

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



Andreea Loredana Vonica

**Formularea unor sisteme farmaceutice
cronoterapeutice de uz oral cu cedare
pulsatilă**

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

Conducător științific:

Prof. Dr. S.E. Leucuța

2011

CUPRINS

INTRODUCERE	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Cronoterapia și cronofarmacocinetica – implicații în formularea medicamentelor	7
1.1. Ritmuri biologice	7
1.1.1. Concepte și terminologie legate de cronoterapie	7
1.1.2. Mecanismele ceasurilor biologice	7
1.1.3. Structura circadiană a timpului	7
1.1.4. Ritmurile circadiene implicate în diverse boli	8
1.2. Cronofarmacologia	8
1.2.1. Cronofarmacologia: ritmurile circadiene și medicația	8
1.2.2. Cronofarmacocinetica	9
1.2.2.1. Cronofarmacodinamia	9
1.2.3.1. Cronotoxicologia	9
1.2.3.2. Cronoestezia	9
1.3. Cronoterapia	10
1.3.1. Cronoterapia: definiție și concepte	10
1.3.2. Cronoterapia: istorie și aplicații inițiale	10
1.3.3. Cronoprevenția – un alt aspect al cronoterapiei	10
1.3.4. Boli care prezintă un ritm oscilator bine definit în patogeneza lor	11
2. Prepararea unor forme farmaceutice pulsatile	13
2.1. Implicațiile cronoterapiei și cronofarmacocineticii în formularea medicamentelor	13
2.2. Tipuri de sisteme orale cu cedare pulsatilă	14
2.2.1. Sisteme cu învelișuri erodabile sau solubile	14
2.2.2. Sisteme cu permeabilitatea membranei modificată	17
2.2.3. Sisteme casabile monolitice	17
2.2.4. Sisteme casabile multiparticulate	18
2.2.5. Sisteme cu formă de capsulă	20

3. Alegerea metoprololului ca substanță medicamentoasă model pentru cercetările experimentale de formulare a unor forme farmaceutice cu cedare pulsatilă	23
3.1. Denumirea chimică	23
3.2. Formula brută	23
3.3. Formula structurală	23
3.4. Proprietăți fizico-chimice	23
3.5. Proprietăți biofarmaceutice și farmacocinetice	23
3.6. Proprietăți farmacodinamice	24
3.7. Motivarea alegerii metoprololului ca substanță model	24
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	27
2. Metodologie generală	27
3. Dezvoltarea unui sistem cronofarmaceutic de tipul minicomprimatelor filmate	29
3.1. Introducere	29
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	29
3.3. Material și metodă	31
3.4. Rezultate	34
3.5. Discuții	41
3.6. Concluzii	44
4. Optimizarea formulării unui sistem conofarmaceutic de tipul minicomprimatelor filmate	47
4.1. Introducere	47
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	47
4.3. Material și metodă	48
4.4. Rezultate	52
4.5. Discuții	62
4.6. Concluzii	65
5. Dezvoltarea unui sistem cronofarmaceutic de tip comprimat în comprimat	
5.1. Introducere	67
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	67
5.3. Material și metodă	68

5.4. Rezultate	71
5.5. Discuții	78
5.6. Concluzii	81
6. Influența polimerului în stratul de retardare și a grosimii acestuia în dezvoltarea unui sistem cronofarmaceutic de tip comprimat în comprimat	83
6.1. Introducere	83
6.2. Ipoteza de lucru/obiective	83
6.3. Material și metodă	84
6.4. Rezultate	86
6.5. Discuții	95
6.6. Concluzii	95
7. Optimizarea formulării unui sistem cronofarmaceutic de tip comprimat în comprimat	97
7.1. Introducere	97
7.2. Ipoteza de lucru/obiective	97
7.3. Material și metodă	98
7.4. Rezultate	101
7.5. Discuții	112
7.6. Concluzii	115
8. Concluzii generale (sinteză)	117
9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	119
REFERINȚE	121

CUVINTE CHEIE: eliberare pulsatilă, cronoterapie, metoprolol, minicomprimate filmate, comprimat în comprimat, planuri experimentale

Părțile principale ale tezei de doctorat

INTRODUCERE

Obiectivul cercetării experimentale a fost realizarea unor sisteme farmaceutice cu metoprolol cu eliberare pulsatilă, în care substanța medicamentoasă să fie eliberată rapid după o perioadă de latență determinată. Acest obiectiv s-a realizat prin prepararea unor minicomprimate cu metoprolol cu o capacitate mare de umflare spre a determina ruperea învelișului de film polimeric și cedarea rapidă a substanței medicamentoase, și prin realizarea unor minicomprimate cu metoprolol acoperite prin comprimarea unui amestec de excipienți care să asigure dezideratul unui timp de latență și al eliberării ulterioare rapide a conținutului medicamentos al nucleului.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În partea generală sunt prezentate principalele aspecte legate de cronofarmacie și de medicația cronoterapeutică, al cărei scop este sincronizarea concentrațiilor maxime de substanță medicamentoasă în sânge cu momentul exacerbării simptomelor bolii, în funcție de ritmul circadian. În acest caz nu sunt utile formele farmaceutice cu eliberare controlată sau prelungită, ci este necesară o cedare pulsatilă, care prezintă o perioadă determinată de întârziere, urmată de o eliberare rapidă a substanței medicamentoase.

S-a realizat o sinteză a datelor din literatura de specialitate referitoare la formularea sistemelor farmaceutice pulsatile orale, care se pot clasifica în: sisteme cu învelișuri erodabile sau solubile, sisteme cu permeabilitatea membranei modificată, sisteme casabile monolitice, sisteme casabile multiparticulate și sisteme cu formă de capsulă.

S-a motivat alegerea metoprololului ca substanță medicamentoasă model în studiile experimentale prin faptul că indicațiile sale, hipertensiunea arterială și angina, rămân în continuare cei mai importanți factori de risc pentru morbiditatea și mortalitatea de natură cardiovasculară.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Contribuțiile personale sunt alcătuite din cinci studii experimentale, primele două referindu-se la dezvoltarea unui sistem cronofarmaceutic de tipul minicomprimatelor filmate, iar următoarele

trei referindu-se la dezvoltarea unui sistem cronofarmaceutic de tipul minicomprimatelor acoperite prin comprimare. Partea de contribuții personale se încheie cu un capitol de concluzii generale.

Dezvoltarea unui sistem cronofarmaceutic de tipul minicomprimatelor filmate

Obiectivul primului studiu a fost de a prepara minicomprimate cu metoprolol cu cedare pulsatilă, din nucleee cu capacitate mare de umflare, acoperite cu trei tipuri de polimeri, pentru a determina polimerul, cantitatea de polimer și cantitatea de agent de umflare cele mai potrivite acestui tip de formulare cronofarmaceutică, pentru a fi utilizate în experimente ulterioare. În acest scop a fost dezvoltat un plan experimental cu trei factori și trei niveluri, observându-se influența variabilelor de formulare asupra profilurilor de eliberare a substanței medicamentoase. Factorii studiați au fost: tipul polimerului (Eudragit NE, Eudragit RS și etilceluloza Surelease), procentul de polimer și procentul de amidon glicolat de sodiu (agent de umflare) din formulare. Comprimatele au fost caracterizate din punctul de vedere al profilului de cedare obținut. Pentru fitarea datelor s-a utilizat o ecuație empirică denumită Piecewise, care prezintă trei regiuni definite de trei ecuații separate: înaintea cedării medicamentoase, în timpul cedării și după cedare, având două puncte de inflexiune, primul reprezentând momentul începerii cedării, iar al doilea momentul terminării cedării substanței medicamentoase.

Factorii de formulare au influențat rezultatele obținute, existând formulări cu cedare rapidă, imediată, sau cu cedare continuă, dar și formulări cu perioade de latență. Rezultatele au arătat că o creștere a cantității de agent de umflare a dus la o eliberare mai rapidă de substanță medicamentoasă, în timp ce o creștere a cantității de polimer a dus la o eliberare mai lentă. Tipul polimerului nu a avut o mare influență asupra eliberării substanței medicamentoase, dar concentrația la al doilea punct de inflexiune a crescut în cazul utilizării Eudragit RS. Acest polimer s-a utilizat în continuarea cercetării datorită faptului că timpul de latență depinde și de proprietățile acestuia, și anume de elasticitatea sa, care este influențată de procentul de plastifiant din film.

Optimizarea formulării unui sistem cronofarmaceutic de tipul minicomprimatelor filmate

În cel de-al doilea studiu al părții de contribuții personale s-a studiat influența concentrațiilor diferite de Eudragit RS ca polimer formator de film, a concentrațiilor diferite de trietilcitrat de sodiu folosit ca plastifiant și a concentrațiilor diferite de amidon glicolat de sodiu ca agent de umflare, asupra profilului de eliberare a metoprololului din minicomprimate acoperite cu film polimeric. A

fost utilizat un plan experimental cu trei factori și trei niveluri pentru a observa influența variabilelor de formulare asupra profilurilor de eliberare ale comprimatelor.

Concentrațiile de polimer și de plastifiant au avut o mare influență asupra eliberării metoprololului, creșterea lor determinând o prelungire a timpului la care începe cedarea substanței medicamentoase. Cu cât procentul de polimer adăugat este mai mare, cu atât filmul este mai gros și deci mai greu de rupt. Cu cât procentul de plastifiant adăugat este mai mare, cu atât filmul este mai elastic și deci mai greu de rupt. Procentul de agent dezagregant nu a avut o influență semnificativă asupra eliberării medicamentoase, datorită cantității mari de diluant utilizat. Procedul de optimizare a formulării a condus la realizarea unei formulări cu eliberare pulsatilă după o perioadă de întârziere de 2.5-3 ore, utilizând o cantitate mare de polimer de acoperire, o cantitate medie de agent dezagregant și o cantitate mică de plastifiant, cantități alese dintre valorile studiate experimental. Cercetarea a deschis calea de urmat pentru alegerea factorilor de formulare convenabili pentru o cedare pulsatilă, cu o perioadă de întârziere convenabilă și o cedare ulterioară rapidă, pentru tratamentul hipertensiunii, când nivelul maxim de substanță medicamentoasă în sânge trebuie atins dimineața, la trezire, după administrarea dozei la culcare.

Dezvoltarea unui sistem cronofarmaceutic de tip comprimat în comprimat

Al doilea obiectiv al părții de contribuții personale a fost de a se studia posibilitatea dezvoltării unor sisteme farmaceutice pulsatile cu metoprolol, pentru terapia cronofarmaceutică, cu ajutorul minicomprimatelor acoperite prin comprimare. S-a utilizat un plan experimental cu trei factori și trei niveluri pentru a se realiza studiul. Factorii de formulare au fost: tipul nucleului, tipul polimerului de întârziere din stratul extern (hidroxipropil metilceluloza (HPMC) K15M, HPMC K100M, Carbopol 71G), și tipul diluantului din stratul extern (lactoza sau celuloza microcristalină). A fost studiat comportamentul comprimatelor la cedarea *in vitro* a metoprololului.

Din rezultatele obținute s-a observat că perioada de latență și tipul eliberării au fost influențate în special de tipul polimerului de retardare și de tipul diluantului din învelișul extern. În ceea ce privește polimerul de retardare, cel mai mare efect de întârziere a fost dat de Carbopol 71G NF, urmat de HPMC K100M și HPMC K15M. În ceea ce privește diluantul, celuloza microcristalină a avut un efect de întârziere mai mare decât lactoza, care a favorizat eliberarea mai rapidă a substanței medicamentoase. Celuloza microcristalină a condus la obținerea de comprimate cu perioadă de latență de 2-4 ore, urmate de o eliberare lentă, cu o cinetică de ordin 0. Utilizarea lactozei ca diluant, în combinație cu Carbopol 71G ca polimer de retardare, a condus la obținerea de comprimate cu perioadă de latență de 2-4 ore urmate de o eliberare rapidă (aproximativ 1-1.5

ore). Rezultatele obținute au arătat că un sistem farmaceutic cu eliberare întârziată cu o perioadă de latență de 2-4 ore poate fi obținut prin utilizarea tehnologiei comprimatelor în comprimat. Pentru a se obține o perioadă de latență mai mare (5-6 ore), urmată de o eliberare rapidă, cercetarea a arătat că acest fapt este posibil utilizând Carbopol 71G ca polimer de retardare, lactoza ca diluant și un strat mai gros de acoperire.

Influența polimerului în stratul de retardare și a grosimii acestuia în dezvoltarea unui sistem cronofarmaceutic de tip comprimat în comprimat

S-a continuat dezvoltarea sistemului cronofarmaceutic de tip comprimat în comprimat prin studierea efectului procentului mai mare de Carbopol din stratul de retardare și grosimii stratului de retardare, obținute prin utilizarea de seturi de poansoane cu diametre diferite, asupra profilului de cedare a metoprololului. Pentru realizarea studiului s-a folosit un plan experimental cu doi factori și trei niveluri.

Conform rezultatelor obținute, atât procentul de Carbopol 71G din învelișul extern, cât și grosimea învelișului extern întârzie eliberarea substanței medicamentoase din comprimatele acoperite prin comprimare. Majoritatea formulărilor realizate conform planului experimental au prezentat o cinetică de ordin 0 și nu un profil de cedare cu o eliberare rapidă după perioada de întârziere, chiar în condițiile în care polimerul de retardare din stratul de acoperire (Carbopolul) este în proporție redusă. Acest lucru se datorează grosimii mari a stratului exterior folosit la acoperirea comprimatelor.

Ca urmare, pentru obținerea unei eliberări pulsatile este nevoie de utilizarea unei cantități mai mici de material de acoperire, care duce la obținerea unui strat de acoperire de grosime mai mică, și eventual de utilizarea în stratul de acoperire a unei cantități medii spre mari de polimer (Carbopol), nivelul cantitativ al acestor parametri fiind ales dintre valorile experimentale cercetate.

Optimizarea formulării unui sistem cronofarmaceutic de tip comprimat în comprimat

În acest capitol s-au continuat studiile experimentale în vederea dezvoltării unor sisteme farmaceutice pulsatile cu metoprolol pentru cronoterapie, prin acoperirea prin comprimare a unor minicomprimate nucleu. S-a utilizat un plan experimental cu doi factori și trei niveluri pentru a optimiza procentul de Carbopol din stratul de retardare și grosimea stratului de retardare, în vederea obținerii unui profil de cedare cu perioadă de întârziere cât mai lungă.

Deoarece Carbopolul prezintă un comportament diferit în mediu acid față de mediu bazic, s-a studiat și comportamentul comprimatelor în condiții de pH care simulează condițiile din tubul digestiv, realizându-se o acoperire a comprimatelor acoperite prin comprimare din formulările experimentale N10 și N11 (formulari cu compoziție identică și profil similar de cedare în tampon fosfat pH 6.8) cu straturi succesive de polimeri cu cedare enterică pe bază de ftalat acetat de polivinil, Opadry și Sureteric, în toba de acoperire. Procentul stratului de acoperire a fost 12%.

S-a constatat că o formulare a eliberat doar o cantitate foarte mică de metoprolol în cele 8 ore; aceasta a fost formularea care conținea cel mai mare procent de Carbopol și care avea o grosime medie. O parte dintre formulări au prezentat o eliberare de ordin 0 după diferite perioade de latență (1.5, 3.5 și 5 ore). Trei formulări au prezentat o eliberare rapidă după perioade de latență scurte (1-1.5 ore): cele cu procent mic de Carbopol și strat de acoperire subțire sau mediu (N1 și N5), și cea cu procent mediu de Carbopol și strat de acoperire subțire (N7). Au existat două tipuri de formulări care au prezentat eliberare pulsatilă, după o perioadă de latență de două ore: cea cu procent mic de Carbopol și strat de acoperire gros și cele cu procent mediu de Carbopol și strat de acoperire mediu. S-a obținut și o formulare care a avut o perioadă de întârziere de 4 ore, eliberând apoi rapid substanța medicamentoasă, prin adaugarea un strat de acoperire gastrorezistent din polimerii Opadry și Sureteric la formulările alese, atingându-se astfel dezideratul unei formulări cu cedare pulsatilă a metoprololului.

CONCLUZII GENERALE

În cazul unui sistem farmaceutic cu cedare pulsatilă, substanța medicamentoasă este eliberată rapid și complet după o perioadă definită de întârziere, perioadă în care nu se eliberează deloc substanță medicamentoasă. Dezideratul acestei lucrări s-a atins prin prepararea unor forme farmaceutice cu eliberare pulsatilă de două tipuri: minicomprimate acoperite cu film polimeric și minicomprimate acoperite prin comprimare cu strat de material polimeric. În primul caz s-a obținut o perioadă de întârziere de 2.5-3 ore urmată de o eliberare rapidă, iar în cel de-al doilea caz s-a obținut o perioadă de latență de 4 ore în mediu care simulează condițiile de pH din tubul digestiv, urmată de o cedare rapidă. Cercetarea experimentală a demonstrat posibilitatea realizării unor preparate cu cedare pulsatilă a metoprololului, prin optimizarea formulării, prin manipularea variabilelor de formulare și prepararea în scopul atingerii dezideratului propus prin ipoteza de lucru.

CURRICULUM VITAE

DATE PERSONALE:

Nume: Andreea Loredana Vonica
Data și locul nașterii: 19 noiembrie 1983, Sibiu
Telefon: +40(0)744571983
Adresa e-mail: loredana.vonica@umfcluj.ro
Starea civilă: necăsătorită

EDUCAȚIE:

2007 – prezent

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

- Studii de doctorat, forma fără frecvență, cu tema „Formularea unor sisteme farmaceutice de uz oral cu cedare pulsatilă”, coordonator științific Prof. Dr. S.E. Leucuța
- Participare la European Lifelong Learning Program Erasmus Intensive Program Skin Barrier Function „Cutaneous Absorption and Environmental Factors”, Universitatea Claude Bernard, Lyon, Franța

2007 – 2010

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

- Rezidențiat în specialitatea „Laborator farmaceutic”

2007 – 2008

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

- Masterat “Studiul și analiza medicamentului”

2007 – 2008

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

- Masterat “Managementul dezvoltării afacerilor”

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

- 2005 – două săptămâni de practică la „Pharmacie des deux palmiers” din Rouen, Franța
- 2005 – 2006 – două semestre de studiu la Facultatea de Farmacie din Valencia, Spania
- 2007 – 6 luni de practică la farmacia „Rețeta”, Cluj-Napoca

1998 - 2002

Colegiul Național "Gheorghe Lazăr", Sibiu

- profil matematică-fizică bilingv (limba engleză)

EXPERIENȚĂ PROFESIONALĂ:

2011 - prezent

S.C. Polisano S.R.L.

Farmacist specialist

2007 - 2010

Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca

Farmacist rezident

2007 - 2010

S.C. Polisano S.R.L.

Farmacist

2008 - 2009

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Facultatea de Farmacie

Plata cu ora – Tehnologie Farmaceutică

2002- 2007

S.C. Polisano S.R.L.

Operator calculator

PREGATIRE COMPLEMENTARĂ, PARTICIPĂRI LA MANIFESTARI ȘTIINȚIFICE

2010 Congresul Național de Farmacie din România ediția a XIV-a, Târgu Mureș

2009 Forumul de Cedare Modificată: „ Modified Release Forum” – Colorcon, Budapesta

2009 Scoala de Formulare: „Formulation School”, Colorcon, Budapesta

2009 Scoala de Filmare: „Coating School”, Colorcon, Budapesta

ARTICOLE PUBLICATE ÎN EXTENSO

- **ca prim autor:**

Vonica AL, Tomuță I, Leucuța SE. The screening of three types of coating polymers for minitablets with pulsatile release of metoprolol for chronotherapeutical applications employing experimental design. Farmacia 2011;6(59):-.

Vonica AL, Tomuță I, Fehete A, Leucuța SE. Development of compression coated tablets with pulsatile release of metoprolol for chronotherapeutical applications employing experimental design. Clujul Medical 2011;4(84):538-546.

- **co-autor:**

Tomuță I, Iovanov R, Vonica AL, Leucuța SE. High-throughput NIR chemometric method for meloxicam assay from powder blends for tableting. Sci Pharm 2011; in press.

LUCRĂRI SUSȚINUTE LA CONFERINȚE/SIMPOZIOANE ȘTIINȚIFICE

- **prezentări orale:**

Vonica AL, Tomuță I, Leucuța SE. Experimental design for the development of a pulsatile release dosage form form metoprolol minitablets coated with Eudragit RS. Congresul Național de Farmacie din România, Ediția a XIV-a, Târgu-Mureș, octombrie 2010.

- **sub formă de poster:**

Vonica AL, Tomuță I, Leucuța SE. A screening for the selection of the coating polymer for minitablets for the development of reservoir type pulsatile delivery dosage form. Congresul Național de Farmacie din România, Ediția a XIV-a, Târgu-Mureș, octombrie 2010.

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ - GRANTURI

- **membu în echipa de cercetare:**

Grant PN II: IDEI 2008-2011: Dezvoltarea unei noi tehnologii, rapide și non-distructive, bazată pe spectroscopie NIR și chemometrie pentru monitorizarea procesului tehnologic de preparare a comprimatelor.

MEMBRĂ ÎN ASOCIAȚII PROFESIONALE:

Colegiul Farmaciștilor din România - din 2008

Societatea de Științe Farmaceutice din România - din 2008

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

FACULTY OF PHARMACY



Andreea Loredana Vonica

**The Formulation of Oral Use Pulsatile Release
Chronotherapeutical Pharmaceutical Systems**

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

Scientific Coordinator:

Prof. Dr. S.E. Leucuța

2011

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	1
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Chronotherapy and Chronopharmacokinetics – implications in drug formulation	7
1.1. Biological Rhythms	7
1.1.1. Concepts and Terminology linked with Chronotherapy	7
1.1.2. Biological Clocks’ Mechanisms	7
1.1.3. The Circadian Structure of Time	7
1.1.4. Circadian Rhythms Involved in Various Diseases	8
1.2. Chronopharmacology	8
1.2.1. Chronopharmacology: Circadian Rhythms and Medication	8
1.2.2. Chronopharmacokinetics	9
1.2.2.1. Chronopharmacodynamics	9
1.2.3.1. Chronotoxicology	9
1.2.3.2. Chronoestesy	9
1.3. Chronotherapy	10
1.3.1. Chronotherapy: Definition and Concepts	10
1.3.2. Chronotherapy: History and Initial Applications	10
1.3.3. Chronoprevention – Another Aspect of Chronotherapy	10
1.3.4. Diseases which have a Well Defined Oscillatory Rhythm in their Pathogenesis	11
2. The Preparation of Pulsatile Release Forms	13
2.1. The Implications of Chronotherapy and Chronopharmacokinetics in drug formulation	13
2.2. Types of Pulsatile Release Oral Systems	14
2.2.1. Systems with Eroding or Soluble Coatings	14
2.2.2. Systems with Changed Membrane Permeability	17
2.2.3. Monolithical Rupturable Systems	17
2.2.4. Multiparticulate Rupturable Systems	18
2.2.5. Capsular-Shaped Systems	20

3. Choosing Metoprolol as a Model Drug for the Formulation of Pulsatile Release Forms Experimental Research	23
3.1. Chemical Name	23
3.2. Gross Formula	23
3.3. Structural Formula	23
3.4. Physico-Chemical Properties	23
3.5. Biopharmaceutical and Pharmacokinetical Properties	23
3.6. Pharmacodynamical Properties	24
3.7. The Motivation of Choosing Metoprolol as a Model Drug	24
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Work Hypothesis/Objectives	27
2. General Methodology	27
3. The Development of a Coated Minitablet Chronopharmaceutical System	29
3.1. Introduction	29
3.2. Work Hypothesis/Objectives	29
3.3. Materials and Methods	31
3.4. Results	34
3.5. Discussion	41
3.6. Conclusions	44
4. The Optimization of the Formulation of Coated Minitablet Chronopharmaceutical System	47
4.1. Introduction	47
4.2. Work Hypothesis/Objectives	47
4.3. Materials and Methods	48
4.4. Results	52
4.5. Discussion	62
4.6. Conclusions	65
5. The Development of a Compression Coated Pharmaceutical System	
5.1. Introduction	67
5.2. Work Hypothesis/Objectives	67
5.3. Materials and Methods	68

5.4. Results	71
5.5. Discussion	78
5.6. Conclusions	81
6. The Influence of the Polimer in the Retarding Layer and of its Thickness in the Development of a Compression Coated Pharmaceutical System	83
6.1. Introduction	83
6.2. Work Hypothesis/Objectives	83
6.3. Materials and Methods	84
6.4. Results	86
6.5. Discussion	95
6.6. Conclusions	95
7. The Optimization of the Formulation of a Compression Coated Pharmaceutical System	97
7.1. Introduction	97
7.2. Work Hypothesis/Objectives	97
7.3. Materials and Methods	98
7.4. Results	101
7.5. Discussion	112
7.6. Conclusions	115
8. General Conclusions (synthesis)	117
9. The Originality and the Innovative Contributions of the Thesis	119
REFERENCES	121

KEY WORDS: pulsatile release, chronotherapy, metoprolol, coated minitables, compression coated tablets, experimental plans

The Main Parts of the Doctoral Thesis

INTRODUCTION

The aim of the experimental research was the production of pulsatile release metoprolol pharmaceutical systems in which the drug is rapidly released after a predetermined lag time. This objective was accomplished by preparing metoprolol minitables with a big swelling capacity in order to determine the breaking of the polymeric film coat and the rapid release of the drug, and by preparing metoprolol tablets through compression coating a mixture of excipients that insure the obtaining of a lag time and of a following rapid release of the drug in the core.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

In the general part the main aspects regarding chronopharmacy and chronotherapeutical medication are presented, whose aim is the synchronization of the maximum blood drug concentrations with the moment of the exacerbation of the disease symptoms, depending on the circadian rhythm. In this case controlled release or prolonged release forms are not useful, but a pulsatile release is necessary, which has a predetermined lag time, followed by a rapid drug release.

A synthesis of the special literature data was done, referring to the formulation of oral pulsatile release systems, which can be classified in: systems with eroding or soluble coatings, systems with changed membrane permeability, monolithical rupturable systems, multiparticulate rupturable systems, capsular shaped systems.

The choice of metoprolol as a model drug in the experimental studies was motivated by the fact that its indications, hypertension and angina, still remain the most important risk factors for the cardiovascular morbidity and mortality.

PERSONAL CONTRIBUTIONS

The personal contributions are made up of five experimental studies, the first two referring to the development of a chronotherapeutical system in the form of coated minitables, and the next three referring to development of a chronotherapeutical system in the form of compression coated tablets. The personal contribution part is ended with a general conclusions chapter.

The Development of a Coated Minitablet Chronopharmaceutical System

The aim of the first study was to prepare some pulsatile release metoprolol tablets from cores with high swelling capacity, coated with three different polymers in order to determine the type of polymer, the quantity of polymer and the quantity of swelling agent best suited to this type of chronotherapeutical formulation in order to be used in further experiments. An experimental design with three factors and three levels was used for this purpose, observing the influence of the formulation variables on the drug release profiles. The factors studied were: the polymer type (Eudragit NE, Eudragit RS and Surelease ethylcellulose), the polymer percent and the sodium starch glycolate percent (swelling agent) used in the formulation. The tablets were analyzed regarding the *in vitro* dissolution behaviour and the obtained release profile. An empirical equation called Piecewise was used for the data fitting; this shows three different regions characterized by three separate equations: before, during and after drug release, having two turning points, the first one representing the start of the release, and the second one representing the moment of the end of the release.

The formulation factors influenced the obtained results, as there were formulations with fast, immediate release, or with continuous release, but also with lag time release. The results show that higher concentrations of swelling agents increase the drug release, while higher concentrations of polymer decrease it. The polymer type did not have a big influence on the drug release, but the concentration at the second turning point was higher in the case of Eudragit RS. This polymer was used in the further research studies because the lag time also depends on its properties, namely its elasticity, which is influenced by the percent of plasticizer in the film.

The Optimization of the Formulation of Coated Minitablet Chronopharmaceutical System

In the second study of the personal contributions, the influences of different Eudragit RS concentrations as a film forming polymer, different concentrations of sodium triethylcitrate as a plasticizer and different concentrations as swelling agent on the drug release from film coated metoprolol minitables were studied. An experimental design with three factors and three levels was used to observe the influence of the formulation variables on the release profiles of the tablets.

The polymer and plasticizer concentrations had a big influence on the metoprolol release, increasing them leading to a prolongation of the time at which the drug release starts. The more polymer is added, the thicker the film is and also the harder to break. The more plasticizer is added, the more elastic the film is and also the harder to break. The amount of swelling agent added did not have a significant influence on the drug release, because of the big quantity of filler used. The optimization of the formulation lead to a pulsatile release formulation with a lag time of 2.5-3 hours, using a big amount of coating polymer, a medium amount of swelling agent and a small amount of plasticiser, quantities chosen from the experimentally studied values. The research opened the way for choosing the convenient formulation factors for pulsatile release, with a convenient lag time and a rapid ulterior release, for the treatment of hypertension, when the maximum level of drug in the blood needs to be achieved in the morning, at the wake up time, after ingesting the dosage form at bed time.

The Development of a Compression Coated Pharmaceutical System

The second aim of the personal contribution part was to study the reliability of developing metoprolol pulsatile delivery systems for a chronopharmaceutic therapy, by compression coating minitabiet cores. To perform the study an experimental design with three factors and three levels was used. The formulation factors studied were: core type, coating retarding polymer type (hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) K15M, HPMC K100M, Carbopol 71G), and filler type (lactose or microcrystalline cellulose). The tablets were studied regarding their *in vitro* dissolution behaviour.

According to the obtained results, the lag time period and the release behavior are mainly influenced by the type of the retarding polymer and the type of filler in the coating mixture. In terms of the retarding polymer in the coating mixture, the greatest retarding effect is given by Carbopol 71G NF, followed by HPMC K100M, and HPMC K15M. In terms of the filler, microcrystalline cellulose has a greater retarding effect than lactose, which favours the drug release. Moreover, microcrystalline cellulose leads to obtaining tablets with a lag time of about 2-4 hours, followed by a slow, 0 order kinetics release. Lactose as filler, in combination with Carbopol 71G as retarding polymer, conducts to obtaining tablets with a lag time of 2-4 hours followed by a quick release (approximately 1-1.5 hours). According to the results, a delayed pharmaceutical system with a drug release with a lag time of 2-4 hours can be obtained via compression coating tablets. In order to obtain a bigger lag time (5-6 hours), followed by a rapid release, the research

showed that this is possible using Carbopol 71G as a retarding polymer, lactose as filler and a thicker coating layer.

The Influence of the Polymer in the Retarding Layer and of its Thickness in the Development of a Compression Coated Pharmaceutical System

The development of a compression coated chronopharmaceutical system was continued by studying the effect of the bigger amount of Carbopol in the retarding layer and the thickness of the retarding layer, obtained by using sets of punches with different diameters, on the metoprolol release profile. For the study an experimental design with two factors and three levels was used.

According to the obtained results, both the amount of Carbopol 71G and the thickness of the external layer delay the drug release from compression coated tablets. Most of the formulations done in the experimental design had a zero order release kinetics and not a rapid release after the lag time, even in the conditions in which the retarding polymer in the external layer (Carbopol) is in a small amount. This is due to the big thickness of the external layer used for coating the tablets.

As a result, for obtaining a pulsatile release a smaller quantity of coating material is needed, leading to obtaining a less thick external layer, and maybe using a medium to large amount of polymer (Carbopol), the quantitative level of these parameters being chosen from the experimental researched data.

The Optimization of the Formulation of a Compression Coated Pharmaceutical System

In this chapter the experimental studies for the development of pulsatile release metoprolol pharmaceutical systems were continued, through the compression coating of core minitables. An experimental design with two factors and three levels was used for the optimization of the amount of Carbopol in the retarding layer and of the thickness of the retarding layer, in order to obtain a release profile with a longer lag time.

Because Carbopol has a different behaviour in an acid environment and in a basic environment, the behaviour of the tablets in pH conditions that mimic the conditions in the digestive tract was studied, by coating the compression coated tablets from the experimental formulations N10 and N11 (formulations with identical compositions and similar release profile in

phosphate buffer with a pH of 6.8) with successive layers of polymers with enteric release based on polyvinyl ftalate acetate, Opadry and Sureteric, in the coating pan. The standard coating percent was 12%.

It was found that a formulation only released a small amount of metoprolol in the 8 hours; this was the formulation with the highest amount of Carbopol and with a medium thickness. A part of the formulations had a 0 order release kinetics after different lag times (1.5, 3.5 and 5 hours). Three formulations had a rapid release after short lag times (1-1.5 hours): the ones with a small amount of Carbopol and a small or medium thickness of the coating layer (N1 and N5), and the one with a medium amount of Carbopol and a less thick coating layer (N7). There were two types of formulations with pulsatile release, after a two hour lag time: the one with a small amount of Carbopol and a thick coating layer, and the one with a medium amount of Carbopol and a medium thickness layer. A formulation with a 4 hour lag time and a rapid release was obtained by adding a gastroresistant layer with the Opadry and Sureteric polymers at the chosen formulations, achieving a pulsatile release metoprolol formulation.

GENERAL CONCLUSIONS

In the case of a pharmaceutical system with pulsatile release, the drug is rapidly and completely released after a well defined lag time in which no amount of drug is released. The aim of this work was achieved by preparing two types of pulsatile release dosage forms: film coated minitabets and compression coated minitabets. In the first case a 2.5-3 hour lag time followed by a rapid release was obtained, and in the second case a 4 hour lag time followed by a rapid release was obtained in conditions mimicking the pH conditions in the digestive tract. The experimental research proved the possibility of manufacturing metoprolol pulsatile release formulations, through the optimization of the formulation, through the manipulation of the formulation variables and the preparation with the aim of achieving the objective stated in the work hypothesis.

CURRICULUM VITAE

PERSONAL DATA:

Name: Andreea Loredana Vonica
Date and place of birth: November 19th, 1983, Sibiu
Telephone: +40(0)744571983
E-mail address: loredana.vonica@umfluj.ro
Marital status: single

EDUCATION:

2007 – present

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

- Doctoral studies, extramural form, with the theme „The Formulation of Oral Use Pulsatile Release Chronotherapeutical Pharmaceutical Systems”, scientific coordinator Prof. Dr. S.E. Leucuța
- Participation at European Lifelong Learning Program Erasmus Intensive Program Skin Barrier Function „Cutaneous Absorption and Environmental Factors”, Claude Bernard University, Lyon, France

2007 – 2010

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

- Residency in „Pharmaceutical Laboratory”

2007 – 2008

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

- “Drug Study and Analysis” Masters

2007 – 2008

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

- “Business Development Management” Masters

2002– 2007

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

- Faculty of Pharmacy, licence in Pharmacy
 - 2005 –Erasmus Scholarship – one semester at the Faculty of Pharmacy in Rouen, France

- 2005 – two weeks practice at „Pharmacie des deux palmiers” in Rouen, France
- 2005 – 2006 – two semesters at the Faculty of Pharmacy in Valencia, Spain
- 2007 – 6 months practice at the „Rețeta” pharmacy, Cluj-Napoca

1998 – 2002

”Gheorghe Lazăr” National College, Sibiu

- mathematics – physics bilingual profile (English)

PROFESSIONAL EXPERIENCE:

2011 - prezent

S.C. Polisano S.R.L.

Specialist Pharmacist

2007 - 2010

Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca

Resident Pharmacist

2007 - 2010

S.C. Polisano S.R.L.

Pharmacist

2008 - 2009

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

Hourly wages – Pharmaceutical Technology

2002- 2007

S.C. Polisano S.R.L.

Computer Operator

COMPLEMENTARY TRAINING, PARTICIPATION AT SCIENTIFIC MANIFESTATIONS

2010 Romanian National Pharmacy Congress, 14th Edition, Târgu-Mureș.

2009 Modified Release Forum – Colorcon, Budapest

2009 Formulation School, Colorcon, Budapest

2009 Coating School, Colorcon, Budapest

IN EXTENSO PUBLISHED ARTICLES

- **as first author:**

Vonica AL, Tomuță I, Leucuța SE. The screening of three types of coating polymers for minitables with pulsatile release of metoprolol for chronotherapeutical applications employing experimental design. Farmacia 2011;6(59):-.

Vonica AL, Tomuță I, Fehete A, Leucuța SE. Development of compression coated tablets with pulsatile release of metoprolol for chronotherapeutical applications employing experimental design. Clujul Medical 2011;4(84):538-546.

- **as co-author:**

Tomuță I, Iovanov R, Vonica AL, Leucuța SE. High-throughput NIR chemometric method for meloxicam assay from powder blends for tableting. Sci Pharm 2011; in press.

PAPERS PRESENTED AT CONFERENCES/SCIENTIFIC SIMPOSIUMS

- **oral presentations:**

Vonica AL, Tomuță I, Leucuța SE. Experimental design for the development of a pulsatile release dosage form form metoprolol minitables coated with Eudragit RS. Romanian National Pharmacy Congress, 14th Edition, Târgu-Mureș, October 2010.

- **poster presentations:**

Vonica AL, Tomuță I, Leucuța SE. A screening for the selection of the coating polymer for minitables for the development of reservoir type pulsatile delivery dosage form. Romanian National Pharmacy Congress, 14th Edition, Târgu-Mureș, October 2010.

SCIENTIFIC ACTIVITY - GRANTS

- **member of research teams:**

Grant PN II: IDEAS 2008-2011: The development of a new technology, rapid and non-destructive, based on NIR spectroscopy and chemometry for the monitoring of the technological process of tablet preparation.

MEMBER OF PROFESSIONAL ASSOCIATIONS:

The Romanian College of Pharmacists - since 2008

The Romanian Society of Pharmaceutical Sciences - since 2008