

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" - BUCUREȘTI
FACULTATEA DE FARMACIE

*FORMULAREA ȘI CARACTERIZAREA UNOR
COMPRIMATE ORODISPERSABILE CONȚINÂND
COMPLECȘI DE INCLUZIUNE A BLOCANTELOR
CANALELOR DE CALCIU ÎN CICLODEXTRINE*

**REZUMATUL TEZEI DE
DOCTORAT**

Coordonator de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DUMITRU LUPULIASA

Student-doctorand:

NOVAC MARIAN

CUPRINS

INTRODUCERE.....	9
I. PARTEA GENERALĂ.....	14
1. CICLODEXTRINELE ȘI UTILIZAREA LOR FARMACEUTICĂ.....	15
a. Structura ciclodextrinelor.....	15
b. Obținerea ciclodextrinelor.....	16
c. Proprietăți fizico-chimice.....	17
1.4. Ciclodextrine modificate chimic.....	19
1.5. Aplicațiile ciclodextrinelor.....	21
2. CARACTERISTICILE BLOCANTELOR CANALELOR DE CALCIU.....	22
3. FORMULAREA COMPRIMATELOR ORODISPERSABILE.....	26
II. CONTRIBUȚII PROPRII PRIVIND FORMULAREA ȘI EVALUAREA UNOR COMPRIMATE ORODISPERSABILE CE CONȚIN COMPLECȘI DE INCLUZIUNE A NIMODIPINEI, AMLODIPINEI ȘI NIFEDIPINEI ÎN HIDROXIPROPIL-β-CICLODEXTRINĂ ȘI METIL-β- CICLODEXTRINĂ.....	32
4. OBȚINEREA ȘI CARACTERIZAREA COMPLECȘILOR DE INCLUZIUNE A NIMODIPINEI, AMLODIPINEI ȘI NIFEDIPINEI CU HIDOXIPROPIL- β - CICLODEXTRINA ȘI METIL- β -CICLODEXTRINA.....	33
4.1. Prepararea complecșilor de incluziune nimodipinei, amlodipinei și nifedipinei cu HP- β -CD și Me- β -CD.....	33
4.1.1. Motivarea studiului.....	33
4.1.2. Materiale și metode.....	34
4.1.3. Rezultate și discuții.....	35
4.1.4. Concluzii.....	35
4.2. Caracterizarea complecșilor de incluziune prin microscopie electronică cu scanare (SEM).....	35
4.2.1. Motivarea studiului.....	35
4.2.2. Materiale și metode.....	36
4.2.3. Rezultate și discuții.....	36
4.2.4. Concluzii.....	47
4.3. Caracterizarea complecșilor de incluziune prin calorimetrie diferențială dinamică (cu scanare sau baleiaj).....	48
4.3.1. Motivarea studiului.....	48
4.3.2. Materiale și metode.....	48
4.3.3. Rezultate și discuții.....	48

4.3.4. Concluzii.....	57
4.4. Analiza microstructurală prin difracție cu raze X.....	58
4.4.1. Motivarea studiului.....	58
4.4.2. Materiale și metode.....	58
4.4.3. Rezultate și discuții.....	58
4.4.4. Concluzii	66
4.5. Analiza prin spectroscopie IR (FT – IR).....	67
4.5.1. Motivarea studiului	67
4.5.2. Materiale și metode.....	67
4.5.3. Rezultate și discuții.....	67
4.5.4. Concluzii.....	76
5. STUDII DE PREFORMULARE A COMPRIMATELOR CONȚINÂND COMPLECȘI DE INCLUZIUNE A NIMODIPINEI, AMLODIPINEI ȘI NIFEDIPINEI ÎN HIDOXIPROPIL-β-CICLODEXTRINĂ ȘI METIL-β-CICLODEXTRINĂ.....	77
5.1. Prepararea pulberilor direct compresibile.....	77
5.1.1. Motivarea studiului.....	77
5.1.2. Materiale și metode.....	77
5.1.3. Rezultate și discuții.....	80
5.1.4. Concluzii.....	80
5.2. Determinarea mărimii particulelor.....	80
5.2.1. Motivarea studiului.....	80
5.2.2. Materiale și metode.....	81
5.2.3. Rezultate și discuții.....	82
5.2.4. Concluzii.....	86
5.3. Stabilirea timpului de curgere, a unghiului de repaus și a vitezei de curgere.....	86
5.3.1. Motivarea studiului.....	86
5.3.2. Materiale și metode.....	86
5.3.3. Rezultate și discuții.....	87
5.3.4. Concluzii.....	89
5.4. Determinarea caracteristicilor volumetrice.....	90
5.4.1. Motivarea studiului.....	90
5.4.2. Materiale și metode.....	90
5.4.3. Rezultate și discuții.....	92
5.4.4. Concluzii.....	95
5.5. Determinarea umidității.....	95
5.5.2. Materiale și metode.....	95
5.5.3. Rezultate și discuții.....	96
5.5.4. Concluzii.....	98
6. FORMULAREA, PREPARAREA ȘI CONTROLUL CALITĂȚII COMPRIMATELOR ORODISPERSABILE CONȚINÂND COMPLECȘII DE INCLUZIUNE A	

NIMODIPINEI, AMLODIPINEI ȘI NIFEDIPINEI ÎN HIDOXIPROPIL- β -CICLODEXTRINĂ ȘI METIL- β -CICLODEXTRINĂ.....99

6.1. Formularea comprimatelor.....	99
6.2. Prepararea comprimatelor.....	100
6.3. Controlul calitativ al comprimatelor.....	104
6.3.1. Dimensiunile (diametru și înălțime).....	104
6.3.1.1. Motivarea studiului.....	104
6.3.1.2. Materiale și metode.....	104
6.3.1.3. Rezultate și discuții.....	104
6.3.1.4. Concluzii.....	105
6.3.2. Uniformitatea masei.....	106
6.3.2.1. Motivarea studiului.....	106
6.3.2.2. Materiale și metode.....	107
6.3.2.3. Rezultate și discuții.....	107
6.3.2.4. Concluzii.....	108
6.3.3. Rezistența mecanică.....	108
6.3.3.1. Motivarea studiului.....	108
6.3.3.2. Materiale și metode.....	108
6.3.3.3. Rezultate și discuții.....	111
6.3.3.4. Concluzii.....	113
6.3.4. Friabilitatea.....	113
6.3.4.1. Motivarea studiului.....	113
6.3.4.2. Materiale și metode.....	113
6.3.4.3. Rezultate și discuții.....	115
6.3.4.4. Concluzii.....	115
6.3.5. Timpului necesar dezagregării.....	115
6.3.5.1. Motivarea studiului.....	115
6.3.5.2. Materiale și metode.....	116
6.3.5.3. Rezultate și discuții.....	119
6.3.5.4. Concluzii.....	121
6.3.6. Viteza de dizolvare.....	121
6.3.6.1. Motivarea studiului.....	121
6.3.6.2. Materiale și metode.....	121
6.3.6.3. Rezultate și discuții.....	125
6.3.6.4. Concluzii.....	127
CONCLUZII GENERALE.....	128
BIBLIOGRAFIE.....	146
ANEXE.....	162

Introducere

Conform raportului World Health Statistics 2012, lansat la Geneva în mai 2012, unul din trei adulți din întreaga lume prezintă tensiunea arterială crescută – o afecțiune care cauzează aproximativ jumătate din toate decesele produse în urma unui accident vascular cerebral sau a unui infarct miocardic. La nivel global, bolile cardiovasculare reprezintă aproximativ 17 milioane de decese pe an, aproape o treime din total. Dintre acestea, complicațiile hipertensiunii reprezintă 9,4 milioane de decese în întreaga lume în fiecare an. Hipertensiunea arterială este responsabilă pentru cel puțin 45% dintre decesele cauzate de boli de inimă și 51% dintre decesele produse de accidentul vascular cerebral.

La începutul anilor 1970, a fost descoperită și introdusă în terapia hipertensiunii arteriale o nouă clasă de blocante ale canalelor de calciu (BCC), antagoniști ai canalelor de calciu sau antagoniști ai calciului, dihidropiridine (Nifedipină, amlodipină, felodipină, nimodipină).

În prezent, dihidropiridinele (DHP) blocante ale canalelor de calciu sunt adesea utilizate pentru a reduce rezistența vasculară sistemică și presiunea arterială. Uneori, atunci când sunt utilizate pentru tratarea anginei, vasodilatația și hipotensiunea pot duce la tahicardie reflexă, care poate fi dăunătoare pentru pacienții cu simptome ischemice din cauza creșterii necesarului miocardic de oxigen ce rezultă.

Blocantele canalelor de calciu împiedică deschiderea canalelor de calciu și reduc astfel concentrația de calciu intracelular. Acestea afectează în principal mușchiul neted vascular arterial și scad tensiunea arterială prin vasodilatație.

Pentru prezentul studiu, am selectat nifedipina, amlodipina și nimodipină, ca ingrediente active pentru a fi incluse în cavitatea a două beta-ciclodextrine diferite.

Nifedipina (Nif), dimetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridin-3,5-dicarboxilat și amlodipina (Aml), 2-[(2-aminoetoxi)metil]4 esterul 3-etil 5-metilic al acidului -(2-clorfenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicarboxilic, se caracterizează printr-o tendință mare de degradare atunci când sunt expuse la lumină. Aromatizarea oxidativă a fragmentului de dihidropiridină la fragmentul de piridină este una dintre principalele căi de degradare a amlodipinei și a moleculelor înrudite din familia 1,4-dihidropiridinei (cum ar fi Nifedipina) și are loc atât în soluție, cât și în stare solidă și este potențată de lumină. Aceste medicamente absorb intens în UV-A (unii derivați și în vizibil) și sunt cunoscute ca fiind fotolabile. Când amlodipina și besilatul corespunzător au fost iradiați într-o soluție, atât în prezența cât și în absența aerului, s-a descoperit că se obține piridina aromatizată ca produs principal. Expunerea Nifedipinei la lumina zilei sau la anumite lungimi de undă de lumină artificială determină transformarea sa într-un derivat de

nitrozofenilpiridină, în timp ce expunerea la lumina ultravioletă duce la formarea derivatului de nitrofenilpiridină.

Prođușii de fotodegradare ai amlodipinei și Nifedipinei nu au activitate farmacologică, astfel încât prevenirea fotodegradării formulărilor lor este foarte importantă. În acest scop, se folosesc diferite tipuri de agenți de protecție. Au fost preparate și caracterizate mai multe formulări cum ar fi incluziunea în ciclodextrine, lipozomi sau microsfele.

De asemenea, biodisponibilitatea Nif este relativ scăzută după administrarea orală a formei cristaline datorită faptului că este practic insolubilă în apă și soluții apoase.

Nimodipina, izopropil (2-metoxietil) 1, 4-dihidro-2, 6-dimetil-4-(3-nitro fenil) 3, 5-piridin-dicarboxilat, este foarte cristalină și practic insolubilă în apă și în soluții apoase, atât acide cât și alcaline. Solubilitatea în apă a nimodipinei a fost raportată a fi de 0,23 mg/100 ml. Din cauza solubilității sale limitate în apă, prezintă caracteristici slabe de cedare, iar absorbția sa orală este limitată de viteza de dizolvare.

Conform Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică (SCB), Nifedipina și nimodipina sunt incluse în clasa a II-a de medicamente (solubilitate scăzută și permeabilitate ridicată), iar amlodipina este un medicament de clasa I (solubilitate și permeabilitate ridicate).

În ultimii ani, au fost dezvoltate diferite formulări orale pentru a îmbunătăți solubilitatea și biodisponibilitatea Nifedipinei și nimodipinei și, de asemenea, pentru a crește stabilitatea amlodipinei besilat și a Nifedipinei. Dintre acestea: dispersiile solide, nanocristalele, medicamentele micronizate sunt cele mai frecvent utilizate, ducând la rezultate diferite. Atenția noastră este orientată spre includerea dihidropiridinelor selectate în cavitatea diferitelor beta-ciclodextrine pentru a le reduce dezavantajele și a le crește capacitatea de formulare în comprimate pentru dispersie orală.

Este bine cunoscut faptul că ciclodextrinele sunt o familie de trei oligozaharide ciclice produse industrial și câteva minore, rare; obținute prin degradarea enzimatică a amidonului de către ciclodextrin-glucozil-transferaza. Cele trei ciclodextrine naturale majore sunt substanțe cristaline, omogene, nehiproscopice, care au o formă de macrociclu asemănător unui trunchi format din unități de glucopiranoză. În funcție de numărul de unități de glucopiranoză legate α -1,4-D(+)-glucozidic, au fost descrise mai multe ciclodextrine naturale, printre care α -ciclodextrină (6 unități), β -ciclodextrină (7 unități) și γ -ciclodextrină (8 unități) prezintă un interes deosebit din punct de vedere farmaceutic.

Analizele structurii cristaline ale ciclodextrinelor naturale au demonstrat că toate reziduurile de glucoză din inel posedă conformația de scaun 4C_1 favorizată termodinamic, deoarece toți

substituenții sunt în poziție ecuatorială. Ciclodextrinele se comportă mai mult sau mai puțin ca niște compuși rigizi cu două grade de libertate: rotație la legăturile glucozidice C(4)-O(4) și C(1)-O(4) și rotații la grupările hidroxil primare O(6) la banda C(5)-C(6). Ca o consecință a acestei conformații de scaun, toate grupările hidroxil secundare C(2) și C(3) sunt situate pe partea mai largă a trunchiului în poziție ecuatorială. Grupările hidroxil de pe C(2) sunt orientate spre cavitate, iar grupările hidroxil spre exterior. Grupările hidroxil primare din poziția C6 sunt situate în partea mai îngustă a trunchiului. Aceste grupări hidroxil asigură o bună solubilitate în apă pentru ciclodextrinele naturale. Cavitatea este căptușită cu un inel de grupări C-H (C3), un inel de atomi de oxigen glucozidici și un alt inel de grupări CH (C5). Astfel, cavitatea ciclodextrinelor prezintă un caracter apolar și acesta este însoțit de o densitate mare de electroni. Caracteristicile fizico-chimice și capacitatea de incluziune a ciclodextrinelor sunt o consecință directă a acestor condiții speciale de legare.

Spre deosebire de structura internă a ciclodextrinelor avantajoasă pentru includerea moleculară, suprafața lor externă hidrofilă face mai dificilă interacțiunea moleculei de ciclodextrină cu membranele biologice lipofile. Din acest motiv, ciclodextrinele naturale au fost modificate chimic pentru a-și modifica solubilitatea în apă, interacțiunea cu membranele biologice și proprietățile de cedare a ingredientelor active.

Modificarea ciclodextrinelor naturale a fost obiectivul multor grupuri de cercetare de a îmbunătăți performanțele, dar menținând în același timp capacitatea de a forma complecși de incluziune cu diferite substraturi. Unele grupuri s-au concentrat, de asemenea, pe îmbunătățirea interacțiunii dintre produse farmaceutice și ciclodextrine, în timp ce altele au încercat să pregătească materiale care pot fi definite mai precis din punct de vedere chimic.

Contribuție personală

În prezentul studiu, pentru a complexa dihidropiridinele selectate, am selectat două beta-ciclodextrine diferite: hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) și metil- β -ciclodextrina (Me- β -CD), datorită faptului că dimensiunile moleculare ale ingredientelor active sunt adecvate încapsulării în cavitatea α - sau β -ciclodextrinelor, putând forma complecși de incluziune, în timp ce cavitatea γ -ciclodextrinei fiind prea mare și nu poate crea complecși stabili cu acestea.

Pentru a îmbunătăți aderența și pentru a face administrarea convenabilă, proiectarea de noi forme farmaceutice a câștigat o importanță semnificativă. Performanța comprimatelor orale

convenționale cu eliberare rapidă depinde de prezența alimentelor, de pH-ul stomacului, de degradarea enzimatică, de modificări ale motilității tractului gastro-intestinal și așa mai departe, care reduc considerabil timpul de absorbție. Mai recent, se pune mult accentul pe domeniul proiectării sistemelor de administrare a medicamentelor care poartă o oarecare eleganță organoleptică și acceptabilitate maximă a pacienților mai ales din grupurile de pediatrie și geriatrie. Se urmărește utilizarea căii orale care este preferată datorită ușurinței în administrare, terapiei rentabile, auto-medicației și metodei neinvazive care conduc la creșterea semnificativă a complianței pacientului.

Comprimatele orodispersabile sunt concepute pentru a se dezintegra în gură fără ajutorul apei. Sunt adoptate diferite metode pentru fabricarea comprimatelor orodispersabile, cu scopul de a oferi o dezintegrare rapidă pe măsură ce aceasta intră în contact cu saliva, în același timp producând o senzație plăcută în cavitatea bucală.

Acestea sunt comprimate care se dispersează sau se dezintegrează atunci când intră în contact cu saliva cu eliberarea ingredientului activ, oferind biodisponibilitate maximă medicamentului în comparație cu forma de dozare convențională. Proprietățile comprimatelor orodispersabile sunt date de adăugarea de superdezintegranti în formulare. Cel mai bun timp pentru ca un comprimat orodispersabil să se dezintegreze este considerat a fi mai mic de un minut, dar în general timpii de dezagregare variază de la 5 la 30 de secunde.

Datorită faptului că tabletele pentru dispersia orală sunt considerate a fi viitorul medicației orale, în studiul curent am decis să încorporăm complecșii de incluziune a celor trei dihidropiridine selectate cu cele două beta-ciclodextrine menționate în comprimate orodispersabile folosind superdezintegranti moderni și tehnologia comprimării directe.

O altă provocare pentru studiul nostru este caracterizarea eliberării ingredientelor active din tabletele obținute pentru dispersie orală. În faza biofarmaceutică a studiului este foarte important să se stabilească eliberarea sau viteza de dizolvare, aceasta reflectând gradul de absorbție și biodisponibilitatea ingredientului activ.

Obiectivele prezentului studiu sunt:

- Prepararea complecșilor de incluziune a nifedipinei, amlodipinei și nimodipinei cu fiecare dintre cele două ciclodextrine (hidroxipropil- β -ciclodextrină și metil- β -ciclodextrină) folosind trei tehnici diferite: două în soluție – liofilizare și coprecipitare, și una în stare solidă: triturarea. Astfel se obțin 18 sisteme binare solide.
- Confirmarea formării tuturor complecșilor de incluziune în raport molar de 1:1 (ingredient activ: ciclodextrină) și caracterizarea proprietăților lor în comparație cu

simplele lor amestecuri fizice (preparate în același raport molar) folosind diferite tehnici precum : spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (FT-IR), microscopie electronică cu scanare (SEM), difracție de raze X (XRD) și măsurători termice (TG/DTG și DSC).

- Amestecarea tuturor complexilor de incluziune studiați cu excipienții direct compresibili, în vederea obținerii pulberilor compuse direct compresibile.
- Stabilirea caracteristicilor de curgere și compresibilitate ale pulberilor compuse prin determinarea proprietăților morfologice și mecanice ale particulelor, cum ar fi: tipul și viteza de curgere, unghiul de repaus, caracteristicile volumetrice, proprietățile pulberilor în vrac și la tasare, raportul Hausner, indicele Carr, dimensiunea particulelor și conținutul de umiditate.
- Comprimarea directă a pulberilor complexe în vederea obținerii de comprimate pentru dispersie orală.
- Controlul specific calitativ și cantitativ al comprimatelor fabricate conform Farmacopeei Europene, ghidurilor EMEA și literaturii de specialitate, urmărind caracteristicile organoleptice inclusiv determinarea atributelor fizice (dimensiuni – înălțime și diametru), masa și uniformitatea conținutului; proprietățile farmacotehnice (duritate, friabilitate, timpul de dezintegrare, conținutul de umiditate), identificarea și testarea ingredientelor active.
- Studiul cedării *in vitro* a ingredientelor active, arătând influența tipului de beta-ciclodextrină utilizat, a metodei aplicate la prepararea complexului, și a diferiților excipienți selectați pentru formularea comprimatelor orodispersabile.

În prezenta lucrare de doctorat am urmărit formularea unor complecși de incluziune a trei blocante ale canalelor de calciu mult utilizate în practica terapeutică actuală (nimodipina, amlodipina și nifedipina) în hidroxipropil- β -ciclodextrină și metil- β -ciclodextrină, în scopul prelucrării ulterioare a acestora sub forma unor comprimate orodispersabile ce asigură dezagregarea formei farmaceutice și cedarea rapidă a ingredientelor active, ceea ce conduce la îmbunătățirea disponibilității farmaceutice.

Teza este structurată în două părți:

1. partea generală
2. contribuții proprii.

Prima parte a tezei de doctorat, partea teoretică, prezintă stadiul actual al cunoașterii cuprins în trei capitole, în care sunt redată noțiuni generale despre ciclodextrine și utilizarea acestora în industria farmaceutică, date despre blocantele canalelor de calciu și rolul lor în medicația antihipertensivă, câteva generalități despre comprimatele orodispersabile, detaliind avantajele pentru care acestea sunt în atenția cercetărilor științifice actuale.

În partea teoretică sunt incluse caracteristicile esențiale ale blocantelor canalelor de calciu utilizate în prezentul studiu, precum și motivarea necesității includerii lor în cavitatea ciclodextrinelor. De asemenea, în partea generală sunt oferite informațiile privind motivarea selectării celor două ciclodextrine.

Cea de-a doua parte a tezei, partea experimentală, prezintă contribuțiile științifice proprii cu privire la influența ciclodextrinelor asupra procesului de comprimare directă și a proprietăților esențiale farmacotehnice și biofarmaceutice ale comprimatelor orodispersabile cu blocante ale canalelor de calciu și cuprinde treicapitole din care se pot formula următoarele concluzii:

→ O primă direcție de cercetare a constituit-o prepararea, confirmarea formării și caracterizarea complexilor de incluziune dintre nimodipină, amlodipină și nifedipină și HP- β -CD și Me- β -CD, în raport molar de 1:1, atât în soluție apoasă, cât și în stare solidă. Complexarea în soluție a fost realizată prin două metode: coprecipitare și liofilizare. Complecșii de incluziune în stare solidă au fost preparați prin metoda triturării. Sistemele binare realizate au fost supuse caracterizărilor fizico-chimice prin comparație cu simplele amestecuri fizice preparate în același raport molar de 1:1. Complecșii au fost evaluați prin microscopia electronică cu baleiaj (SEM), difracție cu raze X, calorimetrie diferențială dinamică (DSC) și prin spectroscopie IR (FT-IR).

În urma evaluării morfologiei complecșilor de incluziune prin comparație cu substanțele ca atare și cu simplele lor amestecurile fizice, prin SEM, s-a evidențiat o modificare semnificativă în forma, dimensiunea și structura sistemelor binare, fapt care duce la concluzia că fenomenul de incluziune a substanței medicamentoase în cavitatea ciclodextrinelor a avut loc. S-a evidențiat faptul că ingredientele active sunt caracterizate prin prezența particulelor cristaline, HP- β -CD și Me- β -CD sunt pulberi amorfe, iar în cazul amestecurilor fizice ingredientele active aderă la suprafața ciclodextrinelor, aceasta confirmând afinitatea dintre substraturi. Morfologiile complecșilor de incluziune sunt diferite între probe în funcție de tipul de ingredient activ încapsulat și de metoda de preparare aleasă. Astfel, în cazul nimodipinei, complexul obținut prin coprecipitare arată

fragmentele de ciclodextrină și particule mai mici de nimodipină, pentru cel obținut prin liofilizare, micrografiile SEM indică un amestec eterogen între cele două componente. Învelișurile de ciclodextrină din proba obținută prin triturare par să fie umplute cu nimodipină, în timp ce particule mai mici de nimodipină și fragmente de ciclodextrină sunt de asemenea prezente în această probă.

În cazul amlodipinei, în sistemul obținut prin metoda triturării, se observă cristalele de Aml aderate la suprafața ciclodextrinei. În schimb, prin utilizarea metodelor de preparare prin coprecipitare și liofilizare, se observă modificări drastice în ceea ce privește morfologia produsului obținut. Nu este posibilă în acest caz diferențierea celor doi compuși inițiali. Aceasta este o dovadă a unei interacțiuni între Aml și ciclodextrina utilizată. Dacă în cazul compusului de coprecipitare este încă posibilă observarea unor compuși inițiali izolați, în sistemul de liofilizare s-a format o nouă fază solidă. În acest caz, se observă prezența agregatelor amorfe omogene.

În cazul complecșilor Nif-HP- β -CD și Nif-Me- β -CD obținuți prin metodele de triturare și coprecipitare se observă blocuri voluminoase și dense, în timp ce distribuția dimensiunilor particulelor este mai omogenă în cazul complecșilor obținuți prin metoda de liofilizare.

Prin utilizarea celor trei metode de complexare s-au format noi faze solide cu structuri amorfe în cazul tuturor sistemelor binare studiate, remarcându-se, totuși, faptul că prin metoda coprecipitării și metoda triturării, complexarea dintre componente a avut loc parțial, în timp ce prin metoda liofilizării aceasta a fost totală.

Dacă unele nanoparticule mai mici de amlodipină sunt încă prezente în sistem în cazul proceselor de triturare și coprecipitare, metoda de preparare a liofilizării arată un nou amestec amorf omogen.

În cazul complecșilor Nif-HP- β -CD și Nif-Me- β -CD obținuți prin metodele de triturare și coprecipitare se observă blocuri voluminoase și dense, în timp ce distribuția dimensiunilor particulelor este mai omogenă în cazul complecșilor obținuți prin metoda de liofilizare (cap. 4.2.).

În timp ce vârful de topire a nimodipinei aproape a dispărut în cazul metodelor de liofilizare și triturare, a fost încă vizibil în amestecul fizic și mai evidențiat pentru metoda de coprecipitare, dar a fost deplasat la temperaturi mai scăzute. Deplasarea vârfului endotermic al Nim la o temperatură mai scăzută indică un anumit tip de interacțiune între ingredientul activ și HP- β -CD. Se poate presupune că amestecurile fizice și compusul format prin metoda de coprecipitare a Nim cu HP- β -CD au conținut cu siguranță o oarecare cantitate de Nim cristalin, dar procesele de liofilizare și triturare a probelor au conținut cantități mici sau chiar deloc nimodipina cristalină.

Termogramele DSC înregistrate în intervalul de temperatură cuprins între 25°C și 250°C au prezentat pentru ingredientele active un aspect caracteristic substanțelor cristaline, pic regăsit în

amestecurile fizice, dar de intensitate mai mică decât cel al substanței ca atare, astfel demonstrând afinitatea dintre cele două substanțe, dar fără formarea complexului de incluziune.

În timp ce vârful de topire a nimodipinei aproape a dispărut în cazul metodelor de liofilizare și triturare, a fost încă vizibil în amestecul fizic și mai evidențiat pentru metoda de coprecipitare, dar a fost deplasat la temperaturi mai scăzute. Deplasarea vârfului endotermic al Nim la o temperatură mai scăzută indică un anumit tip de interacțiune între ingredientul activ și HP- β -CD. Se poate presupune că amestecurile fizice și compusul format prin metoda de coprecipitare au conținut cu siguranță o oarecare cantitate de Nim cristalin, dar procesele de liofilizare și triturare a probelor au conținut cantități mici sau chiar deloc de nimodipina cristalină. Pe baza rezultatelor DSC s-a observat că metoda de liofilizare este cea mai bună modalitate de a obține complecși de incluziune între nimodipină și HP- β -CD și, respectiv, Me- β -CD, într-un raport molar de 1:1.

Vârful de topire a amlodipinei se distinge încă la temperatură mai joasă, cu intensități diferite în amestecul fizic și metoda de coprecipitare, o dovadă că complexul de incluziune nu se formează. Absența temperaturii de topire la 140,2°C a fost observată în cazul compușilor formați prin metoda triturării și cea de liofilizare. Aceste ipoteze indică formarea complecșilor de incluziune într-un raport molar de 1:1 folosind tehnicile de liofilizare și triturare.

Curbele DSC ale Nif și ambelor amestecuri fizice au demonstrat prezenta vârfului endotermic ascuțit la 172°C corespunzător topirii medicamentului. Această topire tipică Nif nu a fost observat la aceeași intensitate și temperatură pe curbele DSC ale compușilor de incluziune Nif-HP- β -CD și Nif-Me- β -CD. Aceste date termice sugerează că a avut loc o amorfizare a medicamentului (cap. 4.3).

În ceea ce privește includerea parțială a ingredientului activ în amestecurile fizice dintre Nim și cele două CD, aceasta s-a datorat bunei afinități a Nim cu CD, chiar și în procedura de amestecare fizică folosind un raport molar de 1: 1. Difractogramele de raze X obținute pentru complexul de incluziune format prin metoda de coprecipitare au arătat o schimbare polimorfă a nimodipinei. În cazul metodelor de liofilizare și triturare, dispariția vârfurilor caracteristice ale nimodipinei forma I susține concluzia unei interacțiuni mai puternice și formarea complexului de incluziune, mai completă în cazul tehnicii de liofilizare. În difractogramele de raze X ale probei obținute prin metoda triturării, unele vârfuri de difracție ale Nim sunt suprapuse modelului amorf al CD, ceea ce indică o incluziune parțială. Metoda de coprecipitare favorizează schimbarea polimorfă de la forma I la forma II a nimodipinei. Dovezile formării complexului de incluziune Nim- CD sunt mai evidente pentru metoda de liofilizare, confirmând constatările DSC și SEM.

Pentru compuşii amlodipinei, în amestecul fizic, vârfurile de difracţie caracteristice ale Aml sunt prezentate cu o reducere a intensităţilor acestora, confirmând că în această metodă de preparare nu apare nicio interacţiune. Difractograma compuşilor obţinuţi prin metoda coprecipitării au arătat o interacţiune slabă între cei doi compuşii, cu prezenţa celor mai importante vârfuri de difracţie ale Aml la intensităţi mai mici. Contrar, tehnicile de triturare şi liofilizare susţin formarea complexelor de incluziune, datorită faptului că picurile Aml de difracţie sunt dispărute, iar compuşii formaţi noi au prezentat un model amorf.

Complexii de incluziune Nif-CD obţinuţi prin metodele de triturare şi liofilizare nu prezintă modelul cristalin al Nif care a fost verificat atât pentru ingredientul activ pur, cât şi în cazul complexului de incluziune obţinut prin metoda coprecipitării între Nif şi CD. Totodată, a fost observată amorfizarea ingredientului activ şi pentru complexii de incluziune Nif-CD obţinuţi prin triturare şi liofilizare. Pentru amestecurile fizice, atât în cazul Nif-HP- β -CD, cât şi în cazul Nif-Me- β -CD, difractograma de raze X prezintă o scădere a intensităţii picurilor şi în consecinţă a naturii cristaline tipice polimorfului A al Nif.

În plus, s-a putut observa prezenţa tuturor vârfurilor caracteristice ale compuşii puri în difractogramele corespunzătoare complexului obţinut prin metoda coprecipitării, care demonstrează că nu a avut loc complexarea între compuşii. În contrast, în compuşii NIF-HP- β -CD şi NIF-Me- β -CD obţinuţi prin liofilizare şi triturare, s-a observat o scădere a gradului de cristalinitate a compuşilor, deşi unele caracteristici ale vârfurilor de Nif pur sunt încă detectabile. Rezultatele obţinute de XRD şi DSC precum şi starea de cristalinitate scăzută observată a sistemelor obţinute prin metoda liofilizării confirmă interacţiunile în stare solidă, susţinând puternic formarea complexelor de incluziune (cap. 4.4).

Analizele spectrale FT-IR efectuate au demonstrat în cazul complexelor de incluziune amlodipinei faptul că vârfurile caracteristice ale amlodipinei aproape au dispărut sau au fost deplasate la o frecvenţă mai mare şi doar vârfurile CD au fost observate la aproximativ aceeaşi lungime de undă. Astfel, se poate concluziona că unele grupe funcţionale caracteristice din molecula de ingredient activ au fost implicate în procesele de includere. Acest lucru demonstrează că ingredientul activ a fost inclus în cavitatea CD, chiar şi o includere parţială a fost observată în cazul amestecului fizic. În spectrul FTIR al complexului de incluziune Nim-CD format prin metoda coprecipitării au fost prezente aproape toate vârfurile amlodipinei şi CD fără diferenţe semnificative, demonstrând că, în acest caz, doar o includere parţială apare, pentru un raport molar de 1:1. În cazul complexelor de incluziune obţinuţi prin metoda triturării, spectrul FTIR a prezentat unele modificări în comparaţie cu spectrele anterioare. Mai multe vârfuri atribuite

nimodipinei sunt încă prezente în spectrul compusului de incluziune, ceea ce demonstrează că procesul de includere nu a fost complet. Banda caracteristică de absorbție C=O a nimodipinei, în cazul procesului de liofilizare este deplasată la o frecvență mai mare (1701 cm^{-1}) și este atribuită întreruperii legăturilor puternice de hidrogen ale nimodipinei.

Spectrele FTIR ale amestecului fizic Aml-HP- β -CD și complecșilor de incluziune obținuți prin metoda coprecipitării sunt comparabile. Vârfurile caracteristice ale amlodipinei sunt deplasate la frecvențe diferite. În cazul compușilor obținuți prin procedeele de triturare și liofilizare nu există o înregistrare a benzilor a căror poziție, formă și intensitate sunt caracteristice amlodipinei. De asemenea, comparând spectrele FTIR ale celor două CD cu spectrele FTIR corespunzătoare complecșilor obținuți prin metoda liofilizării, se pot observa benzile complexe la 1685 cm^{-1} și 1465 cm^{-1} care nu sunt prezentate în molecula gazdă. Aceasta este o dovadă a interacțiunii moleculei dintre ingredientul activ și molecula CD prin grupurile N-H. În spectrele complecșilor de incluziune, nu numai că vârfurile s-au deplasat, dar unele dintre ele au dispărut în mod specific la compararea spectrelor compușilor Aml și CD pure și complecșii obținuți. Acest lucru se datorează blocării ingredientului activ în cavitatea ciclodextrinei prin formarea legăturii de hidrogen.

În spectrele FTIR ale amestecurilor fizice Nif-CD și complecșilor Nif-CD obținuți prin metoda de coprecipitare nu au fost observate noi vârfuri. Au fost menținute principalele vârfuri legate de grupele funcționale ale celor doi compuși. În cazul compușilor de incluziune Nif-CD preparați prin metoda triturării și liofilizării, s-a observat o schimbare a benzilor principale de absorbție ale Nif și CD. Aceste constatări indică implicarea acestor grupuri funcționale în unele interacțiuni legate de formarea complecșilor de incluziune (cap. 5.5.).

Prin toate aceste studii, s-a evidențiat faptul că Nim, Aml și Nif formează complecși de incluziune stabili cu ambele ciclodextrine, HP- β -CD și Me- β -CD, în raport molar de 1:1, dar prin metodele triturării și coprecipitării complexarea a fost parțială, în timp ce prin metoda liofilizării aceasta a fost completă.

→ Cea de-a doua direcție a cercetărilor a constat în preformularea comprimatelor orodispersabile conținând complecșii de incluziune a Nim, Aml și Nif în HP- β -CD și Me- β -CD. Având în vedere rezultatele caracterizării fizico-chimice a complecșilor, incluziunea ingredientelor active a fost maximă la utilizarea metodei de liofilizare pentru preparare, ceea ce înseamnă că aceste sisteme vor prezenta o performanță mai bună *in vivo*.

Complecșii liofilizați prezintă un caracter amorf și este bine cunoscut faptul că, deși acesta este benefic pentru performanța în dizolvare, induce proprietăți de curgere și compresibilitate scăzute. Aceste atribute sunt esențiale pentru fabricarea comprimatelor, în special pentru procesul

de comprimare directă. Procesarea pulberilor liofilizate este o provocare și necesită atât o formulare cât și o selecție adecvată a parametrilor de proces. Selectarea excipienților este o etapă cheie în dezvoltarea comprimatelor, iar obținerea unei curgeri și compresibilități adecvate a amestecului de comprimat este crucială pentru asigurarea fabricării formelor dozate solide de înaltă calitate.

Cantitățile de complecși de incluziune și excipienți au fost astfel calculate încât dozele de ingrediente active pentru un comprimat să fie de 30 mg pentru nimodipină, 5 mg pentru amlodipină și 10 mg pentru nifedipină, corespunzător dozelor terapeutice uzuale.

S-au obținut 18 amestecuri de pulberi, corespunzător celor trei ingrediente active și două ciclodextrine conținute, prin amestecarea cu excipienți direct compresibili ce prezintă proprietăți, având aspecte corespunzătoare și asemănătoare, ce au fost supuse, în continuare, testării caracteristicilor de curgere și compresibilitate, în vederea stabilirii formulei finale de fabricație.

Pulberile obținute au prezentat caracteristici organoleptice asemănătoare, fiind pulberi fine, omogene, fără aglomerări de particule, F1-F12 au culoarea albă, iar F13-F18 culoarea alb-gălbuie (cap. 5.1.).

Într-o primă etapă a fost evaluată dimensiunea particulelor amestecurilor obținute. Distribuția particulelor diferitelor formulări urmează caracteristici heterodisperse. Toate cele șase formulări corespunzătoare complecșilor nimodipinei au o distribuție a dimensiunii particulelor considerabil largă, majoritatea dintre ele în intervalul 80-600 μm , în timp ce peste 800 μm aproape nu au fost găsite. Rezultatele înregistrate sunt tipice pentru materialele care conțin diferite componente și pot avea tendința de a se segrega, ceea ce va influența negativ uniformitatea amestecului. De asemenea, datorită diferenței în dimensiunea particulelor, fiecare dintre componente se poate comporta ca particule individuale. F1 și F4 prezintă caracteristici similare, cu cea mai mică variabilitate, având o mică parte a particulelor în intervale în afara 160-600 μm , în timp ce F2, F3, F5 și F6 constau din particule cu o mare varietate de intervale a diametrelor, dar o fracțiune mare are particule mai fine în zona 80-315 μm , fără diferențe semnificative de obicei între aceste patru probe.

Și în cazul compușilor cu amlodipină, se poate observa că toate sistemele de particule prezintă o distribuție largă a dimensiunilor particulelor, dar diferențele dintre materiale sunt, de asemenea, importante de luat în considerare. Pentru toate cele șase formulări pe bază de Aml, majoritatea particulelor au dimensiuni care se potrivesc în intervalul 160-600 μm , la prima vedere prezicând un comportament similar. Totuși, F7 și F10 prezintă o distribuție îngustă, cu cantități reduse de particule sub 160 μm sau peste 600 μm , în timp ce celelalte formulări (F8, F9, F11 și

F12) au o aranjare mai largă. Astfel, F7 și F10, pe bază de celuloză microcristalină silicifiată, prezintă o distribuție dorită a granulometriei, mai potrivită decât celelalte formulări pentru consistența procesului de fabricație precum și calitatea tabletelor.

Pentru complexii nifedipinei formulările studiate prezintă proprietăți granulometrice diferite, cu comportament similar între F15 și F18 pe o parte, iar celelalte patru (F13, F14, F16 și F17) pe cealaltă parte. Materialele pe bază de celuloză microcristalină silicifiată și Disintequik™ ODT au o proporție considerabilă a particulelor cu dimensiuni între 160 și 600 μm, peste 90% pentru F15 și aproape 87% pentru F18, arătând gama mai restrânsă a tuturor formulărilor propuse. Între timp, F14 și F17, care conțin ca excipienți F-Melt® și Disintequik™ ODT, posedă cea mai mare cantitate de particule în intervalul 80-160 μm dintre toate formulările.

Majoritatea particulelor au dimensiuni în intervalul 160-600 μm, dar variabilitatea dintre loturi marchează diferențele în performanța de curgere, în special pentru formulările care conțin o proporție mai mare de particule mai mici de 160 μm (cap. 5.2.).

Caracterizarea curgerii pulberilor compuse s-a realizat prin metode directe (determinând timpul și viteza de curgere) și prin metode indirecte (stabilind unghiul de repaus și densitatea aparentă).

Comportamentul la curgere este o proprietate esențială pentru umplerea completă a matriței și inerentă pentru dozarea uniformă a tabletelor, fiind de asemenea relevantă pentru prezicerea problemelor de fabricație.

Toate cele șase pulberi ce conțin Nim au prezentat o curgere slabă, deoarece a putut fi măsurată numai la agitare cu o viteză de 10 rpm printr-o duză de 15 mm, în timp ce nu au curs constant și consistent printr-o duză de 10 mm, chiar și la agitare, nici cu duza de 15 mm la o viteză mai mică. Acest comportament este caracteristic sistemelor amorfe cu particule de dimensiuni reduse. Totuși, valorile unghiului de repaus obținute pentru F1 și F4 se încadrează în intervalul 25-30, considerat de specificațiile farmacopeei ca fiind corespunzător unei curgeri excelente, dar din cauza condițiilor experimentale, nu se poate afirma că acestea prezintă o curgere bună, dar este potrivită pentru procesul de comprimare și este mai bună decât celelalte patru formulări. Între timp, F5 prezintă cea mai mare valoare a unghiului de repaus (39,42), urmat îndeaproape de F6 și F3 (38,96, respectiv 38,71), apoi, F2 cu 36,22, demonstrând o calitate nesatisfăcătoare pentru aceste materiale.

Timpul de curgere a fost în jur de 12 secunde pentru F1 și F4 și peste 13 secunde pentru celelalte formulări, dovedind influența excipienților selectați asupra amestecului compresibil.

Cel mai mare timp de curgere (peste 17 sec.) și cea mai mică viteză (3,428 g/s) au fost înregistrate pentru F5, dar valori similare au fost observate și pentru F6, F2 și F3, atestând proprietățile slabe de curgere pentru aceste formulări. Deși toți excipienții utilizați sunt special creați pentru tehnologia de comprimare directă, având proprietăți de fluiditate și compresibilitate mari, faptul că complexul de incluziune reprezintă între 24 și 29 % din formulările finale afectează direct comportamentul mecanic al amestecului.

Se observă că pulberile care conțin complexul de incluziune Me- β -CD au atribute de curgere reduse în comparație cu pulberile complexe de incluziune HP- β -CD, dar și încorporarea de F-MELT în formulare conduce la o viteză de curgere redusă.

Nici în cazul formulărilor pe bază de Aml (F7-F12) niciuna dintre formulări nu curge prin duza de 10 mm, dar curgerea lor a putut fi măsurată la schimbarea acesteia cu duza de 15 mm, fără a fi necesară agitarea. Comportamentul nu este surprinzător, deoarece ingredientele active sunt compuși amorfi, iar amestecurile sunt formate din particule de dimensiuni reduse. Rezultatele înregistrate confirmă curgerea adecvată a F7 și F10, așa cum se putea prevedea din testele anterioare. Doar F7 și F10 au prezentat unghiuri de repaus sub 30 și viteze de 6,451 g/s pentru F7 și 5,882 g/s pentru F10. Ca în cazul Nim, și pentru Aml curgerea este mai slabă pentru materialele care conțin Me- β -CD, decât cele cu HP- β -CD, dar și F-Melt și Ludiflesh au determinat o diminuare a capacității de curgere a pulberilor.

În cazul nifedipinei, curgerea variază considerabil între formulări, indiferent de tipul de ciclodextrină utilizat. F15 prezintă cea mai mare viteză de 6,185 g/ml, urmată de F18 cu o viteză de 5,825 g/ml. F13, F14, F16 și F17 au înregistrat un timp de curgere mai mare, aproape dublu în comparație cu F15 și F18. Conform specificațiilor Farmacopeei Europene cu privire la valorile unghiului de repaus, F15 și F18 sunt clasificate ca având o curgere liberă excelentă, în timp ce F14 și F17 prezintă o curgere bună, iar F13 și F16 doar o curgere normală. Având în vedere că analiza nu a putut fi efectuată pe duze cu diametru mai mic deoarece probele nu au curs, iar rezultatele sunt înregistrate pentru duza de 15 mm, se poate admite că doar F15 și F18 posedă o curgere adecvată pentru materialele direct compresibile.

Viteza și timpul de curgere, precum și unghiul de repaus sunt influențate de tipul de ciclodextrină utilizată, HP- β -CD imprimând o curgere mai bună amestecului de pulberi în comparație cu Me- β -CD. De asemenea, excipienții diluanți influențează semnificativ capacitatea de curgere a materialelor, având în vedere că lubrifiantul utilizat este mereu același, stearatul de magneziu. Se concluzionează faptul că celuloza microcristalină silicifiată a indus cea mai bună

curgere pentru complecșii de incluziune, în timp ce F-Melt și Ludiflesh au condus la o curgere mult scăzută a materialelor (cap. 5.3.).

Capacitatea de tasare dă indicații asupra proprietății pulberilor de a-și diminua volumul sub acțiunea unei presiuni (proprietate numită compresibilitate).

Caracteristicile volumetrice oferă informații utile asupra curgerii și coezivității pulberii.

Valorile HR au confirmat rezultatele înregistrate la testarea curgerii, cu o caracteristică de curgere evident mai bună pentru F1 și F4 decât celelalte patru formulări. Prin testele dezvoltate anterior, F5 a înregistrat cea mai mare valoare a HR (1,44), urmată de F2 (1,36), F3 (1,32) și F6 (1,29). Densitatea în vrac scăzută înregistrată pentru F1 și F4 este specifică structurilor poroase ceea ce facilitează compresibilitatea, așa cum reiese din valorile CI. În ceea ce privește CI, se pot observa diferențe semnificative între formulări, dovedind că o scădere a densității îmbunătățește proprietățile de comprimare. Valorile de calcul ale CI confirmă rezultatele HR, F5 prezentând și cea mai mare valoare, menținând aceeași ordine pentru performanța de compresibilitate ca și pentru curgere. Este evident că densitatea (în vrac sau la tasare) crește odată cu scăderea dimensiunii particulelor. Distribuția mai largă a dimensiunii particulelor prin amestecurile compresibile a indus o consolidare mai densă a particulelor.

Se poate remarca faptul că tipul de ciclodextrină nu influențează atributele volumetrice ale amestecului, în timp ce excipienții joacă un rol important. Rezultatele demonstrează că utilizarea F-MELT în formulările de pulbere duce la o scădere notabilă a proprietăților esențiale de compresie, în comparație cu asocierea dintre celuloza microcristalină silicifiată și DISINTEQUIK.

În cazul amlodipinei, densitatea în vrac nu diferă foarte mult între formulări, dar densitatea la tasare are valori variabile, cu o creștere semnificativă pentru pulberile pe bază de F-Melt (F8 și F11) și Ludiflash (F9 și F12). Valorile ridicate ale HR (1,29 și 1,24) și CI (22,68 și 19,50) calculate pentru formulările care conțin excipient Ludiflash dovedesc caracterul coeziv al materialelor, neadecvat pentru procesul de comprimare directă. De asemenea, amestecurile F-Melt, F8 și F11, au prezentat valori HR și CI tipice pentru materialele în care au loc interacțiuni între particule. Totuși, valorile HR și CI înregistrate pentru F7 (1.14 și 12.48) și F10 (1.12 și 14.01), pe baza de celuloză microcristalină silicifiată, demonstrează structura poroasă a pulberilor care duce la bune performanțe de curgere și compresibilitate.

În ceea ce privește nifedipina, caracteristicile volumetrice au demonstrat mai precis diferențele dintre loturi și influența tipului de ciclodextrină asupra parametrilor de curgere și compresibilitate. S-a înregistrat o diferență clară între formulările care conțin complexul Nif-HP- β -CD (F13-F15) și cele cu Nif-Me- β -CD (F16-F18). Seria F16-F18 prezintă valori mai mari pentru

CI și HR decât loturile F13-F15 care includ aceiași excipienți, ciclodextrina fiind singura variabilă. Acest lucru demonstrează că Me-β-CD a scăzut proprietățile de compresibilitate și curgere ale amestecurilor. Totuși, F18 prezintă un CI de 9,3 și 1,10 HR, valori care, în conformitate cu Farmacopeea Europeană [68], înseamnă o compresibilitate și un caracter de curgere excelente. Acest lucru se datorează excipienților aleși și a proporțiilor lor (celuloză microcristalină silicifiată și Disintequik™ ODT). F15 a înregistrat cele mai bune valori pentru CI (8,6) și HR (1,09) din toate formulările, ca urmare a utilizării aceluiași excipienți în aceleași proporții ca F18, plus includerea complexului Nif-HP-β-CD care s-a dovedit a poseda mai bune proprietăți de curgere și de compresibilitate. În schimb, F14 și F17, formulările bazate pe F-MELT® și Disintequik™ ODT, au prezentat atribute mecanice scăzute, cu valori ridicate pentru CI (16,3 – F14 și 18,3 – F17), precum și pentru HR (1,19-F14 și 1,22- F17). Cu toate acestea, cele mai mari valori ale CI (19,3) și HR (1,24) au fost evidențiate pentru F16 care conține celuloză microcristalină silicifiată amestecată cu F-MELT®. Chiar și așa, în acord cu Farmacopeea Europeană, F13, F14, F16 și F18 au o fluiditate și o compresibilitate corespunzătoare.

În concluzie, se observă, ca de altfel și în studiul curgerii pulberilor compuse, că tipul de ciclodextrină utilizat influențează curgerea pulberii finale, cea mai slabă curgere prezentând-o compoziții ce conțin Me-β-CD (cap. 5.4.).

Conținutul de umiditate este o proprietate foarte importantă a pulberii care influențează foarte mult atât comportamentul amestecului în timpul procesului de comprimare și consistența acestuia, cât și calitatea comprimatelor finale. Având în vedere că apa a fost folosită pentru prepararea ingredientelor active prin metoda de liofilizare, era de așteptat să se găsească o anumită cantitate de umiditate în amestecurile finale.

F3, F5 și F6 conțin cea mai mare cantitate de apă, peste 8,5%, ajungând la 9,22% în F5, aproape dublu față de 5,23% găsit în F1, demonstrând că gradul de umiditate nu depinde de tipul de ciclodextrină (HP-β-CD sau Me-p-CD), nici de celuloza microcristalină silicifiată utilizată, ci mai degrabă de excipientul F-MELT adăugat. F1 și F4 prezintă cel mai scăzut conținut de umiditate, cu valori adecvate procesului de comprimare directă. O creștere a conținutului de umiditate induce agregarea pulberii și duce la o lipsă de uniformitate în umplerea matriței mașinii de comprimat. Umiditatea pulberii afectează direct curgerea în funcție de cantitatea de apă și de distribuția acesteia.

Pentru pulberile ce conțin Aml se observă o diferență mare de umiditate între materiale, demonstrând că nu numai tehnica de preparare influențează cantitatea de apă conținută. Cu toate acestea, F7 și F10 arată cel mai scăzut grad de umiditate (3,52% pentru F7 și 4,03% pentru F10),

confirmând că nici tipul de ciclodextrină nu afectează absorbția de apă. Se remarcă faptul că conținutul de umiditate depinde de excipientul diluant selectat, mai precis de modul în care crește higroscopicitatea amestecului. Cea mai mare cantitate de umiditate este înregistrată pentru F12 (7,35%) și F9 (7,11), formulările care includ Ludiflash®.

F8, F9, F11 și F12 conțin cantități duble de umiditate față de F7, iar performanțele lor de curgere și compresibilitate sunt semnificativ scăzute.

În cazurile F7 și F10, umiditatea asigură cea mai bună plasticitate, în comparație cu formulările care conțin excipienți F-Melt sau Ludiflash.

Rezultatele arată că nu există o diferență semnificativă între loturile care conțin Nif-HP- β -CD și cele bazate pe Nif-Me- β -CD, demonstrând că tipul de ciclodextrină nu influențează reținerea umidității în material. Pe de altă parte, în mod evident, tipurile și cantitățile de excipienți pentru comprimarea directă induc variații notabile între formulări în ceea ce privește conținutul de umiditate. Cele mai scăzute cantități de umiditate au fost detectate în F15 (2,45%) și F18 (2,7%), probele conținând celuloză microcristalină silicifiată și Disintequik™ ODT. În același timp, celelalte patru formulări includ cantități duble de apă, 4,69% în F13, 5,13% în F14, 4,85% în F16, iar cel mai mare conținut de 5,76% este inclus în F17 (cap. 5.5.).

→ Studiile din cea de-a treia direcție de cercetare au avut ca obiectiv formularea, prepararea și controlul calitativ specific al comprimatelor orodispersabile preparate prin încorporarea complexilor de incluziune studiați, utilizând metoda comprimării directe, determinări efectuate conform prevederilor descrise în Farmacopei, în normativele oficiale și literatura de specialitate, și constau în determinarea dimensiunilor (diametru și înălțime), a uniformității masei, a rezistenței mecanice, a friabilității, a timpului necesar dezagregării și a vitezei de dizolvare.

Alegerea excipienților s-a făcut atât din considerente tehnologice cât și cu scopul de a obține un produs finit cu dezagregare și dizolvare bună, astfel încât să fie eficient terapeutic.

Studiile de preformulare au demonstrat că pulberilor corespunzătoare formulelor F1 și F4 pentru complexii celor două CD cu nimodipina, F7 și F10 pentru complexii amlodipinei, și F15 și F18 pentru cei ai nifedipinei, au atribute adecvate pentru a fi prelucrate prin metoda de comprimare directă.

Metoda de preparare presupune comprimarea directă a complexilor de incluziune în prezența excipienților diluanți și dezagreganți (celuloză microcristalină silicifiată, Disintequik™ ODT și amidon glocolat de sodiu), lubrifierea efectuându-se cu stearat de magneziu.

Formulările alese asigură amestecurilor de pulberi ce urmează a fi comprimate o bună curgere și compresibilitate, o dozare precisă a ingredientului activ conținut, administrare ușoară și cedare rapidă.

Amestecurile de pulberi anterior preparate au fost supuse comprimării directe cu forțe diferite, astfel: 30 kN și 60 kN pentru F1, F4, F7 și F10, și 35 kN pentru F15 și F18, utilizând o mașină monopost cu excentric Erweka EP-1 Tablet Press produced by Erweka, Germany. Ponsoanele plate au avut diametrul de 12 mm pentru F1 și F4, și de 10 mm pentru F7, F10, F15 și F18. Mașina s-a reglat pentru a obține comprimate cu masa medie de 500 mg pentru F1 și F4, corespunzătoare unui conținut de 30 mg Nim / comprimat, cu masa medie de 350 mg pentru F7 și F10, corespunzătoare unui conținut de 5 mg Aml / comprimat și cu masa medie de 300 mg pentru F15 și F18, corespunzătoare unui conținut de 10 mg Nif / comprimat.

Toate cele patru formulări pentru complexii nimodipinei au dus la comprimate de formă rotundă, cu suprafețe plane netede și aspect uniform, fără defecte observate și colorate în alb. Comprimatele orodispersabile ce conțin Aml sunt de forma rotundă, albe, cu aspect omogen și suprafețe plane netede. Comprimatele orodispersabile cu nifedipină sunt rotunde, alb-gălbui, cu aspect omogene și suprafețe netede (cap. 6.2.).

Comprimatele cu nimodipină au un diametru mediu de 12 mm, abaterea nedepășind $\pm 1\%$. Uniformitatea dimensiunilor corespunde standardul Farmacopeei. Ușoarele abateri ale diametrului tabletelor se datorează fie unei alimentări neuniforme de pulbere în matriță, fie mișcărilor neregulate a poansonului inferior. Uniformitatea mărimii înregistrate pentru comprimatele studiate confirmă proprietățile farmacotehnice bune ale amestecului de pulberi și parametrii de compresie bine stabiliți. În ceea ce privește grosimea tabletei, s-a remarcat o ușoară diferență între loturi în funcție de tipul de ciclodextrină utilizată în complexul de incluziune, astfel, pentru HP- β -CD înălțimea este mai mică decât pentru Me- β -CD, rezultat oarecum previzibil având în vedere - atingând valorile CI care au fost mai mari pentru materialul Me- β -CD, amestecul HP- β -CD prezintă o compresibilitate mai bună în testul specific.

Și pentru amlodipină toate formulările conduc la tablete cu dimensiuni similare, un diametru de 10 mm cu o variabilitate sub 1% între comprimatele din același lot și o grosime de aproximativ 4 mm cu diferențe ușoare între loturi în funcție de tipul de ciclodextrină (comprimatele care conțin HP- β -CD fiind mai presate decât cele cu Me- β -CD) și de forța de compresie (presiunea mai mare de 60 kN inducând compactare avansată). Uniformitatea dimensiunilor corespunde cerințelor Farmacopeei pentru toate seriile de comprimate. Rezultatele sunt în concordanță cu valorile înregistrate pentru caracteristicile volumetrice ale pulberilor, în special cu densitatea la tasare.

Uniformitatea dimensiunilor și greutateii tabletelor între toate loturile a confirmat acuratețea formulării care a condus la o umplere completă a matrițelor datorită curgerii optime a materialelor și consistenței densității acestora fără manifestarea segregării. Se poate observa că caracteristicile dimensionale ale comprimatelor cu Aml nu sunt influențate de forța de compresie aplicată, ci de atributele de compactare ale pulberilor.

Și în cazul nifedipinei, se observă uniformitatea dimensiunilor tabletelor (grosime și diametru). Variabilitățile înregistrate intra și inter-loturi sunt scăzute, demonstrând că tipul de ciclodextrină nu afectează dimensiunile sau masa tabletelor. Grosimea comprimatelor este de aproximativ 4 mm și diametrul este de 10 mm pentru ambele formulări.

Valorile înregistrate pentru dimensiunile tuturor seriilor de comprimate studiate îndeplinesc cerințele Farmacopeei Europene, relevând selecția adecvată a excipienților și a condițiile din procesul de comprimare. În cazul nimodipinei și amlodipinei se remarcă mai pronunțat influența tipului de CD, astfel Me- β -CD conduce la o înălțime mai mare a comprimatelor finale, indicând un grad de compresibilitate mai scăzut. Tot pentru Nim și Aml se observă influența semnificativă a forței de comprimare, forța mai mare (60 kN) ducând la o compactare mai puternică a materialului și implicit la o înălțime scăzută (cap. 6.3.1.).

Masa medie a tuturor comprimatelor orodispersabile studiate se încadrează în limitele prevăzute de Farmacopeea Europeană ($\pm 5\%$), ceea ce dovedește că materialele au o curgere bună care determină umplerea uniformă a matriței (cap. 6.3.2).

În ceea ce privește duritatea tabletelor, impactul forței de comprimare este evident. Se poate observa cu ușurință că F1b, F4b, F7b și F10b, fabricate la forță mare de compresie, prezintă o duritate crescută. Deoarece nu a fost modificat niciun alt factor, în compoziție sau în proces, influența forței de comprimare este semnificativă. Pentru tabletele care conțin complexul de incluziune Nim-HP- β -CD, rezistența mecanică a fost de 40,2 N pentru forța de compresie de 30 N și 53,9 N pentru forța de 60 N. Valori similare sunt obținute pentru tabletele care conțin complexul de incluziune Nim-Me-p-CD. Având în vedere că duritatea este mai mult decât asigurarea integrității mecanice, deoarece este direct legată de toate celelalte atribute farmacotehnice, au fost oferite informații importante privind diferențele de timp de dezintegrare.

În cazul comprimatelor cu Aml, duritatea variază foarte mult între loturi și scade în ordinea F10b>F7b>F7a>F10a. După cum era de așteptat, duritatea tabletelor este profund influențată de forța de compresie utilizată, o valoare crescută a acesteia determinând o rezistență la tracțiune mai mare a tabletei. Tipul de ciclodextrină nu afectează foarte mult rezistența mecanică a tabletelor, deoarece F7a are 44 N și F10a are o duritate de 42,2 N. Totuși, chiar dacă tabletele prezintă o

duritate mare, ele pot prezenta o înclinație nesatisfăcătoare la capare sau laminare. În consecință, friabilitatea trebuie analizată pentru a stabili capacitatea tabletei de a rezista la manipulare înainte de utilizare.

În cazul comprimatelor cu nifedipină, rezistența mecanică a comprimatelor este satisfăcătoare, dar se observă o diferență clară între formulări, ceea ce înseamnă că tipul de ciclodextrină este responsabil pentru modificările compactității tabletelor. Me- β -CD induce o duritate mai mare (67 N) în comparație cu HP- β -CD (55N). Cu toate acestea, excipienții s-au dovedit că prezintă proprietăți adecvate de plasticitate și elasticitate în materiale, conducând la tablete cu rezistență mecanică adecvată pentru ambele formulări.

Chiar dacă tipul de ciclodextrină afectează în mod clar rezistența mecanică a tabletelor cu Nif, cu valori mai mari pentru complexul Nif-Me- β -CD, excipienții selectați și forța de comprimare au condus la tablete cu rezistență optimă.

Toate tipurile de comprimate orodispersabile studiate prezintă o rezistență mecanică satisfăcătoare, ele fiind suficient de dure pentru a putea rezista presiunii din timpul manipulării. Pentru comprimatele cu Nim și Aml nu există variații semnificative ale durității tabletelor care conțin diferite ciclodextrine, dovedind că aceasta nu este influențată de natura sau structura ingredientului activ. În schimb, pentru Nif este evidentă influența tipului de ciclodextrină, Me- β -CD inducând o rezistență mecanică mai mare comparativ cu HP- β -CD (cap. 6.3.3.).

Chiar dacă testul de friabilitate este strâns legat de duritatea tabletei, în ceea ce privește friabilitatea rezultatele sunt similare între toate formulările studiate, în comparație cu valorile de duritate care sunt remarcabil diferite, în funcție de forța aplicată. Toate loturile de comprimate orodispersabile prezintă o friabilitate și o stabilitate ideale, greu de obținut pentru acest tip de forme de dozare și în conformitate cu reglementările aprobate. Friabilitatea depinde în totalitate de formularea și proprietățile fizice ale amestecului pentru comprimare directă.

Comprimatele studiate au manifestat o friabilitate extrem de scăzută cu valori conforme cu specificațiile Farmacopeei. Atât forța de compresie, cât și proprietățile fizice ale materialelor influențează friabilitatea tabletelor. Friabilitatea tuturor loturilor de tablete este mult mai mică decât limita impusă de 1%, cu cea mai mare valoare de 0,34% pentru F10b.

Se poate constata faptul că pierderile procentuale în urma testului de friabilitate se încadrează în limite normale, sub 1%, pentru toate seriile de comprimate pentru dispersie orală studiate (cap. 6.3.4.).

Comportamentul la dezagregare a comprimatelor studiate a fost determinat în două medii diferite: apă distilată la $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, conform standardelor compendiale și în mediu de tampon fosfat

ce reprezintă mediu de salivă simulată cu pH 6,8 la $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Timpul necesar pentru dezagregarea completă, fără masă reziduală rămasă pe sită, a fost măsurat în secunde.

Timpul de dezagregare pentru toate formulările studiate prezintă valori ideale pentru comprimatele orodispersabile, întărind ideea că selecția tipurilor și cantităților de excipienți a fost corectă.

În cazul comprimatelor cu Nim au fost înregistrate unele diferențe, dar acestea par să depindă mai mult de forța de compresie aplicată decât de tipul de ciclodextrină utilizat. Așa cum era previzibil, ținând cont de rezultatele de duritate, timpul de dezintegrare a fost mai mare pentru tabletele fabricate la o forță mare, dar acestea sunt încă conforme cu reglementările.

Reușind menținerea echilibrului între duritate, friabilitate și proprietățile de dezintegrare este un real succes al procesului de formulare și fabricație, ținând cont de faptul că timpul de dezagregare este atributul critic de calitate al tabletelor orodispersabile.

De asemenea, nu s-a dovedit o diferență semnificativă a timpului de dezagregare în cele două medii utilizate, dar putem observa că pentru saliva simulată valorile sunt puțin mai mari. Dezintegrarea satisfăcătoare se datorează perechii de superdezagreganți, DISINTEQUIK™ ODT și EXPLOTAB®, aleși în studiile de formulare.

Pentru comprimatele cu Aml se poate observa că presiunea mai mare de comprimare (60kN) prelungește timpul de dezagregare cu maximum 7 secunde. Între timp, timpul de dezintegrare variază cu o secundă între loturile care conțin HP- β -CD și cele cu Me- β -CD.

Se poate observa și o variație a rezultatelor pe diferite medii, cu o dezintegrare surprinzător mai bună în mediul de salivă simulat, pentru toate formulările cu Aml. Dezagregarea remarcabilă a tabletelor a fost realizată prin utilizarea glicolatului de amidon de sodiu ca agent superdezintegrant și, de asemenea, prin diluantul selectat (celuloză microcristalină silicifiată).

Loturile care au prezentat o rezistență mecanică mai puternică, comprimate cu o forță mai mare, au prezentat și un timp de dezagregare mai lung, demonstrând importanța parametrilor procesului și selectarea corectă a acestora. În mod surprinzător, tipul de ciclodextrină nu afectează prea mult comportamentul de dezintegrare, ceea ce înseamnă că Aml formează complecși de incluziune cu caracteristici similare atât cu HP- β -CD, cât și cu Me- β -CD.

În cazul comprimatelor cu Nif, în conformitate cu rezultatele de duritate, timpul de dezintegrare în ambele medii pentru cele două formulări se dovedește a fi mai rapid pentru tabletele Nif-HP- β -CD în comparație cu tabletele Nif-Me- β -CD. De asemenea, pentru ambele loturi, timpul de dezintegrare în apă (13 s pentru F15 și 21 s pentru F18) este mult mai mic decât în mediul salivar simulat (26 s pentru F15 și 34 s pentru F18). Complexul de incluziune HP- β -CD a condus

la tablete cu duritate mai mică și performanță de dezintegrare mai rapidă. Toate tabletele prezintă o capacitate excelentă de dezagregare datorită proprietăților de superdezagregare ale excipienților, caracteristice celulozei microcristaline silicifiate, Disintequik™ ODT și în special amidonului glicolat de sodiu.

Parametrul specific al comprimatelor orodispersabile este timpul de dezagregare care trebuie să fie mai mic de 3 minute conform Farmacopeei Europene.

Dar, deoarece dezagregarea rapidă a comprimatelor orodispersabile nu indică întotdeauna o dizolvare rapidă, stabilirea ratei de dizolvare în diferite medii este foarte importantă (cap. 6.3.5.).

Testul de dizolvare a fost efectuat pe două medii de dizolvare diferite: mediu de dizolvare compendial (900 mL de 0,01-N HCl) și un mediu mai biorelevant care simulează compoziția salivei care conține 8-g/L NaCl, 0,19-g/L KH₂PO₄ și 2,38-g/L Na₂HPO₄ cu un pH de 6,8.

Pentru comprimatele cu nimodipină se mai poate observa că viteza de eliberare are valori similare pentru toate cele patru formulări și nu depinde de forța de compresie, de tipul ciclodextrinei sau de natura mediului de dizolvare. Valorile obținute corespund standardelor din Farmacopee, după 30 de minute eliberarea nimodipinei fiind aproape completă. Dizolvarea a fost rapidă cu o variabilitate inter- și intraindividuală scăzută. Indiferent de mediul de dizolvare sau tipul de formulare, viteza de dizolvare a înregistrat valori peste 95% după 30 de minute, pentru toate loturile studiate. Această performanță se datorează atât procesului de includere a nimodipinei în cavitatea ciclodextrinelor, cât și excipienților selectați. Este binecunoscut faptul că nimodipina are un caracter hidrofob care determină flotarea acesteia la suprafața mediului de dizolvare, dar acest comportament nu a fost identificat în studiul de față când a fost încapsulată în ciclodextrine.

În ceea ce privește performanța de eliberare a comprimatelor cu amlodipină, toate loturile s-au dovedit a avea rate mari de dizolvare în acord cu cerințele compendiale. S-au detectat valori de peste 85% după 30 de minute, indiferent de formularea variabilă sau de factorii de proces. Dar, ratele arată diferențe semnificative în funcția naturii mediilor de dizolvare. Cele mai mari valori se înregistrează în condiții acide, cu eliberare de peste 98% pentru F7a, urmată de F10a cu o rată de dizolvare de 98,11%. În același timp, în mediul biorelevant de salivă simulată, cantitățile dizolvate au scăzut cu aproape 10% după aceeași perioadă, cea mai mică valoare de 85,15% fiind afișată de F10b.

Similar cu celelalte caracteristici ale tabletelor, rata de eliberare nu depinde de tipul de ciclodextrină și nici de parametrii procesului. Includerea amlodipinei în cavitatea ciclodextrinelor, precum și excipienții selectați, sunt responsabile pentru această performanță excelentă.

După 30 de minute, comprimatele cu nifedipină eliberează întreaga cantitate de nifedipină conținută (99,11% pentru F15 și 98,79% pentru F18), dovedind că ambele formulări duc la tablete cu dizolvare rapidă, cu o viteză de dizolvare excelentă. Cu toate acestea, diferențele dintre performanțele formulărilor sunt evidente. Chiar și după primele 5 minute, se observă că F15 are o rată de dizolvare mai mare de 26,15% față de 18,57% pentru F18, iar acest comportament se menține în primele 20 de minute, apoi F18 atinge grade de eliberare similare.

Influența tipului ciclodextrinei este evidențiată cel mai bine în studiile *in vitro*, atât de dezagregare, cât și de dizolvare. S-a dovedit că HP- β -CD asigură o performanță mai bună *in vitro* a comprimatelor, dar și utilizarea Me- β -CD în comprimatele de nifedipină duce la comprimate pentru dispersie orală satisfăcătoare.

Tabletele au un comportament *in vitro* tipic pentru comprimatele orodispersabile și cu dizolvare rapidă, dovedind selectarea corectă a tehnicii de obținere a complecșilor de incluziune, a excipienților direct compresibili și a procesului de fabricație (cap. VI.3.6.).

Prin toate acestea, putem concluziona faptul că ciclodextrinele, prin creșterea solubilității nimodipinei, amlodipinei și nifedipinei, influențează mult cedarea acestuia din comprimate, în sensul creșterii concentrației de substanță activă disponibilă farmaceutic și pusă la dispoziția organismului.

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articole in extenso publicate în reviste cotate ISI Thomson Reuters

1. **Marian Novac**, Adina Magdalena Musuc, Emma Adriana Ozon, Iulian Sarbu, Mirela Adriana Mitu, Adriana Rusu, Simona Petrescu, Irina Atkinson, Daniela Gheorghe, Dumitru Lupuliasa, Design and Evaluation of Orally Dispersible Tablets Containing Amlodipine Inclusion Complexes in Hydroxypropyl- β -cyclodextrin and Methyl- β -cyclodextrin. *Materials* 2022, 15, 5217. <https://doi.org/10.3390/ma15155217> (IF 3.748)
2. **Marian Novac**, Adina Magdalena Musuc, Emma Adriana Ozon, Iulian Sarbu, Mirela Adriana Mitu, Adriana Rusu, Daniela Gheorghe, Simona Petrescu, Irina Atkinson, Dumitru Lupuliasa, Manufacturing and Assessing the New Orally Disintegrating Tablets Containing Nimodipine– Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin and Nimodipine–Methyl- β -Cyclodextrin Inclusion Complexes. *Molecules* 2022, 27, 2012. <https://doi.org/10.3390/molecules27062012> (IF 4.412)
3. **Marian Novac**, Emma Adriana Ozon; Daniela Gheorghe; Adina Magdalena Musuc; Mirela Adriana Mitu; Iulian Sarbu; Valentina Anuta; Adriana Rusu; Simona Petrescu; Irina Atkinson; Dumitru Lupuliasa, Formation and Physico-Chemical Evaluation of Nifedipine-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and Nifedipine-methyl- β -cyclodextrin: The Development of Orodispersible Tablets. *Pharmaceuticals* 2022, Volume 15, Issue 8, 993. <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/8/993> (IF 5.215)
4. Mitu Mirela Adriana, Crețu Emma Adriana, **Novac Marian**, Karampelas Oana, Nicoară Anca, Nițulescu Georgiana, Lupuleasa Dumitru, *"The flowing characteristics of some composed powders containing inclusion complexes in beta-cyclodextrin"*, Proceedings of The Romanian National Congress of Pharmacy, 17th Edition: "21st Century Pharmacy – Between Intelligent Specialization and Social Responsibility", Bucharest, Romania, 26th-29th September 2018, ©Filodiritto Editore – Proceedings, 129 – 133, ISBN 978-88-85813-28-1 (IF 0)

Articole in extenso publicate în reviste și volumele unor manifestări științifice BDI

1. Emma Adriana Crețu, Mirela Mitu, Teodora Balaci, Cătălina Fița, **Marian Novac**, Camelia Diaconu, Oana Denisa Bălălău, Stana Păunică, Dumitru Lupuleasa, *"The release of simvastatin from coated tablets containing inclusion complexes between simvastatin and methyl-beta-cyclodextrin"*, Proceedings of The International Conference on Translational

and Integrative Medicine, Bucharest, Romania, 22-25 May 2018, 89 – 94, ISBN 978-88-85813-34-2

2. **Novac Marian**, Ozon Emma Adriana, Lupuleasa Dumitru, Mititelu Magdalena, Nicolescu Teodor Octavian, Nicolescu Florica, Ioniță Elena Iuliana, Neacșu Sorinel Marius, Ghica Manuela, Dumitrescu Denisa Elena, "Review Regarding Cyclodextrines and Pharmaceutical Applications", PROCEEDINGS OF THE Inaugural Edition of the Virtual Congress with International Participation NUTRITION, DIET THERAPY & FOOD SAFETY IN THE CONTEXT OF THE COVID-19, NutriTerra, Bucharest, Romania, 28-29 May 2020, ©Filodiritto Editore – Proceedings, 120-125, ISBN 978-88-85813-91-5

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Wimmer T. Cyclodextrins. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, 2012;
2. Szejtli J. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. *Chem. Rev.* 98, (5), 1743–1754, 1998;
3. Biwer A., Antranikian G., Heinzle E. Enzymatic production of cyclodextrins. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 59,(6), 609–17, 2002;
4. Uekama K., Hirayama F., Irie T. Cyclodextrin Drug Carrier Systems. *Chemical Reviews*. 98, (5), 2045–2076, 1998;
5. Bender, H. Production, characterization and application of cyclodextrins. *Adv. Biotechnol. Prouesses*, 631 – 671, 1986;
6. Gao B., Wang G., Li B., Wu L. Self-Inclusion and Dissociation of a Bridging β -Cyclodextrin Triplet. *ACS Omega*, 5, (14), 8127-8136, 2020;
7. Becket G., Schep L. J., Tan M. Y. Improvement of the in vitro dissolution of praziquantel by complexation with α -, β - and γ -cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics*, 179, (1), 65–71, 1999;
8. Drăgoi C. M., Moroșan E., Dumitrescu I. B., Nicolae A. C., Arsene A. L., Drăgănescu D., Lupuliasa D., Ioniță A. C., Pantea A., Stoian C. Nicolae, Rizzo M., Mititelu M. Insights into chrononutrition: the innermost interplay amongst nutrition, metabolism and the circadian clock, in the context of epigenetic reprogramming. *Farmacia* 67, (4), 557-571, 2019;

9. Ioniță A. C., Ghica M., Moroșan E., Nicolescu F., Mititelu M. In vitro effects of some synthesized aminoacetanilides N'-substituted on human leukocytes separated from peripheral blood. *Farmacia* 67, (4), 684-690, 2019;
10. Ioniță A. C., Nicolescu T. O., Ioniță E. I., Nicolescu F., Mititelu M. Chemical-Toxicological Research on the Evaluation of Serum Malondialdehyde Levels in Patients with Diabetic Arteriopathy. Proceedings of 6th International Conference on Interdisciplinary Management of Diabetes Mellitus and its Complications INTERDIAB (Bucharest, Romania, 5-7 March 2020), Filodiritto Editore – *Proceedings*, 320-325, 2020;
11. Gavrioloaia M.R., Budura E.A., Toma C.C., Mitu M.A., Karampelas O., Arama C., Lupuleasa D. In vitro evaluation of diffusion and rheological profiles for dexamethasone inclusion complexes with β -cyclodextrin or hydroxypropyl β -cyclodextrin. *Farmacia*, 60 (6), 895-904, 2012;
12. ***The World health statistics 2012 report. Geneva, World Health Organization http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/world_health_statistics_20120516/en;
13. ***Causes of Death 2008 [online database]. Geneva, World Health Organization http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf.;
14. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G., et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet*, 380 (9859), 2224-60, 2012;
15. Fleckenstein A., History of calcium antagonists, *Circulation Research*, 52 (2 Pt 2), 13–16, 1983;
16. Langley M.S., Sorkin E.M. Nimodipine. *Drugs*, 37, 669–699, 1989, <https://doi.org/10.2165/00003495-198937050-00004>;
17. Fu Q., Sun J., Ai X., Zhang P., Li M., Wang Y., Liu X., Sun Y., Sui X., Sun L., Han X., Zhu M., Zhang Y., Wang S., He Z. Nimodipine nanocrystals for oral bioavailability improvement: role of mesenteric lymph transport in the oral absorption. *Int J Pharm.*, 448 (1), 290-297, 2013, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.01.065>;
18. Raghavendra Rao N.G., Subhan M.D. Development and evaluation of nimodipine fast dissolving tablets prepared with a complex by direct compression method. *Amer. J. Pharmatech Res.*, 1(2), 49-65, 2011;

19. Du Y-Z., Xu J.-C., Wang L., Yuan H., Hu F.- Q. Preparation and characteristics of hydroxypropyl- β -cyclodextrin polymeric nanocapsules loading nimodipine. *Eur. Polym. J.*, 45, 1397–1402, 2009;
20. Semcheddine F., Guissi N.E.I., Liu X., Wu Z., Wang B. Effects of the Preparation Method on the Formation of True Nimodipine SBE- β -CD/HP- β -CD Inclusion Complexes and Their Dissolution Rates Enhancement. *AAPS Pharm.Sci.Tech*, 16, 704–715, 2015, <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0257-x>;
21. Maria D.N., Abd-Elgawad AE.H., Soliman O.A E., Eldahan M.S., Jablonski M.M. Nimodipine Ophthalmic Formulations for Management of Glaucoma. *Pharm Res*, 34, 809–824, 2017, <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2110-x>;
22. Kopecky F., Kopecka B., Kaclik P. Solubility study of nimodipine inclusion complexation with alpha- and beta-cyclodextrin and betasome substituted cyclodextrins. *J Incl Phenom Macro.*, 39 (3–4), 215–217, 2001;
23. Patil J.S., Pandya N.R., Marapur S.C., Shivanand S. Influence of method of preparation on physico-chemical properties and in-vitro drug release profile of nimodipine-cyclodextrin inclusion complexes: A comparative study. *Int. J. Pharmacy Pharmaceutical Sci.*, 2 (1), 71–81, 2010;
24. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance of the [U.S. Food and Drug Administration](#);
25. Savjani K.T., Gajjar A.K., Savjani J.K. Drug solubility: importance and enhancement techniques. *ISRN Pharm.*, 195727, 2012, <https://doi.org/10.5402/2012/195727>;
26. Kumar A., Sahoo S.K., Padhee K., Kochar P.S., Sathapathy A., Pathak, N. Review on solubility enhancement techniques for hydrophobic drugs. *Pharmacie Globale*, 3(3), 001–007, 2011;
27. Pfammatter J.P., Clericetti-Affolter C., Truttman A.C., Busch K., Laux-End R., Bianchetti M.G. Amlodipine once-daily in systemic hypertension. *Eur J Pediatr.*, 157(8), 618–621, 1998, <https://doi.org/10.1007/s004310050897>;
28. Flynn J.T., Smoye, W.E., Bunchman T.E. Treatment of hypertensive children with amlodipine. *Am J Hypertens.*, 13(10), 1061–1066, 2000, [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(00\)00278-8](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(00)00278-8);
29. Somagoni J., Reddy S., Katakam V.K., Koorelli S., Manda S., Rao, M.Y. Preparation of Inclusion Complexes of Amlodipine Base and its Besylate and Maleate Salts with Hydroxy Propyl β -cyclodextrin -A study on Stereospecific Dissolution. *Pharm Anal Acta*, 2(3), 2011, <https://doi.org/10.4172/2153-2435.1000123>;

30. Meredith P.A., Elliott H.L. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinet.* 22 (1), 22-31, 1992, <https://doi.org/10.2165/00003088-199222010-00003>;
31. Laufen H. Leitold, M. Enantioselective disposition of oral amlodipine in healthy volunteers. *Chirality*, 6 (7), 531-536, 1994, <https://doi.org/10.1002/chir.530060704>;
32. Lauro M., Carbone C., Auditore R., Musumeci T., Santagati N., Aquino R., Puglisi G. A new inclusion complex of amlodipine besylate and soluble β -cyclodextrin polymer: Preparation, characterization and dissolution profile. *J Incl Phen Macrocyclic Chem*, 76. 2013, <https://doi.org/10.1007/s10847-012-0168-y>;
33. Rollinge J.M., Burger A. Physico-chemical characterization of hydrated and anhydrous crystal forms of amlodipine besylate. *J Therm Anal Calorim*, 68, 361-372, 2002;
34. Clavijo G.A., de Clavijo I.V., Weart C.W. Amlodipine: a new calcium antagonist. *Am. J. Hosp. Pharm.* 51(1), 59–68, 1994;
35. Dahima R., Pachori A., Netam, S. Formulation and evaluation of mouth dissolving tablet containing amlodipine besylate solid dispersion. *Int. J. Chem Tech Res.*, 2, 706–715, 2010;
36. Jaya S., Amala, V. Formulation and In-vitro Evaluation of Oral Disintegrating Tablets of Amlodipine Besylate. *Int. J. Adv. Pharm.*, 11, 49–54, 2019;
37. Sabar M. H. Formulation and in vitro evaluation of fast dissolving film containing amlodipine besylate solid dispersion. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 5, 419–428, 2013;
38. Kamagoni K., Gunnala P. G., Somagoni, J. Preparation and enhancement of dissolution rate of amlodipine besylate and valsartan using liquisolid technique. *Pharm. Globale*, 4, 1, 2013;
39. Tyagi V. K., Singh D., Pathak K. Semisolid matrix-filled hard gelatin capsules for rapid dissolution of amlodipine besilate: Development and assessment. *J. Adv. PharmTech Res.*, 4, 42–49, 2013;
40. Ayorinde J. O., Odeniyi M. A., Balogun-Agbaje O. Formulation and Evaluation of Oral Dissolving Films of amlodipine besylate using blends of starches with hydroxypropyl methyl cellulose. *Polim. Med.* 46, 45–51, 2016;
41. Jang D.-J., Sim T., Oh E. Formulation and optimization of spray-dried amlodipine solid dispersion for enhanced oral absorption. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 39, 1133–1141, 2013;
42. Pare A., Yadav S. K., Patil U. K. Formulation and evaluation of effervescent floating tablet of amlodipine besylate. *Res. J. Pharm. Technol.* 1, 526–530, 2008;
43. Kapor A., Nikolic V., Nikolic L., Stankovic M., Cakic M., Stanojevic L., Ilic D. Inclusion complexes of amlodipine besylate and cyclodextrins. *Cent. Eur. J. Chem.* 8(4), 834–841, 2010, <https://doi.org/10.2478/s11532-010-0061-8>;

44. Mielcarek J., Czernielewska A., Czarczyn´ska B.: Inclusion complexes of felodipine and amlodipine with methyl- β -cyclodextrin. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 54(1–2), 17–21, 2006;
45. Ling W., Xuehua J., Weijuan X., Chenrui L.: Complexation of tanshinone IIA with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin: effect on aqueous solubility, dissolution rate, and intestinal absorption behavior in rats. *Int. J. Pharm.*, 341, 1-2: 58–67, 2007, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.03.046>;
46. ***Council of Europe. *European Pharmacopoeia*, 10th ed.; EDQM, Strasbourg, France, 2019;
47. Iavorszky R., Stănciulică C., Ciobanu A.M., Formulări farmaceutice alternative pentru comprimatele convenționale, Conferința Națională de Farmacie, București 2017;
48. Hîrjău V., Lupuliasa D., Hîrjău M. Orodispersible tablets – modern form of medicine administration, *Practica Farmaceutică*. vol. 2, nr. 1-2: 5-11, 2009;
49. Nitin K Kapse et al. Very bitter or unacceptable taste and odor drugs are unsuitable for ODT, *JIPBS*, vol. 2 (4), 541-555, 2015;
50. Abdalameer Abdalrb G., Budura E.A., Toderescu C.D., Sârbu I., Formulation and manufacturing process of some chewable tablets containing carbamazepine- β cyclodextrin inclusion complex. *Studia Universitatis "Vasile Goldiș"*. Seria Științele Vieții.vol. 27 issue 2: 105-110, 2017;
51. Abha et al. Superdisintegrants: an arising exemplar in orodispersible tablets. *International Journal of Drug Research and Technology*, vol. 5 (1): 01-12, 2015;
52. Pfister W.R., Ghosh T.K. Orally disintegrating tablets: Products, technologies, and development issues. *Pharm. Technol.*, 10:136–50, 2005;
53. Deepak S., Dinesh K., Mankaran S., Gurmeet S., Rathore M.S. Fast disintegrating tablets: A new era in novel drug delivery system and new market opportunities, *J. Drug Deliv. Ther.*, 2:74–86, 2012, <https://doi.org/10.4103%2F0250-474x.180244>;
54. Higuchi T., Connors K.A. Phase-solubility techniques. *Adv. Anal. Inst.*, 4, 117–212. 1965;
55. Semcheddine F., Guissi N.E.I., Liu X., Wu Z., Wang B. Effects of the Preparation Method on the Formation of True Nimodipine SBE- β -CD/HP- β -CD Inclusion Complexes and Their Dissolution Rates Enhancement. *AAPS Pharm.Sci.Tech.*, 16: 704–715, 2015, <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0257-x>;
56. Kopecký F., Kopecká B., Kaclík P. Dissolution of nimodipine in an aqueous solution of hydroxyethyl-beta-cyclodextrin and a review of solubility of nimodipine with cyclodextrins. *Ceska Slov Farm.* 52(1): 33-8, 2003;

57. Lauro M., Carbone C., Auditore R., Musumeci T., Santagati N., Aquino R., Puglisi G. A new inclusion complex of amlodipine besylate and soluble β -cyclodextrin polymer: Preparation, characterization and dissolution profile. *J Incl Phen Macrocyclic Chem*, 76, 2013, <https://doi.org/10.1007/s10847-012-0168-y>;
58. Malakzadeh S., Alizadeh N. Spectroscopic study and antioxidant activity of the inclusion complexes of cyclodextrins and amlodipine besylate drug. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 90: 89–98, 2018, <https://doi.org/10.1007/s10847-017-0768-7>;
59. Beig A., Miller J.M., Dahan A. The interaction of nifedipine with selected cyclodextrins and the subsequent solubility-permeability trade-off. *Eur J Pharm Biopharm.*, 85 (3 Pt B): 1293–9, 2013, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.05.018>;
60. Gaspar de Araújo M.N., Vieira J.V.F., da Silva C.W.P., Barison A., Andrade Nivan G.R.S., da Costa B., Barboza F.M., Nadal J.M., Novatski, A., Farago, P.V., Zawadzki, S.F. Host-guest complexes of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin/ β -cyclodextrin and nifedipine: ^1H NMR, molecular modeling, and dissolution studies. *Journal of Molecular Structure*, 1150, 146-154, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.08.048>;
61. Baghaei Rad L. Economic approximate models for backscattered electrons, *J. Vac. Sci. Technol.*, 25, 2007;
62. Xiong R., Lu W., Li J., Wang P., Xu R., Chen T. Preparation and characterization of intravenously injectable nimodipine nanosuspension. *Int. J. Pharmaceutics*. 350, 338-343, 2008;
63. Khatun B., Baishya P., Ramteke A., Maji T.K. Study of the complexation of structurally modified curcumin with hydroxypropyl beta cyclodextrin and its effect on anticancer activity. *New J. Chem*. 44, 4887-4897, 2020, <https://doi.org/10.1039/C9NJ04408F>;
64. Figueiras A., Ribeiro L., Vieira M.T., Veiga, F. Preparation and physicochemical characterization of omeprazole:methyl-beta-cyclodextrin inclusion complex in solid state. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. 57, 173–177, 2007, <https://doi.org/10.1007/s10847-006-9200-4>;
65. Ribeiro A., Figueiras A., Santos D., Veiga, F. Preparation and Solid-State Characterization of Inclusion Complexes Formed Between Miconazole and Methyl- β -Cyclodextrin. *AAPS PharmSciTech.*, 9 (4): 1102-1109, 2008, <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9143-8>;
66. **Novac M.**, Musuc A.M., Ozon E.A., Sarbu I., Mitu M.A., Rusu A.; Gheorghe D., Petrescu S., Atkinson I., Lupuliasa D. Manufacturing and Assessing the New Orally Disintegrating Tablets, Containing Nimodipine-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and Nimodipine-methyl- β -

cyclodextrin Inclusion Complexes. *Molecules*, 27 , (6), 2012, 2022,
<https://doi.org/10.3390/molecules27062012>;