozitiv (efect sinergic) de combinația de CP și CMCNa în aceeași formulare. Utilizarea de isomaltoză în comprimate favorizează bioadeziunea acestora prin efectul pozitiv asupra hidratării polimerului la suprafața comprimatelor. Combinațiile binare și ternare de polimeri în formulări prezintă un avantaj în ceea ce privește proprietățile acestora față de cele în care este prezent doar un singur polimer bioadeziv.

### **Optimizarea formulării unor comprimate bioadezive de tip matriță cu diferite concentrații de Carbopol și carboximetilceluloză sodică**

Cel de-al doilea studiu al părții de contribuții personale este un plan de optimizare în urma rezultatelor obținute în capitolul anterior cu scopul de a determina concentrația optimă de polimeri bioadezivi pentru obținerea unor comprimate cu profiluri de cedare dorite prezentând o forță bioadezivă cât mai puternică. Scopul acestei lucrări de cercetare a fost studiul efectelor unor combinații a polimerilor bioadezivi HPMC, CMCNa și CP, asupra profilului de eliberare a substanței active, asupra proprietăților bioadezive, asupra cineticii de îmbibare cu apă și asupra eroziunii unor comprimate bioadezive de tip matriță cu famotidină. Pentru a realiza studiul a fost utilizat un plan experimental cu 2 factori și trei niveluri. Factorii de formulare utilizați au fost: procentul de Carbopol și procentul de carboximetilceluloză sodică. Comprimatele au fost caracterizate prin profilurile de eliberare a substanței active, prin proprietățile bioadezive, prin profilurile de îmbibare cu apă și prin profilurile de eroziune.

Profilul cu viteza cea mai mică de cedare a fost obținut la formulările cu cea mai mare cantitate de polimer bioadeziv iar profilul cu viteza cea mai mare de cedare la comprimatele cu 35% polimer în compoziție. La formulările cu același conținut de polimeri, cedarea a fost mai rapidă în cazul formulărilor conținând mai mult Carbopol decât CMCNa. Profilurile de retenție a apei au fost de asemenea similare între formulări. Cele mai mari diferențe între formulări au fost obținute în cazul profilelor de eroziune. În ceea ce privește proprietățile bioadezive, combinația de Carbopol și CMCNa a prezentat un efect sinergic asupra proprietăților bioadezive (accentuându-le) proporțional cu creșterea concentrației polimerilor. În concluzie pe intervalul 35-70% conținut total de polimeri factorii de formulare nu prezintă un impact major asupra proprietăților comprimatelor bioadezive, cea mai mare diferență fiind observată la profilurile de eroziune.

### **Formularea unor comprimate polimerice moi pentru aplicare la nivelul mucoasei bucale**

În acest capitol s-a studiat posibilitatea formulării unor tablete polimerice moi care să combine avantajele comprimatelor bucale cu cele ale filmelor bioadezive. Obiectivul a fost de a realiza noi formulări pentru aplicabilitate bucală cu acțiune locală de scurtă durată (1 - 4 ore). Tabletele au fost realizate prin combinarea a diferiți polimeri bioadezivi neionici (hidroxipropilmetilceluloză (HPMC), polietilenoxid (PEO), hidroxipropilceluloză (HPC)), alături de apă, glicerol (cu rol de plastifiant) și gelatină. Eliberarea substanțelor active model de diferite solubilități a fost controlată prin intermediul diferiților polimeri și prin tipul de gelatină utilizată. S-a dorit obținerea unor tablete moi, cu o bioadeziune satisfăcătoare (> 1N), cu un timp de dezagregare cât mai mare. Pentru a caracteriza în detaliu cedarea substanței din sistemele bioadezive s-au utilizat trei substanțe active model cu diferite solubilități în diferite concentrații: carbamazepină, cafeină și diprofilină.

Cedarea de substanță medicamentoasă, timpul de dezagregare, bioadeziunea și retenția de apă sunt influențate de tipul de polimer. Formulările care au la bază PEO prezintă proprietăți bioadezive bune, cu timpi de dezintegrare lungi, un procent de îmbibare mare cu apă și o cedare lentă. Cedarea are loc rapid pentru tabletele cu HPC și mai lent în cazul HPMC și PEO. Masa moleculară prezintă o influență detectabilă doar în cazul valorilor forței bioadezive (mase moleculare mai mari determină forțe de bioadeziune mai mari). Diferențe au putut fi detectate doar în cazul îmbibării cu apă. Tăria gelului exprimat prin cifra de bloom prezintă o influență majoră asupra timpilor de dezagregare, asupra cedării și a îmbibării cu apă, fără a influența în mod semnificativ bioadeziunea. Toate formulările au prezentat un pH favorabil aplicării în regiunea

bucală. Studiile de stabilitate au prezentat în majoritatea cazurilor valori îmbunătățite ale timpilor de dezagregare, ale bioadeziunii precum și o întârziere a cedării cafeinei din sisteme.

### **Formularea unor discuri polimerice flexibile**

În capitolul anterior s-a încercat obținerea unor tablete moi pe bază de gelatină și polimeri bioadezivi care să combine avantajele tabletelor cu cele ale filmelor bucale. Deoarece aceste tablete conțin o cantitate mare de apă și necesită o păstrare care să nu permită pierderea de apă, în acest capitol s-a încercat eliminarea apei din sistem. S-au obținut discuri polimerice flexibile cu azotat de minocazol de dimensiuni mai mici, care să asigure o cedare mai îndelungată a substanței active la locul de acțiune de la 1-2 ore la tablete moi la 3-4 ore în cazul discurilor flexibile.

În urma studiilor preliminare s-a stabilit o mărime optimă a discului de 100 mg/disc. S-a determinat o curbă de corelare între timpul de remanență la nivel bucal (determinat cu ajutorul unor voluntari) și timpul mediu de dezagregare a discurilor de diferite mărimi și cu diferite procentaje de HPMC K100M. Astfel s-a dorit estimarea timpului de remanență la nivel bucal pentru formulările medicamentoase pentru a evita testarea *in vivo*. Discurile medicamentoase au fost realizate pe baza unui procentaj de 50% de polimer bioadeziv (HPMC K100M) acesta prezentând un timp mediu de dezagregare potrivit cedării dorite de 3-4 ore la nivel bucal (225 minute de dezintegrare corespunzând conform curbei de regresie unui timp de remanență bucal de aproximativ de 237 de minute = 3.95 ore) cu flexibilitate acceptabilă și forță de bioadeziune bună. Din testarea în continuare a diferitelor tipuri de polimer bioadeziv în proporție de 50% s-a ajuns la concluzia că și polimerul HPMC K4M poate fi oportun utilizării prezentând o forță de bioadeziune și flexibilitate similară, cu un timp de remanență la nivel bucal estimat de 206 minute = 3.43 ore.

### **CONCLUZII GENERALE**

Dezideratul acestei lucrări s-a atins prin prepararea unor comprimate bioadezive de tip matriță cu famotidină și cercetarea influenței unor combinații de polimeri bioadezivi (HPMC, CMCNa, PEO, CP, PC) și a unor diluanți (DCP, ISO), asupra proprietăților acestora. În urma studiului s-a concluzionat faptul că procentajele de HPMC și de CMCNa sunt factorii cu cel mai mare impact de retardare asupra cedării iar bioadeziunea a fost influențată în mod pozitiv (efect sinergic) de combinația de CP și CMCNa în aceeași formulare.

În cel de-al doilea studiu al părții experimentale s-a realizat o optimizare al primului plan de studiu cu ajutorul planurilor experimentale. În urma studiului s-a concluzionat faptul că deși există o diferență majoră între conținutul total de polimeri bioadezivi în comprimate, profilurile de cedare

a diferitelor formulări au fost similare, rezultate care pot fi explicate prin profilurile de eroziune. Bioadeziunea a fost influențată în mod pozitiv de combinația între CP și CMC Na.

În cel de-al treilea studiu s-a elaborat și caracterizat un nou sistem bioadeziv de cedare a substanțelor active la nivel bucal, având la bază gelatina și diferiți polimeri neionici bioadezivi. Cedarea substanțelor active model de diferite solubilități a fost controlată prin intermediul diferiților polimeri și prin tipul de gelatină utilizată. Cedarea de substanță medicamentoasă, timpul de dezagregare, bioadeziunea și retenția de apă sunt influențate de tipul de polimer. Masa moleculară prezintă o influență detectabilă doar în cazul forței bioadezive. Tăria gelului exprimat prin cifra de bloom prezintă o influență netă asupra timpilor de dezintegrare, asupra cedării și a îmbibării cu apă, fără a influența în mod semnificativ bioadeziunea. Studiile de stabilitate au prezentat în majoritatea cazurilor valori îmbunătățite ale timpilor de dezagregare și ale bioadeziunii.

În ultimul capitol al lucrării s-au elaborat discuri polimerice flexibile cu azotat de miconazol pe bază de gelatină și polimeri bioadezivi neionici. Discurile medicamentoase au fost realizate pe baza unui procentaj de 50% de polimer bioadeziv (HPMC K100M) acesta prezentând un timp mediu de dezintegrare potrivit cedării dorite de 3-4 ore la nivel bucal (3.95 ore) cu flexibilitate acceptabilă și forță de bioadeziune bună. Pe lângă HPMC K100M și polimerul HPMC K4M a prezentat valori dorite. Formulările pe bază de HPC și PEO au prezentat valori bune de bioadeziune fără însă a îndeplini valorile de remanență la nivel bucal propuse în obiectivul cercetării.

### **ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI**

Contribuțiile inovative ale tezei sunt evidențiate prin rezultatul final al cercetărilor experimentale. Față de alte cercetări în domeniu, rezultatele obținute aduc concluzii noi în ceea ce privește combinației de polimeri bioadezivi în cadrul comprimatelor de tip matrită. Ultimele două capitole prezintă două noi formulări pentru aplicabilitate la nivel bucal și anume tablete polimerice moi și discuri polimerice flexibile.



# CURRICULUM VITAE

## DATE PERSONALE:

---

Nume: Adela Elena Pereanu  
Data și locul nașterii: 14 octombrie 1983, Sibiu  
Telefon: +49(0)1625704413  
Adresa e-mail: [Elena.Pereanu@umfcluj.ro](mailto:Elena.Pereanu@umfcluj.ro); [adela\\_pereanu@yahoo.com](mailto:adela_pereanu@yahoo.com)  
Starea civilă: necăsătorită

## EDUCAȚIE:

---

**2008 – prezent**

**Universitatea de Medicina și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca**

- Studii de doctorat, forma fără frecvență, cu tema „Formularea unor medicamente bioadezive”, coordonator științific Prof. Dr. S.E. Leucuța
- Octombrie 2011 – Martie 2012 bursă doctorală la „Freie Univeristät”, Berlin, Germania oferită de catedra de tehnologie farmaceutică, coordinator doctorat Prof. Dr. Roland Bodmeier
- Mai 2011 – Septembrie 2011 bursă doctorală Erasmus (UMF, Cluj-Napoca) la „Freie Univeristät”, Berlin, Germania la catedra de tehnologie farmaceutică, coordinator doctorat Prof. Dr. Roland Bodmeier

**2007 – 2010**

**Universitatea de Medicina și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca**

- Rezidențiat în specialitatea „Laborator farmaceutic”

**2008 – 2009**

**Universitatea „Babeș-Bolyai”, Facultatea de Științe Economice și Gestiunea Afacerilor, Cluj-Napoca**

- Masterat “Management internațional în limba germană”

**2007 – 2008**

**Universitatea de Medicina și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Facultatea de Farmacie, Cluj-Napoca**

- Masterat “Studiul și analiza medicamentului”

**2002– 2007**

**Universitatea de Medicina și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca**

- Facultatea de Farmacie, licențiat în Farmacie
  - 2005 – Bursă Erasmus – un semestru de studiu la Facultatea de Farmacie din Rouen, Franța
  - 2007 – 6 luni de practică la farmacia „Rețeta”, Cluj-Napoca
  - 2007 – o lună partită de vară în farmacie de circuit deschis, Annaberg-Buchholz, Germania
  - 2006 – o lună partită de vară în farmacie de circuit deschis, Porto, Portugalia
  - 2005 – două săptămâni de practică la „Pharmacie des deux palmiers” din Rouen, Franța

**1998 – 2002**

**Colegiul Teoretic ”Samuel von Brukenthal” , Sibiu**

- profil informatică cu limbă de predare germană

**EXPERIENȚĂ PROFESIONALĂ:**

---

**09.2012 – prezent (3 luni)**

**Berlin-Chemie MENARINI, Industrie farmaceutică, Berlin, Germania**

Jr. Medical Marketing Manager, divizia internațională

**04.2011 – 05.2012 (6 săptămâni)**

**Freie Universität, Berlin, Germania**

Asistent catedra de tehnologie farmaceutică, forme farmaceutice semisolide

**05.2010 – 04.2011 (11 luni)**

**Farmacie de circuit deschis, Zürich, Elveția**

Farmacist rezident

**2007 – 2010 (3 ani)**

**Spitalul Clinic Municipal, Cluj-Napoca**

Farmacist rezident

**01.2008– 05.2010 (2 ani, 5 luni)**

**S.C. Terapia Ranbaxy, Industrie farmaceutică**

Farmacist responsabil de farmacocinetică și rapoarte, departamentul de studii de bioechivalență

**10.2007– 12.2007 (3 luni)**

**S.C. New Life, Farmacie de circuit deschis, Cluj-Napoca**

Farmacist

## **PREGATIRE COMPLEMENTARĂ, PARTICIPĂRI LA MANIFESTARI ȘTIINȚIFICE**

---

- 2011** Forumul de Cedare Modificată: „ Modified Release Forum” – Colorcon, Berlin
- 2010** Congresul Național de Farmacie din România ediția a XIV-a, Târgu Mureș
- 2009** Scoala de Formulare: „Formulation School”, Colorcon, Budapesta
- 2009** Scoala de Filmare: „Coating School”, Colorcon, Budapesta

## **ARTICOLE PUBLICATE IN EXTENSO**

---

- **ca prim autor:**

- Pereanu AE, Tomuță I, Leucuța SE. Formulation of bioadhesive hydrophilic matrix tablets with famotidine using different combinations of polymers. Farmacia 2012;4(60):457-474.
- Pereanu AE, Tomuță I, Dinte E, Leucuța SE. Formulation of bioadhesive matrix tablets with different concentrations of carbopol and sodium carboxymethyl cellulose using an optimisation plan. Clujul Medical 2012;3(85):369-377.

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

---

- **prezentări orale:**

Pereanu AP, Tomuță I, Leucuța SE. Un screening al unor polimeri bioadezivi pentru formularea unor tablete pentru retenție gastrică cu famotidină. Congresul Național de Farmacie din România, Ediția a XIV-a, Târgu-Mureș, octombrie 2010.

- **sub formă de poster:**

Pereanu AE, Tomuță I, Dinte E, Leucuța SE. Studiul cineticii de cedare a famotidinei din tablete bioadezive pe bază de diferiți polimeri bioadezivi. Congresul Național de Farmacie din România, Ediția a XIV-a, Târgu-Mureș, octombrie 2010.

## **MEMBRĂ ÎN ASOCIAȚII PROFESIONALE:**

---

Colegiul Farmaciștilor din România - din 2007

Societatea de Științe Farmaceutice din România - din 2008

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

**FACULTY OF PHARMACY**



**Adela Elena Pereanu**

## **The Formulation of Bioadhesive Drugs**

**Summary of the thesis for obtaining the title of  
Doctor in Medical Sciences, Pharmaceutical Domain**

**Scientific Coordinator:**

**Prof. Dr. S.E. Leucuța**

2012

# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	1
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	3
<b>1. Adhesion, bioadhesion, mucoadhesion</b>	5
1.1. Generalities	5
1.2. Advantages of the use of bio/mucoadhesive systems	5
1.3. Mucus: structure, function, composition	6
1.4. Chemical bonds at the interface between mucus and polymer	7
1.5. Theories of mucoadhesion	7
1.6. The stages of bioadhesion	8
<b>2. Bioadhesive polymers</b>	9
2.1. Traditional nonspecific first generation polymers	9
2.2. Second generation polymers	11
<b>3. Factors affecting bioadhesion</b>	13
3.1. Polymer related factors	13
3.2. Environmental factors	14
3.3. Physiological factors	17
<b>4. Methods of evaluating bioadhesion</b>	17
4.1. <i>In vitro/ex vivo</i> methods	17
4.2. <i>In vivo</i> methods	20
<b>5. Bioadhesive pharmaceutical systems for the release of active substances on different mucosas</b>	21
5.1. Bioadhesion on the buccal mucosa	21
5.2. Bioadhesion on the gastro-intestinal mucosa	25
5.3. Bioadhesion on the ophthalmic mucosa	26
5.4. Bioadhesion on the nasal mucosa	27
5.5. Bioadhesion on the vaginal mucosa	28
<b>6. The motivation for the selection of the research topic and the active substances</b>	31
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	33
<b>1. Working hypothesis/objectives</b>	35
<b>2. General methodology</b>	35
<b>3. The formulation of hydrophilic bioadhesive matrix tablets with famotidine</b>	37
3.1. Introduction	37

3.2. Working hypothesis	37
3.3. Material and method	38
3.4. Results	42
3.5. Discussions	53
3.6. Conclusions	56
<b>4. The optimisation of the design of bioadhesive matrix tablets using different concentrations of Carbopol and Carboxymethylcellulose</b>	<b>57</b>
4.1. Introduction	57
4.2. Working hypothesis	57
4.3. Material and method	57
4.4. Results	62
4.5. Discussions	74
4.6. Conclusions	76
<b>5. Formulation of soft polymeric tablets for buccal application</b>	<b>79</b>
5.1. Introduction	79
5.2. Working hypothesis	80
5.3. Material and method	80
5.4. Results	85
5.5. Discussions	95
5.6. Conclusions	98
<b>6. Formulation of flexible polymeric discs</b>	<b>101</b>
6.1. Introduction	101
6.2. Working hypothesis	101
6.3. Material and method	101
6.4. Results	105
6.5. Discussions	112
6.6. Conclusions	115
<b>7. General conclusions</b>	<b>117</b>
<b>9. Originality and innovative contributions of the thesis</b>	<b>119</b>
<b>References</b>	<b>121</b>

**Key words: bioadhesion, bioadhesive polymers, experimental designs, buccal systems, soft tablets**

# **The Main Parts of the Doctoral Thesis**

## **INTRODUCTION**

The main aim of the experimental research was to develop new bioadhesive dosage forms and to analyse the factors that can influence the release from these systems. This aim has been achieved by formulating matrix tablets with famotidine using different combinations of bioadhesive polymers and fillers, and by formulating new flexible systems based on gelatin for buccal application. These formulations were designed to release the active substance in a controlled manner during a determined time interval.

## **CURRENT STATE OF KNOWLEDGE**

The general part of this thesis presents a synthesis of published scientific data regarding muco/bioadhesion concepts, *in vitro* and *in vivo* methods for measuring bioadhesion and the theories that explain these interactions. The main bioadhesive polymers mentioned emphasised the ones used in the experimental part. The pharmaceutical dosage forms used on different mucosal surfaces have been summarised pointing out their various advantages and disadvantages. The last part of the thesis includes the motivation for using famotidine as a model substance in the first two chapters, carbamazepine, diprophylline and caffeine in the third chapter, and miconazol nitrate in the last chapter of the experimental part.

## **PERSONAL CONTRIBUTIONS**

The personal contributions are presented in four experimental studies, the first two referring to the development of matrix tablets using different combinations of bioadhesive polymers and excipients. The last two chapters refer to the development of new bioadhesive systems based on gelatin and bioadhesive polymers for buccal application. The personal contribution part of the thesis ends with a chapter of final conclusions and one dedicated to the originality of the research.

### **The development of hydrophilic bioadhesive matrix tablets with famotidine**

The aim of the first study was to prepare bioadhesive matrix tablets with famotidine (FAMO) using different combinations of polymers and fillers in order to determine the most appropriate one and to define the possible advantage of a binary or ternary combination of bioadhesive polymers on the water uptake, the release and the bioadhesive properties. The working hypothesis was based on the use of bioadhesive polymers with known bioadhesive properties (based on literature research) in combination, in order to achieve an improved bioadhesive effect; this was

based on the assumption that the association of more bioadhesive polymers results in increased bioadhesive properties. The polymers were: hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), polyacrylic acid (Carbopol 71G, CP), Polycarbofil (PC) and carboxymethylcellulose sodium (CMCNa). An experimental design with 5 factors and 3 levels was used to observe the influence of formulation factors on water uptake, the active substance's release of the active substance and bioadhesive properties.

The release profiles were evaluated using different release models of the active substance such as the Baker-Lonsdale, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell, Higuchi, zero order and first order. The Akaike criterion was chosen to differentiate between the analysed models and identify the model best describing the release. The results showed that the combination of three bioadhesive polymers in the highest concentration allowed the slowest release of the active substance from the system and the highest water uptake properties, followed by the use of two polymers in the highest concentration. The release of famotidine was best described by the Peppas model. The bioadhesion was influenced in a positive way (synergic) by the combination of CP and CMCNa in the same formulation. The use of isomaltose in the tablets favoured bioadhesion through a positive effect on polymer hydration at the surface. Binary and ternary polymer combinations in the same formulations showed an advantage regarding their properties, in comparison with formulations containing only one bioadhesive polymer.

### **The optimisation of the design of bioadhesive matrix tablets using different concentrations of Carbopol and CMCNa**

The second study of the personal contribution part - an experimental optimisation design - was based on the results of the previous chapter. The aim was to determine the optimal concentration of bioadhesive polymers for the development of tablets with defined release profiles and strong bioadhesive properties. The effects of combining bioadhesive polymers such as HPMC, CMCNa and CP on the bioadhesive properties, the water uptake, the erosion profile, and the release of matrix tablets with famotidine were studied using an experimental design with 2 factors and 3 levels. The formulation factors were: the percentage of Carbopol and the percentage of CMCNa. The tablets were characterised according to bioadhesive strength, the release of the active substance, water uptake profiles, and the erosion profiles.

The slowest profile was obtained for those formulations with the highest quantity of bioadhesive polymers and the fastest profile was obtained for the tablets containing a total of 35 % polymer. In formulations with the same amount of polymers, the release was faster for systems containing more Carbopol than CMCNa. The water uptake profiles were very similar. The most



significant difference between the formulations was observed in the erosion profiles. Regarding the bioadhesive properties, the combination of Carbopol and CMCNa showed synergic effects (increasing bioadhesive properties) proportional with the increase in polymers' concentration. To sum up, within the interval of 35-70% of total polymer content the formulation factors did not affect tablet properties significantly, the most significant difference being observed in the erosion profiles.

### **The formulation of polymeric soft tablets for buccal application**

This chapter studied the possibility of formulating soft polymeric tablets using the combined advantages from buccal tablets and buccal films. The aim was to develop new formulations for buccal application with a short acting time (1-4 hours). The tablets were developed using different non-ionic bioadhesive polymers (hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), polyethylene oxide (PEO), and hydroxypropylcellulose (HPC)) with water, glycerol (as a plastifier) and gelatin. The release of model substances with different solubilities was controlled through the use of different types of bioadhesive polymers. The aim was to formulate soft tablets with good bioadhesive strength (> 1N), with a high disintegration time. For the detailed characterisation of the active substance from the bioadhesive systems three active model substances with different solubilities and concentrations were used: carbamazepine, caffeine and diprophylline.

The release of the active substance, the disintegration time, bioadhesion and water uptake are all influenced by the polymer type. Those formulation based on PEO showed good bioadhesive properties, with high disintegration times, a high water uptake percentage, and a slow release. The release was faster for the HPC tablets and slowest for the tablets based on HPMC and PEO. The molecular mass had an influence only on the bioadhesive force (higher molecular mass determined higher bioadhesive strengths). The most noticeable difference was obtained for water uptake profiles. The gel strength expressed through the bloom number, showed major differences in disintegration time, release, and water uptake profiles, without a noticeable effect on bioadhesion. All formulations presented pH values appropriate for buccal area application. In most cases the stability studies presented improved disintegratrion time properties and bioadhesion properties and had a retarding effect on the release of caffeine from the systems.

### **The formulation of flexible polymeric discs**

In the previous chapter the development of new gelatin based tablets with bioadhesive polymers were studied in order to combine the advantages of buccal tablets with those of buccal bioadhesive films. Because these tablets contained a high amount of water and required special

storage conditions to avoid water loss, this chapter addresses the elimination of water from the system. Smaller sized polymeric, flexible discs with miconazole nitrate were obtained. These systems allowed a prolonged active substance release at the site of action - 3-4 hours for the flexible discs, in comparison with 1-2 hours for the soft tablets.

After preliminary studies an optimal size of 100 mg/disc has been established. A correlation curve between the buccal residence time (determined with the help of volunteers) and the median disintegration time of the different sized discs with different percentages of HPMC K100M was designed.

The aim was to estimate the buccal residence time for the systems containing active substance in order to avoid the *in vivo* testing. The discs containing active substance were developed using 50% bioadhesive polymer (HPMC K100M) formulations. This type of discs showed a medium buccal disintegration time of 3-4 hours (225 minutes of disintegration time corresponds according to the regression curve to a buccal residence time of 237 minutes = 3.95 hours) with an acceptable flexibility and a good bioadhesive force.

From the testing of the different bioadhesive polymers in a 50% formulation, we concluded that the HPMC K4M polymer can be also be appropriate and showed favourable levels in the desired properties. Formulations based on HPC and, PEO showed good bioadhesive strength but did not meet the other desired properties.

## **GENERAL CONCLUSIONS**

The aim of this thesis was achieved through the preparation of bioadhesive matrix tablets with famotidine and the research of the influence of various bioadhesive polymer combinations (HPMC, CMCNa, PEO, CP, PC) and of some fillers (DCP, ISO) on their properties. The study concluded that the percentages of HPMC and CMCNa are the factors with the biggest impact on release delay and that the bioadhesion was positively influenced (in a synergic manner) by the combination of CP and CMCNa in the same formulation.

The second study of the experimental part was an optimisation plan of bioadhesive matrix tablets with famotidine, designed with the help of experimental designs. The conclusion of the study was that even though there were big differences in the total content of bioadhesive polymers in the tablets, the release profiles of different formulations were similar and could be explained through the erosion profiles. Regarding the bioadhesive properties, the combination of Carbopol and CMCNa presented significant synergic effects.

In the third study a new bioadhesive system was elaborated and characterised for buccal release of active substance. This system was based on gelatin and different non-ionic polymers. The release of the model active substances of different solubilities was controlled through the use of different polymers and through the use of different types of gelatin. The release, the disintegration time, the bioadhesion and the water uptake were influenced by the polymer type. The molecular mass presented a detectable influence only on the bioadhesive force. The strength of the gel, expressed in the bloom number, had a strong influence on the disintegration time, the release and the water uptake without affecting the bioadhesion in a significant manner. The stability studies presented in the majority of cases improved values of the disintegration time and of the bioadhesive force.

In the last chapter polymeric flexible discs with miconazol nitrate were developed based on gelatin and non-ionic bioadhesive polymers. The medicated discs were designed based on high percentage of bioadhesive polymer (HPMC K100M), which presented the desired median buccal disintegration time of 3-4 hours (3.95 hours), an acceptable flexibility, and good bioadhesive force. Good results were also achieved by using HPMC K4M as bioadhesive polymer.

#### **ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS TO OF THE THESIS**

The innovative contributions of the thesis are sustained by the results of the research conducted. The thesis brings to light new conclusions regarding the combination of bioadhesive polymers in matrix tablets. The last two chapters present two new formulations for buccal use in form of soft polymeric tablets and flexible polymeric discs.

## CURRICULUM VITAE

### PERSONAL DATA:

---

Name: Adela Elena Pereanu  
Date and place of birth: October 14<sup>th</sup>, 1983, Sibiu  
Telephone: +49(0)1625704413  
E-mail address: [Elena.Pereanu@umfcluj.ro](mailto:Elena.Pereanu@umfcluj.ro); [adela\\_pereanu@yahoo.com](mailto:adela_pereanu@yahoo.com)  
Marital status: single

### EDUCATION:

---

**2008 – Present**

**“Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy,  
Cluj-Napoca**

- Doctoral studies, extramural form, with the theme „The Formulation of Bioadhesive Drugs”, scientific coordinator Prof. Dr. S.E. Leucuța
- October 2011 – March 2012 PhD scholarship of “Freie Universität”, Berlin, Germany offered by the pharmaceutical technology board, PhD coordinator Prof. Dr. Roland Bodmeier
- May 2011 – September 2011 PhD Erasmus scholarship (UMF, Cluj-Napoca) at “Freie Universität”, Berlin, Germany at the pharmaceutical technology board, PhD coordinator Prof. Dr. Roland Bodmeier

**2008 – 2009**

**„Babeş-Bolyai” University, Faculty of Economical Sciences  
and Business Administration, Cluj-Napoca**

- Master Degree in “International Management in German language”

**2007 – 2008**

**“Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy,  
Faculty of Pharmacy, Cluj-Napoca**

- Master Degree in “Drug Study and Analysis”

**2007 – 2010**

**“Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy”,  
Cluj-Napoca**

- Residency in „Pharmaceutical Laboratory”

**2002- 2007**

**“Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy,  
Cluj-Napoca**

- Faculty of Pharmacy, licence in Pharmacy
  - 2007 – 6 months internship at the „Rețeta” pharmacy, Cluj-Napoca
  - 2007 – one month internship at pharmacy in Annaberg-Buchholz, Germany
  - 2006 – one month internship at pharmacy in Porto, Portugal
  - 2005 – two weeks internship at „Pharmacie des deux palmiers” in Rouen, France
  - 2005 – Erasmus Scholarship – one exchange semester at the Faculty of Pharmacy in Rouen, France

**1998 – 2002**

**” Samuel von Brukenthal” National College, Sibiu**

- Informatics – German as teaching language

**PROFESSIONAL EXPERIENCE:**

---

**09.2012 – present (3 months)**

**Berlin-Chemie MENARINI GmbH, Pharmaceutical industry, Berlin, Germany**

Jr. Medical Marketing Manager International

**04.2011 – 05.2012 (6 weeks)**

**Free University, Berlin, Germany**

Teaching assistant at the board of Pharmaceutical technology, semisolid dosage forms

**05.2010 – 04.2011 (11 months)**

**Pharmacy, Zürich, Switzerland**

Pharmacist

**2007 – 2010 (3 years)**

**County hospital, Cluj-Napoca, Romania**

Resident pharmacist

**01.2008- 05.2010 (2 ,5 years)**

**S.C. Terapia Ranbaxy, Pharmaceutical industry**

Pharmacist responsible for pharmacokinetics and reports, bioequivalence department

**10.2007- 12.2007 (3 months)**

**S.C. New Life, Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania**

## Pharmacist

### COMPLEMENTARY TRAINING, PARTICIPATION AT SCIENTIFIC MANIFESTATIONS

---

- 2011** Modified Release Forum – Colorcon, Berlin
- 2010** Romanian National Pharmacy Congress, 14<sup>th</sup> Edition, Târgu-Mureş
- 2009** Formulation School, Colorcon, Budapest
- 2009** Coating School, Colorcon, Budapest

### IN EXTENSO PUBLISHED ARTICLES

---

- **As first author:**
  - Pereanu AE, Tomuță I, Leucuța SE. Formulation of bioadhesive hydrophilic matrix tablets with famotidine using different combinations of polymers. *Farmacia* 2012;4(60):457-474.
  - Pereanu AE, Tomuță I, Dinte E, Leucuța SE. Formulation of bioadhesive matrix tablets with different concentrations of carbopol and sodium carboxymethyl cellulose using an optimisation plan. *Clujul Medical* 2012;3(85):369-377.

### PAPERS PRESENTED AT CONFERENCES/SCIENTIFIC SIMPOSIUMS

---

- **Oral presentations:**

Pereanu AP, Tomuță I, Leucuța SE. A screening of bioadhesive polymers for the formulation of gastroretentive tablets with famotidine. Romanian National Pharmacy Congress, 14<sup>th</sup> Edition, Târgu-Mureş, October 2010.
- **Poster presentations:**

Pereanu AE, Tomuță I, Dinte E, Leucuța SE. The study of the release mechanism of famotidine from bioadhesive tablets with different bioadhesive polymers. Romanian National Pharmacy Congress, 14<sup>th</sup> Edition, Târgu-Mureş, October 2010.

### MEMBER OF PROFESSIONAL ASSOCIATIONS:

---

The Romanian College of Pharmacists - since 2007

The Romanian Society of Pharmaceutical Sciences - since 2008