

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

HABILITATION THESIS

Laurian Vlase, PhD

2012

TABLE OF CONTENT

1	ABSTRACT	3
2	SCIENTIFIC, PROFESSIONAL AND ACADEMIC ACHIEVEMENTS	8
2.1	SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS IN THE FIELD OF PHARMACOKINETICS	8
2.1.1	Introduction	8
2.1.2	Drug pharmacokinetics in preclinical studies	9
2.1.3	Drug pharmacokinetics in clinical studies	12
2.1.4	Pharmacokinetic drug-drug interactions	24
2.1.5	Conclusion	44
2.2	SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS IN THE FIELD OF BIOPHARMACEUTICS	45
2.2.1	Introduction	45
2.2.2	Drug bioavailability and bioequivalence studies	45
2.2.3	Conclusion	51
2.3	SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS IN THE FIELD OF DRUG DOSAGE FORM DESIGN	51
2.3.1	Introduction	51
2.3.2	Drug preformulation and formulation studies	52
2.3.3	Conclusion	58
2.4	SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS IN THE FIELD OF DRUG ANALYSIS AND BIO-ACTIVE COMPOUNDS ANALYSIS	59
2.4.1	Introduction	59
2.4.2	Drug analysis for application in pharmacokinetic and bioavailability studies	59
2.4.3	Drug analysis for application in therapeutic drug monitoring	73
2.4.4	Drug analysis in toxicology	84
2.4.5	Bio-active compounds analysis in plants	93
2.4.5.1	The analysis of polyphenolic carboxylic acids, flavonols and flavones in plants	93
2.4.5.2	The analysis of isoflavones in plants	106
2.4.5.3	The analysis of alkaloid compounds in plants	110
2.4.5.4	The analysis of other classes of bio-active compounds in plants	114
2.4.6	Bio-active compounds analysis in food	116
2.4.7	Drug analysis in chemical kinetics and chemical synthesis	121
2.4.8	Conclusion	123
2.5	PROFESSIONAL AND ACADEMIC ACHIEVEMENTS	124
2.6	CONCLUSIONS	127
3	SCIENTIFIC, PROFESSIONAL AND ACADEMIC FURTHER DEVELOPMENT PLANS	130
3.1	SCIENTIFIC FURTHER DEVELOPMENT PLANS	130
3.2	PROFESSIONAL AND ACADEMIC FURTHER DEVELOPMENT PLANS	133
4	REFERENCES	135

1 ABSTRACT

Abstract

The author's scientific, professional and academic work between PhD thesis until now was made in domain of pharmaceutical sciences (pharmacokinetics, biopharmaceutics, drug dosage form design and drug analysis).

The personal research in field of drug pharmacokinetics brings new scientific contributions for a better understanding of drug absorption and disposition and in the determination of drug pharmacokinetic parameters (when administered alone or together with other drugs) as it was for doxorubicin, memantine, loratadine, fluoxetine, carbamazepine, oxaliplatin and carvedilol. The pharmacokinetic modeling was used for analysis of multiple/alternative mathematical models describing the drug pharmacokinetics, the best one being chosen based on statistical evaluation. The evaluation of pharmacokinetic drug-drug interactions was also made, and besides the quantitative analysis of the interaction magnitude, its mechanism and the potential of clinical relevance was evaluated, as for example diclofenac, celecoxib, linezolid, zolpidem, metoclopramide, ivabradine, omeprazole, lansoprazole. None of the studied drug-drug interaction was reported before in the literature. The obtained results are useful for a better understanding of drug pharmacokinetics in therapy or drug association and are the basis for a rational pharmacotherapy.

The drug formulation have an important effect on drug bioavailability and consequently on its efficiency in therapy. The author participated as team member in studies regarding both drug bioavailability/bioequivalence and the development of new pharmaceutical formulations of drugs. Research studies regarding drug formulations were carried out, as team member, for either simple or complex pharmaceutical systems like parenteral solution of memantine, colonic delivery minitablets with indomethacin, paclitaxel-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres and nanoparticles, or diclofenac hydrogels.

The identification and quantification of drugs or bio-active compounds in various matrix environments constitutes, in many instances, the starting point for other research fields like pharmacokinetics, biopharmaceutics, therapeutic drug monitoring, toxicological analysis, food analysis, phytochemistry, chemical kinetics or compound structural analysis. Generally, the goal in development of bio-analytical methods was to assure a high-throughput analysis regarding both the sample preparation procedure and

the chromatographic analysis time, for example linezolid, spironolactone, pentoxifylline, memantine, lisinopril, tramadol and others. For achieving this performance, the critical parameters regarding drug extraction, separation and detection have been optimized. The personal research in field of analytical chemistry applied to drug/ bioactive compound analysis leads to the development of new analysis methods having novelty and advantages over the currently reports from literature, in terms of analysis throughput, sample preparation method, liquid chromatography and detection parameters (specificity and sensitivity), especially by using mass spectrometry.

After the PhD dissertation, the author published 170 scientific papers in the fields of drug pharmacokinetics-bioavailability, drug formulation and drug analysis. From those, 92 papers are published in ISI indexed journals and 15 in international database indexed journals. From the total number of 170 scientific papers published after the PhD thesis, 52 are published as first-author. The author's H index is 10 in both ISI and SCOPUS databases.

In the period between PhD dissertation and currently, the author was director at three scientific national grants obtained by competition and member in other 22 national grants. The professional experience was raised by author participation to 25 national or international training courses in fields of biopharmaceutics, pharmacokinetics or drug analysis between 2005 and 2011. The author's work in the domain of pharmaceutical sciences brings a consistent scientific and academic contribution in the domain of Biopharmacy and more specifically in fields of pharmacokinetics, biopharmaceutics, drug dosage form design and drug analysis.

The author's further scientific development plans in the domain of pharmaceutical sciences are focused on the same research directions as previously shown. In the field of pharmacokinetics, the research will be focused on the study of the kinetic processes (e.g. absorption, distribution, metabolism, elimination) involving the drugs and their metabolites after administration in the body, in either preclinical or clinical studies, and a special attention will be paid to pharmacokinetic drug-drug interaction studies. The further research in field of biopharmaceutics will be focused in studies of drug bioequivalence or drug comparative bioavailability, and the factors with effects on drug bioavailability will be investigated. Further research studies in bio-analytical method development will be directed for obtaining new high-throughput methods of analysis, by optimizing the chromatographic conditions as well the detection mode of analytes.

In field of didactic activity, the student courses regarding biopharmaceutics-pharmacokinetics will be improved by adding novel scientific aspects, and the same will be done for practical stages. The biopharmaceutics-pharmacokinetics courses taken to the master students will be further improved by presenting new aspects regarding the pharmacokinetic analysis (e.g. population pharmacokinetic analysis, pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis).

Some of author's further actions, according to its personal capabilities as university teacher will be the publication of some books on the more relevant directions of the Biopharmacy and Pharmacokinetics, and proposals of new master or doctoral school courses, both intended for student formation as professionals in pharmacy research and practice.

Rezumat

Activitatea științifică, profesională și academică a autorului de după teza de doctorat, până la momentul actual, se desfășoară în domeniul științelor farmaceutice (farmacocinetică, biofarmacie, formularea medicamentelor și analiza medicamentelor).

Cercetările personale în domeniul farmacocineticii aduc noi contribuții științifice spre o mai bună înțelegere a absorbției și dispoziției medicamentelor și în determinarea parametrilor farmacocinetici ai acestora (administrare singure sau împreună cu alte medicamente), spre exemplu doxorubicina, memantina, loratadina, fluoxetina, carbamazepina, oxaliplatina, carvedilolul. Modelarea farmacocinetică a fost utilizată pentru analiza unor modele matematice multiple/ alternative, care descriu farmacocinetica medicamentului, cel mai bun model fiind ales pe baza evaluării statistice. Evaluarea interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice a fost realizată, și în afară de analiza cantitativă a magnitudinii interacțiunii, a fost evaluat și mecanismul său, respectiv semnificația clinică, spre exemplu pentru diclofenac, celecoxib, linezolid, zolpidem, metoclopramidă, ivabradină, omeprazol, lansoprazol. Nici una dintre interacțiunile medicamentoase farmacocinetice studiate nu a mai fost descrisă în literatura de specialitate, rezultatele obținute fiind utile pentru înțelegerea farmacocineticii medicamentelor în terapie la co-administrare și constituie baza unei farmacoterapii raționale.

Formularea medicamentelor are un important efect asupra biodisponibilității și deci a efectului therapeutic obținut. Autorul a participat, ca membru în echipa de

cercetare, la studii referitoare la determinarea biodisponibilității/bioechivalenței medicamentelor și la dezvoltarea de noi forme farmaceutice. Studii referitoare la formularea medicamentelor, ca membru în echipă, au fost realizate pentru obținerea unor forme farmaceutice simple sau complexe: soluție parenterală cu memantină, minitabele cu cedare colonică cu indometacin, nanoparticule și microsfele cu paclitaxel sau hidrogeluri cu diclofenac.

Identificarea și cuantificarea medicamentelor sau a unor compuși bio-activi din diferite matrici constituie, în multe cazuri, punctul de plecare pentru alte cercetări experimentale în domenii precum farmacocinetica, biofarmacia, monitorizarea terapeutică medicamentoasă, analiza toxicologică, analiza alimentelor, fitochimia, cinetica sau analiza structurală. În general, scopul în dezvoltarea de noi metode bio-analitice a fost de a asigura o viteză mare a analizei, din punct de vedere a prelucrării probei dar și a timpului de analiză cromatografică, spre exemplu studiile realizate pentru linezolid, spironolactonă, pentoxifilină, memantină, lisinopril, tramadol și altele. Pentru obținerea acestor performanțe, parametri precum extracția, separarea cromatografică și detecția au fost optimizați. Cercetările personale în domeniul chimiei analitice aplicată la medicament / compuși bio-activi a dus la dezvoltarea de metode de analiză noi și cu unele avantaje față de metodele publicate în literatură, referitor la viteza de analiză, metoda de preparare a probei biologice, cromatografie și parametri de detecție (specificitate și sensibilitate), în special prin utilizarea spectrometriei de masă.

După susținerea tezei de doctorat, autorul a publicat 170 de lucrări științifice în domeniul farmacocinetică/ biofarmacie, formularea medicamentelor și analiza medicamentelor. Dintre acestea, 92 articole sunt publicate în reviste indexate ISI și 15 în reviste indexate BDI. 52 din cele 170 de articole sunt publicate ca prim-autor. Indicele H al autorului este 10 atât pe baza de date ISI, cât și pe SCOPUS.

În perioada cuprinsă între susținerea tezei de doctorat și momentul actual, autorul a fost director la trei granturi naționale obținute prin competiție și membru în alte 22 granturi naționale. Experiența profesională s-a perfecționat prin participarea autorului la 25 cursuri de pregătire naționale sau internaționale în domeniul biofarmacie, farmacocinetică sau analiza medicamentului, între 2005-2011. Activitatea autorului în domeniul științelor farmaceutice aduce o importantă contribuție științifică și academică în domeniul biofarmaciei, și în mod specific farmacocinetica, biofarmacia, formularea medicamentului și analiza medicamentului.

Planurile de dezvoltare științifică viitoare ale autorului în domeniul științelor farmaceutice se îndreaptă spre aceleași direcții anterior menționate. În domeniul farmacocineticii, cercetarea va avea în vedere studiul proceselor cinetice (absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare) care implică substanța medicamentoasă sau metaboliții săi după administrarea în organism, fie în studii preclinice, fie clinice, iar o atenție specială va fi acordată interacțiunilor medicamentoase.

Cercetările viitoare biofarmaceutice vor fi concentrate pe studiul bioechivalenței și a biodisponibilității comparative a medicamentelor, precum și a factorilor care le influențează. Cercetări viitoare referitoare la dezvoltarea de metode bio-analitice vor fi dirijate spre obținerea de metode rapide de analiză, prin optimizarea parametrilor cromatografici și de detecție.

Referitor la activitatea didactică, cursurile de biofarmacie-farmacocinetică vor fi perfecționate prin adăugarea de informație nouă din literatura de specialitate, la fel și pentru stagiile de lucrări practice. Cursul de biofarmacie-farmacocinetică susținut la studenții de master va fi completat cu prezentarea de noi metode și metodologii de analiză farmacocinetică (analiza farmacocinetică populațională, analiza farmacocinetică/farmacodinamică).

Ținând cont de implicarea didactică și academică, autorul are în vedere publicarea de cărți de specialitate în domeniul Biofarmaciei și Farmacocineticii și propunerea de noi cursuri tip master și școală doctorală, ambele cu scopul de a forma studenții ca profesioniști în domeniul cercetării și practicii farmaceutice.