

# **CONTRIBUȚII PRIVIND STUDIUL PREFORMULĂRII UNOR SUBSTANȚE BIOACTIVE CU APLICAȚII ÎN TEHNOLOGIA FARMACEUTICĂ MODERNĂ**

Teză destinată obținerii titlului științific de doctor la  
Universitatea Politehnica Timișoara în domeniul  
Inginerie Chimică de către

**Farm. Bianca-Beatrice BAUL**

Președintele comisiei: **Prof.univ.dr.ing. Nicolae Vaszilcsin**  
Universitatea Politehnica Timișoara

Conducători științifici: **Prof.univ.dr.ing. Francisc Péter**  
Universitatea Politehnica Timișoara

**Prof.univ.dr.ing. Ionuț-Valentin Ledeti**  
Universitatea de Medicină și Farmacie Victor  
Babeș din Timișoara  
Universitatea Politehnica din Timișoara

Referenți științifici: **Prof.univ.dr.ing. Oana Pârvulescu**  
Universitatea Politehnica din București

**Prof.univ.dr.ing. Titus Vlase**  
Universitatea de Vest din Timișoara

**Prof.univ.dr.ing. Adina Negrea**  
Universitatea Politehnica Timișoara

Ziua susținerii tezei: 25 septembrie 2023

## Cuvânt înainte

Teza de doctorat a fost elaborată în cadrul departamentului CAICON al Facultății de Chimie Industrială și Ingineria Mediului a Universității Politehnica Timișoara, sub conducerea domnului Prof.univ.dr.ing. Francisc Péter și în cadrul disciplinei de Chimie fizică a Facultății de Farmacie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, sub conducerea domnului Prof.univ.dr.ing. Ionuț-Valentin Ledeti. Ambilor Domni Profesori le sunt profund recunoscătoare pentru că au acceptat să îmi fie conducători de doctorat, pentru că m-au călăuzit cu înțelepciune și pricepere de-a lungul acestor ani, pentru sfaturile de mare valoare și mai ales pentru că au reușit să-mi mobilizeze toate resursele pentru a finaliza, într-un timp optim, această teză. Le mulțumesc pentru încrederea acordată, pentru coordonarea științifică, sugestiile, îndrumarea, gândurile bune, răbdarea și profesionalismul, sprijinul necondiționat și înțelegerea deplină, oferite în perioada studiilor de doctorat.

Doresc să mulțumesc membrilor comisiei de doctorat, doamnelor Prof.univ.dr.ing. Oana Pârvulescu de la Universitatea Politehnica București și Prof.univ.dr.ing. Adina Negrea de la Universitatea Politehnica Timișoara, domnilor Prof.univ.dr.ing. Nicolae Vaszilcsin de la Universitatea Politehnica Timișoara și Prof.univ.dr.ing. Titus Vlase de la Universitatea de Vest din Timișoara pentru faptul că au acceptat poziția de referenți științifici, pentru timpul acordat, profesionalismul, observațiile și comentariile de mare valoare făcute, care mi-au fost utile la rafinarea și definitivarea acestei lucrări.

Cu aceleași aprecieri, mulțumesc și cadrelor didactice care au făcut parte din comisia mea de îndrumare: doamnei Prof.univ.dr. Adriana-Violeta Ledeti pentru spiritul științific insuflat, pentru imboldul de a îmbrățișa și încerca să deslușesc tainele cineticii eterogene, doamnei Șef lucr.dr.ing. Anamaria Todea și domnului Conf.univ.dr.ing. Geza Bandur pentru că au fost un real sprijin profesional și moral în toată această perioadă.

Mulțumesc tuturor cadrelor didactice din cadrul Facultății de Farmacie a Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara pentru spiritul științific insuflat și transmis în timpul anilor de facultate.

Închei prin a-mi exprima mulțumirile față de prietenul meu și față de părinții mei, pentru că datorită lor am ajuns astăzi aici. Vă mulțumesc pentru sprijinul necondiționat din toate momentele!

Timișoara, iulie 2023

Bianca-Beatrice Baul

## CUPRINS

<b>1. STUDIU DE LITERATURĂ .....</b>	<b>1</b>
1.1. Importanța temei în contextul actual al ingineriei produselor farmaceutice .....	1
1.2. Biodisponibilitatea și administrarea orală .....	2
1.3. Solubilitatea și sistemul biofarmaceutic de clasificare al medicamentelor .....	4
1.4. Tehnici de îmbunătățire a solubilității ingredientelor active .....	5
1.5. Hipertensiunea arterială și terapia sa .....	11
1.5.1. Generalități .....	11
1.5.2. Terapia hipertensiunii. Clase de medicamente antihipertensive .....	13
1.5.2.1. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) .....	13
1.5.2.2. Blocanți ai receptorilor de angiotensină (sartani) .....	14
1.5.2.3. Blocante ale canalelor de calciu .....	15
1.5.2.4. Antagoniști $\beta$ -adrenergici .....	15
1.5.2.5. Diuretice .....	17
1.5.2.6. Antagoniști $\alpha$ -adrenergici .....	18
1.5.2.7. Agenți cu acțiune centrală .....	18
1.5.2.8. Alți agenți .....	19
1.5.3. Substanțe active studiate .....	19
1.5.3.1 Sartani – candesartan, olmesartan, telmisartan, valsartan, losartan .....	19
1.5.3.2. Moxonidină .....	25
1.6. Tehnici de lucru instrumentale utilizate în studiu .....	26
1.6.1. Analiza spectroscopică UV-VIS .....	26
1.6.2. Analiza spectroscopică FTIR .....	28
1.6.3. Analiza termică și cinetică .....	30
<b>2. CONTRIBUȚII ORIGINALE .....</b>	<b>40</b>
2.1. Obiectivele tezei de doctorat .....	40
2.2. Investigații instrumentale și analitice ale activelor farmaceutice selectate .....	41
2.2.1. Stabilitatea în stare solidă și cinetica degradării pentru candesartan cilexetil - compus pur și formulare farmaceutică .....	41
2.2.1.1. Scopul studiului .....	41
2.2.1.2. Premisele studiului .....	42
2.2.1.3. Rezultate și discuții .....	44
2.2.1.4. Concluziile studiului .....	55

2.2.2. Stabilitatea în stare solidă și cinetica degradării pentru alți sartani – studiu comparativ.....	56
2.2.2.1. Scopul studiului.....	56
2.2.2.2. Premisele studiului.....	56
2.2.2.3. Rezultate și discuții.....	57
2.2.2.4. Concluziile studiului.....	64
2.2.3. Stabilitatea termică și cinetica degradării moxonidinei ca ingredient pur vs. formulare farmaceutică.....	64
2.2.3.1. Scopul studiului.....	64
2.2.3.2. Premisele studiului.....	65
2.2.3.3. Rezultate și discuții.....	66
2.2.3.4. Concluziile studiului.....	78
2.3. Obținerea și caracterizarea în stare solidă a unor aducți binari ai telmisartanului. Comportarea la dizolvare. Studii în soluție.....	79
2.3.1. Scopul studiului.....	79
2.3.2. Premisele studiului.....	79
2.3.3. Rezultate și discuții.....	82
2.3.4. Concluziile studiului.....	102
<b>3. PARTEA EXPERIMENTALĂ .....</b>	<b>105</b>
3.1. Materiale și metode utilizate în studiul 2.2.1. ....	105
3.2. Materiale și metode utilizate în studiul 2.2.2. ....	106
3.3. Materiale și metode utilizate în studiul 2.2.3. ....	107
3.4. Materiale și metode utilizate în studiul 2.3. ....	108
<b>4. CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII ORIGINALE .....</b>	<b>111</b>
<b>5. BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>117</b>
Abrevieri.....	143
Lista de lucrări.....	145

# 1. STUDIU DE LITERATURĂ

## 1.1. Importanța temei în contextul actual al ingineriei produselor farmaceutice

Ingineria produselor farmaceutice este, în esență, o ramură a ingineriei chimice care vizează designul și obținerea de (noi) formulări/preparate destinate utilizării de către subiecți umani, pe una dintre căile de administrare, și anume enterală (orală/*per os*), rectală/intrarectală, sublinguală, inhalatorie, topică (cutanată) și parenterală (cu toate posibilitățile de realizare ale acesteia) [1-4]. Obținerea de noi formulări, care să prezinte atât proprietăți fizico-chimice îmbunătățite, cât și un profil biofarmaceutic adecvat este apanajul ingineriei chimice farmaceutice, denumită uzual tehnologie farmaceutică, domeniu în care conlucrează chimiști și farmaciști. Fiind un domeniu interdisciplinar, coroborarea cunoștințelor dintre specialiști din domeniul ingineriei chimice, chimiei analitice a medicamentului și a științelor farmaceutice este absolut necesară, astfel încât rezultatele obținute să poată fi utilizate în optimizarea profilului biofarmaceutic al compușilor de interes farmaceutic [5,6].

Formulările farmaceutice conțin în compoziție cel puțin un ingredient farmaceutic activ (IFA, uzual folosit și în abrevierea API, provenită din limba engleză – „active pharmaceutical ingredient”), alături de o serie de alți compuși, denumiți excipienți, fiecare având un anumit rol în formulare: liant, diluant, antioxidant, modulator al curgerii (glisant și lubrifiant), dezagregant, ameliorator de gust/miros (colorant/aromatizant), conservant, agent formator de film etc. [7,8]. Stabilitatea IFA și a formulărilor farmaceutice corespunzătoare sunt astăzi de mare importanță în cercetarea și tehnologia farmaceutică. Calitatea unui ingredient farmaceutic activ sau a produselor farmaceutice finite (PFF) este dependentă de timp și influențată de mai mulți parametri, cum ar fi expunerea la lumină și aer, temperatura și umiditatea. În plus, profilul de stabilitate al unui ingredient farmaceutic activ este influențat de compoziția formulării, datorită prezenței excipienților sau de caracteristicile materialelor de ambalare.

Pentru formulările originale, inovative, lansate pe piața farmaceutică după costisitorul proces de descoperire al medicamentului („drug discovery”) care presupune costuri și studii uriașe, la expirarea brevetului, producătorii de formulări

generice lansează pe piață forme generice, uzual cu compoziții diferite în ceea ce privește selecția excipienților, dar pentru care nu realizează mereu coerent studii de preformulare și bioechivalență [5,9–12]. Deși autoritățile de reglementare autorizează la nivelul fiecărei țări utilizarea clinică a formulărilor medicamentoase generice pe baza studiilor de bioechivalență, care constau în evaluarea farmacocineticii după administrarea unei singure doze, nu există suficiente date privind echivalența clinică între formulările generice și cele originale, respectiv privind eficacitatea clinică și siguranța acestora [13,14].

Cererea de piață a produselor farmaceutice generice este în creștere exponențială la nivel global, dar mai ales pe continentele asiatic și african. Astfel, pentru a răspunde la nevoile pacienților, în cadrul laboratoarelor de producție ale formelor generice trebuie să existe baza materială și instrumentală specifică care să poată satisface nevoia producătorilor de generice, atât în screening-ul produselor originale, cât și pentru designul formelor generice produse de către aceștia. Datele de preformulare, și anume studiile de investigație fizico-chimică asupra substanțelor active și a excipienților publicate în literatură servesc drept punct de plecare în ingineria produselor farmaceutice, de la nivel de laborator până la nivel industrial [12].

Ca urmare a acestor considerente, tema aleasă aduce o contribuție la studiul caracterizării fizico-chimice a unor agenți antihipertensivi, preponderent din clasa sartanilor (candesartan, olmesartan, telmisartan, valsartan și losartan), respectiv moxonidina, datele obținute reprezentând un portofoliu absolut necesar în ingineria chimică și farmaceutică de la scară de laborator la scară de producție, facilitând alegerea unor protocoale de lucru sigure pentru preformularea și formularea acestor active farmaceutice.

### **1.2. Biodisponibilitatea și administrarea orală**

Administrarea orală este, fără îndoială, cea mai convenabilă și frecvent folosită cale de administrare a medicamentului, datorită ușurinței administrării, posibilității de autoadministrare, complianței ridicate a pacientului, rentabilității, constrângerii minime în ceea ce privește sterilitatea, precum și flexibilitatea în proiectarea formei de dozare. Ca rezultat, mare parte din companiile de medicamente generice sunt înclinate mai mult spre a produce produse medicamentoase orale bioechivalente [15,16].

Capacitatea unui medicament administrat de a provoca răspunsul farmacologic dorit și de a inversa starea bolii este scopul final al terapiei medicamentoase. Un astfel de răspuns farmacologic depinde de disponibilitatea la situsul receptor, care la rândul său este influențată de concentrația plasmatică a medicamentului [16].

Cu toate acestea, provocarea majoră în proiectarea formelor de administrare pe cale orală o reprezintă biodisponibilitatea lor redusă. Activitatea terapeutică a unui medicament este o funcție a numeroși factori, biodisponibilitatea fiind unul dintre cei mai importanți, aceasta fiind la rândul ei dependentă inclusiv de solubilitatea în mediul apos, permeabilitatea substanței medicamentoase, viteza de dizolvare, efectul primului pasaj, metabolismul presistemic și susceptibilitatea la mecanismele de eflux. Cele mai frecvente cauze ale scăderii biodisponibilității orale sunt atribuite solubilității scăzute și permeabilității reduse [15,16]. Cei doi parametri simbolizează aspectele fundamentale privind absorbția orală a medicamentelor administrate [17].

Aproximativ 2/3 din medicamentele disponibile pe piața farmaceutică se regăsesc în stare solidă, destinate administrării pe cale orală și sunt absorbite la nivel gastrointestinal prin difuzie pasivă. Dintre toate mecanismele propuse pentru permeabilitate, cele mai multe dintre medicamente urmează de la început permeabilitatea pasivă. Pe scurt, se poate afirma că amploarea difuziei pasive a unei molecule printr-o membrană biologică depinde de proprietățile membranei asociate cu proprietățile moleculei, printre care se numără lipofilicitatea, polaritatea, masa moleculară, dimensiunea, precum și suprafața membranei [17,18].

Acțiunea farmacologică generală a unui medicament este determinată de combinarea proceselor de absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare, precum și de toxicitate. Medicamentul trebuie să aibă o absorbție ridicată și biodisponibilitate crescută pentru a se obține efectul terapeutic anticipat. În general, absorbția medicamentului și biodisponibilitatea acestuia este o interacțiune între solubilitate și permeabilitate intestinală. Prin urmare, acești factori au efecte semnificative asupra dezvoltării formelor farmaceutice orale. Din cauza faptului că 35% din medicamentele comercializate prezintă probleme legate de permeabilitate, acesta este un factor critic, intens cercetat [17].

### 1.3. Solubilitatea și sistemul biofarmaceutic de clasificare al medicamentelor

Solubilitatea este proprietatea unei substanțe chimice solide, lichide sau gazoase numită solut, de a se dizolva într-un solvent solid, lichid sau gazos, pentru a forma un amestec omogen, denumit soluție. Solubilitatea unei substanțe depinde de solventul folosit, precum și de temperatură și presiune. Gradul de solubilitate al unei substanțe într-un solvent specific este măsurat ca fiind concentrația de saturație, unde adăugarea în continuare de solut nu crește concentrația acestuia în soluție [15].

Solventul este în general un lichid, care poate fi o substanță pură sau un amestec de două sau mai multe substanțe. Gradul de solubilitate variază larg, de la infinit solubil (complet miscibil), cum ar fi etanolul în apă, până la slab solubil, precum clorura de argint în apă. Termenul insolubil este folosit adesea pentru caracterizarea compușilor foarte puțin solubili [19,20].

Farmacopeea Europeană (Ph. Eur.) clasifică solubilitatea indiferent de solventul folosit, doar în termeni de cuantificare, definind criteriile așa cum sunt prezentate în Tabelul 1.1 [21].

**Tabel 1.1.** Criterii de solubilitate conform Ph. Eur. [21]

<b>Descrierea comportării dizolvare</b>	<b>Părți de solvent la necesare per parte de solut</b>	<b>Domeniul de solubilitate (mg·mL<sup>-1</sup>)</b>
Foarte solubil	Cel mult 1 mL	Peste 1000
Ușor solubil	1-10 mL	1000-100
Solubil	10-30 mL	100-33
Puțin solubil	30-100 mL	33-10
Foarte puțin solubil	100-1000 mL	10-1
Greu solubil	1000-10000 mL	1-0,1
Practic insolubil	Mai mult de 10000 mL	Sub 0,1

Sistemul biofarmaceutic de clasificare a medicamentelor (BCS) este un ghid pentru precizarea absorbției intestinale a medicamentelor, furnizat de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA). Acest sistem restrânge predicția, folosind parametrii solubilitate și permeabilitate intestinală [22,23]. Solubilitatea se



bazează pe doza cea mai mare a unui produs cu eliberare imediată, un medicament fiind considerat a avea solubilitate bună atunci când doza cea mai mare este solubilă în cel mult 250 mL de mediu apos, în intervalul de pH 1 - 7,5 [15]. Merită menționat faptul că solubilitatea în mediu apos este cea de interes în domeniul medico-farmaceutic, apa fiind solventul de elecție deoarece reprezintă mediul polar al organismelor vii, inclusiv al subiecților umani [24]. De asemenea, este cunoscut faptul că 85% dintre cele mai vândute medicamente din SUA și Europa sunt administrate pe cale orală [15,25] chiar dacă până în prezent, aproximativ 70% dintre potențialii candidați la rolul de IFA sunt abandonați din cauza biodisponibilității neadecvate, asociată cu solubilitatea scăzută în apă [26].

Activele medicamentoase au fost împărțite în patru mari clase, în funcție de solubilitatea acestora în mediu apos și permeabilitatea prin membrana biologică, după cum urmează [23]:

- clasa I - solubilitate ridicată și permeabilitate ridicată;
- clasa a II-a - solubilitate redusă și permeabilitate ridicată;
- clasa a III-a - solubilitate ridicată și permeabilitate redusă;
- clasa a IV-a - solubilitate redusă și permeabilitate redusă.

Din punct de vedere al proprietăților fizico-chimice pe care un IFA le prezintă, solubilitatea poate fi considerată cel mai important factor care condiționează atingerea concentrației plasmatice eficiente (adică concentrația dorită de medicament în circulația sistemică, necesară pentru obținerea răspunsului farmacologic dorit) [15], ca urmare a solubilitate scăzută în mediul apos este o problemă majoră întâlnită inclusiv în dezvoltarea formulărilor generice. Astfel, substanțele active cu solubilitate scăzută adesea necesită administrarea de doze mari pentru a ajunge la concentrații plasmatice terapeutice după administrare orală, ceea ce poate conduce la efecte toxice și înclinarea balanței beneficiu-risc în defavoarea beneficiului [27].

### **1.4. Tehnici de îmbunătățire a solubilității ingredientelor active**

Problema solubilității este o provocare majoră pentru specialistul în formulare, creșterea solubilității medicamentului și prin urmare a biodisponibilității sale orale rămâne printre cele mai provocatoare aspecte din cadrul procesului de dezvoltare a formulărilor farmaceutice [15].

Datele de literatură abundă în ultimii ani în studii privind creșterea solubilității IFA în medii apoase, în special pentru compuși aparținând clasei a II-a de substanțe conform BCS (solubilitate scăzută și permeabilitate mare) [28,29]; astfel, pentru compușii din clasa II BCS, creșterea solubilității și a vitezei de dizolvare a medicamentului în fluidele tractului gastrointestinal (fie că este vorba de sucul gastric, fie de sucul intestinal), va determina o îmbunătățire a biodisponibilității, și prin urmare, o instalare mai rapidă a răspunsului terapeutic [30].

Există numeroase abordări disponibile și raportate în literatură pentru a spori solubilitatea substanțelor medicamentoase greu solubile în apă, în acord cu proprietățile fizico-chimice ale acestora, dintre care merită menționate:

- profilul de stabilitate al substanțelor medicamentoase în mediu apos, la valori diferite ale pH-ului: de exemplu, medicamentele ce conțin anumite grupări funcționale „reactive” pot hidroliza rapid în mediul puternic acid asigurat de sucul gastric [31];
- natura excipienților selectați spre a fi utilizați în formulare – este absolut necesar screeningul incompatibilităților fizice și chimice între IFA și auxiliarii din formulare [32–35];

Sunt utilizate diverse tehnici pentru îmbunătățirea solubilității, care pot fi clasificate în:

- Tehnici fizice: reducerea dimensiunilor particulelor prin micronizare [36,37] sau nanodispersare [38,39], modificarea stării cristaline prin obținerea de noi polimorfi [40–42], pseudopolimorfi și solvați [43], amorfizări [44–46] și cocrystalizări [47–52], dispersarea substanțelor în “transportori” precum amestecuri eutectice, dispersii solide, soluții solide și tehnici criogenice [53–55].
- Modificări chimice - schimbarea pH-ului, utilizarea sistemelor tampon, derivatizarea [56], complexarea și formarea de săruri [49,52,57–61].
- Metode diverse - procesarea cu fluide supercritice, utilizarea de adjuvanți precum surfactanți, solubilizanți, cosolvenți și excipienți noi [15,62–64].

Alegerea corectă a metodei de îmbunătățire a solubilității este apanajul cercetătorului din domeniul medicamentului și reprezintă un pas crucial pentru a asigura obținerea unei formulări cu o bună biodisponibilitate orală, pentru a reduce frecvența dozării și a asigura complianța pacientului, toate acestea combinate cu un cost scăzut de producție [15].

Modificarea stării cristaline a devenit un domeniu de interes în ultimul deceniu, estimându-se că mai mult de jumătate din medicamentele disponibile pe piață se prezintă sub formă de cocristale și săruri [51].

Cocrystalizarea oferă o alternativă pentru stabilizarea IFA, întrucât prin această tehnică poate avea loc solidificarea compușilor (practic) neionizabili într-o structură cristalină ce conține componente „neutre” din punct de vedere electrostatic [65], medicamentele ce aparțin clasei II BCS sunt, prin urmare, candidați evidenți pentru formarea de cocristale.

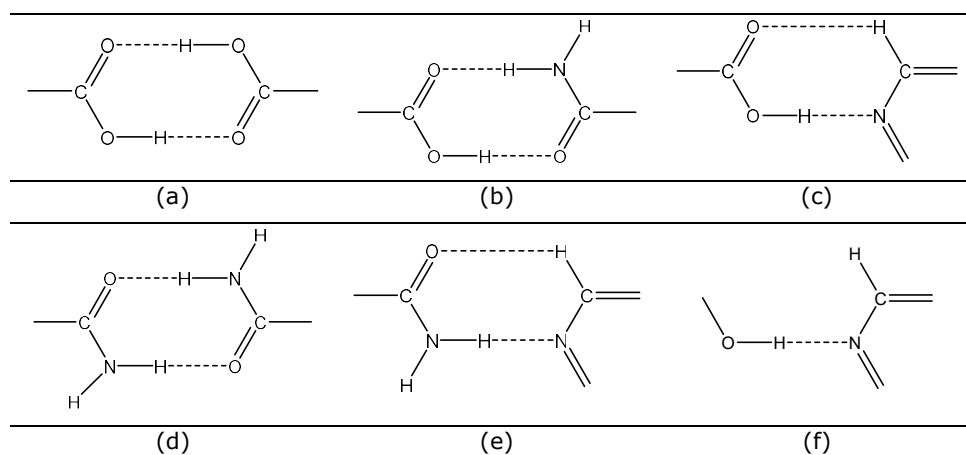
Un cocrystal poate fi definit ca un compus cristalin în care două sau mai multe componente moleculare neutre sunt prezente într-un raport stoechiometric definit, fiind „legate” prin forțe intermoleculare, cel mai adesea legături de hidrogen [65,66].

Spre deosebire de cocristale, aducții salini presupun un transfer de sarcină (parțial sau rareori total) între IFA și un coformator inert biologic, rezultând specii anionice și cationice care interacționează electrostatic, interacțiunea fiind cu atât mai puternică cu cât speciile implicate au un caracter acido-bazic mai pronunțat. Deoarece structurile saline iau naștere ca urmare a transferului unui proton de la un acid la o bază, delimitarea clară între cocrystal și sare nu se poate face decât empiric, prin așa numita regulă a „diferenței dintre valorile pKa”: dacă există o diferență mai mare de 3 unități între valoarea pKa a acidului și acidul bazei conjugate care formează aductul binar, se va forma o sare, în caz contrar se va forma un cocrystal” [61,67,68].

Cocristalele farmaceutice conțin cel puțin un IFA și unul sau mai multe componente secundare numite coformatori de cristal. Ingredientul farmaceutic își menține proprietățile fizico-chimice în cocrystal, deoarece aranjamentul neutru păstrează structura chimică a acestuia. Coformatorii sunt compuși organici, cel mai adesea fiind reprezentați de acizi carboxilici, unele amine sau baze organice, aminoacizi, alcooli sau zaharuri. Deși cocristalele binare sunt cele mai des întâlnite, au fost sintetizate și numeroase cocristale ternare [65].

Forțele intermoleculare care guvernează formarea cocristalelor sunt în principal legăturile de hidrogen, dar și interacțiuni n-n, mult mai slabe. Designul de cocristale farmaceutice s-a axat în principal prin formarea de legături de hidrogen, fiind cunoscut faptul că acestea sunt cele mai puternice interacțiuni intermoleculare. Legăturile de hidrogen apar în anumite condiții, implicând existența unor atomi de hidrogen mobilizabili, legați de atomi cu electronegativități mari (oxigen, azot), care se găsesc în preajma altor atomi electronegativi, plasați favorabil steric. Cel mai

adesea legăturile de hidrogen din cocristale iau naștere prin interacțiunile reprezentate în Figura 1.1, interacțiuni care dau naștere unor sintoni sau heterosintoni supramoleculari [69].



**Figura 1.1.** Formarea legăturilor de hidrogen (linie punctată) în cadrul sintonilor și heterosintoni supramoleculari uzuali din doi precursori organici: (a) doi acizi carboxilici; (b) un acid și o amidă; (c) un acid și o imină; (d) două amide; (e) o amidă și o imină și (f) un alcool și o imină

Metodele de obținere ale cocristalelor au fost clasificate conform ușurinței lor de a fi utilizate în producția la scară largă în industria chimică farmaceutică. De asemenea, la scară mică, experimentală, la nivel de laborator se pot utiliza și o serie de metode convenționale, așa cum rezultă din datele prezentate în Tabelul 1.2 și Tabelul 1.3. [70].

**Tabel 1.2.** Metode convenționale de preparare a cocristalelor [70]

<b>Metoda convențională</b>	<b>Tehnica de lucru</b>	<b>Limitările metodei</b>	<b>Avantajele metodei</b>
Evaporarea solventului	- Precursorii se dizolvă într-un solvent cu punct de fierbere scăzut într-un anumit raport stoechiometric, apoi solventul este lăsat să se evapore	- Precursorii trebuie să aibă solubilități similare într-un solvent organic acceptat farmaceutic	- Metodă preferată dacă se lucrează la nivel de laborator în apă sau alcool etilic
Triturare umedă sau uscată	- Triturarea amestecului precursorilor se face într-un raport stoechiometric specific, folosind fie mojar și pistil, fie moara cu bile în lipsa sau în prezența câtorva picături de solvent	- Solvenții folosiți trebuie să fie acceptați în domeniul farmaceutic - Tehnica de lucru impune utilizarea unor cantități mici de precursori la triturarea în mojar	- Tehnica este extrem de rapidă
Cristalizarea la răcire	- Precursorii se dizolvă într-un solvent la temperatură ridicată, urmat de răcirea soluției cu o anumită viteză (controlată) - Suprasaturarea solventului cu scăderea temperaturii provoacă precipitarea cristalelor	- Dacă solubilitățile precursorilor sunt foarte diferite, la răcire poate precipita un singur compus și nu cocrystalul.	- Se poate lucra cu cantități mari de precursori

**Tabel 1.3.** Metode moderne de preparare a cocristalelor [70].

<b>Metoda modernă</b>	<b>Tehnica de lucru</b>	<b>Limitările metodei</b>	<b>Avantajele metodei</b>
Extrudare la cald (prin topire)	- Precursorii se amestecă într-un anumit raport stoechiometric, fiind apoi supus extrudării cu o anumită viteză	- Necesită cantități relativ mari de precursori	- Proces continuu, cu monitorizare precisă a temperaturii și amestecării - Formarea cocrystalului are loc fără utilizarea solvenților și a altor auxiliari, fiind o tehnică „curată”
Utilizarea de fluide supercritice	- Precursorii se amestecă în prezența unui fluid supercritic, acesta funcționând ca un solvent care promovează interacțiunile moleculare, stimulând nucleația și creșterea cocristalelor	- Nu orice solvent poate fi adus în stare supercritică în condiții de lucru uzuale. - Utilizarea CO <sub>2</sub> supercritic fără cosolvenți este limitată, capacitatea de dizolvare a acestuia putând ridica probleme pentru anumiți analiți.	- Cel mai frecvent utilizat fluid supercritic este CO <sub>2</sub> , fiind ieftin, netoxic și neinflamabil. - Modularea polarității CO <sub>2</sub> supercritic (nepolar) se poate realiza prin adaos de cosolvenți polari, crescând selectivitatea cocrystalizării.

Principala motivație pentru a obține cocristale farmaceutice este de a crește solubilitatea și stabilitatea fizică (de exemplu, stabilizarea unei anumite forme polimorfe) și chimică (rezistența la termooxidare, fotodegradare etc.) a unui IFA, proprietățile cocrystalului fiind dictate de arhitectura moleculară a acestuia, prin natura coformatorului ales; astfel, pentru a crea cocrystalul optim, trebuie luată în considerare o gamă largă de coformatori [65].

Pe baza acestor considerente, cocrystalizarea permite designul și obținerea de numeroase forme farmaceutice ce conțin diverse IFA să devină relevante în domeniul farmaceutic, care în condiții uzuale (utilizate ca atare) nu pot fi utilizate ca medicament. Un alt mare avantaj pe care îl prezintă aducții binari de tip cocrystal sau sare de interes farmaceutic este reprezentat de valoarea lor ca proprietate intelectuală, putând fi brevetați, dar doar după un screening fizico-chimic și biofarmaceutic complex.

### **1.5. Hipertensiunea arterială și terapia sa**

#### **1.5.1. Generalități**

Hipertensiunea arterială (HTA) este o afecțiune foarte frecventă, determinată de debitul cardiac, rezistența vasculară periferică și complianța arterelor mari. La majoritatea persoanelor hipertensive, debitul cardiac nu este modificat, iar tensiunea arterială mărită apare ca urmare a creșterii rezistenței periferice totale, cauzată de constricția arteriolelor mici. Controlul valorilor tensionale este important, iar reflexele homeostatice au evoluat pentru a asigura menținerea constantă a tensiunii arteriale. Modificările de la minut la minut ale tensiunii arteriale sunt reglate de reflexul baroreceptor, în timp ce sistemul renină- angiotensină-aldosteron este important pe termen lung în controlul sării, apei și tensiunii arteriale. Creșterile pe termen lung ale stresului de forfecare pot provoca remodelarea vasculară a endoteliului, ceea ce duce mai degrabă la formarea unui procoagulant. În același timp, sistemele care conduc la relaxare vasculară, de exemplu, oxidul nitric, sunt depășite de sensibilitatea crescută la substanțele vasoconstrictoare, precum endotelina, care predispun la boli vasculare și mai departe la creșterea rezistenței periferice, astfel formându-se un cerc vicios care crește și mai mult tensiunea arterială, datorită creșterii rezistenței vasculare. Alte substanțe cu rol în controlul tensiunii arteriale sunt peptida natriuretice atrială, bradikinina și hormonul antidiuretic [71].

Se estimează că aproximativ 25% din populația adultă suferă de această boală, în creștere la peste 50% în cazul persoanelor cu vârsta peste 60 de ani, deși o mare parte din aceasta rămâne nediagnosticată. În 90-95% din cazuri nu există nicio boală medicală de bază care provoacă hipertensiune arterială, în acest caz numindu-se HTA „esențială”, numită așa pentru că la un moment dat era considerat în mod eronat a fi un mecanism de compensare „esențial”, pentru a menține o circulație adecvată [71,72]. De asemenea, 5-10% din cazuri sunt secundare unei alte boli, incluzând bolile renale [73,74], bolile endocrine [75,76], cauze vasculare, stenoza arterei renale sau chiar ca urmare a administrării unor tratamente medicamentoase pentru alte patologii – merită menționate aminele simpatomimetice, estrogenii din pilulele contraceptive orale combinate, ciclosporina, eritropoietina, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și steroizi [71,77].

Etiologia precisă a hipertensiunii arteriale esențiale este în prezent necunoscută, însă factorii genetici joacă în mod clar un rol important, această boală fiind de două ori mai frecventă la subiecții care au un părinte hipertensiv, în plus fiind exacerbată și de alți factori, de exemplu, aportul ridicat de sare, consumul de alcool sau obezitatea. Aproximativ 30% din cazurile de hipertensiune arterială sunt atribuite unei alimentații bogate în sare, 20% unei diete cu conținut scăzut de potasiu, 30% obezitității, 20% lipsei de activitate fizică și 5% consumului excesiv de alcool [71,78].

Hipertensiunea arterială (tensiunea arterială ridicată) este un factor de risc important pentru dezvoltarea viitoare a bolilor cardiovasculare. Aceasta poate fi definită ca o afecțiune în care tensiunea arterială (TA) se află la un nivel ridicat, dar unde se pot obține beneficii clinice în urma scăderii acesteia, eliminând astfel riscul de apariție a consecințelor adverse. Măsurarea tensiunii arteriale include componenta sistolică și cea diastolică, ambele fiind importante în determinarea riscului individual cardiovascular. Prin urmare, hipertensiunea arterială a fost definită în mod arbitrar ca fiind o tensiune arterială sistolică peste 140 mmHg și/sau o presiune arterială diastolică peste 90 mmHg. În timp ce presiunea diastolică atinge vârfuri la 50 de ani, presiunea sistolică continuă să crească odată cu înaintarea în vârstă și, prin urmare, hipertensiunea sistolică izolată este o caracteristică comună a vârstei înaintate. În general, riscul de boală cardiovasculară se dublează pentru fiecare creștere cu 20/10 mmHg a presiunii sângelui [71].

Hipertensiunea arterială poate, de asemenea, contribui la complicații în alte afecțiuni proeminente, precum diabetul zaharat și sarcina [78]. Cele mai comune și



importante dintre complicații sunt accidentul vascular cerebral și infarctul miocardic. Riscul asociat cu creșterea tensiunii arteriale este continuu, fiecare creștere de 2 mmHg a tensiunii arteriale sistolice este asociată cu o creștere de 7% a riscului de mortalitate prin cardiopatie ischemică și cu 10% a riscului prin accident vascular cerebral. Riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă este crescut de șase ori la subiecții hipertensivi. Riscul absolut cel mai mare este la cei care au deja dovezi ale bolilor cardiovasculare, cum ar fi antecedente de infarct miocardic, atac ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral. Riscul este, de asemenea, crescut la vârstnici și la persoanele cu diabet sau insuficiență renală și este mai departe sporit de alți factori de risc, cum ar fi fumatul, dislipidemia, obezitatea și sedentarismul. Pe de altă parte, o reducere a tensiunii arteriale sistolice cu 10 mmHg sau o reducere a tensiunii arteriale diastolice cu 5 mmHG, reduce riscul relativ al tuturor evenimentelor cardiovasculare majore cu 20%. Riscul cardiovascular poate fi estimat la un individ fără boală cardiovasculară cunoscută folosind calculatoare de risc cardiovascular, cum ar fi QRisk (Marea Britanie), SCORE (Europa) și ASSIGN (Scoția) [71,74].

### **1.5.2. Terapia hipertensiunii. Clase de medicamente antihipertensive**

#### **1.5.2.1. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)**

Acești compuși blochează conversia angiotensinei I în angiotensină II și, de asemenea, producția kininazei, împiedicând astfel descompunerea bradikininei. Din cauza faptului că angiotensina II este un vasoconstrictor și stimulează eliberarea de aldosteron, antagonismul are ca rezultat vasodilatația și retenția de potasiu, precum și inhibiția de săruri și retenția de apă. O consecință a faptului că bradikina rămâne nedescompusă, este apariția tusei induse de inhibitori ai ECA, care este un efect secundar supărător în 10-20% din cazuri. Acești compuși sunt, de asemenea, asociați cu o incidență semnificativă a angioedemului, care poate provoca în cazuri grave umflarea zonei faringolaringiene, amenințând căile respiratorii ale pacientului [71].

Există mai multe substanțe active din clasa inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei cu utilizare clinică, de exemplu ramipril, trandolapril, enalapril, lisinopril, captopril, care diferă în funcție de durata lor de acțiune. Medicamentele cu acțiune mai lungă (de exemplu trandolapril și ramipril) sunt preferate din cauza faptului că se administrează o dată pe zi și asigură un control favorabil timp de 24 de ore. Beneficiile lor la pacienții cu insuficiență cardiacă sau infarct miocardic le face

deosebit de utile în cazul hipertensivilor cu aceste complicații. În mod similar, sunt de preferat comparativ cu alte antihipertensive, la pacienții diabetici, deoarece încetinesc progresia nefropatiei diabetice. Tratamentul este inițiat folosind o doză mică care este crescută treptat, dacă este necesar, în timp ce se monitorizează răspunsul tensiunii arteriale [72]

Diferențele structurale între inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei modifică proprietățile de bază, cum ar fi potența, afinitatea, farmacocinetica, și toxicitatea, fiind în general, compuși sunt bine tolerați [79].

### **1.5.2.2. Blocanți ai receptorilor de angiotensină (sartani)**

Angiotensina II este un regulator major al tensiunii arteriale și al secreției de aldosteron, fiind de asemenea, un important factor etiologic în hipertensiunea arterială și alte tulburări cardiovasculare. Blocajul specific al acțiunilor angiotensinei II, la nivelul receptorului, reprezintă o abordare potențial avantajoasă în modularea sistemului renină-angiotensină [80].

Cele mai multe dintre efectele angiotensinei II, inclusiv vasoconstricția și eliberarea de aldosteron, sunt mediate de receptorul angiotensinei II de tip 1. Farmacologia sartanilor diferă previzibil de cea a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, deoarece nu inhibă degradarea bradikininei, dar din punct de vedere clinic sunt similari ca și eficacitate hipotensivă. Această diferență explică probabil lipsa tusei în cazul tratamentului cu sartani [72].

Printre cele mai întâlnite substanțe active utilizate clinic se numără losartan, candesartan, olmesartan, valsartan. Losartanul, prototipul acestei clase de medicamente, a fost aprobat în 1995 de către Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA). Sartanii se folosesc singuri sau în combinație cu alte clase pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. De asemenea, sunt folosiți în tratamentul nefropatiei diabetice în cazul pacienților hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, precum și tratamentul insuficienței cardiace congestive (candesartan și valsartan), având totodată și o tolerabilitate excelentă [72,80].

### **1.5.2.3. Blocante ale canalelor de calciu**

Blocantele canalelor de calciu (BCC) sunt un grup eterogen de medicamente utilizate în hipertensiunea arterială, dar și în diferite alte tulburări cardiovasculare, cum ar fi angina pectorală, cardiomiopatia hipertrofică și aritmii supraventriculare.

Mecanismul de acțiune farmacologic constă în blocajul afluxului de calciu prin canalele de calciu dependente de voltaj, care sunt încorporate în membrana multor celule, inclusiv celule musculare netede vasculare și cardiomiocite. Concentrațiile de  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmatic controlează starea contractilă a actomiozinei și astfel, blocantele canalelor de calciu relaxează prin urmare musculatura netedă arteriolară, reduc rezistența vasculară periferică și scad tensiunea arterială [72,81].

Aceste medicamente induc inhibarea comună a canalelor de calciu de tip L, dar sunt un grup heterogen de medicamente cu situsuri de legare diferite la porii canalelor de calciu și selectivitate diferită pentru canalele de calciu de tip L în sistemul vascular și miocard [81].

Trei clase de BCC au fost descrise, având diferite proprietăți:

- Dihidropiridine (de exemplu amlodipină, felodipină, nifedipină) - afectează în principal celulele musculare netede vasculare arteriale pentru scăderea tensiunii, provocând vasodilatație.
- Fenilalchilamine (de exemplu verapamil) - acționează în principal asupra celulelor cardiace și are efect inotrop negativ și cronotrop negativ.
- Benzotiazepine (de exemplu diltiazem) - combină efectele celor două clase anterioare [81].

#### 1.5.2.4. Antagoniști $\beta$ -adrenergici

Adrenoceptorii  $\beta$  sunt subdivizați în trei categorii cu diferite localizări:  $\beta_1$  (inimă),  $\beta_2$  (vase de sânge, bronhiole) și  $\beta_3$  (adipocite). Antagoniștii receptorilor  $\beta$ -adrenergici reduc debitul cardiac pe termen scurt și în timpul exercițiului (prin efecte cronotrop și inotrop negative asupra inimii). De asemenea, reduc secreția de renină prin antagonizarea receptorilor  $\beta$  de la nivelul aparatului juxtaglomerular, iar unele beta-blocante au acțiune centrală suplimentară de reducere a fluxului simpatic de la nivelul sistemului nervos central [71,72].

Beta-blocantele au caracteristici farmacologice diferite, precum: a) cardioselectivitate, b) activitate simpatomimetică intrinsecă, c) activitate stabilizatoare de membrană și d) activitate vasodilatatoare, în funcție de fiecare substanță activă [81].

Medicamentele cardioselective (de exemplu atenolol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol) inhibă predominant receptorii  $\beta_1$  cu efect mai mic asupra  $\beta_2$ . Cu toate acestea, chiar și medicamentele cardioselective sunt periculoase pentru pacienții cu

astm, deoarece administrarea în doze mari, duce de asemenea la blocarea receptorilor  $\beta_2$  din bronhii [72,81].

Beta-blocantele neselective pot da naștere la reacții adverse, ca urmare a antagonismului receptorilor  $\beta_2$ -adrenergici, adică agravarea astmului și a claudicației intermitente. Cu toate acestea, așa-numitele beta-blocante „cardioselective” ( $\beta_1$ -selective) nu sunt complet lipsite de aceste efecte adverse [71].

Activitatea de stabilizare membranară este o calitate care conferă efecte antiaritmice și anestezice locale unor  $\beta$ -blocante. Carvedilolul, metoprololul și propranololul prezintă efect antiaritmice de clasa 1 (blocarea canalelor de sodiu), în timp ce sotalolul are un efect antiaritmice de clasa 3 (blocarea canalelor de potasiu) [81].

Activitatea vasodilatatoare este o calitate care permite unor  $\beta$ -blocante să realizeze variații ale tonusului vascular prin două mecanisme diferite. Labetalolul și carvedilolul sunt beta-blocante care au efecte antagoniste atât la nivelul  $\alpha$ -adrenoceptorilor cât și la nivelul  $\beta$ -adrenoceptorilor. Carvedilolul, datorită activității sale de  $\alpha$ -blocare, are și alte proprietăți, precum producția de NO, îmbunătățirea microcirculației periferice și captarea radicalilor liberi. Al doilea mecanism este o activitate vasodilatatoare directă. Nebivololul este un antagonist  $\beta_1$  selectiv și un agonist  $\beta_3$ , cu acțiune vasodilatatoare mediată de oxidul nitric [81].

Carvedilolul este un amestec racemic în care enantiomerul S(-) este un blocant al receptorilor adrenergici  $\beta$ , iar enantiomerul R(+) este atât un blocant al receptorilor adrenergici  $\beta$ , cât și al celor  $\alpha_1$ . În prezent, este indicat pentru tratarea insuficienței cardiace ușoare până la severe, a disfuncției ventriculare stângi după infarct miocardic cu fracție de ejeție ventriculară  $\leq 40\%$  sau a hipertensiunii. Crește fracția de ejeție și irigația renală; scade frecvența cardiacă, pre și post sarcina, rezistența la insulină și albuminuria [82-84].

Unele beta-blocante (de exemplu, oxprenolol, acebutolol) sunt agoniști parțiali și posedă activitate simpatomimetică intrinsecă. Acest lucru se manifestă ca un efect betastimulant atunci când activitatea adrenergică de fond este scăzută (de exemplu, în timpul somnului), iar blocarea  $\beta$  apare atunci când activitatea adrenergică este crescută (de exemplu, în timpul exercițiilor fizice). Există puține dovezi solide care le susțin superioritatea față de antagoniști pentru majoritatea indicațiilor, deși unii pacienți pot găsi un astfel de medicament acceptabil, atunci când nu au tolerat un antagonist pur (de exemplu, pacienți cu angină și claudicație) [72,81].

### 1.5.2.5. Diuretice

Diureticele tiazidice sunt recomandarea de primă intenție în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială esențială ușoară, necomplicată, existând dovezi substanțiale în urma studiilor clinice efectuate care atestă beneficiul obținut, cu excepția cazului în care sunt contraindicate de o boală coexistentă (de exemplu, guta). Ele sunt, de asemenea, esențiale și în cazurile mai severe, combinate cu alte medicamente antihipertensive. Printre substanțele active care aparțin acestei clase se numără bendroflumetiazida și hidroclorotiazida, împreună cu clortalidona și indapamida, care sunt diuretice de tip tiazidic-like. Aceste medicamente sunt atât ieftine, cât și bine tolerate de către majoritatea pacienților. Acțiunea lor diuretică se realizează prin inhibarea reabsorbției ionilor de  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$  de la nivelul tubului contort distal. Inițial, reduc tensiunea arterială prin reducerea volumului sanguin circulant, dar pe termen lung, reduc rezistența periferică totală, sugerând o acțiune vasodilatatoare directă. Aportul excesiv de sare sau rata scăzută de filtrare glomerulară interferează cu efectul lor antihipertensiv, natriureza fiind astfel importantă în determinarea acțiunii lor hipotensive [71,72,85].

Diureticele de ansă sunt de obicei prima alegere pentru tulburările edematoase (insuficiență cardiacă, sindrom nefrotic, ciroză hepatică), precum și pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții boală cronică de rinichi avansată. Substanțele active din această clasă nu sunt mai eficiente în scăderea tensiunii arteriale decât tiazidele, cu excepția cazului în care funcția renală este afectată semnificativ sau pacientul primește agenți care inhibă sistemul renină-angiotensină. [71,86].

Diureticele care economisesc potasiu sunt cel mai frecvent utilizate pentru a corecta deficiența de potasiu la pacienții cu hipertensiune arterială sau pentru tratarea aldosteronismului primar. Spironolactona face parte din această clasă, fiind un antagonist al aldosteronului. Nu este potrivită pentru terapia de primă linie, dar este o opțiune de tratament din ce în ce mai importantă în doză mică (25 mg pe zi) pentru pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă, însă trebuie utilizat cu prudență, mai ales dacă este utilizat în combinație cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau sartani și ar trebui evitată administrarea împreună cu alte diuretice care economisesc potasiu, de exemplu, amilorid [71,86].

Alte clase de diuretice sunt utilizate în principal pentru afecțiuni specifice, adică inhibitori de anhidrază carbonică pentru glaucom și diureticele osmotice pentru edemul cerebral [86].

### **1.5.2.6. Antagoniști $\alpha$ -adrenergici**

$\alpha$ -blocantele antagonizează  $\alpha$ -adrenoreceptorii din pereții vaselor de sânge și, astfel, previn vasoconstricția indusă de noradrenalină (norepinefrină). Ca urmare, reduc rezistența periferică totală și tensiunea arterială. Prazosinul este un  $\alpha_1$ -blocant selectiv și a fost substanța activă folosită inițial, dar a avut dezavantajul de a fi cu acțiune scurtă și de a provoca hipotensiune posturală severă, în special în urma primei doze. Agenții mai noi, cum ar fi doxazosin și terazosin, au o durată mai mare de acțiune, permițând utilizarea o dată pe zi și provocând mai puține probleme de hipotensiune.  $\alpha$ -blocantele nu se utilizează de primă intenție în tratamentul hipertensiunii, deoarece sunt asociate mai des cu insuficiența cardiacă și accidentul vascular cerebral decât diureticele tiazidice. Cu toate acestea, ele pot fi considerate ca terapie suplimentară pentru pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă, inadecvat controlată folosind alți agenți. Avantajul antagoniștilor  $\alpha$ -adrenergici este faptul că pot atenua la bărbați simptomele hipertrofiei benigne de prostată [71,72,87].

### **1.5.2.7. Agenți cu acțiune centrală**

$\alpha$ -Metildopa și moxonidina inhibă fluxul simpatic de la nivelul creierului, rezultând o reducere a rezistenței periferice totale.  $\alpha$ -metildopa nu este utilizată pe scară largă, deoarece are efecte adverse pronunțate la nivelul sistemului nervos central, inclusiv oboseală și depresie. Cu toate acestea, este în continuare utilizată în sarcină, deoarece nu provoacă anomalii fetale. De asemenea, este utilizată ocazional la pacienții cu hipertensiune rezistentă, necontrolată suficient cu substanțe active din alte clase. Moxonidina blochează imidazolina centrală și  $\alpha_2$ -adrenoreceptorii găsiți în bulbul rahidian. Poate provoca reacții adverse precum gură uscată, dureri de cap, oboseală și amețeli, deși pare să aibă mai puține efecte adverse centrale decât metildopa. Alți agenți cu acțiune centrală, cum ar fi clonidina și reserpina nu sunt aproape niciodată folosiți în practica modernă, deoarece efectele lor adverse sunt pronunțate [71].

### **1.5.2.8. Alți agenți**

Multe alte medicamente sunt disponibile pentru utilizare, în special pentru persoanele cu hipertensiune arterială rezistentă. Minoxidilul funcționează prin intermediul unui metabolit sulfat, care activează canalele de K<sup>+</sup>. Acest lucru relaxează mușchiul neted vascular, reducând rezistența vasculară periferică și determinând implicit scăderea tensiunii arteriale. Este un vasodilatator puternic, iar utilizarea lui este limitată la pacienții cu hipertensiune foarte severă, care nu răspunde la alte substanțe active, în practică fiind combinat cu un antagonist al receptorilor β-adrenergici pentru blocarea tahicardiei reflexe și cu un diuretic de ansă pentru retenția severă de lichide pe care o provoacă. Provoacă hirsutism pronunțat și nu este un tratament potrivit pentru femei [71,72].

Hidralazina poate fi utilizată ca terapie suplimentară pentru pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă, dar nu este bine tolerată pentru că este un vasodilatator profund și poate fi asociată ocazional cu lupus eritematos sistemic indus de medicamente. Nitroprusiatul de sodiu este un vasodilatator arterial și venos cu acțiune directă care se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă pentru tratarea urgențelor hipertensive și pentru controlul acut al tensiunii arteriale în timpul anesteziei. Antagonistul reninei, aliskiren, poate avea un efect de scădere a tensiunii arteriale similar cu cel al altor agenți și poate fi adăugat în siguranță tratamentului cu alți inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, pentru a oferi un nivel mai mare de inhibiție, însă doar ca terapie suplimentară în cazul în care alte opțiuni de tratament mai consacrate nu au reușit să controleze presiunea sanguină [71,72].

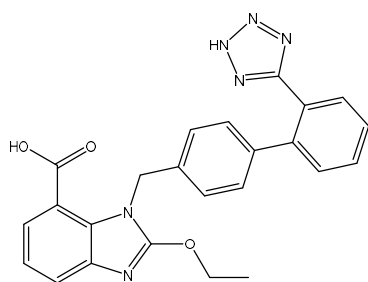
### **1.5.3. Substanțe active studiate**

#### **1.5.3.1 Sartani – candesartan, olmesartan, telmisartan, valsartan, losartan**

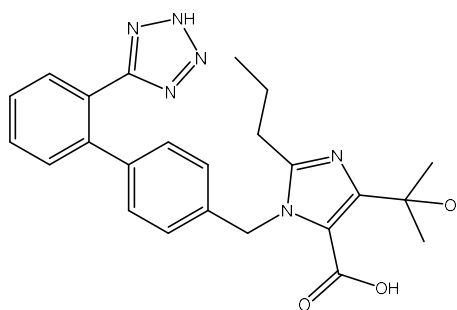
Antagoniștii receptorilor angiotensinei II (sartanii) se folosesc singuri sau în combinație cu alte clase de antihipertensive, fiind, de asemenea, disponibili în combinație cu un diuretic, spre exemplu hidroclorotiazida, pentru managementul eficient al hipertensiunii arteriale. Această clasă de compuși este, de asemenea, indicată pentru tratamentul insuficienței cardiace (clasa NYHA II-IV) la adulții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă (fracția de ejeecție = 40%) pentru a reduce spitalizările și decesul din cauze cardiovasculare [80,88].

Blocanții receptorilor angiotensinei II (BRA) se leagă selectiv de receptorul de angiotensină de tip 1 (AT1) și previn legarea proteinei angiotensinei II și implicit exercitarea efectelor sale hipertensive, care includ vasoconstricția, stimularea și sinteza aldosteronului și a hormonului antidiuretic (ADH), stimularea cardiacă și reabsorbția renală a sodiului. Astfel, au un efect protector asupra inimii prin îmbunătățirea funcției cardiace, reducerea postsarcinii, creșterea debitului cardiac și prevenirea hipertrofiei și remodelării ventriculare. Această clasă de compuși afectează, de asemenea, sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care joacă un rol important în hemostaza și reglarea funcțiilor renale, vasculare și cardiace [89,90].

Candesartanul este un acid benzimidazolcarboxilic, și anume acidul 2-etoxi-3-[[4-[2-(2H-tetrazol-5-il)fenil]fenil]metil]benzimidazol-4-carboxilic [88], olmesartanul este un bifenililtetrazol, și anume acidul 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-propil-3-[[4-[2-(2H-tetrazol-5-il)fenil]fenil]metil]imidazol-4-carboxilic [89], telmisartanul este un membru al bifenililor, al benzimidazolilor și al carboxibifenilului, și anume acidul 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)-2-propilbenzimidazol-1-il]metil]fenil]benzoic [91], valsartanul este o amidă, și anume acid (2S)-3-metil-2-[pentanoil-[[4-[2-(2H-tetrazol-5-il)fenil]fenil]metil]amino]butanoic [92], iar losartanul este [2-butil-5-cloro-3-[[4-[2-(2H-tetrazol-5-il)fenil]fenil]metil]imidazol-4-il]metanol [93]. Structurile acestor sartani sunt prezentate în Figurile 1.2-1.6.

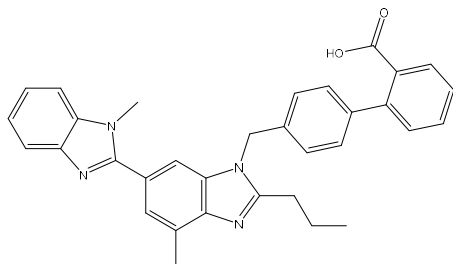


**Figura 1.2** Structura chimică a candesartanului

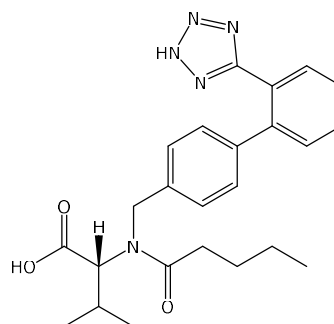


**Figura 1.3** Structura chimică a olmesartanului

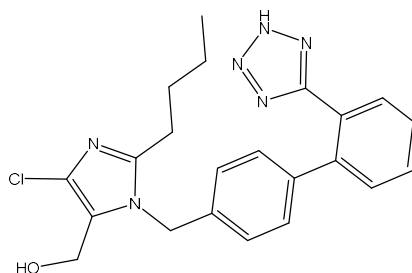




**Figura 1.4** Structura chimică a telmisartanului



**Figura 1.5** Structura chimică a valsartanului



**Figura 1.6** Structura chimică a losartanului

Aceste substanțe active acționează prin blocarea receptorului de tip 1 (AT1) al angiotensinei II, fiind indicate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Telmisartanul are cea mai mare afinitate pentru receptorul AT1 dintre blocanții receptorilor angiotensinei II disponibili și are afinitate minimă pentru receptorul AT2. Acesta poate avea, de asemenea, proprietăți agoniste pentru PPAR $\gamma$  (receptorul gamma activat de proliferatorul peroxizomilor) care ar putea conferi efecte metabolice benefice, deoarece PPAR $\gamma$  este un receptor nuclear care reglează transcripția specifică a genelor și ale cărui gene țintă sunt implicate în reglarea metabolismului glucozei și lipidelor, precum și în răspunsuri antiinflamatorii [88,91].

În general, efectele farmacodinamice ale sartanilor sunt: scăderea tensiunii arteriale; scăderea nivelului de aldosteron; vasodilatație; creșterea excreției renale hidrosaline; hiperkaliemie; scăderea volemiei; acțiune uricozurică slabă [94].

Scăderea tensiunii arteriale reduce riscul de evenimente cardiovasculare fatale și nefatale, în principal accidente vasculare cerebrale și infarctele miocardice [88].

Câteva caracteristici ale substanțelor active studiate din clasa sartanilor sunt prezentate în Tabelul 1.4.

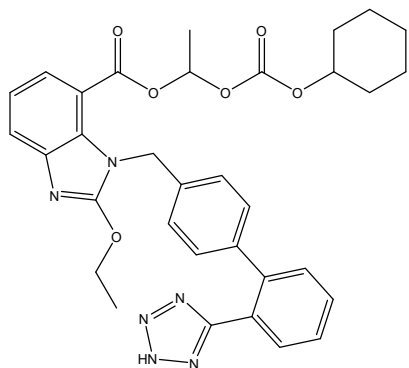
**Tabel 1.4.** Caracteristici ale substanțelor active studiate din clasa sartanilor

	<b>Candesartan</b>	<b>Olmesartan</b>	<b>Telmisartan</b>	<b>Valsartan</b>	<b>Losartan</b>
Formula chimică	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>33</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>6</sub> O
Masa molară (g·mol <sup>-1</sup> )	440.5	446.5	514.6	435.5	422.9
Stare de agregare	Solid	Solid	Solid	Solid	Solid
Punct de topire (°C)	183-185	175-180	261-263	116-117	178-184
Solubilitatea* la 25 °C, în mg·L <sup>-1</sup>	- Apă: p.i. (0,14); - MeOH: p.s.	- Apă: p.i. (1,24); - MeOH: p.s.	- Apă: p.i. (2,8·10 <sup>-6</sup> ); - Acizi tari (excepție HCl): p.s. - HCl: p.i. - Baze tari: s	- Apă: p.i. (1,406); - EtOH, DMSO, DMF: s.	- Apă: p.i. (8.22);
Referința	[88]	[89]	[91]	[92]	[93]

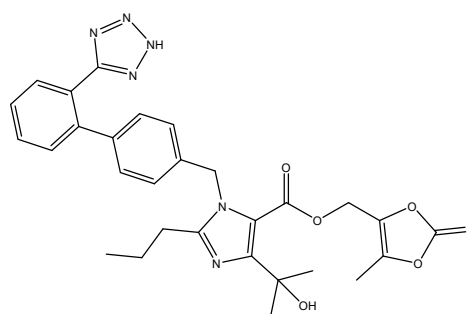
\*p.i = practic insolubil; p.s = puțin solubil; s = solubil

După administrare orală, substanțele active sunt rapid absorbite, însă biodisponibilitatea lor este scăzută, datorită efectului primului pasaj hepatic. Pentru a le mări biodisponibilitatea (de la 4,5% la 28,6% în cazul olmesartanului), s-au dezvoltat forme esterificate ale medicamentelor, spre exemplu olmesartanul este disponibil ca promedicament sub formă de olmesartan medoxomil, care este transformat rapid in vivo în olmesartan activ farmacologic, iar candesartanul este disponibil ca promedicament sub formă de candesartan cilexetil; de asemenea, losartanul este condiționat sub formă de sare potasică, denumit losartan potasic. Legarea de proteinele plasmatică este puternică (>99%) și constantă la concentrații plasmatică cu mult peste intervalul atins cu dozele recomandate. Metabolizarea este minimă și se realizează prin conjugare, pentru a forma o acilglucuronidă inactivă farmacologic. Izoenzimele citocromului P450 nu sunt implicate în metabolizarea sartanilor și, prin urmare, nu este de așteptat să interacționeze cu alte medicamente

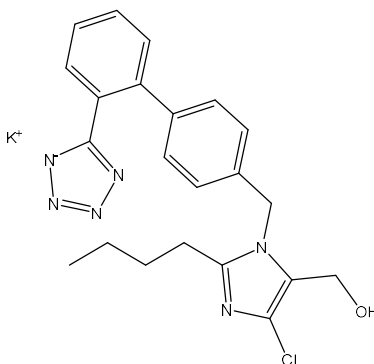
prin acest mecanism. În ceea ce privește timpul de înjumătățire, există diferențe între reprezentanți, în cazul candesartanului fiind de aproximativ 9 ore, al olmesartanului de 13 ore și în cel al telmisartanului de 24 de ore. Eliminarea este în principal sub formă nemodificată, predominant biliară și digestivă, o mică parte din doza administrată fiind excretată urinar [82,88,89,91,94]. Structurile și proprietățile candesartanului cilexetil, olmesartanului medoxomil și a losartanului potasic sunt prezentate în Figurile 1.7-1.9., respectiv în Tabelul 1.5.



**Figura 1.7** Structura chimică a candesartanului cilexetil



**Figura 1.8** Structura chimică a olmesartanului medoxomil



**Figura 1.9** Structura chimică a losartanului potasic

**Tabel 1.5.** Caracteristici ale substanțelor active studiate din clasa sartanilor – forma promedicament

	<b>Candesartan cilexetil</b>	<b>Olmesartan medoxomil</b>	<b>Losartan potasic</b>
Formula chimică	C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClKN <sub>6</sub> O
Masa molară (g·mol <sup>-1</sup> )	610.7	558.6	461.0
Stare de agregare	Solid	Solid	Solid
Punct de topire (°C)	163 (desc.)	128-148 153-165 177-180 [95]	53 [96] 268-271 [97]
Solubilitatea* la 25 °C, în mg·L <sup>-1</sup>	- Apă: p.i. (<5·10 <sup>-2</sup> ); - Alcool benzilic: s.	- Apă: p.i. (<2.32·10 <sup>-7</sup> );[98]	- Apă: s. -MeOH, EtOH, 1-PrOH, 2-PrOH DMSO, DMF: s. [96,97,99,100]
Referința	[101]		
*p.i = practic insolubil; p.s = puțin solubil; s = solubil			

Substanțele active din această clasă de medicamente reduc efectele angiotensinei II, mai degrabă decât scăderea formării acesteia. Acest lucru le permite să inhibe efectele angiotensinei II de vasoconstricție și de promovare a aldosteronului, în multe țesuturi, cum ar fi mușchiul neted vascular și glanda suprarenală, fără a interfera cu degradarea bradikininei, reducând semnificativ tusea și angioedemul, efecte adverse observate în cazul terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Acțiunea lor este, prin urmare, independentă de căile de sinteză a angiotensinei II. Blocarea receptorilor angiotensinei II inhibă feedback-ul regulator negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină, dar creșterea activității reninei plasmatice care rezultă și a nivelurilor circulante de angiotensină II, nu depășesc efectul sartanilor asupra tensiunii arteriale [88,89].

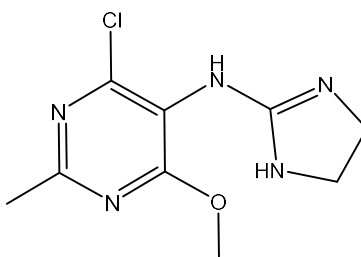
Antagoniștii receptorilor angiotensinei II încetinesc rata de progresie a bolii renale la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat și microalbuminurie sau nefropatie evidentă, iar astfel acești compuși sunt utilizați off-label pentru tratamentul

nefropatiei asociate diabetului de tip 2, datorită efectelor renoprotectoare, în special la pacienții care nu pot tolera inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei [89].

### 1.5.3.2. Moxonidină

Moxonidina ( $C_9H_{12}ClN_5O$ ,  $M=241,6$  g/mol) este o substanță activă de nouă generație cu rol antihipertensiv și cu acțiune centrală, aprobată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ușoară până la moderată, fiind eficientă în cazurile în care alți agenți, cum ar fi tiazidele, beta-blocantele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocantele canalelor de calciu, nu sunt adecvați sau pacienții nu răspund favorabil la aceștia. De asemenea, moxonidina prezintă efecte benefice independente de tensiunea arterială asupra sindromului de rezistență la insulină [102].

Moxonidina este o substanță practic insolubilă în apă ( $< 1$  mg/mL), cu punctul de topire  $197-205$  °C, denumirea IUPAC (4-clor-N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-metoxi-2-metil pirimidin-5-amină) sugerând faptul că este un compus organohalogen și un membru al pirimidinelor [102]. Structura chimică a moxinidinei este prezentată în Figura 1.10.



**Figura 1.10** Structura chimică a moxonidinei

Locul de acțiune al acestui agent antihipertensiv este sistemul nervos central (SNC), implicând în mod specific interacțiuni cu receptorii I1-imidazolici și  $\alpha 2$ -adrenergici [103].

După administrare, 90% din doza orală este absorbită, cu interferențe neglijabile din aportul alimentar sau primul pasaj hepatic, rezultând o biodisponibilitate ridicată, de 88%. Legarea de proteinele plasmatice este slabă (aproximativ 10%), iar eliminarea se face aproape în întregime pe cale renală, o mare parte (50-75%) fiind eliminată în formă nemodificată prin excreție renală. În cele din urmă, mai mult de 90% din doza administrată este eliminată la nivel renal în primele 24 de ore după administrare, doar aproximativ 1% fiind eliminată prin fecale. Se

administrează de două ori pe zi datorită timpului scurt de înjumătățire. Cu toate acestea, sunt necesare ajustări ale dozelor și o monitorizare atentă la vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală, din cauza clearance-ului redus [102,104,105].

### **1.6. Tehnici de lucru instrumentale utilizate în studiu**

#### **1.6.1. Analiza spectroscopică UV-VIS**

Tehnica instrumentală UV-VIS este utilizată pe scară largă în domeniul analizei medicamentului, în special în analiza cantitativă a analiților activi-farmaceutic dintr-o matrice, ca tehnică de sine stătătoare sau împreună cu tehnici de separare. Utilizarea spectroscopiei UV-VIS în dozarea activelor farmaceutice se bazează pe faptul că majoritatea entităților medicamentoase posedă în structură cromofori care absorb în intervalul 190-400 nm (domeniul spectral uzual UV), respectiv în domeniul vizibil 400-800 nm (domeniul spectral VIS) [106]. Merită menționat faptul că majoritatea compușilor medicamentoși sunt transparentți pentru radiația vizibilă și doar un număr mic dintre aceștia sunt colorați, ceea ce se reflectă în faptul că utilizarea domeniului spectral UV este mult mai frecventă decât a celui vizibil.

Compușii care nu prezintă maxime de absorbție în domeniul UV pot fi cuantificați în soluție prin derivatizare sau prin reacții de condensare cu anumiți reactivi, când se formează aducți cu absorbție bine definită deplasată spre domeniul vizibil. Condiția ca derivatizarea să decurgă cantitativ în condiții experimentale accesibile și în timp scurt este esențială pentru dezvoltarea unei astfel de metode [107].

Absorbția energiei radiației electromagnetice are loc atunci când un electron este promovat dintr-o stare energetică inferioară într-o stare de energie superioară prin aportul energiei unui foton incident, gradul de absorbție și poziția maximului fiind direct influențată de arhitectura moleculară, prin prezența cromoforilor și auxocromilor, și fiind puternic dependentă de existența conjugării în molecula analitului; astfel, chiar dacă două molecule sunt asemănătoare structural, conținând aceeași cromofori, condițiile locale structurale vor determina apariția unor spectre de absorbție diferite, spectre care pot fi utilizate ca metodă secundară în identificarea compusului, într-o oarecare măsură [106,108].

Cuantificarea absorbției radiației electromagnetice de către un analit este guvernată de legea Bouguer-Beer-Lambert (Ecuația (1)), care precizează că

cantitatea de lumină absorbită este direct proporțională cu concentrația de specii absorbante prezente în mediu.

$$\lg \frac{1}{T} = A = \varepsilon_{\lambda} \cdot l \cdot c \quad (1)$$

unde  $T$  reprezintă transmisia optică (transmitanța), adică raportul dintre intensitatea radiației monocromatice incidente  $I_0$  de lungime de undă  $\lambda$  și intensitatea radiației monocromatice transmise  $I$  ( $T = I_0/I$ ),  $A$  reprezintă absorbanta,  $\varepsilon$  reprezintă coeficientul molar de absorbție al analitului la lungimea de undă  $\lambda$  caracteristică radiației electromagnetice excitatoare,  $l$  reprezintă grosimea de strat străbătut de către radiație, iar  $c$  reprezintă concentrația molară a analitului. Relația (1) reprezintă modelul matematic al legii Bougoeur-Beer-Lambert, fiind, fără îndoială, cea mai importantă lege în spectroscopia optică de absorbție și indispensabilă pentru interpretarea calitativă și cantitativă a datelor spectroscopice [109].

Valabilitatea legii Bougoeur-Beer-Lambert descrisă de ecuația (1) este condiționată de o serie de factori, precum proprietățile fizice ale probei, existența interacțiunilor solut-solvent sau solut-solut, dar și de concentrația analitului în soluție, legea prezentând liniaritate doar la concentrații mici de lucru; de aceea, pentru stabilirea domeniului de liniaritate a legii Bougoeur-Beer-Lambert, este necesară trasarea unui curbe de etalonare  $A=f(c)$ , pentru concentrații cunoscute de analit. De asemenea, metodele de dozare ale unui analit trebuie validate, cu precizarea limitelor de detecție și de cuantificare, conform ghidurilor internaționale ICH (International Conference of Harmonization) [110].

În domeniul analizei medicamentului este utilizată o formă alternativă a legii Bougoeur-Beer-Lambert, în care concentrația analitului se exprimă în unități de masă/volum ( $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ ), valoarea lui  $\varepsilon$  fiind înlocuită de așa numita absorbție specifică, notată cu  $A_{1\text{cm}}^{1\%}(\lambda)$ . În practica curentă, verificarea domeniului de valabilitate a legii Bougoeur-Beer-Lambert pentru substanțe medicamentoase se face cel mai adesea lucrându-se cu concentrații de ordinul zecilor de  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  [106,108].

Analiza UV poate fi folosită inclusiv în dozarea unui analit dintr-o matrice complexă, cu condiția ca celelalte elemente din matrice să nu absoarbă la lungimea de undă în care este investigat analitul respectiv. Ca urmare, spectroscopia UV se poate utiliza în analiza complexilor de incluziune a activelor farmaceutice în

ciclodextrine, în determinarea stoechiometriei complexilor, dar și în studii de solubilitate [111,112].

### 1.6.2. Analiza spectroscopică FTIR

Spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier (FTIR) are o gamă largă de aplicații, de la analiza moleculelor mici sau a complexelor moleculare, până la analiza celulelor și a țesuturilor sau analiza urmelor de gaze din probele atmosferice [113,114].

Spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier își găsește aplicații largi în rezolvarea multor probleme importante în domeniul farmaceutic; astfel, spectrele IR permit verificarea/certificarea identității și purității substanțelor medicamentoase, în investigațiile structurale privind reacțiile de funcționalizare ale analiților de interes, în decelarea structurilor cristaline (forme polimorfe, pseudopolimorfe, solvați), în investigarea interacțiunilor dintre substanțe active și excipienți, dintre componentele unor aducți binari (săruri, cocristale, aducți supramoleculari de tip oaspete-gază), etc. Pentru un ingredient farmaceutic activ, este crucial să fie investigat și prin tehnică spectroscopică FTIR, mai ales dacă acesta a fost prelucrat mecanic (triturat, presat, amestecat), tocmai pentru a evidenția dacă există tranziții solid-solid în urma acestor procese, tranziții care pot modifica drastic proprietățile fizice ale IFA (solubilitate, viteză de dizolvare, stabilitate etc.). Tehnica spectroscopică FTIR permite să se evalueze orice potențială interacțiune care conduce la modificarea structurii unui activ farmaceutic, deoarece consecința directă a acestor interacțiuni este relevantă de următoarele modificări în spectru: apar benzi noi de absorbție, dispar anumite benzi, apar lărgiri sau îngustări ale benzilor, deplasări batocrome sau hipsocrome, modificări în intensitate etc. [115–117].

Spectroscopia FTIR are la bază fenomenul fizic de absorbție a radiației din domeniul infraroșu a spectrului electromagnetic, interacțiunea radiație-substanță modificând starea vibrațional-rotatională a legăturilor covalente, fiecare proces de absorbție fiind reprezentat de apariția în spectru a unei benzi caracteristice, ceea ce face ca fiecare spectru să fie unic, asemenea unei amprente digitale. Axa X a unui spectru indică frecvențele vibrațiilor, uzual sub formă de număr de undă ( $\text{cm}^{-1}$ ) (poziția benzilor), iar axa Y reflectă energia absorbită de probă (sub formă de transmitanță (%T) sau absorbantă). Frecvențele de absorbție sunt echivalente cu amprente digitale pentru substanțele chimice identificate, iar grupările funcționale



ar putea fi ușor identificate prin comparație cu bazele de date spectrale (de exemplu C-O la  $1100\text{ cm}^{-1}$ , O-H la  $3600\text{ cm}^{-1}$ , C-H la  $3000\text{ cm}^{-1}$ , N-H la  $3400\text{ cm}^{-1}$ , C=C la  $1650\text{ cm}^{-1}$ , C=O la  $1715\text{ cm}^{-1}$ , C≡C la  $2150\text{ cm}^{-1}$ , C≡N la  $2250\text{ cm}^{-1}$  etc.) [118,119].

Spectroscopia în infraroșu cercetează vibrațiile moleculare. Grupările funcționale pot fi asociate cu benzi de absorbție caracteristice în infraroșu, care corespund vibrațiilor fundamentale ale grupărilor funcționale. Pentru o moleculă neliniară cu N atomi, există  $3N-6$  mișcări vibraționale ale atomilor moleculei sau  $3N-6$  vibrații fundamentale sau moduri normale, pe când pentru o moleculă liniară există  $3N-5$  grade de vibrație. Un mod normal de vibrație este infraroșu activ (adică absoarbe radiația incidentă) dacă există o modificare a momentului dipol al moleculei în timpul cursului vibrației. Astfel, vibrațiile simetrice de obicei nu sunt detectate în infraroșu. În special, când o moleculă are un centru de simetrie, toate vibrațiile care sunt simetrice față de centru sunt infraroșii inactive. În schimb, vibrațiile asimetrice ale tuturor moleculelor sunt detectate. Această lipsă de selectivitate permite cercetarea proprietăților pentru aproape toate grupările chimice dintr-o probă și pentru moleculele de apă care pot fi cu greu observate prin alte tehnici spectroscopice [113,120].

Se observă absorbții IR puternice pentru grupările cu un dipol permanent mare (adică pentru legăturile polare). Ca atare, grupările carbonil contribuie în mare măsură la spectrele de absorbție în infraroșu. În regiunea infraroșu mijlociu ( $4000-1000\text{ cm}^{-1}$ ), se observă două principale tipuri de vibrații: vibrații de-a lungul unei legături chimice, numite vibrații de valență ( $\nu$ ), care implică modificări ale lungimii legăturilor (alungiri/scurtări), respectiv vibrații care implică modificări ale unghiurilor dintre legături, definite vibrații de deformare angulare ( $\delta$ ) din această categorie făcând parte vibrațiile de forfecare, de rotație, de balansare și de torsiune ( $\delta$ —în plan,  $\pi$ —în afara planului) [113,121].

Frecvența de vibrație depinde de tăria legăturii, vibrațiile apărând la frecvențe mai mari pentru legături triple sau duble, în comparație cu cele simple. Astfel, frecvențele vibraționale ale anumitor grupe funcționale vor apărea în anumite regiuni specifice în spectru, care depind de tipul de atomi implicați și de tipul de legături chimice [113].

În această teză de doctorat, spectroscopia FTIR a fost utilizată în special în scopul certificării purității activelor farmaceutice investigate, precum și ca tehnică de

monitorizare a interacțiunilor care apar între componentele unor aducți binari/matrici complexe, așa cum reiese din Capitolul 2.2.

### 1.6.3. Analiza termică și cinetică

Proprietățile termice ale materiilor prime și produselor farmaceutice sunt extrem de importante pentru înțelegerea procesabilității și stabilității acestora. Metodele analitice termice includ atât tehnici termice clasice, pentru care măsurarea modificărilor de energie/temperatură sau masă la încălzire ajută la caracterizarea comportamentului substanței de analizat, cât și tehnici mai dezvoltate, în care metodele termice sunt combinate cu alte tehnici analitice, cum ar fi analiza hifenată TG/FTIR, în care gazele rezultate în urma termolizei analiților pot fi identificate cu ajutorul spectroscopiei FTIR (așa numita tehnică EGA – evolved gas analysis) [122].

Cele două tehnici utilizate frecvent în domeniul analizei medicamentului sunt calorimetria cu scanare diferențială (DSC), unde parametrul măsurat este fluxul de căldură (fluxul termic) și termogravimetria (TG), unde este parametrul de interes este modificarea masei probei vs. temperatură, fie în regim izoterm (probă menținută la temperatură constantă), fie în regim dinamic neizoterm (probă încălzită cu o anumită viteză de încălzire  $\beta$ , în °C/min sau K/min) [123,124].

Analiza termogravimetrică (TGA) este una dintre cele mai vechi proceduri termice analitice, fiind utilizată pe scară largă în studiul științei materialelor. Este o tehnică experimentală atractivă pentru investigarea probelor solide sau lichide, în condiții controlate de temperatură și atmosferă (inertă/oxidativă). Analiza TG presupune monitorizarea modificării masei probei într-o atmosferă aleasă (de obicei azot sau aer) în funcție de temperatură sau timp. Măsurarea este efectuată prin aplicarea unei program prestabilit de temperatură, într-un cuptor închis, care conține o microbalanță electronică, ceea ce permite cântărirea simultană a probei și încălzirea într-o manieră controlată, iar masa, timpul și temperatura sunt monitorizate continuu. În industria farmaceutică, TGA este utilizată în mod obișnuit pentru determinarea stabilității termice și analiza componentelor volatile a substanțelor farmaceutice. Analiza termogravimetrică este adesea folosită pentru a determina umiditatea sau conținutul de solvenți reziduali din materialele prelucrate, însă dezavantajul este faptul că nu are capacitatea de a identifica *per se* compoziția gazelor emanate. Prin urmare, în unele cazuri, TGA este cuplată cu metode de detectare spectroscopice,

precum cromatografia gazoasă, pentru a permite identificarea chimică a materialului volatil eliberat din probă [117,123].

Ca rezultat al măsurătorilor TG se obține o curbă, unde masa probei este înregistrată pe axa ordonatelor și timpul sau temperatura pe axa absciselor,  $m = f(T)$  sau  $m = f(t)$ , unde  $m$  reprezintă masa probei,  $T$  – temperatura iar  $t$  – timpul.

Curba TG arată etapele legate de pierdere sau câștig de masă în timpul încălzirii probei. Dintre procesele termice care determină o pierdere de masă sunt desorbția, degajarea de gaze, deshidratarea, vaporizarea, sublimarea, descompunerea, oxidarea, reducerea, în timp ce o creștere a masei poate fi atribuită reacțiilor de oxidare, deschiderilor de ciclu, adsorbției și absorbției. Curba termogravimetrică diferențială (DTG) este o extindere foarte utilă a curbei TG, care se obține prin reprezentarea grafică a dependenței vitezei de modificare a masei ( $dm/dt$ ) de timp sau temperatură. Este prima derivată a curbei TG și arată viteza de modificare a masei eșantionului odată cu creșterea temperaturii și a timpului [125].

Calorimetria cu scanare diferențială (DSC) este sensibilă la schimbările de temperatură asociate cu tranzițiile de fază induse termic și, prin urmare, este deosebit de potrivită pentru caracterizarea formelor fizice a produselor farmaceutice (evenimente tipice care ar putea indica starea fizică a unei probe, inclusiv tranziții sticloase, pierderile apei de hidratare, conversii solid-solid, cristalizare și topire). Interpretarea corectă a acestor tranziții într-o curbă termoanalitică DSC poate indica dacă proba a fost amorfă sau cristalină sau dacă există forme polimorfe [126].

Această tehnică de analiză oferă informații calitative și cantitative, ca o funcție de timp și temperatură, privind tranzițiile termice în substanțele medicamentoase, care implică procese endoterme sau exoterme sau modificări ale capacității termice.

În concluzie, tehnicile analizei termice pot oferi informații importante privind depozitarea și stabilitatea produselor farmaceutice și totodată afirmă importanța lor în screening-ul și caracterizarea aducțiilor supramoleculare. Datele obținute din analiza termogravimetrică pot fi completate cu rezultatele altor tehnici analitice, precum spectroscopia FTIR și difracția de raze X pe pulbere. De asemenea, parametrii cinetici obținuți din datele termoanalitice sunt foarte utili pentru a face predicții referitoare la caracteristicile de performanță ale medicamentelor, de exemplu, perioada de valabilitate [50,117,127].

Formulările farmaceutice sunt obținute prin condiționarea ingredientelor farmaceutice active împreună cu diferiți excipienți, care au un impact semnificativ

asupra profilului biofarmaceutic al moleculei de medicament [128]. Stabilitatea medicamentelor poate fi evaluată folosind instrumente termoanalitice, care conduc la informații esențiale cu privire la comportarea acestora sub stres termic și descompunerea în diferite condiții (în condiții neizoterme și/sau izoterme), bazate pe pierderile de masă ireversibile [129] și tranzițiile de fază, inclusiv modificări polimorfe [130]. În plus, în domeniul produselor farmaceutice, analiza termică poate oferi date esențiale despre interacțiunile dintre substanța activă și excipienți [131,132], formarea și stabilitatea aducțiilor supramoleculare, cum ar fi complecși de incluziune în ciclodextrine [133–136], săruri și cocristale [48,49,61,66,137] sau chiar formulări semisolide, cum ar fi jeleuri medicamentoase [138] sau geluri [139].

Analiza cinetică reprezintă o metodă analitică bazată pe datele obținute din diverse tehnici de analiză termică (termogravimetrie și calorimetrie cu scanare diferențială) și servește ca metodă de investigație importantă în cercetarea farmaceutică [129,140–142], printre alte domenii științifice [143–145].

Având în vedere lipsa de informații despre mecanismul termolizei pentru majoritatea substanțelor utilizate în prezent în terapie, metodele cinetice pot fi folosite pentru a determina mecanismul lor de descompunere sub stres termic.

Gradul de conversie  $\alpha$  (sau  $\alpha_{(T)}$ , adică fracția pierderii de masă, dependentă de temperatură  $T$ ) poate fi calculată din curbele termoanalitice folosind ecuația (2):

$$\alpha_{(T)} = \frac{m_0 - m_T}{m_0 - m_f} \quad (2)$$

unde  $m_0$  - masa probei la începutul descompunerii,  $m_f$  - masa probei la sfârșitul descompunerii,  $m_T$ —masa probei la o anumită temperatură  $T$ .

În cinetica reacțiilor ce au loc cu participarea unei faze solide, viteza de reacție  $v$  se exprimă prin variația gradului de conversie în unitatea de timp – ecuația (3):

$$v = \frac{d\alpha}{dt} \quad (3)$$

Vom considera că, pentru o reacție elementară, expresia vitezei de reacție poate fi factorizată în doi termeni – ecuația (4) – unul dependent de temperatură ( $T$ ), iar celălalt dependent de gradul de conversie:

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(T) \cdot f(\alpha) \quad (4)$$

unde:  $k(T)$  este constanta de viteză și  $f(\alpha)$  este funcția de conversie diferențială.

Relația (3) provine din extinderea ecuației cinetice similare utilizată pentru descrierea reacțiilor ce au loc în fază omogenă la reacțiile heterogene. Utilizarea de peste 100 de ani a acestei relații a vitezei de reacție ridică problema nerezolvată a separării factorului dependent de temperatură de cel dependent de conversie. Pe de altă parte, în numeroase cazuri, această ecuație a fost utilizată și pentru analiza cinetică a proceselor eterogene complexe. Se pune problema dacă, în astfel de cazuri, parametrii cinetici pot fi utilizați pentru predicția evoluției sistemului investigat, în alte condiții decât cele folosite la determinarea lor [146].

Cea mai bine verificată și cel mai frecvent utilizată ecuație pentru dependența constantei de viteză de temperatură este cea dată de Arrhenius – ecuația (5):

$$k(T) = A \cdot \exp\left(-\frac{E_a}{R \cdot T}\right) \quad (5)$$

unde:  $A$  este factorul pre-exponențial (factorul de frecvență),  $E_a$  este energia de activare, iar  $R$  este constanta universală a gazelor.

Deoarece  $\alpha$  este adimensional,  $A$  se exprimă în unități de timp reciproc. Expriarea lui  $E_a$  în unitate de energie raportată la „mol” pune problema sensului fizic al energiei de activare în reacțiile ce au loc cu participarea unei faze solide. De exemplu, dacă reacția constă în descompunerea unui polimer, care este un material solid neomogen a cărui structură se schimbă continuu în cursul procesului, este dificil, dacă nu imposibil, de a defini această noțiune. De aceea, parametri de activare ( $A$  și  $E_a$ ) sunt mărimi aparente, care, în general, nu au o semnificație fizică clară [146].

Se consideră că ecuațiile(3)-(5) sunt adevărate atât în condiții izoterme cât și în condiții neizoterme. Experimentele neizoterme, însă, se fac pe un interval relativ larg de temperatură, existând astfel posibilitatea dependenței mecanismului de reacție (expresia funcției de conversie) de domeniul de temperatură [146].

În majoritatea experimentelor efectuate în condiții neizoterme, se lucrează cu un program de temperatură liniar, adică un program în care viteza de încălzire,  $\beta$ , este constantă (ecuația (6)):

$$\beta = \frac{dT}{dt} = \text{constant} \quad (6)$$

unde  $\beta$  - viteza de încălzire liniară ( $^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$  sau  $\text{K} \cdot \text{min}^{-1}$ ),  $T$  - temperatura absolută (K) și  $t$  - timpul.

Pornind de la relațiile (2-5), se obține ecuația (7), care descrie viteza de reacție în formă diferențială, după schimbarea variabilei timp  $t$  cu variabila temperatură  $T$ :

$$\beta \frac{d\alpha}{dT} = A \cdot f(\alpha) \cdot \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (7)$$

Ecuația (8) descrie viteza de reacție în formă integrală, după integrarea ecuației (3) diferențiale, cu separarea variabilelor, pentru  $\alpha$  aparținând intervalului  $[0, \alpha]$  și  $T$  aparținând intervalului  $[T_0, T]$ , unde  $T_0$  reprezintă temperatura la care începe procesul investigat:

$$g(\alpha) = \int_0^\alpha \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = \frac{A}{\beta} \int_{T_0}^T \left[ \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \right] dT \quad (8)$$

unde  $g(\alpha)$  reprezintă funcția de conversie integrală.

Studiul cinetic al descompunerii termice poate fi realizat în două abordări, metodele cinetice fiind clasificate în metode *model-fitting* și *model-free* [147–150]. În fiecare caz, pot fi utilizate date obținute din măsurători efectuate izoterme și/sau neizoterme, la o singură viteză de încălzire, sau folosind date termoanalitice obținute la mai multe viteze de încălzire – așa numita familie de curbe termoanalitice. Studiile au arătat că metodele cinetice care folosesc viteze de încălzire multiple sunt mai potrivite pentru obținerea parametrilor cinetici decât cele cu o singură viteză de încălzire, care pot introduce erori extrem de mari în furnizarea parametrilor cinetici [151].

Metodele *model-fitting* presupun corelarea datelor obținute din curbele  $\alpha$ - $T$  cu diverse dependențe funcționale corespunzătoare diferitor modele cinetice, obținând astfel atât valoarea energiei de activare aparente ( $E_a$ ), cât și a factorului pre-exponențial ( $A$ ). Uzual, se supun corelării doar intervalele din curbe TG care caracterizează procesul de interes, și nu toată curba (evident, pe întregul domeniu de temperatură analizat, proba poate suferi mai multe procese de descompunere, cu atât mai complexe cu cât arhitectura moleculară este mai complexă și cu cât termoliza este condusă la temperaturi mai mari; de asemenea, dacă încălzirea probei se face pe un interval de câteva sute de grade Celsius, apar procese diferite, a căror mecanism de descompunere este diferit, și prin urmare caracterizat de alte valori ale energiei de activare) [152,153].

Metodele *model-free* sau metodele *izoconversionale* sunt considerate, actualmente, ca fiind cele mai sigure metode care pot furniza valori realiste ale parametrilor cinetici. Implementarea acestor metode nu necesită cunoașterea explicită a modelului cinetic de reacție (a funcției de conversie) și permit determinarea energiei de activare în funcție de gradul de conversie  $\alpha$ , ceea ce reprezintă un real avantaj, mai ales dacă descompunerea termică decurge în mai multe etape. Mai mult decât atât, metodele izoconversionale permit diferențierea între procesele care au loc într-o singură etapă și cele care decurg în mai multe etape, însă problema separării proceselor rămâne nerezolvată [152,153].

Protocoloalele Confederației Internaționale pentru Analiză Termică și Calorimetrie (ICTAC, International Confederation for Thermal Analysis and Calorimetry) recomandă utilizarea atât a metodelor izoconversionale diferențiale, cât și a celor integrale pentru a obține o viziune aprofundată asupra cineticii descompunerii și obținerea unor parametri cinetici realistici [125,152–154], Avantajele și limitările metodelor izoconversionale au fost raportate în literatură [155–157]. De departe, cel mai important avantaj al utilizării metodelor izoconversionale este faptul că acestea asigură estimarea  $E_a$  aparente odată cu avansul reacției (exprimat ca grad de conversie  $\alpha$ ), fără a presupune o aproximare pentru funcția de conversie  $f(\alpha)$  [158].

Există numeroase recomandări [143,146] în ceea ce privește pașii care ar trebui urmați pentru a realiza un studiu cinetic coerent, și anume:

- Înregistrarea curbelor TG la diferite viteze de încălzire (cel puțin 4 sau 5); aspectul curbelor TG și DTG pot furniza informații legate de procesul de descompunere - dacă masa reziduală variază cu viteza de încălzire, aceasta indică de obicei o ramificare a reacției; în caz contrar, calea de reacție rămâne neramificată [143];
- Procesarea datelor experimentale TG/DTG folosind o metodă preliminară (metoda Ozawa, metoda ASTM E698), pentru a obține indicii asupra modificării mecanismului de descompunere cu modificarea temperaturii, prin analiza coeficientului de determinare  $R^2$  din ecuația dependenței obținute și estimarea preliminară a valorii  $E_a$  din panta dreptei;
- Procesarea datelor experimentale TG/DTG pentru a calcula energia de activare asociată cu etapele de degradare prin metode izoconversionale. Conform ghidurilor ICTAC, un studiu cinetic ar trebui să înceapă cu

determinarea precisă a unui parametru fără nicio presupunere a unui model cinetic (un mecanism). Abordările izoconversionale model-free, cum ar fi cele ale lui Flynn–Wall–Ozawa, Kissinger–Akahira–Sunose (metode integrale) [40] și Friedman (metoda diferențială) [41] sunt cele mai frecvent utilizate, și permit obținerea valorii  $E_a$  fără nicio aproximare;

- Analiza variației valorilor  $E_a$  individuale, care se obțin pentru fiecare  $\alpha$ , oferă o indicație pentru modificarea mecanismului de degradare cu modificarea tratamentului termic: dacă fiecare valoare  $E_a$  individuală, care este determinată pentru fiecare  $\alpha$ , se încadrează în intervalul  $\overline{E_a} \pm 0.1 \cdot \overline{E_a}$ , mecanismul de descompunere nu este influențat de modificarea tratamentului termic al probei și este independent de  $\alpha$ . Dacă această premisă nu este adevărată, mecanismul de descompunere se modifică în timpul tratamentului termic al probei și este dependent de  $\alpha$ . Se trag concluzii legate de complexitatea procesului.

În prezenta teză de doctorat, ca primă metodă de analiză cinetică a fost utilizată metoda cinetică ASTM E698, care se bazează pe metoda Ozawa și necesită cel puțin trei experimente la viteze de încălzire diferite [159,160]. Metoda ASTM E698 presupune că avansul reacției este o valoare constantă, independentă de viteza de încălzire, atunci când o curbă DTG atinge valoarea sa extremă ( $DTG_{max}$ ). Modelul matematic al metodei ASTM E698 este prezentat în ecuația (9):

$$\ln\beta = const - 1,052 \cdot E_a \cdot R^{-1} \cdot T_{max}^{-1} \quad (9)$$

unde termenii din relație au aceeași semnificație ca mai sus, iar  $T_{max}$  este temperatura absolută (K) unde avansul reacției atinge valoarea sa extremă (corespunzând  $DTG_{max}$  din curba termoanalitică DTG la fiecare  $\beta$ ).

Așa cum am precizat deja, conform protocoalelor ICTAC, utilizarea metodelor izoconversionale *model-free* este recomandată față de *metodele model-fitting*, iar metodele integrale Flynn–Wall–Ozawa (FWO) [161,162] și Kissinger–Akahira–Sunose (KAS) [163], împreună cu metoda diferențială Friedman (FR) [164,165], sunt de departe cele mai frecvent utilizate metode de analiză cinetică a proceselor de degradare în stare solidă [143].



Modelele matematice ale formelor liniarizate ale celor două metode izoconversionale utilizate în această teză de doctorat, precum și reprezentarea dependenței liniare se regăsesc în Tabelul 1.6.

**Tabel 1.6.** Modelele matematice ale metodei integrale FWO și ale metodei diferențiale FR.

Metoda	Forma liniarizată	Reprezentarea grafică
FWO	$\ln\beta = \ln \frac{A \cdot E_a}{R \cdot g(\alpha)} - 5.331 - \frac{1.052 \cdot E_a}{R \cdot T}$	$\ln\beta$ vs. $(1/T)$
FR	$\ln\left(\beta \frac{d\alpha}{dT}\right) = \ln[A \cdot f(\alpha)] - \frac{E_a}{R \cdot T}$	$\ln\left(\beta \frac{d\alpha}{dT}\right)$ vs. $(1/T)$

Metoda izoconversională integrală Flynn-Wall-Ozawa (FWO) este o metodă destul de simplă care se bazează pe presupunerea că funcția de conversie nu fluctuează odată cu modificarea vitezei de încălzire, pentru toate valorile gradului de conversie și acționează conform dependenței de temperatură tip Arrhenius, fără modificarea formei ecuației cinetice [166,167].

Folosind metoda izoconversională diferențială Friedman (FR), valorile energiilor de activare tind să fie ușor mai mari decât cele determinate cu metoda FWO; aceste rezultate pot fi atribuite calculului vitezei de reacție și sensibilității mai mari a metodei FR la zgomotul experimental, datorită procesării diferențiale a datelor. Cu toate acestea, metodele FWO și FR relevă aceeași tendință de variație pentru valorile energiilor de activare; pe măsură ce gradul de conversie crește, la fel crește și energia de activare [166,168].

Deoarece metodele izoconversionale clasice nu pot rezolva problema separării proceselor complexe, o metodă cinetică inovativă a fost dezvoltată, și anume metoda cinetică non-parametrică (NPK).

Inițial, metoda NPK a fost dezvoltată în 1998 prin studiile lui J. Sempere, R. Nomen și R. Serra [169–171] și studiul cinetic s-a efectuat folosind datele obținute în urma analizei DSC în condiții izoterme, fără a utiliza un model a priori nici pentru  $k(T)$ , nici pentru  $f(\alpha)$ , și doar acceptând axioma că viteza de reacție ( $r$ ) poate fi exprimată ca un produs a două funcții separabile - una dependentă numai de temperatură și una dependentă doar de conversie, așa cum se arată în ecuațiile (3)-(4). În ceea ce privește consecința directă a asumării validității acestei axiome (care este unanim acceptată în cinetica chimică), merită menționate două aspecte, și anume faptul că

viteza de reacție poate fi reprezentată ca o suprafață 3D ( $\Pi$ ), și faptul că viteza de reacție poate fi exprimată ca produs de matrici.

Pe baza validității axiomei cineticii prezentată în ecuațiile (3)-(4), metoda NPK modificată de Vlase T., Vlase G. și Doca N. [146,172] poate fi aplicată la același set de date ca și metodele cinetice utilizate anterior. În consecință, vitezele de reacție pentru măsurătorile la patru valori  $\beta$  diferite pot fi scrise ca o matrice cu  $n \times m$  elemente, ale cărei linii corespund valorii constante a gradului de conversie, iar coloanele corespund valorilor diferite, dar constante, ale temperaturii. Prin utilizarea algoritmului de descompunere a valorilor singulare (SVD) [173], matricea corespunzătoare a fost descompusă în doi vectori, ducând la separarea celor două funcții asumate teoretic, respectiv cea dependentă de temperatură (adică  $k(T)$ ) și cea dependentă de conversie (adică  $f(\alpha)$ ).

Pentru modelarea matematică a celor două funcții, poate fi folosită teoretic orice dependență. Totuși, pentru cinetică, dependența de temperatură  $k(T)$  este de obicei reprezentată de un model Arrhenius, în timp ce pentru funcția de conversie  $f(\alpha)$ , se utilizează de obicei modelul propus de Šesták și Berggren [174], așa cum se poate observa în ecuația (10):

$$f(\alpha) = \alpha^m \cdot (1 - \alpha)^n \quad (10)$$

unde  $m$  și  $n$  sunt parametrii specifici procesului de transformare investigat,  $m$  corespunzând transformărilor fizice (cum ar fi tranzițiile de fază, cristalizarea și difuzia) și  $n$  corespunzând unei transformări chimice (descompunere, deshidratare, condensare, oxidare etc.)

Modelul Šesták–Berggren este o generalizare a funcțiilor de conversie care au fost propuse și validate anterior în literatură, asigurând generalitatea și universalitatea metodei NPK modificate și oferind un avantaj, faptul că poate separa evenimentele fizice și chimice care au loc în timpul transformării unui anumit compus sub stres termic.

În cazul în care un proces de pierdere de masă evidențiat de o curbă TG constă în cel puțin două etape independente simultane, atunci viteza globală aparentă de transformare ( $v_{\text{global}}$ ) este suma vitezelor individuale ( $v_1, v_2, v_3 \dots v_z$ ), atâta timp cât procesul degradării constă în  $z$  pași individuali - ecuația (11):

$$V_{\text{global}} = \sum_{i=1}^z v_i \quad (11)$$

și, în consecință, ecuația (11) poate fi rescrisă sub forma (12):

$$V_{\text{global}} = \sum_{i=1}^z k_i(T) \cdot f_i(\alpha) \quad (12)$$

Acest tip de prelucrare a datelor conduce la  $z$  seturi de parametri cinetici ( $E_a$ ,  $A$ ,  $m$ ,  $n$ ) și fiecare proces are o contribuție parțială la procesul cinetic global, exprimată ca varianță explicitată,  $\lambda$ .

## 2. CONTRIBUȚII ORIGINALE

### 2.1. Obiectivele tezei de doctorat

Industria farmaceutică a cunoscut o dezvoltare foarte rapidă în ultimele decenii datorită descoperirii de noi substanțe active, precum și prin dezvoltarea de noi forme generice a unor ingrediente active care au ieșit de sub protecția brevetelor.

Totodată, tendința globală economică privind gestionarea deșeurilor din industria farmaceutică inclusiv a formelor farmaceutice comerciale expirate a dat naștere unor strategii care ținesc recuperarea substanțelor active și reutilizarea lor, respectiv dezvoltarea de noi forme farmaceutice cu timpi de viață mai lungi, care contribuie la reducerea deșeurilor din industria farmaceutică, în acord cu concepțiile chimiei verzi.

Studiile de preformulare realizate pe diverse substanțe active pot furniza informații prețioase legate de stabilitatea în timp a activelor farmaceutice, a modalităților prin care această stabilitate poate fi crescută dar și informații legate de conducerea proceselor în formulare prin selectarea adecvată a condițiilor experimentale, precum temperatură, presiune, umiditate, timpi de contact, iluminare etc. Din acest punct de vedere, studiile de stabilitate termică și prelucrarea datelor folosind conceptele cineticii în mediul eterogen furnizează informații prețioase legate de stabilitatea în timp, de mecanismele de descompunere (în mediu inert și/sau oxidativ), precum și de efectul stabilizant/destabilizant pe care îl pot avea substanțele auxiliare din formulare (excipienții) asupra IFA.

Comportamentul termic al ingredientelor farmaceutice active (IFA) ca și componente pure în amestecuri binare cu excipienți și în formulările farmaceutice este de mare importanță în știința medicamentelor [37,175–179]. Chiar dacă în cazul produselor farmaceutice, termenul „stabilitate” este de obicei corelat cu pierderea ingredientului farmaceutic activ din formulare, „stabilitatea în stare solidă” poate desemna, de asemenea, răspunsul unui IFA sau a unei formulări farmaceutice la stresul termic. Cu toate acestea, în ambele cazuri, descompunerea ingredientului farmaceutic activ datorită proceselor chimice sau chiar tranzițiilor fizice (tranziții de fază precum polimorfismul și cristalizarea) în prezența excipienților, dictează termenul de valabilitate al formulării [180,181]. În plus, o selecție adecvată a excipienților

poate duce la formulări cu termene de valabilitate mai lungi, deoarece prezența excipienților poate avea un efect stabilizator asupra descompunerii ingredientului farmaceutic activ în formulare, în raport cu același ingredient ca și compus pur [131,182–186].

Ca urmare a acestor considerente, tema aleasă aduce o contribuție la studiul caracterizării fizico-chimice a unor agenți antihipertensivi, preponderent din clasa sartanilor (candesartan, olmesartan, telmisartan, valsartan și losartan), respectiv moxonidina, datele obținute reprezentând un portofoliu absolut necesar în ingineria chimică și farmaceutică de la scară de laborator la scară de producție, facilitând alegerea unor protocoale de lucru sigure pentru preformularea și formularea acestor active farmaceutice.

Cele două obiectivele principale ale tezei de doctorat sunt:

- Investigații instrumentale și analitice ale activelor farmaceutice selectate din clasa agenților antihipertensivi, folosind ca tehnici de lucru metode spectroscopice (FTIR), termoanalitice și cinetice;
- Obținerea și caracterizarea în stare solidă a unor aducți binari ai telmisartanului. Comportarea la dizolvare. Studii în soluție.

### **2.2. Investigații instrumentale și analitice ale activelor farmaceutice selectate**

#### **2.2.1. Stabilitatea în stare solidă și cinetica degradării pentru candesartan cilexetil - compus pur și formulare farmaceutică**

##### **2.2.1.1. Scopul studiului**

Scopul acestui studiu a fost acela de a evalua impactul prezenței excipienților într-o formulare farmaceutică care conține candesartan cilexetil, asupra descompunerii ingredientului farmaceutic activ și de a investiga comparativ cinetica degradării în timpul termolizei, într-o atmosferă oxidativă, sub stres termic controlat. Pentru a realiza acest lucru, probele au fost alese după cum urmează: candesartan cilexetil pur (CC) și un comprimat comercial ce conține 32 mg IFA (CCTAB). Ca prim instrument de investigare, a fost aleasă spectroscopia UATR-FTIR, pentru a confirma puritatea și identitatea probelor, precum și pentru a verifica dacă au avut loc interacțiuni între IFA și excipienți în comprimat, în condiții ambientale. Ulterior,

probele au fost investigate prin analiză termică, iar elucidarea mecanismului de descompunere s-a realizat numai după efectuarea unui studiu cinetic aprofundat, și anume utilizarea metodei cinetice neparametrice modificate (NPK), întrucât rezultatele altor metode cinetice (ASTM E698, Friedman și Flynn–Wall–Ozawa) au condus la inadvertențe. Datele acestui studiu constituie prima lucrare ISI publicată din tematica tezei de doctorat [187].

### 2.2.1.2. Premisele studiului

Acționând în mod dependent de doză, candesartanul poate fi utilizat în mai multe patologii, precum hipertensiunea arterială esențială [188], hipertrofia ventriculară [189], insuficiența cardiacă [190], nefropatia diabetică [191], retinopatia [192], infarctul miocardic [193], disfuncția endotelială [189,194], prehipertensiunea [195], prevenirea fibrilației atriale [196], profilaxia migrenei [197] și accidentul vascular cerebral [198]. Recent, s-a demonstrat că ameliorează inflamația creierului asociată cu boala Alzheimer [199] și că induce efecte neuroprotectoare la pacienții care suferă de boala Parkinson [200]. Mai mult, s-a demonstrat că reduce inflamația și producția de mucină la pacienții cu astm alergic [201] și că reduce hipertensiunea gestațională în modele murine [202].

Candesartanul cilexetil este disponibil în doze de 4, 8, 16 și 32 mg și se administrează în funcție de patologie (de obicei 4 mg pentru tratamentul insuficienței cardiace și 16 mg pentru tratamentul hipertensiunii arteriale) o dată pe zi, în monoterapie sau în combinație cu alte clase de medicamente [203–205]. Cele mai frecvente efecte secundare raportate includ hipotensiune arterială, hiperkalemie, insuficiență renală și reacții alergice, deși au fost înregistrate și alte efecte adverse, cum ar fi amețeli, oboseală, dureri de cap, diaree, impotență, infecții ale căilor respiratorii superioare, rabdomioliză și angioedem [206]. CC este considerat a fi teratogen, iar utilizarea sa trebuie evitată la femeile însărcinate, deoarece poate interfera cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron și poate scădea funcția renală fetală. Mai mult, nu se știe dacă se excretă în laptele matern, așa că administrarea candesartanului cilexetil trebuie evitată la femeile care alăptează [203,206].

Literatura de specialitate este destul de săracă în prezentarea caracterizării fizico-chimice a candesartanului și a candesartanului cilexetil. În 2014, Moisei și colaboratorii au raportat un studiu de compatibilitate între mai multe substanțe active antihipertensive și au arătat faptul că CC este compatibil cu croscarmeloza de sodiu,

stearatul de magneziu și siliciul coloidal [207]. Amer și colaboratorii [208] au realizat o evaluare comparativă a candesartanului și a candesartanului cilexetil prin intermediul proprietăților fizico-chimice și a studiilor de dizolvare in vitro, pentru a înlocui promedicamentul ester - candesartan cilexetil (CC), cu metabolitul său activ - candesartan, iar rezultatele au fost promițătoare. Tița și colaboratorii au raportat comportamentul termic al candesartanului, atât a substanței active cât și a compușilor farmaceutici, într-o atmosferă dinamică de azot în condiții non-izoterme, dar au făcut acest lucru fără a menționa nicio informație cu privire la concentrația formulărilor farmaceutice investigate și fără a indica clar dacă IFA a fost candesartan sau promedicamentul candesartan cilexetil; lucrarea menționează forma cilexetil, deși structura chimică a medicamentului corespunde candesartanului, și nu derivatului cilexetil [209].

Sharma și colaboratorii au raportat în 2015 dezvoltarea cu succes a unor noi sisteme de administrare a medicamentelor auto-nanoemulsionante cationice cu conținut de CC, cu profil biofarmaceutic îmbunătățit [210], în timp ce Yuce și colaboratorii au realizat un design experimental factorial complet al eliberării imediate a IFA din comprimatele de candesartan cilexetil de 32 mg în 2016 [211], care menționa, de asemenea, faptul că CC posedă o stabilitate chimică scăzută; cu toate acestea, acesta din urmă a făcut acest lucru fără a efectua un studiu cinetic privind stabilitatea medicamentului. În ceea ce privește studiile cinetice care au fost efectuate pe CC, doar lucrarea elaborată de Cui și colaboratorii săi [212] a menționat cinetica tranzițiilor polimorfe mediate de solvent, prin utilizarea spectroscopiei Raman, dar nu a fost publicat niciun studiu privind stabilitatea în stare solidă și cinetica degradării pentru candesartan cilexetil - atât în ceea ce privește compusul pur, cât și formularea farmaceutică.

Ca urmare a lipsei de date în ceea ce privește caracterizarea în stare solidă a candesartanului cilexetil ca IFA pur, a datelor referitoare la CC care a fost încorporat într-o formulare farmaceutică solidă împreună cu excipienți și a evaluărilor cineticii de descompunere sub stres termic, în acest studiu am realizat efectuarea unei investigații comparative a promedicamentului CC pur și a unei formulări solide generice, utilizată în mod obișnuit, care conține 32 mg din același IFA per comprimat. Probele au fost investigate inițial prin spectroscopie UATR-FTIR, pentru a confirma puritatea și identitatea IFA și, de asemenea, pentru a obține informații privind compatibilitatea acestuia cu excipienții care au fost utilizați în formularea solidă, în condiții ambientale;

aceste rezultate au fost completate ulterior cu o evaluare a interacțiunilor dintre componente în timpul stresului termic. Comportamentul termic comparativ al candesartanului cilexetil față de un comprimat ce conține CC ca IFA (notat în continuare CCTAB) a fost investigat preliminar prin utilizarea datelor termoanalitice, care au fost înregistrate pentru ambele probe în condiții experimentale identice, și, ulterior, printr-un studiu cinetic aprofundat, utilizând o metodă cinetică clasică (metoda ASTM E698) care a fost completată cu metodele izoconversionale ale lui Friedman (Fr) și Flynn–Wall–Ozawa (FWO). Mecanismul de descompunere a fost evaluat în ultima parte a studiului, prin utilizarea metodei cinetice neparametrice (NPK) modificate și s-a concentrat în principal pe evaluarea efectului stabilizator/destabilizator al excipienților asupra descompunerii candesartanului cilexetil în CCTAB, în raport cu CC în formă pură.

### 2.2.1.3. Rezultate și discuții

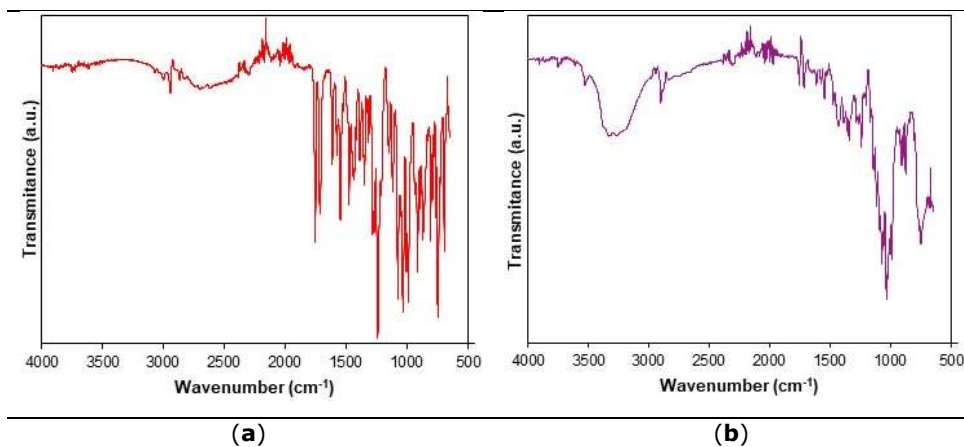
Pentru a confirma identitatea și puritatea CC, precum și prezența IFA în formularea farmaceutică analizată, s-au înregistrat spectrele FTIR folosind tehnica UATR. Alegerea tehnicii UATR aduce o serie de avantaje în comparație cu tehnica clasică de pastilare în KBr, printre care cele mai importante sunt:

- Probele pot fi analizate fără nicio pregătire prealabilă, deoarece tehnica este nedistructivă și economică, necesitând cantități mici de probă;
- Timpul necesar pentru analiză este foarte scurt, deoarece pastilarea în KBr utilizată în tehnica clasică FTIR nu mai este necesară;
- Tehnica nu necesită pregătirea unui fond blanc (pastilă de KBr pură, etalon), ca și în cazul tehnicii clasice;
- Presiunile aplicate pe suprafața cristalului ATR sunt semnificativ mai mici decât cele utilizate în timpul pastilării, astfel încât nu este de așteptat să apară tranziții polimorfe și modificarea morfologică a analiților.

### Descrierea spectroscopică a probelor

Spectrele UATR-FTIR înregistrate pentru CC și CCTAB sunt prezentate în Figura 2.1.





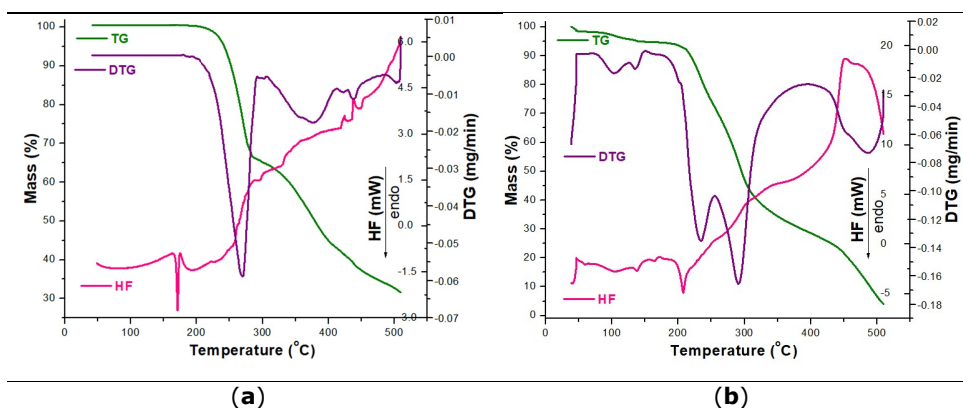
**Figura 2.1.** Spectrele UATR-FTIR înregistrate pentru probele analizate: (a) CC și (b) comprimatul (CCTAB)

Spectrele UATR-FTIR înregistrate pentru candesartan cilexetil au evidențiat prezența următoarelor benzi: vibrația de valență a legăturilor C-H aromatice și alifatice în intervalul spectral 3070–2850  $\text{cm}^{-1}$ , cu benzi la 3067, 3032, 2998, 2942 și 2863  $\text{cm}^{-1}$ ; vibrația de valență a grupării carbonil C=O din fragmentul carbonat organic asimetric  $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$ , cu prezența unei benzi intense la 1751  $\text{cm}^{-1}$ ; vibrația de valență a grupei carbonil esterice este reprezentată de banda intensă de la 1713  $\text{cm}^{-1}$ , aceasta fiind caracteristică pentru Forma I polimorfă a CC [213]. Deformarea angulară a legăturii N-H este evidențiată de banda de la 1613  $\text{cm}^{-1}$ , iar vibrația de valență aromatică C-N prin cea de la 1348  $\text{cm}^{-1}$ . Benzile observate la 1240 și 1074  $\text{cm}^{-1}$  sunt consecința echilibrului tautomeric acil-alcoxi din fragmentul  $\text{R}_1-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}_2$ . Vibrația de valență a legăturii C-O eterice este reprezentată de banda de la 1032  $\text{cm}^{-1}$ . Gruparea tetrazolil a prezentat benzi de absorbție caracteristice în regiunile spectrale 1640–1335 și 1200–900  $\text{cm}^{-1}$ . Datorită conjugării extinse a fragmentului tetrazolil cu bifenil, vibrațiile legăturilor C=C, C=N și N=N au fost complexe, astfel încât nu s-a putut face atribuirea individuală a benzilor fiecărei legături. Benzile de absorbție care au fost observate în intervalul 1640–1335  $\text{cm}^{-1}$  s-au datorat vibrațiilor de valență, în timp ce benzile din intervalul 1200–900  $\text{cm}^{-1}$  s-au datorat vibrațiilor de schelet ale ciclului, precum și benzilor combinate. Datele au fost atribuite conform literaturii [214] și au fost în acord cu studiile raportate anterior [208,215–217].

Spectrul CCTAB este mai complex decât cel al substanței active pure, conținând mai multe benzi suprapuse, datorită existenței excipienților în formulare. În intervalul  $3569\text{--}2989\text{ cm}^{-1}$  a fost evidențiată o bandă largă, fiind datorată prezenței grupărilor OH în structura unor excipienți (hidroxipropilceluloză, carboximetilceluloză de calciu, lactoză monohidrat, amidon și macrogol 8000), precum și apei din lactoză monohidrat. Legăturile caracteristice pentru CC au fost prezente și în spectrele comprimatului la aceleași numere de undă sau s-au deplasat nesemnificativ cu  $\pm 3\text{ cm}^{-1}$ , ceea ce evidențiază faptul că nu au avut loc interacțiuni în condiții ambientale între IFA și excipienții existenți în formulare.

### Investigații de stabilitate termică

Pentru a analiza stabilitatea candesartanului cilexetil atât ca și compus pur, cât și în prezența excipienților, curbele TG/DTG/HF au fost inițial înregistrate în atmosferă oxidativă (atmosferă dinamică de aer), iar datele obținute sunt prezentate în Figura 2.2.



**Figura 2.2.** Curbele termoanalitice (TG/DTG/HF) înregistrate în atmosferă oxidativă de aer sintetic la  $\beta = 5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  pentru probele analizate: (a) CC și (b) CCTAB.

Profilul termoanalitic al CC a evidențiat faptul că acesta este stabil termic până la  $164\text{ °C}$ , când a avut loc pierderea de masă, datorată descompunerii și topirii, confirmând încă o dată existența formei I polimorfe a CC, așa cum au sugerat anterior datele de spectroscopie UATR-FTIR [213]. Principalul proces de pierdere de masă a avut loc în intervalul  $164\text{--}310\text{ °C}$ , cu o pierdere de masă considerabilă,  $\Delta m = 35,66\%$ . În acest interval, curba HF a evidențiat faptul că topirea a avut loc odată cu descompunerea, iar procesul principal a avut loc între  $164$  și  $175\text{ °C}$ , cu un  $\text{HF}_{\text{max}}$  la

171 °C. Între 310 și 510 °C, pierderea de masă a fost de 32,71% și a fost evidențiată de mai multe procese consecutive, așa cum evidențiază atât curba DTG, cât și cea HF, prin maxime la 376, 420, 438 și 503 °C (DTG) și 424, 438 și 507 °C (HF). Toate procesele asociate cu pierderea de masă au fost reprezentate de termo-oxidări, deoarece profilul HF era ascendent, iar maximele corespundeau evenimentelor exoergice (Figura 2.2.a).

În cazul formulării farmaceutice (CCTAB) a fost observată o cale de descompunere mai complexă (Figura 2.2.b), deoarece conține, alături de CC, o cantitate considerabilă de excipienți. Comprimatul a pierdut inițial apa prezentă în formulare în intervalul de temperatură 35–51 °C ( $\Delta m = 1,49\%$ , eveniment endoterm între 35 și 51 °C,  $HF_{max}$  la 42 °C). După deshidratare, compoziția anhidră a formulării a prezentat un interval îngust de stabilitate, între 51 și 73 °C, când a început prima descompunere, până la 164 °C, datorită prezenței excipienților:  $\Delta m = 3,77\%$  și maxime DTG la 103 și 136 °C. În acest interval, curba HF a evidențiat mai multe procese endoergice, datorate topirii excipienților (maxime la 60 și 105 °C) și ingredientului farmaceutic activ (maxim la 164 °C). Procesul principal de descompunere a avut loc între 164 și 369 °C, cu o pierdere de masă corespunzătoare  $\Delta m = 65,73\%$ , evidențiată de cele două procese succesive observate pe curba DTG, cu maxime la 233 și 291 °C. În acest interval, curba HF a evidențiat un proces endoterm (187–219 °C,  $HF_{max}$  la 208 °C). Ulterior, ultima etapă de descompunere (369–510 °C) a dus la o masă reziduală de 4,06%, iar odată cu avansul tratamentului termic, procesul exoergic a devenit mai intens, datorită termolizei oxidative ( $HF_{max}$  la 451 °C și  $DTG_{max}$  la 486 °C).

### **Investigații cinetice**

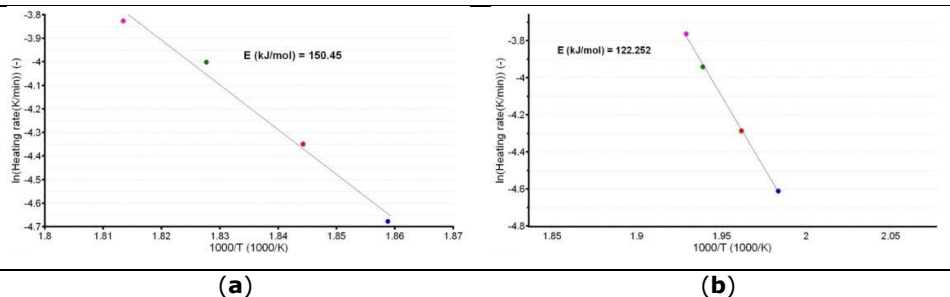
Screening-ul interacțiunii între analiții unui sistem multicomponent este cu adevărat dificil de realizat prin analiză termică clasică, deoarece suprapunerea evenimentelor termice datorate unui excipient poate ascunde evenimentele asociate cu degradarea unui IFA. Pe baza acestui fapt, un studiu cinetic comparativ al degradării termice a unui IFA pur vs. același IFA încorporat într-o formulare farmaceutică existentă (sau în sistem multicomponent cu excipienți) ar putea conduce la informații importante privind stabilitatea substanței active [218].

Datorită faptului că stabilitatea termică a unui ingredient farmaceutic activ este diferită de cea a unei formulări farmaceutice solide, un studiu cinetic aprofundat

poate dezvălui dacă excipienții determină creșterea sau scăderea stabilității CC, după încorporarea acestuia într-un comprimat. Într-o lucrare anterioară [218] s-a investigat stabilitatea în stare solidă a perindopril erbuminei ca IFA pur și a perindopril erbuminei într-o formulare farmaceutică și s-a ajuns la concluzia că excipienții utilizați (dioxid de siliciu coloidal anhidru, celuloză microcristalină, lactoză și stearat de magneziu) ar trebui să fie folosiți în formulări farmaceutice solide generice nou dezvoltate, deoarece au contribuit la creșterea stabilității termice a perindopril erbuminei.

Analiza cinetică a fost realizată pe baza datelor DTG care au fost obținute pentru termoliza într-o atmosferă oxidativă a CC și CCTAB, la patru viteze de încălzire și anume  $\beta = 5, 7, 10$  și  $12 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

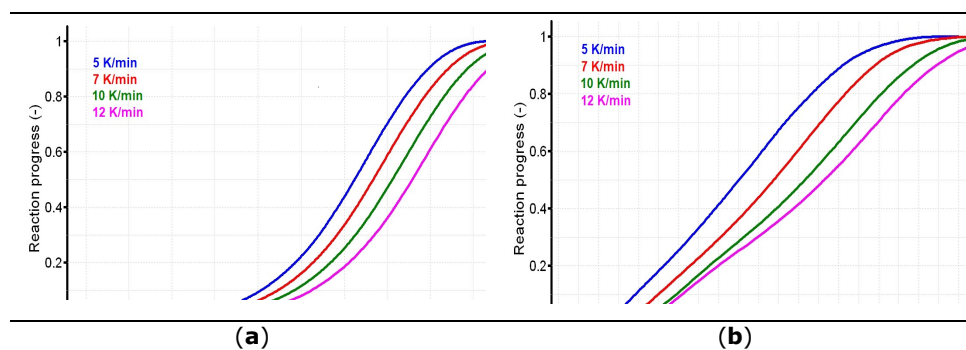
Ca primă metodă de analiză a fost utilizată metoda cinetică ASTM E698, care se bazează pe metoda Ozawa și necesită cel puțin trei experimente la viteze de încălzire diferite. Reprezentarea dependenței logaritmului natural al vitezei de încălzire vs. temperatura corespunzătoare peak-ului oferă informațiile necesare pentru a calcula energia de activare aparentă ( $E_a$ ), așa cum se arată în Figura 2.3.a,b.



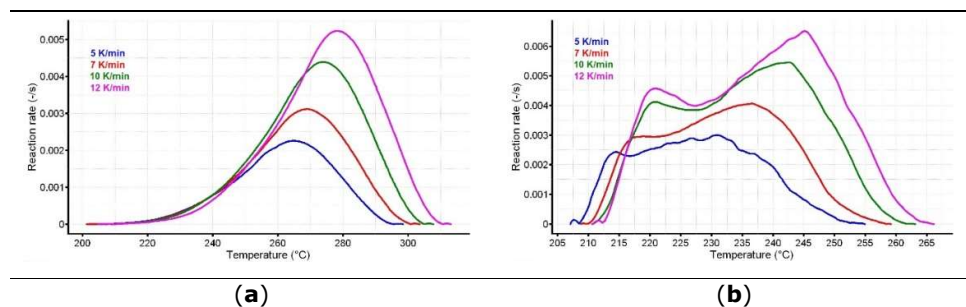
**Figura 2.3** Dependența liniară conform metodei cinetice E698 ASTM (American Society for Testing and Materials) pentru CC (a) și CCTAB (b).

Dependențele liniare obținute din metoda cinetică ASTM E698 sugerează o bună corelare a datelor, deoarece valorile coeficientului de determinare  $R^2$  au fost 0,988 pentru CC și 0,999 pentru CCTAB. În plus, valorile estimate ale  $E_a$  (150,5 kJ/mol pentru CC și 122,3 kJ/mol pentru CCTAB) au sugerat o bună stabilitate termică pentru candesartan cilexetil ca ingredient farmaceutic activ pur, precum și în formularea farmaceutică. Cu toate acestea, a fost observat un mic efect destabilizator al excipienților, deoarece valoarea obținută pentru formularea farmaceutică a fost cu aproximativ 28,2 kJ/mol inferioară celei a CC pur.

Datorită faptului că protocoalele Confederației Internaționale pentru Analiză Termică și Calorimetrie (ICTAC, International Confederation for Thermal Analysis and Calorimetry) recomandă utilizarea atât a metodelor izoconversionale diferențiale, cât și a celor integrale pentru a obține o viziune aprofundată asupra cineticii descompunerii, două metode izoconversionale, una diferențială (Friedman) și una integrală (Flynn–Wall–Ozawa) au fost utilizate în acest studiu. Avansul reacției vs. temperatură este prezentat în Figura 2.4.a,b pentru substanța activă și pentru formularea farmaceutică. Variația vitezei de reacție în funcție de temperatură pentru CC și CCTAB este prezentată în Figura 2.5.a,b.



**Figura 2.4.** Avansul reacției în funcție de temperatură pentru (a) CC și (b) CCTAB.

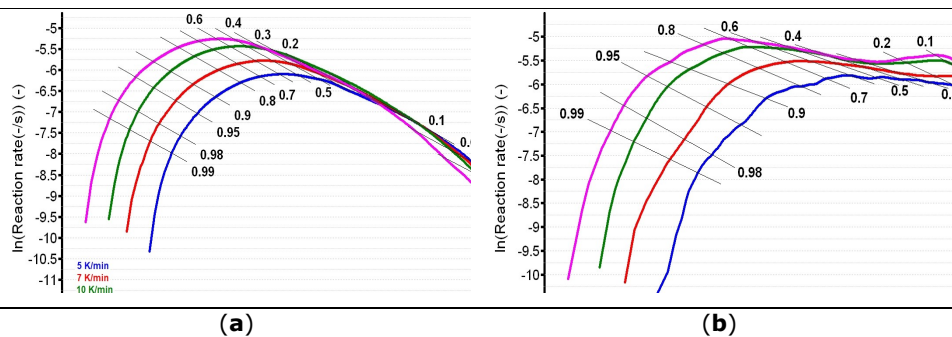


**Figura 2.5.** Variația vitezei de reacție în funcție de temperatură pentru (a) CC și (b) CCTAB.

Analiza variației vitezei de reacție vs. temperatură poate sugera diferite mecanisme de descompunere pentru CC pur și CCTAB; în ultimul caz, această diferență se poate datora prezenței excipienților.

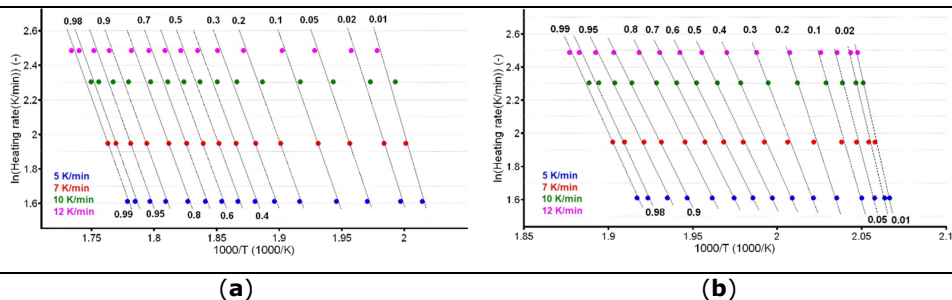
Pentru a cunoaște la vitezele de încălzire selectate, graficul  $\ln(\beta \cdot da/dT)$  vs.  $(1/T)$  a fost liniar. Valorile energiei de activare aparente ( $E_a$ ) pentru cele două probe

au fost obținute (Tabelul 2.1) prin evaluarea pantelor acestor drepte (Figura 2.6. a,b), conform metodei izoconversionale Friedman.



**Figura 2.6.** Dependența Friedman la patru viteze de încălzire selectate, pentru (a) CC și (b) CCTAB

Metoda izoconversională integrală Flynn–Wall–Ozawa (FWO) [161,162,219,220] a fost utilizată în forma liniarizată, dependența  $\ln\beta$  vs.  $T^{-1}$  a permis estimarea valorilor energiei de activare aparente ( $E_a$ ) pentru fiecare grad de conversie. Rezultatele obținute sunt prezentate în Figura 2.7 a,b și Tabelul 2.1.



**Figura 2.7.** Dependența Flynn–Wall–Ozawa la patru viteze de încălzire selectate, pentru (a) CC și (b) CCTAB.

În cazul CC, ambele metode izoconversionale indică faptul că mecanismul de descompunere a substanței în timpul termolizei a fost unitar și independent de gradul de conversie și viteza de încălzire, deoarece valorile individuale ale  $E_a$  se află în jurul valorii medii (155,5 kJ/mol) și în interiorul intervalului  $\pm 15$  kJ/mol (corespunzător intervalului de încredere  $\overline{E}_a \pm 0.1 \cdot \overline{E}_a$ ), și anume între 149,0 kJ/mol (la  $\alpha = 30\%$ ) și 162,8 kJ/mol (la  $\alpha = 95\%$ ), conform metodei Friedman. Aceeași tendință a fost

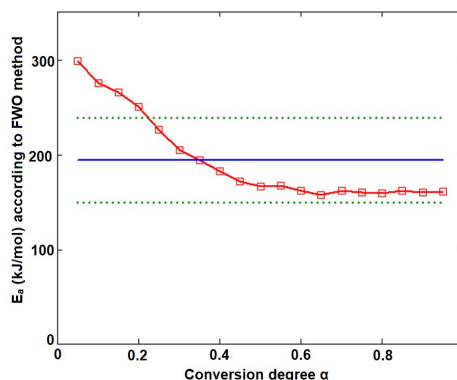
observată și în cazul metodei integrale FWO, unde variația a fost între 154,7 kJ/mol (la  $\alpha = 40\%$ ) și 168,5 kJ/mol (la  $\alpha = 5\%$ ), scăzând în intervalul de încredere în jurul valorii medii de 157,7 kJ/mol (Tabelul 2.1).

**Tabel 2.1.** Valorile energiilor de activare aparente ( $E_a$ ) vs. gradul de conversie ( $\alpha$ ), obținute prin metodele izoconversionale și valoarea  $\bar{E}_a$ .

Gradul de conversie $\alpha$	$E_a$ (kJ/mol) = f( $\alpha$ ) pentru			
	CC		CCTAB	
	Fr	FWO	Fr	FWO
0,05	152,9	168,5	197,0	307,3
0,10	153,1	163,3	215,0	278,5
0,15	152,1	160,3	215,7	263,6
0,20	151,0	158,5	179,2	248,4
0,25	151,3	157,1	133,1	227,6
0,30	149,0	156,0	120,6	208,1
0,35	149,2	155,1	112,7	192,1
0,40	153,6	154,7	125,1	181,0
0,45	155,8	154,9	126,3	173,6
0,50	156,8	155,2	134,5	168,0
0,55	157,3	155,5	140,6	164,6
0,60	158,0	155,9	137,9	161,8
0,65	158,5	156,3	144,8	159,6
0,70	158,9	156,7	159,6	158,8
0,75	158,6	157,0	176,1	160,2
0,80	158,5	157,4	166,4	161,7
0,85	157,8	157,7	161,1	161,7
0,90	158,8	157,9	149,2	160,3
0,95	162,8	158,6	201,3	163,7
$\bar{E}_a$ (kJ/mol)	<b>155,5±0,9</b>	<b>157,7±0,7</b>	<b>157,7±7,2</b>	<b>194,8±10,5</b>

În cazul CCTAB, rezultatele indicate de metoda diferențială și cea integrală nu au fost în concordanță, deoarece variația dintre valorile medii a fost mai mare de 37 kJ/mol, sugerând în mod clar o cale complexă de descompunere. Valorile particulare

$E_a$  vs.  $\alpha$ , conform metodei Fr, au prezentat o tendință aleatorie, cu creșteri și scăderi pe măsură ce reacția a avansat, astfel încât valoarea maximă a fost aproape dublă față de cea minimă (215,7 kJ/mol la  $\alpha = 15\%$  față de 112,7 kJ/mol la  $\alpha = 35\%$ ). În acest caz, valoarea medie a  $E_a$  de 157,7 kJ/mol a fost calculată doar pentru a face o comparație cu rezultatul obținut prin metoda FWO, și nu pentru a caracteriza mecanismul de descompunere a probei în timpul tratamentului termic, deoarece, în acest caz, s-a produs o modificare a mecanismului din timpul termolizei. Datele sugerate pentru metoda FWO au indicat, de asemenea, în mod clar, dependența mecanismului de descompunere de tratamentul termic al probei. Variația  $E_a$  aparentă a scăzut între 158,8 kJ/mol ( $\alpha = 70\%$ ) și 307,3 kJ/mol la începutul procesului de descompunere ( $\alpha = 5\%$ ). Majoritatea valorilor  $E_a$  vs.  $\alpha$  au fost în afara intervalului de încredere, iar valoarea medie a fost în dezacord cu rezultatele care au fost obținute preliminar prin metoda ASTM E698. Rezultatele obținute prin metoda FWO pentru CCTAB, și anume scăderea  $E_a$  odată cu avansul reacției, pot fi explicate prin variația parametrilor de activare în timpul procesului de încălzire, datorită complexității procesului eterogen și/sau datorită influenței transferului de masă și a transferului de căldură asupra vitezei de reacție [221]. Vyazovkin și colaboratorii au asociat tendința și aspectul curbei  $E_a$  vs.  $\alpha$  cu mecanismul proceselor eterogene complexe, conducând la informații calitative importante asupra termolizei - deci, pentru o variație precum scăderea  $E_a$  vs.  $\alpha$  (Figura 2.8), este suspectat un proces cu o etapă reversibilă [222–226].



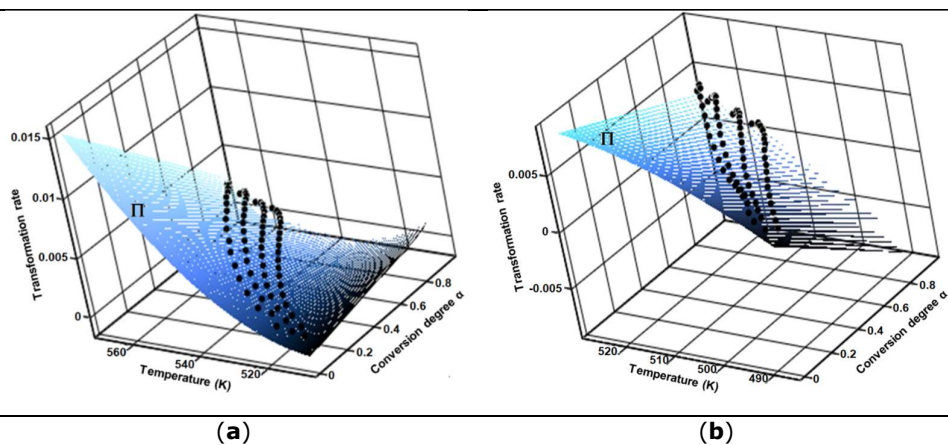
**Figura 2.8.** Variația  $E_a$  vs.  $\alpha$  pentru metoda Flynn–Wall–Ozawa la analiza CCTAB.

În plus, diferențele considerabile sugerate de metodele FR și FWO în analiza cinetică a descompunerii CCTAB pot fi explicate prin prelucrarea integrală a datelor în



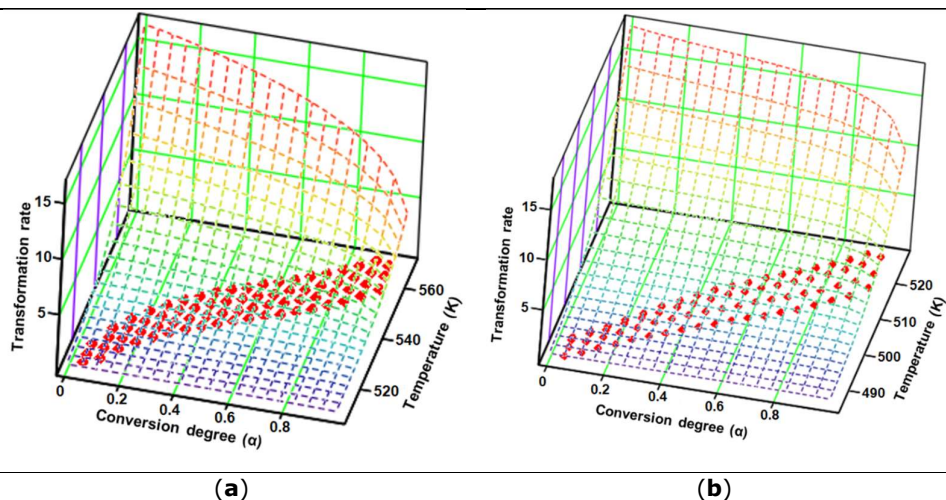
cazul metodei integrale FWO, în comparație cu metoda Friedman, unde prelucrarea datelor este diferențială [218,227].

Din cauza faptului că rezultatele studiilor cinetice (metoda clasică ASTM E698 și cele izoconversionale) au fost în dezacord, în studiu a fost folosită o a patra metodă, și anume metoda NPK modificată. Efectuarea experimentelor termoanalitice la mai multe viteze de încălzire (în acest caz patru), a avut ca rezultat o familie de curbe, care prin interpolare au generat suprafața 3D a vitezei de reacție ( $\Pi$ ), așa cum se poate observa în Figura 2.9.



**Figura 2.9.** Suprafața vitezei de reacție 3D generată prin interpolarea familiei de curbe obținute la patru viteze de încălzire selectate, pentru (a) CC și (b) CCTAB.

Pe baza modelului matematic al metodei NPK modificate, rezultatele obținute sunt sistematizate în Tabelul 2.2, iar suprafețele vitezei de transformare în dimensiuni 3D, cu coordonatele ( $\beta \cdot da/dT$ ;  $\alpha$ ; T), sunt prezentate în Figura 2.10.



**Figura 2.10.** Valorile experimentale (puncte roșii) și suprafața de reacție generată de parametrii cinetici, conform metodei cinetice neparametrice modificate (NPK), pentru (a) CC și (b) CCTAB.

**Tabel 2.2.** Rezultatele analizei cinetice după utilizarea metodei NPK modificate

Proba	Etapa	$\lambda$ (%)	$A$ ( $s^{-1}$ )	$E_a$ (kJ/mol)	$n$	$m$	$f(\alpha)$	$\bar{E}_a$ (kJ/mol)
CC	1	87,0	$1,6 \cdot 10^{16} \pm 2,1 \cdot 10^4$	$162,8 \pm 9,1$	1/3	0	$(1-x)^{1/3}$	$154,5 \pm 11,1$
	2	8,5	$8,6 \cdot 10^{13} \pm 4,4 \cdot 10^9$	$147,2 \pm 2,0$	0	1/3	$x^{1/3}$	
CCTAB	1	75,3	$9,6 \cdot 10^{20} \pm 4,5 \cdot 10^6$	$198,2 \pm 11,5$	1/4	0	$(1-x)^{1/4}$	$192,5 \pm 16,6$
	2	24,5	$4,6 \cdot 10^{18} \pm 7,8 \cdot 10^8$	$176,1 \pm 5,1$	0	5/3	$x^{5/3}$	

Rezultatele obținute în urma utilizării metodei NPK modificate au arătat faptul că ambele probe, CC și CCTAB, au fost degradate prin contribuția a două etape distincte. Cu toate acestea, degradarea s-a făcut prin mecanisme diferite. În fiecare caz, procesul principal (caracterizat prin varianțele explicitate de 87,0% și, respectiv, 75,3%) s-a datorat degradării chimice, dar fiecare a avut ordin de reacție diferit ( $n = 1/3$  pentru CC și  $n = 1/4$  pentru CCTAB), sugerând mecanisme diferite însă având cea mai importantă contribuție la procesul total de degradare (pentru CC, valoarea parțială a  $E_a$  datorată acestei etape a fost de aproximativ 141,6 kJ/mol, în timp ce pentru CCTAB a fost de 149,2 kJ/mol). Al doilea proces a fost reprezentat de o

transformare fizică (deoarece  $n = 0$  și  $m \neq 0$ ), care poate fi atribuită tranziției de fază solid-lichid, datorită topirii IFA în ambele cazuri ( $HF_{max}$  la 164 °C). În cazul CCTAB, valoarea lui  $m$  s-a modificat în comparație cu CC, așa cum era de așteptat, deoarece curba HF a evidențiat încă două procese endoergice, în acest caz datorate topirii excipienților (maxime la 60 și 105 °C), împreună cu un maxim corespunzător ingredientului farmaceutic activ. Pentru ambele probe, corelațiile obținute pentru coeficientul de determinare pentru fiecare pas au fost excelente, dovedind astfel robustețea modelului cinetic.

### 2.2.1.4. Concluziile studiului

În această studiu, a fost realizată o analiză comparativă a stabilității termice între candesartan cilexetil ca IFA pur și o formulare farmaceutică comercială care conține 32 mg de candesartan cilexetil per comprimat. Inițial, probele au fost caracterizate prin spectroscopie UATR-FTIR pentru a verifica identitatea și puritatea ingredientului farmaceutic activ și pentru a investiga eventualele interacțiuni între IFA și excipienții din formularea solidă. Rezultatele studiului FTIR au confirmat puritatea candesartanului cilexetil și au arătat faptul că nu au avut loc interacțiuni între IFA și excipienții din comprimat.

Ca al doilea instrument de investigare, a fost aleasă analiza termică. Curbele termoanalitice TG/DTG/HF au fost înregistrate la patru viteze de încălzire diferite și, inițial, comportamentul termic al celor două probe a fost investigat și discutat la  $\beta = 5$  °C/min. Datorită complexității compoziționale a comprimatului, profilul său termoanalitic a diferit semnificativ de cel al ingredientului farmaceutic activ, deși a dezvăluit unele dintre caracteristicile candesartanului cilexetil.

Datorită faptului că studiul cinetic a condus la unele inadvertențe privind stabilitatea ingredientului farmaceutic activ în formularea farmaceutică, în comparație cu CC, au fost folosite patru metode pentru a analiza comportamentul la descompunere a ambelor probe, începând cu metoda clasică (ASTM E698) și terminând cu metoda NPK modificată, aceasta din urmă oferind informații importante cu privire la termoliză, inclusiv mecanismul de descompunere.

În comparație cu rezultatele cinetice oferite de metodele alese anterior (ASTM E698, FR și FWO), cele oferite de metoda NPK au fost în concordanță pentru candesartan cilexetil în toate cazurile; pentru CCTAB, rezultatele au confirmat datele evidențiate de metoda FWO, și anume un efect stabilizator asupra descompunerii

candesartanului cilexetil în formularea farmaceutică, față de CC, datorită prezenței excipienților. Metoda NPK a sugerat faptul că ambele probe au fost degradate prin contribuția a două etape, etapa principală fiind degradarea chimică, iar etapa secundară fiind o transformare fizică. Excipienții aleși în formulare par să aibă un efect stabilizator, deoarece energia de activare aparentă pentru descompunerea comprimatului a fost de 192,5 kJ/mol, iar energia de activare aparentă pentru descompunerea IFA pur a fost de 154,5 kJ/mol.

### **2.2.2. Stabilitatea în stare solidă și cinetica degradării pentru alți sartani – studiu comparativ**

#### **2.2.2.1. Scopul studiului**

Scopul acestui studiu a fost acela de a evalua stabilitatea termică și cinetica degradării pentru alți sartani, și anume telmisartan (TELM), valsartan (VLS) olmesartan medoxomil (OLM), și losartan potasic (LOS), pentru a avea o imagine de ansamblu asupra stabilității principalilor compuși utilizați în terapie din această clasă. Metodele cinetice utilizate au fost metoda preliminară ASTM E698, respectiv metoda FWO și FR. De asemenea, pentru OLM au fost investigate două procese din punct de vedere cinetic, și anume procesul de deshidratare, respectiv primul proces de termoliză oxidativă.

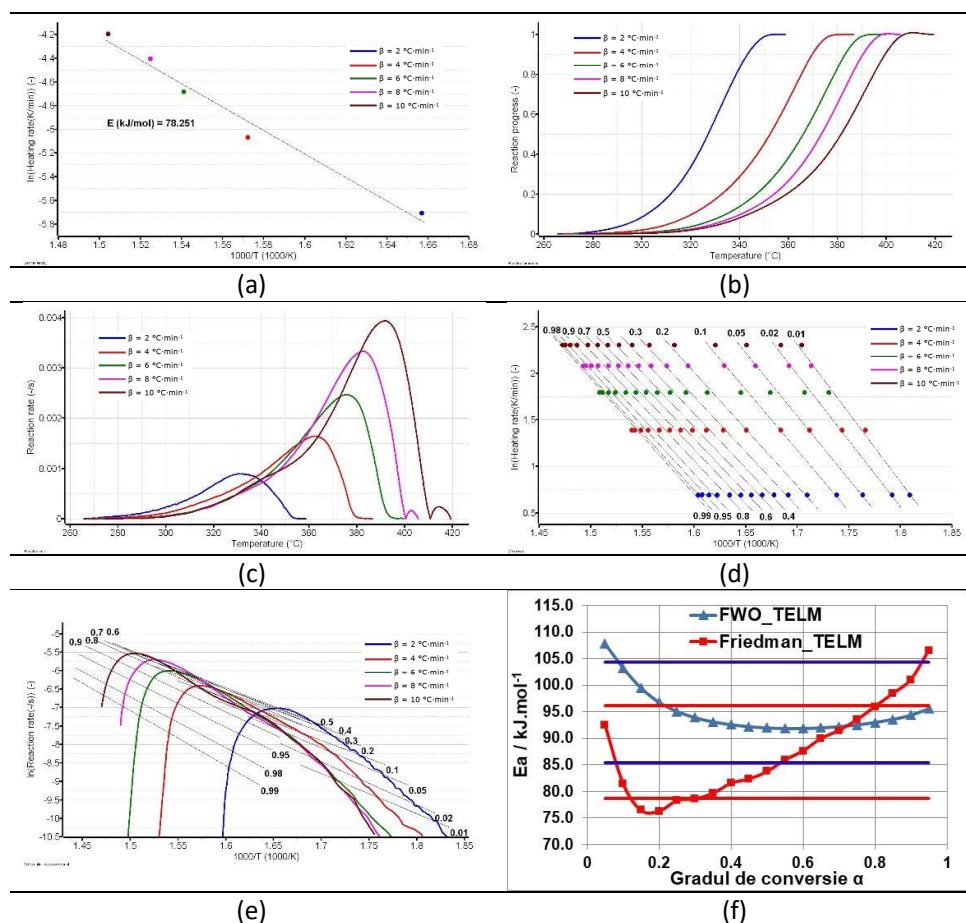
#### **2.2.2.2. Premisele studiului**

Căutarea studiilor legate de cinetica de descompunere în stare solidă prin metode izoconversionale a sartanilor mai sus amintiți nu a furnizat nici un rezultat [228]. Având în vedere studiul anterior realizat pe candesartan cilexetil [187], în care s-a investigat cinetica descompunerii substanței active, ne-am propus să investigăm și cinetica descompunerii în atmosferă oxidativă și a celorlalți sartani menționați mai sus, pentru a putea trage o serie de concluzii legate de dependența mecanismului de descompunere în funcție de structura fiecărui activ medicamentos în parte.

#### **2.2.2.3. Rezultate și discuții**

Pentru fiecare sartan în parte, sunt prezentate în Figurile 2.11-2.15 dependențele liniare obținute în urma utilizării metodei ASTM E698 (a), avansul reacției în funcție de temperatură pe intervalul procesului investigat cinetic (b), variația vitezei de reacție în funcție de temperatură (c), reprezentarea liniarizată a

dependenței Flynn–Wall–Ozawa la cele cinci viteze de încălzire selectate (d), dependența Friedman la cele cinci viteze de încălzire selectate (e), respectiv analiza variației  $E_a$  vs.  $\alpha$  pentru cele două metode izoconversionale utilizate.



**Figura 2.11.** Rezultatele analizei cinetice efectuate asupra TELM: (a) metoda cinetică ASTM E698; (b) avansul reacției vs. temperatură; (c) variația vitezei de reacție vs. temperatură; (d) graficul dependenței FWO; (e) graficul dependenței FR și (f) variația  $E_a$  vs.  $\alpha$  conform metodelor FWO și FR

Procesul de descompunere termică care a fost investigat cinetic în cazul TELM (Figura 2.11 a-f) este cel care loc între 263-351 °C la  $\beta = 2 \text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$ , proces care se deplasează la temperaturi mai mari, o dată cu creșterea vitezei de încălzire, ajungând în intervalul 260-420 °C la  $\beta = 10 \text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$ . Metoda ASTM E698 indică o energie de

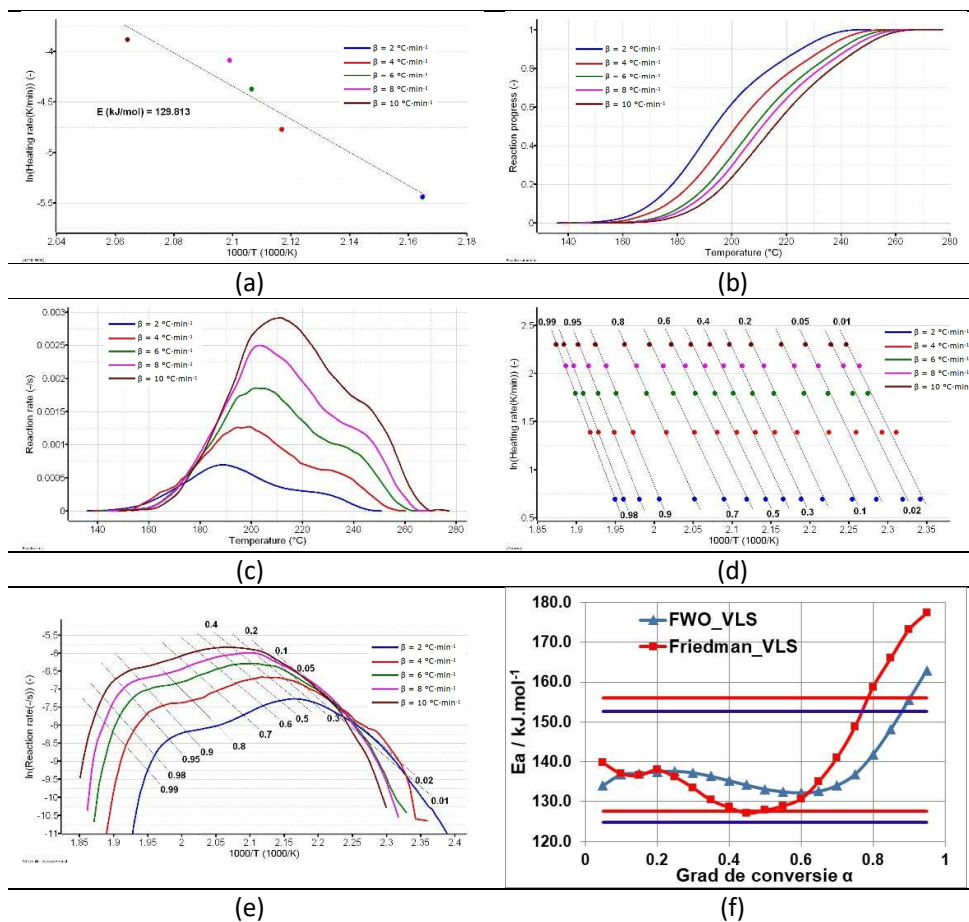
activare de  $78,2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , ceea ce indică o stabilitate relativ scăzută a TELM în raport cu ceilalți sartani analizați, așa cum rezultă din Tabelul 2.3.

**Tabel 2.3.** Valorile energiilor de activare aparente ( $E_a$ ) vs. gradul de conversie ( $\alpha$ ), obținute prin metodele izoconversionale și valoarea  $E_a$ .

Valorile $E_a$ (kJ/mol) vs. $\alpha$ pentru										
IFA	TELM		VLS		OLM				LOS	
	FWO	FR	FWO	FR	Deshidratare		Descomponere		FWO	FR
$\alpha$	FWO	FR	FWO	FR	FWO	FR	FWO	FR	FWO	FR
0,05	107,8	92,4	134,1	139,8	518,8	393,1	168,8	137,9	212,0	124,8
0,1	103,3	81,5	136,8	137,1	488,1	403,6	160,8	128,6	186,6	122,1
0,15	99,5	76,5	137,1	136,7	470,4	359,5	155,6	125,7	174,3	132,0
0,2	96,8	76,3	137,5	138,0	448,9	275,6	151,7	123,5	167,4	137,5
0,25	95,1	78,3	137,7	136,2	426,7	220,1	148,5	120,3	163,9	151,6
0,3	93,9	78,6	137,3	133,5	406,5	188,3	145,6	121,9	161,8	131,2
0,35	93,1	79,7	136,4	130,4	388,3	168,0	143,2	117,3	155,9	104,8
0,4	92,6	81,6	135,3	128,6	371,9	157,9	140,6	115,3	152,1	122,1
0,45	92,2	82,4	134,2	127,2	357,2	155,5	138,0	108,5	150,1	130,2
0,5	92,0	83,8	133,2	127,8	343,8	154,4	135,1	104,9	148,6	131,8
0,55	91,9	86,0	132,5	129,0	331,4	158,5	132,3	104,2	147,2	132,2
0,6	91,9	87,6	132,2	130,7	319,9	163,7	129,7	104,8	146,1	138,7
0,65	92,0	90,0	132,6	135,2	309,1	170,2	127,2	103,2	145,8	143,3
0,7	92,2	91,5	134,1	141,1	298,8	176,7	124,9	103,6	145,8	148,3
0,75	92,6	93,5	136,8	148,8	288,8	183,2	123,0	107,4	146,5	148,4
0,8	93,0	96,0	141,8	158,7	278,9	189,6	120,7	100,3	147,6	154,1
0,85	93,6	98,4	148,2	166,1	268,8	195,8	118,4	92,4	149,6	159,8
0,9	94,4	101,1	155,5	173,2	257,9	199,9	115,4	95,9	153,0	166,9
0,95	95,6	106,6	163,0	177,4	244,2	197,8	109,9	84,2	159,4	175,3
$E_a$ (kJ/mol)	94,9 $\pm 1,0$	87,5 $\pm 2,0$	138,8 $\pm 1,9$	141,9 $\pm 3,6$	358,9 $\pm 18,9$	216,4 $\pm 18,5$	136,3 $\pm 3,7$	110,5 $\pm 3,1$	158,6 $\pm 3,9$	139,7 $\pm 3,9$

Astfel, pentru TELM, rezultatele metodelor izoconversionale sunt în dezacord cu metoda preliminară, indicând energii de activare considerabil mai mari. Din analiza variației  $E_a$  vs.  $\alpha$  se observă că cele mai multe valori individuale ale  $E_a$  se găsesc în limita de abatere de  $\pm 10\%$  în jurul mediei, astfel: metoda FWO prezintă la începutul procesului energii de activare mai mari, care apoi tind spre o variație mai lentă, pe când metoda FR indică un minim al valorilor energetice la  $\alpha = 0.2$ , după care are o tendință de creștere accentuată spre sfârșitul procesului investigat, ultimele valori obținute ( $\alpha > 0,80$ ) fiind în afara intervalului. Această tendință sugerează schimbarea

mecanismului de descompunere cu creșterea vitezei de încălzire, lucru susținut și de aspectul dependenței vitezei vs. T (Figura 2.11c), care indică la temperaturi peste 400 °C (procesele înregistrate la  $\beta = 8 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  și  $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ) apariția unui proces secundar, de amplitudine mult mai mică decât procesul primar.



**Figura 2.12** Rezultatele analizei cinetice efectuate asupra VLS: (a) metoda cinetică ASTM E698; (b) avansul reacției vs. temperatură; (c) variația vitezei de reacție vs. temperatură; (d) graficul dependenței FWO; (e) graficul dependenței FR și (f) variația  $E_a$  vs.  $\alpha$  conform metodelor FWO și FR

În cazul VLS (Figura 2.12 a-f), metoda ASTM E698 prezintă o dispersare mai mare a punctelor experimentale, ceea ce un indiciu asupra modificării mecanismului de descompunere o dată cu creșterea vitezei de încălzire. Acest lucru este susținut și de celelalte date obținute: sigmoïda care reprezintă variația avansului reacției în funcție de temperatură (Figura 2.12 b) este neregulată, asemenea dependenței

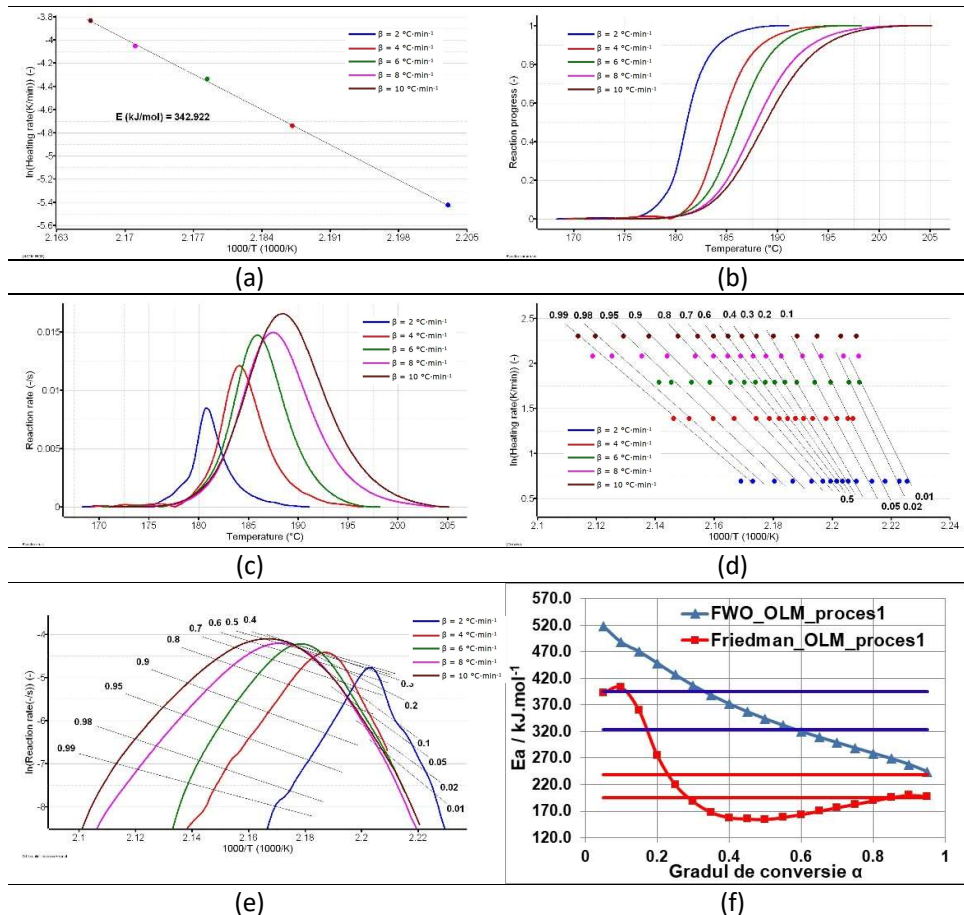
vitezei de reacție vs.  $T$ , care prezintă un proces secundar caracterizat de un maxim local între 200-220 °C (la  $\beta = 2, 4$  și  $6 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ), respectiv 240-260 °C (pentru  $\beta = 8$  și  $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Metodele FWO și FR confirmă existența unor procese complexe suprapuse de descompunere, aspectul concav al curbelor  $E_a$  vs.  $\alpha$  militând pentru proces cu etapă reversibilă ( $E_a$  scade cu  $\alpha$  până la  $\alpha=0,45$  (FR) respectiv până la  $\alpha=0,60$  (FWO)), urmat de proces de termoliză ce implică reacții paralele sau consecutive ( $E_a$  crește puternic cu  $\alpha$  până la finalul procesului investigat).

În cazul descompunerii OLM (Figura 2.13 a-f), au putut fi identificate două procese distincte, dintre care primul are loc în intervalul 170-195 °C și corespunde unei proces de deshidratare (conținut de apă teoretic 0,5 moli/mol OLM, conținut de apă determinat 0,52 moli/mol OLM), rezultatul fiind în acord cu hemihidratul menționat în brevetul EP1801111 [229]. Este cunoscut faptul că deshidratarea hidraților activelor farmaceutice are loc în general la temperaturi apropiate de temperatura normală de fierbere a apei, având în vedere că în rețeaua moleculară se formează legături de hidrogen care sunt uzual învinse la această temperatură [230]. În cazul acestui hemihidrat, se observă că pierdea apei din rețea are loc la temperaturi considerabil mai mari, ceea ce indică o legare puternică a acesteia în rețeaua cristalină. Metoda ASTM E698 indică o energie de activare foarte mare ( $342,9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), atipică pentru procesele de termoliză a activelor farmaceutice.

Metodele izoconversionale FR și FWO sugerează valori inexplicabil mai mari, așa cum se vede în Tabelul 2.3 și în Figura 2.13 f; astfel, în cazul metodei FWO, se observă o scădere continuă a valorilor  $E_a$  cu avansul reacției, de la valoarea extremă de  $518,8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  (pentru o conversie de 5%) la  $244,2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  (pentru o conversie de 95%). Această variație monotonă, dar extrem de largă poate fi explicată de influența pe care o are transferul de masă și căldură în cazul acestui hemihidrat: dacă analizăm sistemul olmesartan medoxomil-apă la nivel „macroscopic”, deducem că o moleculă de apă aparține în structura a două molecule de activ farmaceutic, sau altfel spus, la scară molară, 18 grame de apă sunt „legate”/”împărțite” de  $2 \times 558,6$  grame IFA, adică 1117,2 grame. Aceste molecule de apă, puternic entrapate în rețeaua moleculară a OLM fac ca transferul de masă și termic să debuteze mai greu, necesitând energii mari, care se ”normalizează” o dată cu instaurarea unui regim staționar de difuzie a moleculelor de apă din solid. În timpul unor astfel de procese de deshidratare, au loc variații locale ale presiunii apei gazoase și ale temperaturii,



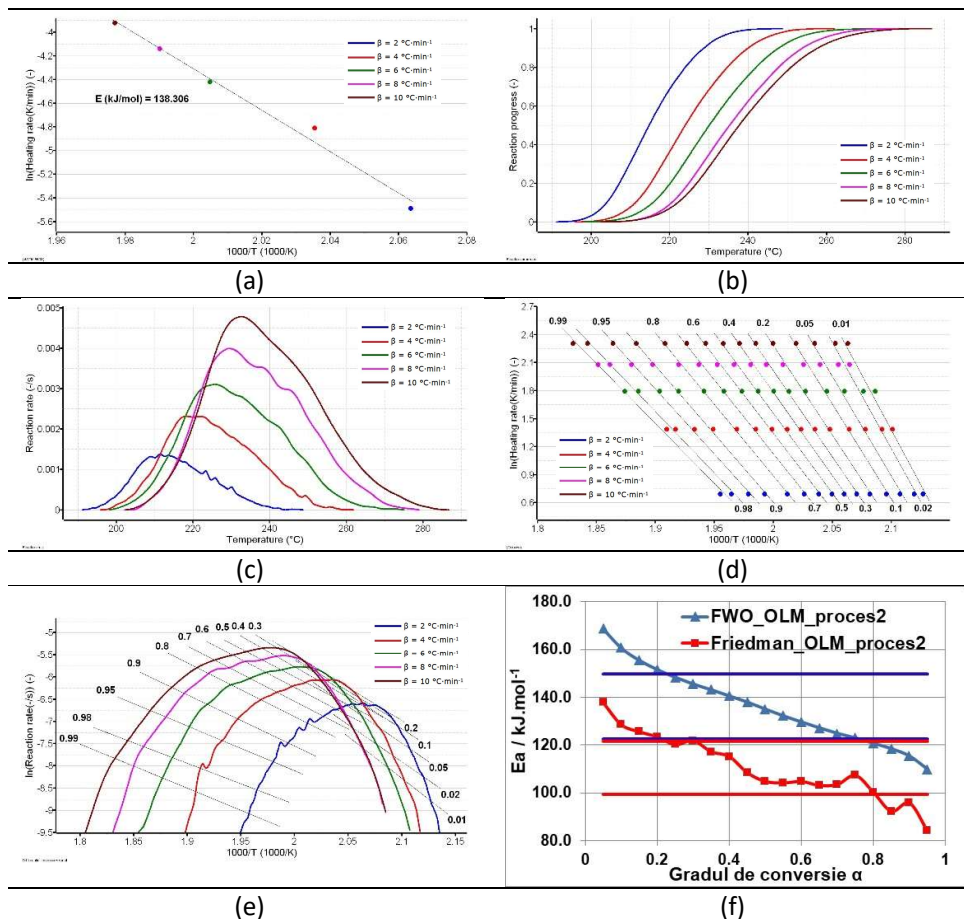
care pot conduce la distorsionarea rezultatelor evaluărilor cinetice, ca urmare pot apărea false dependențe ale energiei de activare cu creșterea conversiei [146,231].



**Figura 2.13** Rezultatele analizei cinetice efectuate asupra deshidratării OLM: (a) metoda cinetică ASTM E698; (b) avansul reacției vs. temperatură; (c) variația vitezei de reacție vs. temperatură; (d) graficul dependenței FWO; (e) graficul dependenței FR și (f) variația  $E_a$  vs.  $\alpha$  conform metodelor FWO și FR Pentru VLS, Metodele FWO și FR confirmă existența unor procese complexe

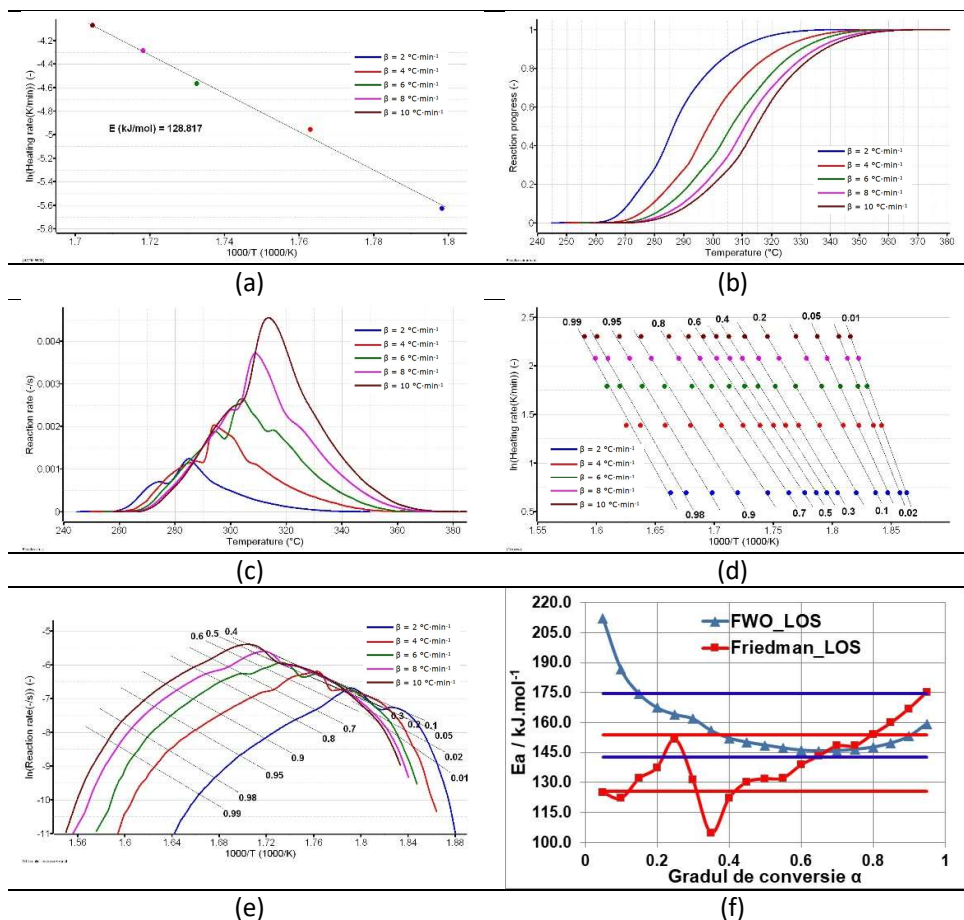
În cazul procesului de termoliză analizat pentru OLM (Figura 2.14), proces care urmează deshidratarea, se observă o tendință asemănătoare cu cea de la deshidratare în ceea ce privește variația energiilor de activare prin metoda FWO. În cazul descompunerii OLM anhidru, concurează mai multe procese, lucru certificat și de aspectul curbelor vitezelor de reacție vs. T (Figura 2.14 c). variația observată în Figura 2.14 f poate fi explicată ca o consecință a procesului de difuzie a vaporilor de

apă prin structura solidului activului farmaceutic, iar drept consecință, particulele de reactant își modifică continuu reactivitate ca urmare a modificării rețelei cristaline, apariția unor defecte în rețea de tip goluri, migrarea acestora etc.



**Figura 2.14** Rezultatele analizei cinetice efectuate asupra descompunerii OLM: (a) metoda cinetică ASTM E698; (b) avansul reacției vs. temperatură; (c) variația vitezei de reacție vs. temperatură; (d) graficul dependenței FWO; (e) graficul dependenței FR și (f) variația  $E_a$  vs.  $\alpha$  conform metodelor FWO și FR

Termoliza LOS decurge, de asemenea, după un mecanism complex, așa cum reiese din analiza informațiilor din Figura 2.15 a-f. Deși metoda ASTM E698 ar indica existența unui proces unitar caracterizat de o energie de activare de  $128,8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , aspectul dependenței  $v=f(T)$  contrazice acest lucru, indicând existența a două procese (la  $\beta = 2$ , și  $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ), respectiv trei procese (la  $\beta = 4, 6$  și  $8 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ).



**Figura 2.15** Rezultatele analizei cinetice efectuate asupra descompunerii LOS: (a) metoda cinetică ASTM E698; (b) avansul reacției vs. temperatură; (c) variația vitezei de reacție vs. temperatură; (d) graficul dependenței FWO; (e) graficul dependenței FR și (f) variația  $E_a$  vs.  $\alpha$  conform metodelor FWO și FR

Metodele izoconversionale indică, de asemenea, un mecanism de descompunere complex al LOS: dacă pentru metoda FWO se observă o scădere rapidă a valorilor  $E_a$  până la  $\alpha=0,25$ , după care valorile se mențin în intervalul de  $\pm 10\%$  în jurul mediei, pentru metoda FR variația este nemonotonă, confirmând complexitatea procesului de descompunere. În cazul losartanului potasic, un mecanism de descompunere complex era de așteptat, având în vedere structura sa salină.

### 2.2.2.4. Concluziile studiului

Ca urmare a coroborării informațiilor obținute din analiza datelor cinetice, se poate concluziona că toate procesele de descompunere ale sartanilor analizați sunt complexe. Astfel, procesele analizate în acest studiu constau din secvențe de reacții complexe (processe ce implică reacții paralele și succesive, processe cu etape reversibile și processe cu tranziție la regim de difuziune), curbele  $E_a$  vs.  $\alpha$  prezintă minime, maxime și porțiuni în care  $E_a$  este independent de conversie.

Mecanismul termolitic complex poate fi explicat prin arhitectura moleculară complexă a acestor molecule, mecanism care va putea fi ulterior investigat doar cu ajutorul metodei NPK. De asemenea, merită menționat că modificarea mecanismului de descompunere cu creșterea vitezei de încălzire are loc pentru toți sartanii investigați, variația valorilor individual-punctuale  $E_a$  fiind pe intervale largi în afara intervalului limită de 10% variație în jurul mediei, și prin urmare, valoarea medie tabelată pentru energia de activare are doar semnificație matematică de valoare medie și nu reprezintă energia medie a unui proces unitar, individualizat.

### 2.2.3. Stabilitatea termică și cinetica degradării moxonidinei ca ingredient pur vs. formulare farmaceutică

#### 2.2.3.1. Scopul studiului

Obiectivul principal al acestui studiu a fost acela de a analiza cinetica de degradare a medicamentului antihipertensiv moxonidină, ca ingredient pur (MOX) și sub forma a două amestecuri solide diferite, unul corespunzător unei formulări farmaceutice (MOXTAB) și celălalt unei formulări farmaceutice îmbogățite în MOX (MOXMIX). Tehnicile de investigare folosite au fost spectroscopia FTIR și analiza TG/DTG/HF, în timp ce datele termoanalitice au fost prelucrate conform metodei cinetice ASTM E698 și metodelor izoconversionale ale lui Flynn–Wall–Ozawa (FWO) și Friedman (FR). Metodele cinetice au evidențiat faptul că excipienții au un efect stabilizator asupra MOX (din punct de vedere al valorilor  $E_a$ ), dar mecanismul de descompunere a probelor este complex, conform rezultatelor sugerate de analiza  $E_a$  vs. valorile  $\alpha$ . Datele acestui studiu constituie cea de-a doua lucrare ISI publicată din tematica tezei de doctorat [158].

### 2.2.3.2. Premisele studiului

În domeniul medico-farmaceutic, procentul tot mai mare de pacienți diagnosticați atât cu obezitate cât și cu hipertensiune arterială, a dus la necesitatea investigării moleculelor cu efecte terapeutice asupra acestor două boli cronice [232]. Din punct de vedere fiziologic, ambele sunt asociate cu o hiperactivitate a sistemului nervos simpatic, inclusiv catecolamine și neuropeptide (leptina și neuropeptida Y) [233,234].

Moxonidina (abreviată MOX) este un ingredient farmaceutic activ de nouă generație, utilizată în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ușoare până la moderate [235], în special la pacienții supraponderali și obezi [236], întrucât s-a dovedit faptul că medicamentul reduce totodată și greutatea corporală. Agentul antihipertensiv, împreună cu rilmenidina, aparține derivaților de imidazolină de a doua generație, care sunt descriși ca fiind ingrediente farmaceutice active cu activitate redusă sedativă și depresivă a sistemului nervos central și afinitate mai scăzută pentru receptorii  $\alpha_2$ , comparativ cu prima generație. Molecula acționează ca un agonist pentru receptorii I1-imidazolici și  $\alpha_2$ -adrenergici, participând la controlul cardiovascular prin reducerea activității simpatice [237,238]. Piața farmaceutică oferă în prezent trei formulări principale: Physiotens®, Moxon®, și Cynt®, cu diferite concentrații de moxonidină - 0,2 mg, 0,3 mg și, respectiv, 0,4 mg, concepute pentru administrare orală sub formă de comprimate filmate. În prezent, MOX este investigată și pentru eficacitatea sa în tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD), dovedind o ameliorare semnificativă a simptomelor [239].

În urma căutării în literatură a datelor privind caracterizarea fizico-chimică a MOX prin analiză instrumentală, s-au obținut informații limitate. În 2006, un studiu privind determinarea MOX în plasma sanguină umană prin cromatografie lichidă - ionizare prin electrospray - spectrometrie de masă, a fost efectuat de Zhao, Ding și Wei [240], urmat de alte câteva lucrări dedicate, privind investigarea acestui compus și impuritățile sale prin tehnici cromatografice [241–245].

Studiile de degradare forțată au fost efectuate pentru MOX ca ingredient farmaceutic activ pur și pentru formulări farmaceutice, conform ghidurilor Conferinței Internaționale de Armonizare ICH, în mediu acid, neutru și bazic, precum și descompuneri oxidative, termice și fotolitice, atât în soluție, cât și în stare solidă [243].

Lucrarea lui Allada și a colaboratorilor săi prezintă prepararea, caracterizarea și determinarea structurii cristaline a zaharinatului hidratat, o sare nouă care conține MOX și prezintă o solubilitate îmbunătățită în apă, acesta fiind caracterizat prin date TG, DSC (calorimetrie cu scanare diferențială) și XRPD (difracție de raze X pe pulbere) [58].

Din informațiile avute la dispoziție, nu am găsit date publicate privind degradarea termică a MOX în stare solidă sub stres termic, sau investigarea procesului de degradare folosind studii cinetice izoconversionale. Ca urmare a acestui considerent, acest studiu este axat pe caracterizarea stabilității termice a MOX în timpul stresului termic în atmosferă oxidativă, sub formă pură, precum și ca o formulare farmaceutică comercializată care conține 0,4 mg MOX/comprimat (MOXTAB), dar și sub forma unui amestec 5:1 de MOXTAB și MOX pur (abreviat MOXMIX). Datele experimentale obținute au fost procesate inițial folosind metoda cinetică preliminară ASTM E698, urmată de metodele izoconversionale FWO și FR. Toți compușii au fost, de asemenea, supuși analizei FTIR pentru a demonstra identitatea și puritatea ingredientului activ (MOX), precum și prezența acestuia în probele complexe (MOXTAB și MOXMIX).

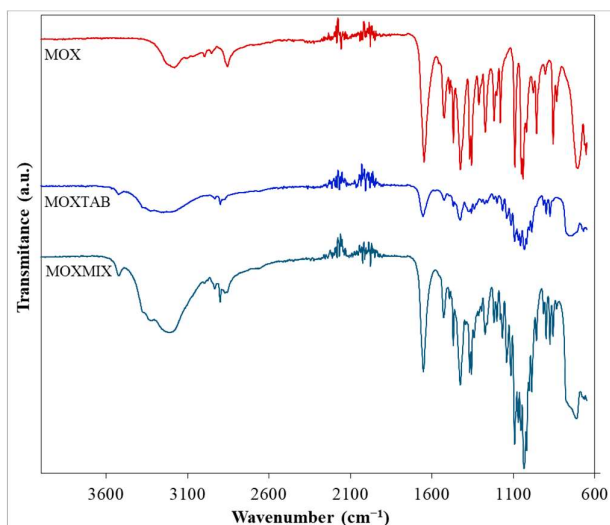
### 2.2.3.3. Rezultate și discuții

Deoarece MOXTAB conține o cantitate foarte mică de IFA (0,4 mg de MOX) per comprimat, am realizat un sistem model care mimează comportamentul ingredientului farmaceutic activ în formularea comercializată, prin adăugarea la nucleul comprimatului triturat a unei cantități necesare de substanță activă, astfel încât amestecul final să conțină o parte de IFA la cinci părți de nucleu.

### Investigații FTIR

Analiza FTIR a fost efectuată pentru toate cele trei probe, și anume MOX sub formă pură, formularea farmaceutică disponibilă comercial, MOXTAB, care conține 0,4 mg MOX în fiecare comprimat filmat, și MOXMIX (amestecul 5:1 de MOXTAB și MOX), cu scopul de a caracteriza ingredientul farmaceutic activ pur și de a se identifica prezența acestuia în amestecuri.

Spectrele FTIR obținute sunt prezentate suprapuse în figura 2.16.



**Figura 2.16** Spectrele FTIR pentru MOX, MOXTAB și MOXMIX.

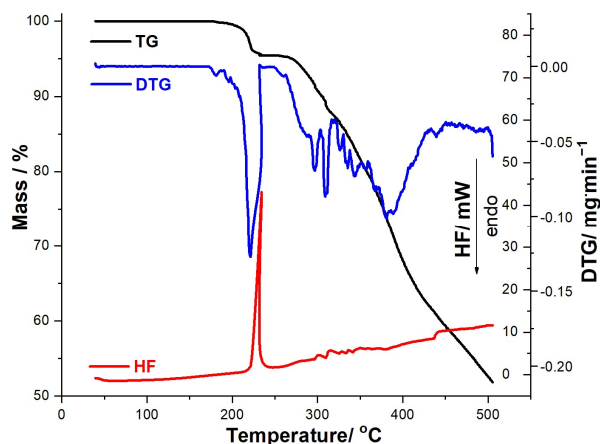
Majoritatea benzilor caracteristice [246–248], asociate cu MOX pură, pot fi observate cu ușurință în spectru, iar datele sunt în conformitate cu cele din literatură [58]. Astfel, pentru grupările amino primare, vibrația de valență N–H este evidențiată în domeniul spectral 3300–3125  $\text{cm}^{-1}$ , fiind reprezentată de banda de la 3187  $\text{cm}^{-1}$ . Această valoare este ușor deplasată față de poziția obișnuită a acestui tip de vibrații, deplasarea fiind cel mai probabil datorată formării legăturilor de hidrogen. Vibrația de deformare a legăturii N–H este asociată banda observată la 1648  $\text{cm}^{-1}$ , în timp ce vibrațiile de alungire ale diferitelor legături C–N regăsite în structura moleculei, pot fi corelate cu benzile observate la 1219 și 1181  $\text{cm}^{-1}$ . Vibrațiile de alungire ale legăturilor duble C=N prezente în heterociclurile de pirimidină și 2-imidazolină pot fi corelate cu benzile observate la 1561 și 1524  $\text{cm}^{-1}$ . Existența legăturii eterice în structura MOX poate fi cu ușurință asociată cu banda de absorbție observată la 1092  $\text{cm}^{-1}$ , deoarece legătura C–O formează o legătură C–O–C a cărei vibrație de alungire determină un semnal puternic. La 857  $\text{cm}^{-1}$ , poate fi identificată o bandă, cel mai probabil indicând prezența legăturii C–Cl. Scheletul hidrocarbonat prezintă o serie de vibrații caracteristice, și anume, vibrațiile de valență simetrice și asimetrice ale legăturilor C–H din fragmentele metil și metilen (2997, 2953 și 2856  $\text{cm}^{-1}$ ), vibrațiile de deformare ale grupărilor  $-\text{CH}_3$  (1469 și 1369  $\text{cm}^{-1}$ ), precum și vibrațiile grupărilor  $-\text{CH}_2$  de

forfecare ( $1426\text{ cm}^{-1}$ ), de deformare în afara planului ( $1313\text{ cm}^{-1}$ ) și de deformare în plan ( $705\text{ cm}^{-1}$ ).

Profilele spectrale ale MOXTAB și MOXMIX sunt mai complexe datorită prezenței excipienților în amestecurile analizate (lactoză hidratată, povidonă K25, crospovidonă și stearat de magneziu). La analiza spectrului formulării farmaceutice MOXTAB, se poate observa faptul că semnalele asociate cu MOX sunt atenuate în intensitate și sunt evidențiate mai multe benzi care pot fi corelate cu prezența excipienților. De exemplu, vibrația de alungire a legăturilor O–H regăsite în structura lactozei determină o bandă largă în intervalul spectral  $3450\text{--}2990\text{ cm}^{-1}$  și bandă la  $3524\text{ cm}^{-1}$ , în timp ce banda bine definită observată la  $1655\text{ cm}^{-1}$  caracterizează vibrația de alungire a legăturii C=O prezente în structura celorlalți trei excipienți. Cu toate acestea, adăugarea de MOX la MOXTAB în eșantionul MOXMIX este remarcată, deoarece în această probă, mai multe benzi care caracterizează MOX pură pot fi observate, iar intensitatea semnalelor obținute este crescută semnificativ.

### Investigații termoanalitice

Stabilitatea termică a MOX a fost analizată împreună cu MOXTAB și MOXMIX în condiții similare, iar datele termoanalitice obținute la o viteză de încălzire de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$  sunt prezentate în figurile 2.17-2.19.

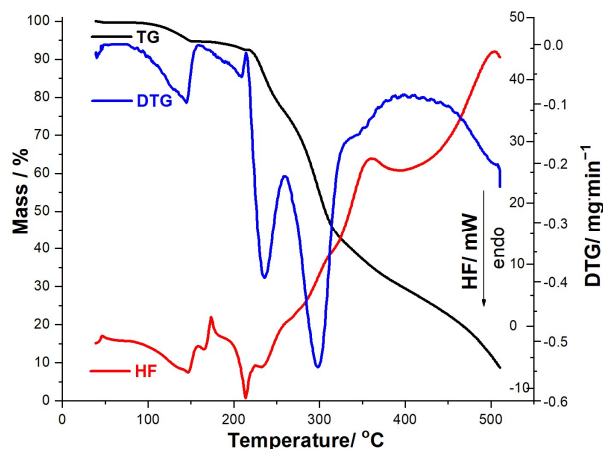


**Figura 2.17.** Date termoanalitice (TG/DTG/HF) înregistrate pentru MOX în atmosferă dinamică de aer la  $\beta = 10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .



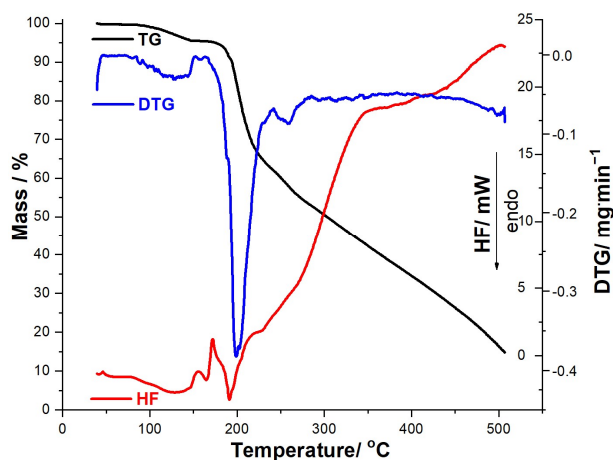
Rezultatele termoanalitice obținute sugerează faptul că MOX prezintă stabilitate termică bună, deci nu se observă pierderi de masă sau evenimente termice în urma încălzirii până la 173 °C, când începe descompunerea. În intervalul 173–500 °C, MOX este degradată printr-un mecanism complex, constând în mai multe etape consecutive, separate numai pe curba DTG, masa reziduală fiind de 52,25%. Datele HF arată faptul că acest compus nu prezintă o tranziție de fază endotermică (topire), observându-se însă un eveniment exoterm intens în intervalul 221 - 239 °C ( $HF_{max}$  la 234 °C), în timp ce în literatură sunt raportate următoarele puncte de topire/ intervale de temperatură pentru descompunerea MOX: 197–205 °C pe Pubchem și DrugBank [249,250] și 217–225 °C pe AKSci [251].

În cazul formulării solide (MOXTAB), datele termoanalitice prezentate în Figura 2.18 evidențiază un comportament diferit sub tratament termic, inclusiv un profil HF mai complex, deoarece evenimentele termice sunt asociate substanței active și excipienților. În intervalul de temperatură 40–159 °C, datele termoanalitice evidențiază două procese de deshidratare consecutive: primul constă în eliberarea de apă adsorbită superficial (procesul TG între 40 și 86 °C,  $DTG_{peak}$  la 83 °C,  $\Delta m_1 = 0,27\%$ ), urmată de deshidratarea excipienților, în principal a lactozei hidratate (procesul TG între 86 și 149 °C, procesul DTG între 86 și 149 °C,  $DTG_{peak}$  la 144 °C,  $\Delta m_2 = 4,83\%$ , maxime HF la 146 °C și 147 °C). La temperaturi peste 149 °C, curba TG evidențiază faptul că în intervalul de temperatură 149–174 °C comprimatul își menține masa, în timp ce în intervalul 174–214 °C se observă a treia pierdere de masă ( $\Delta m_3 = 2,36\%$ ,  $DTG_{peak}$  la 209 °C,  $HF_{peak}$  la 173 °C și 214 °C). Două procese de degradare bine individualizate sunt separate pe curba DTG: unul între 214 și 258 °C ( $\Delta m_4 = 15,38\%$ ,  $DTG_{peak}$  la 235 °C,  $HF_{peak}$  la 224 °C și 233 °C), urmat de un altul în intervalul 258–331 °C ( $\Delta m_5 = 35,07\%$ ,  $DTG_{peak}$  la 297 °C). La temperaturi peste 331 °C, termoliza este rapidă și intens exotermă (peak-urile HF la 361 °C și, respectiv, 503 °C), rezultând o masă reziduală finală de 8,82%.



**Figura 2.18.** Date termoanalitice (TG/DTG/HF) înregistrate pentru MOXTAB în atmosferă dinamică de aer la  $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

Date termoanalitice (TG/DTG/HF) înregistrate pentru MOXMIX în atmosferă dinamică de aer la  $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (Figura 2.19) sunt mai aproape de profilul MOX, deoarece conține o cantitate semnificativ mai mare de ingredient farmaceutic activ, comparativ cu MOXTAB. Datele TG evidențiază faptul că această probă este stabilă din punct de vedere termic până la  $88 \text{ }^\circ\text{C}$ , când are loc prima pierdere de masă până la  $146 \text{ }^\circ\text{C}$ , adică o deshidratare, acest lucru fiind evidențiat și de  $\text{DTG}_{\text{peak}}$  la  $88 \text{ }^\circ\text{C}$  și  $127 \text{ }^\circ\text{C}$  și  $\text{HF}_{\text{peak}}$  la  $129 \text{ }^\circ\text{C}$ , cu o pierdere de masă corespunzătoare  $\Delta m_1 = 4,44\%$ . MOXMIX este apoi stabil termic, între  $146$  și  $168 \text{ }^\circ\text{C}$  nu are loc nicio pierdere de masă, urmând ca în intervalul  $168$ – $500 \text{ }^\circ\text{C}$  să fie evidențiată o pierdere continuă de masă, datorată termolizei. Pe curba DTG, există un proces de pierdere de masă bine individualizat în intervalul  $168$ – $242 \text{ }^\circ\text{C}$ , cu două peak-uri DTG suprapuse la  $199 \text{ }^\circ\text{C}$  și  $203 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{HF}_{\text{peak}}$  la  $172 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $191 \text{ }^\circ\text{C}$  și  $230 \text{ }^\circ\text{C}$  și o pierdere de masă corespunzătoare  $\Delta m_2 = 34,15\%$ . La temperaturi peste  $242 \text{ }^\circ\text{C}$ , termoliza duce la o masă reziduală finală de  $14,55\%$ , care este mai mare decât cea obținută în urma analizării probei MOXTAB. Acest comportament poate fi explicat prin cantitatea suplimentară de ingredient farmaceutic activ, care are o masă reziduală mai mare la  $500 \text{ }^\circ\text{C}$ , comparativ cu excipienții.



**Figura 2.19.** Date termoanalitice (TG/DTG/HF) înregistrate pentru MOXMIX în atmosferă dinamică de aer la  $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

#### Studiu cinetic

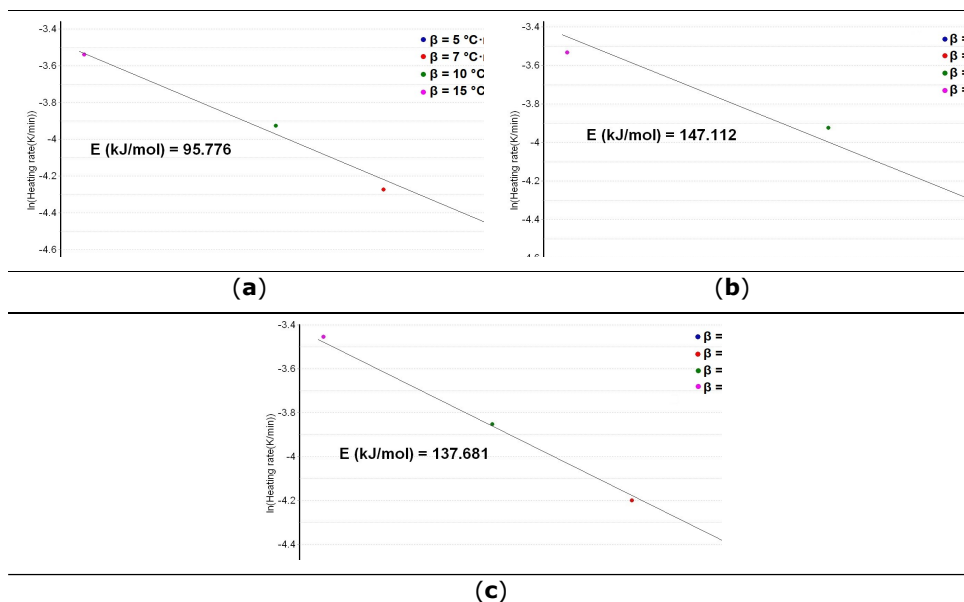
Scopul acestui studiu cinetic a fost de a evalua efectul excipienților asupra degradării MOX. Deoarece degradarea termică a MOX este un proces eterogen în stare solidă, cinetica de descompunere a fost evaluată din curbele TG/DTG folosind același protocol descris anterior în Capitolul 2.2.1.

Procesul de degradare investigat cinetic a fost selectat pe baza aspectului curbelor TG/DTG/HF pentru MOX, iar același proces a fost ales atât pentru forma farmaceutică (MOXTAB) cât și pentru amestecul de probă îmbogățit cu MOX (MOXMIX), conform curbelor DTG. Pentru probele analizate, procesul de degradare care a fost investigat din punct de vedere cinetic, a fost ales pe baza aspectului curbelor DTG pentru fiecare viteză de încălzire, iar intervalele de temperatură sunt prezentate în Tabelul 2.4.

**Tabel 2.4** Intervalul de temperatură conform curbelor DTG pentru procesul de degradare care a fost investigat prin analiză cinetică.

Viteza de încălzire $\beta$ ( $^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ )	Interval de temperatură DTG ( $^\circ\text{C}$ ) ales pentru analiza cinetică a probelor		
	MOX	MOXTAB	MOXMIX
5	174–244	187–243	150–227
7	175–247	190–248	154–231
10	175–253	193–254	165–241
15	176–260	199–259	168–243

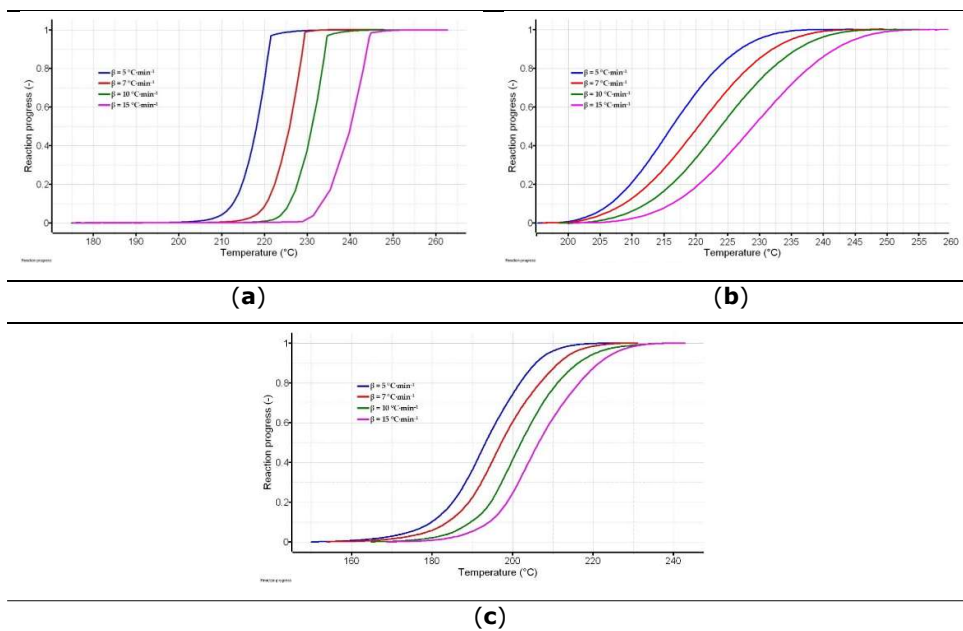
Rezultatele obținute în urma efectuării studiului cinetic folosind metoda ASTM E698 sunt prezentate în Figura 2.20a–c.



**Figura 2.20** Dependența liniară obținută conform metodei cinetice ASTM E698, cu energia de activare estimată pentru: (a) MOX; (b) MOXTAB; și (c) MOXMIX

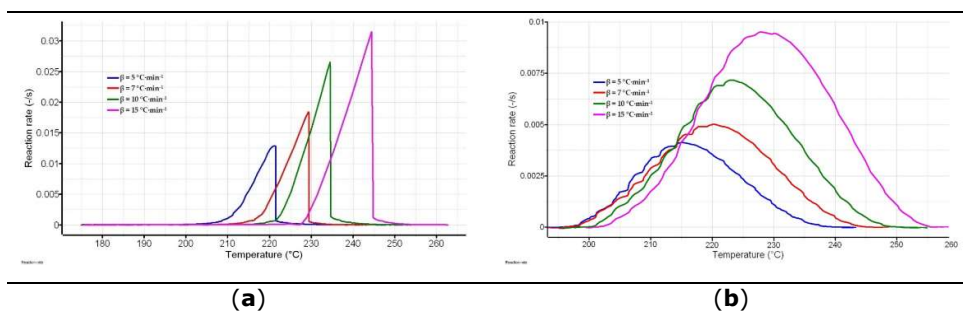
După cum se poate vedea în figura 2.20 a–c, variația energiei de activare, folosind maximele DTG la vitezele de încălzire selectate, este semnificativă. Informațiile preliminare oferite de această metodă arată faptul că stabilitatea MOX (în termenii energiei de activare,  $E_a$  pentru MOX fiind  $95,8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) pare să crească în prezența excipienților din formulare, iar procesul de degradare necesită o energie suplimentară de 53% pentru degradarea comprimatului ( $E_a$  pentru MOXTAB este  $147,1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Efectul destabilizator al moxonidinei în amestec este dovedit și în urma analizei sistemului model MOXMIX, în acest caz, prezența masei adiționale de ingredient activ determină o scădere a energiei de activare la  $137,7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

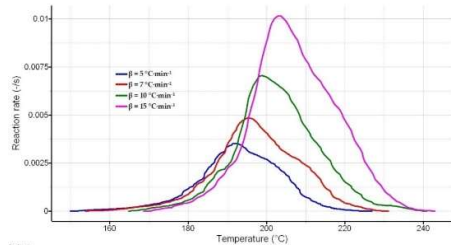
Progresul reacției a fost analizat pentru toate cele trei probe, iar rezultatele obținute sunt prezentate în figura 2.21. a–c.



**Figura 2.21** Avansul reacției vs. temperatură la vitezele de reacție selectate pentru: (a) MOX; (b) MOXTAB, și (c) MOXMIX.

În plus, mărirea vitezei de reacție și deplasarea maximumului la temperaturi mai mari datorită inerției termice, odată cu creșterea vitezei de încălzire, a fost observată pentru toate cele trei probe analizate (Figura 2.22 a-c), în acord cu avansul reacției prezentat în figura 2.21 a-c.

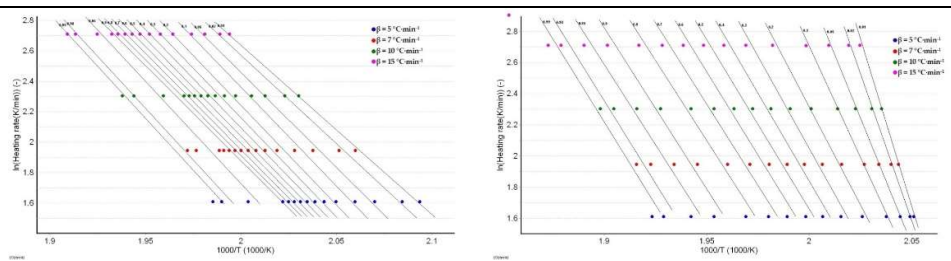




(c)

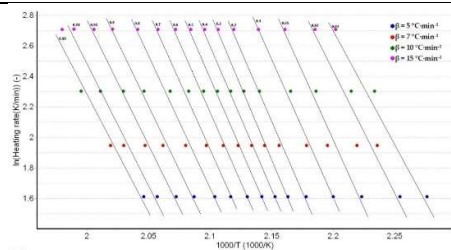
**Figura 2.22** Viteza de reacție vs. temperatură la vitezele de reacție selectate: (a) MOX; (b) MOXTAB și (c) MOXMIX.

Studiul cinetic izoconversional conform metodei FWO a fost realizat prin estimarea valorilor energiei de activare vs.  $\alpha$ , pentru fiecare viteză de încălzire, din pantele reprezentărilor liniare ale  $\ln\beta$  vs.  $T^{-1}$  (Figura 2.23), cu valorile corespunzătoare prezentate în Tabelul 2.5.



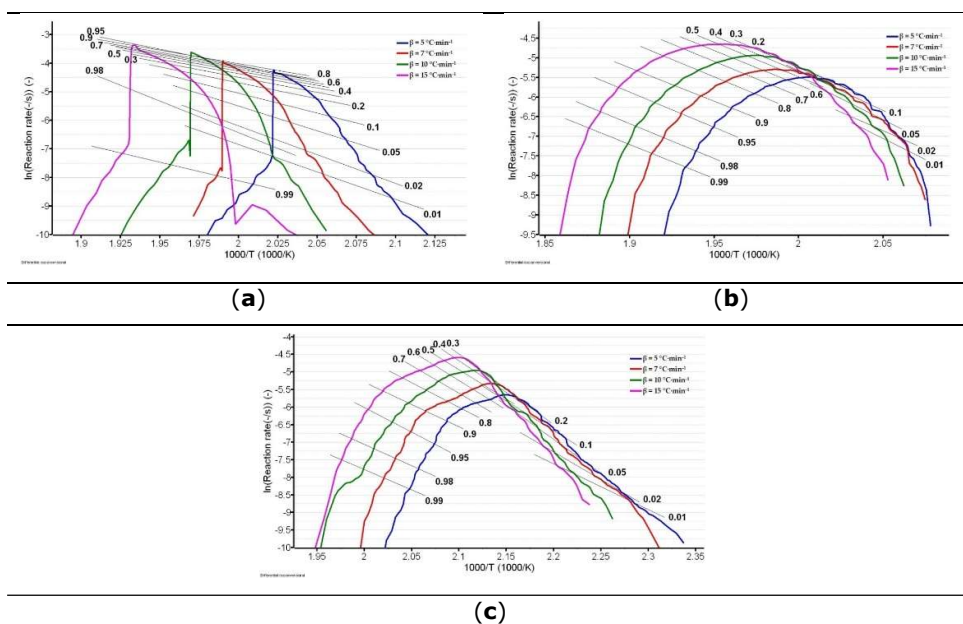
(a)

(b)



(c)

**Figura 2.23** Dependența Flynn–Wall–Ozawa obținută la cele patru viteze de încălzire selectate, pentru (a) MOX; (b) MOXTAB și (c) MOXMIX.



**Figura 2.24** Dependența Friedman obținută la cele patru viteze de încălzire selectate, pentru (a) MOX; (b) MOXTAB și (c) MOXMIX.

Valorile obținute sunt în acord cu rezultatele furnizate de metoda ASTM E698, crescând la 5,84% pentru MOX, 18,1% pentru MOXTAB și 1,81% pentru MOXMIX. În mod similar, folosind metoda FR, dependența  $\ln(\beta \cdot da/dT)$  vs.  $T^{-1}$  este liniară (Figura 2.24), iar valorile individuale  $E_a(\alpha)$  au fost estimate pentru aceleași grade de conversie ca și în cazul metodei FWO (Tabelul 2.5).

Analiza variației  $E_a$  vs.  $\alpha$ , utilizând un pas îngust pentru conversie (5%), permite estimarea unei valori medii a energiei de activare pentru întregul proces investigat (considerat un proces într-o singură etapă), dar numai dacă variația valorilor  $E_a$  individuale este plasată într-un interval de încredere de  $\pm 10\%$  în jurul valorii medii calculate, adică  $0,9 \cdot \overline{E_a} \leq E_a(\alpha) \leq 1,1 \cdot \overline{E_a}$ . În consecință, dacă variația  $E_a(\alpha)$  este monotonă (în creștere sau în scădere) sau arbitrară, este suspectat un proces de degradare în mai multe etape, sau o modificare a mecanismului cu creșterea vitezei de încălzire (Figura 2.25).

**Tabel 2.5.** Valorile  $E_a$  vs. gradul de conversie  $\alpha$ , obținute prin cele două metode izoconversionale și valoarea medie a  $E_a$  pentru MOX, MOXTAB și MOXMIX.

Gradul de conversie $\alpha$	Proba					
	MOX		MOXTAB		MOXMIX	
	FWO	FR	FWO	FR	FWO	FR
<b>0,05</b>	98,8	127,7	201	164,1	141,6	164,7
<b>0,1</b>	102,8	118,2	185,9	113,7	143,3	126,1
<b>0,15</b>	103,4	106,9	180,1	133,8	142,7	157,1
<b>0,2</b>	103,5	95,2	179,2	144,8	147	154
<b>0,25</b>	103,3	92,6	173,2	148,1	152	157,1
<b>0,3</b>	103	89,3	186,7	139,1	151,7	144,5
<b>0,35</b>	102,6	86,6	181,8	143,9	150,4	137,7
<b>0,4</b>	102,1	85,1	178,2	146,1	149,3	137,9
<b>0,45</b>	101,6	84,5	174,8	143,4	148,1	137,7
<b>0,5</b>	101,2	84	171,8	144,3	147	136,6
<b>0,55</b>	100,8	83,6	170	159,9	146	138,1
<b>0,6</b>	100,6	82,4	168,9	157,3	145	134,5
<b>0,65</b>	100,3	81,3	167,3	150	143,5	131,1
<b>0,7</b>	100	80,8	165,3	140,9	142,5	140,9
<b>0,75</b>	99,6	81,3	164,4	162,1	141,5	112,4
<b>0,8</b>	99,3	87,5	163,2	152,2	137,6	97,6
<b>0,85</b>	99,1	94,6	162,6	161,5	133,8	122,1
<b>0,9</b>	98,9	100,6	163,7	164,6	132,2	121,8
<b>0,95</b>	106,4	115,2	163,1	167,3	129,6	121,2
$\bar{E}_a$ (kJ·mol <sup>-1</sup> )	<b>101,4 ± 0,5</b>	<b>93,6 ± 3,2</b>	<b>173,7 ± 2,4</b>	<b>149,3 ± 3,0</b>	<b>143,4 ± 1,5</b>	<b>135,4 ± 3,8</b>

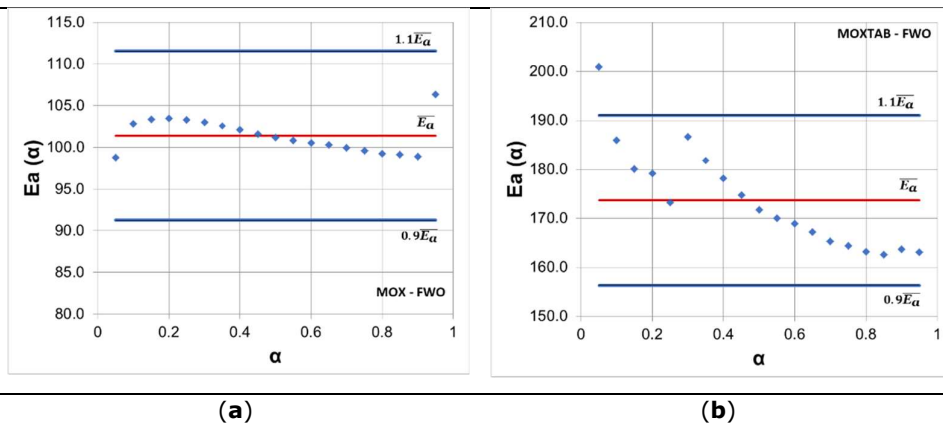
Analiza variației  $E_a$  vs.  $\alpha$ , utilizând un pas îngust pentru conversie (5%), permite estimarea unei valori medii a energiei de activare pentru întregul proces investigat (considerat un proces într-o singură etapă), dar numai dacă variația valorilor  $E_a$  individuale este plasată într-un interval de încredere de  $\pm 10\%$  în jurul valorii medii calculate, adică  $0,9 \cdot \bar{E}_a \leq E_a(\alpha) \leq 1,1 \cdot \bar{E}_a$ . În consecință, dacă variația  $E_a(\alpha)$  este monotonă (în creștere sau în scădere) sau arbitrară, este suspectat un

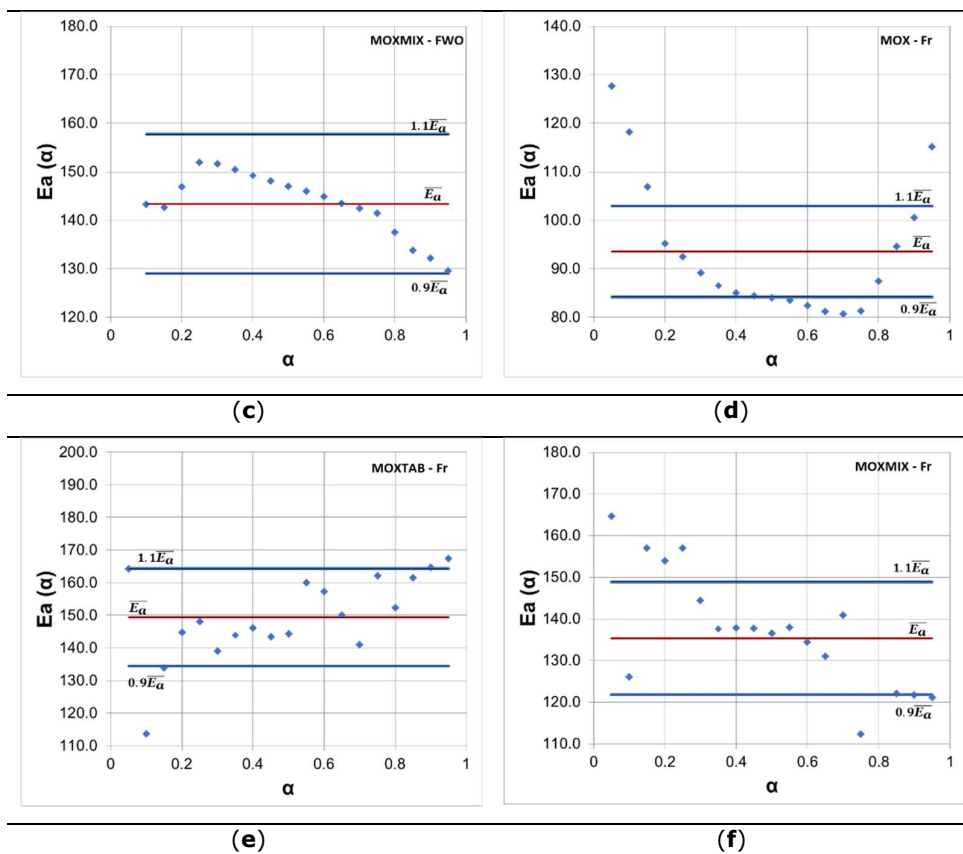


proces de degradare în mai multe etape, sau o modificare a mecanismului cu creșterea vitezei de încălzire (Figura 2.25).

Analiza datelor prezentate în Tabelul 2.5 și în figura 2.25a–c, evidențiază faptul că prelucrarea prin integrare a datelor cinetice conform metodei izoconversionale FWO, sugerează faptul că degradarea tuturor probelor se caracterizează printr-un mecanism care nu este dependent de gradul de conversie, când  $0,1 \leq \alpha \leq 0,95$ . În cazul MOXTAB, există doar o valoare pentru  $E_a$  în afara intervalului de încredere, la  $\alpha = 5\%$ . Pentru toate probele, valorile  $E_a$  urmează tendințe diferite (Figura S5a–c) până la  $\alpha = 0,25$  și pentru  $\alpha > 0,3$ , sugerând existența unor procese de degradare complexe. Această tendință este mai evidentă pentru MOXTAB și MOXMIX, unde prezența excipienților este motivul acestui comportament.

Metoda izoconversională FR (Figura 2.25 d–f) evidențiază o dispersie mai mare a valorilor  $E_a$  vs.  $\alpha$ , în afara limitei de 10%. Pentru MOX, valorile  $E_a$  sunt mai mari la începutul procesului, la grade de conversie mai mici ( $\alpha < 0,2$ ) și la sfârșitul procesului ( $\alpha > 0,85$ ). În plus, pentru MOXTAB și MOXMIX, variația  $E_a$  vs.  $\alpha$  este neregulată, mai ales cu valori extreme pentru MOXMIX la  $\alpha < 0,25$ , sugerând un mecanism complex de descompunere a acestor probe sub stres termic.





**Figura 2.25** Variația  $E_a$  vs.  $\alpha$  conform metodei integrale izoconversionale FWO (a,b,c) și metodei diferențiale izoconversionale FR (d,e,f) la analiza proceselor de descompunere pentru: (a,d) MOX; (b,e) MOXTAB și (c,f) MOXMIX.

#### 2.2.3.4. Concluziile studiului

În această studiu am prezentat rezultatele screening-ului instrumental al moxonidinei, atât ca ingredient pur, cât și în prezența mai multor excipienți, care sunt în prezent utilizați într-o formulare comercială solidă, care conține 0,4 mg moxonidină per comprimat filmat. Cu scopul de a evalua efectele excipienților, a fost pregătit un amestec îmbogățit, pornind de la această formulare comercială, prin adăugarea de moxonidină pură, până când a fost atins un raport formulare/MOX de 5:1. Toate probele au fost caracterizate prin spectroscopie FTIR, pentru a verifica identitatea și puritatea MOX și pentru a confirma prezența substanței active în comprimat și în

amestec. Investigatiile termice au fost efectuate pentru toate probele, folosind o atmosferă oxidativă dinamică și patru viteze de încălzire liniare diferite, iar datele obținute au fost prelucrate folosind trei metode cinetice. Inițial s-a folosit metoda simplă ASTM-E698, iar ulterior, metodele izoconversionale FWO și FR. Dacă este utilizată singură, metoda ASTM-E698 nu poate furniza parametri cinetici realiști în ceea ce privește reacțiile care includ etape de reacție simultane sau consecutive, în timp ce metodele izoconversionale permit o estimare a valorilor  $E_a$  vs. gradul de conversie. Rezultatele diferite ale celor trei metode constau în prelucrarea matematică a datelor, deoarece în cazul metodei ASTM E698, valoarea estimată a  $E_a$  nu ia în considerare gradul de conversie, întrucât este o valoare medie pentru întregul proces investigat. Excipienții au arătat un efect stabilizator asupra MOX (din punct de vedere al valorilor  $E_a$ ), dar mecanismul de descompunere al probelor este complex, conform rezultatelor sugerate de analiza valorilor  $E_a$  vs  $\alpha$ .

### **2.3. Obținerea și caracterizarea în stare solidă a unor aducți binari ai telmisartanului. Comportarea la dizolvare. Studii în soluție.**

#### **2.3.1. Scopul studiului**

În acest studiu, am investigat prepararea și caracterizarea unor aducți binari ai telmisartanului cu o serie de aminoacizi, și anume: glicină, L-alanină, acid L-aspartic, L-Leucină, L-valină, L-cistină, L-cisteină și L-triptofan. Aducții binari au fost preparați prin metoda triturării în pastă, iar probele au fost investigate ulterior prin spectroscopie ATR-FTIR, analiză termică (TG/DTG/DSC) și studii de solubilitate în fluid gastric artificial, în suc intestinal artificial și în tampon fosfat de pH 7,4, folosind tehnica spectroscopică de absorbție în UV.

#### **2.3.2. Premisele studiului**

Așa cum deja s-a expus pe larg în Capitolele 1.2-1.4 din prezenta teză de doctorat, solubilitatea și comportarea la dizolvare în mediu polar sunt parametri esențiali pentru evaluarea profilului biofarmaceutic al oricărui IFA. Solubilitatea scăzută a unui IFA este asociată, de obicei, și cu o dizolvare lentă, consecința fiind absorbția ineficientă [252]. Au fost raportate mai multe metode care îmbunătățesc

solubilitatea în apă a IFA slab solubile, cum ar fi micronizarea, amorfizarea, formarea de aducți binari salini, cocristale sau complecși de incluziune în ciclodextrine, solubilizare micelară, schimbarea formei polimorfe etc. [47]. Recent, cocristalele farmaceutice și tehnicile de cocrystalizare au fost investigate în ingineria produselor farmaceutice pentru a îmbunătăți solubilitatea, dizolvarea și biodisponibilitatea medicamentelor slab solubile în apă. Cocristalele sunt noi forme solide stoechiometrice, uzual bicomponente, fiind o combinație între un IFA și un coformator adecvat, fiind conectate prin interacțiuni intermoleculare, în special legături de hidrogen și forțe van der Waals. Cocristalele au potențialul de a modifica proprietățile fizico-chimice intrinseci ale unui IFA, cum ar fi solubilitatea, dizolvarea, stabilitatea etc., fără a modifica eficacitatea terapeutică a acestuia [252].

Datele de literatură prezintă o serie de studii ce privesc obținerea și caracterizarea unor aducți binari ai telmisartanului, acesta fiind un medicament din clasa II din sistemul de clasificare biofarmaceutică (BCS) care are o solubilitate extrem de scăzută în apă, dar este ușor solubil în mediu bazic [253]. Inițial, s-a încercat creșterea solubilității TELM în apă prin micronizare, amorfizare și dispersarea solidă în matrice cu conținut de polimeri (hidroxipropilmetilceluloză/polivinilpirolidonă) [253] respectiv cu superdezintegranti, polimeri hidrofilii și purtători combinați incluzând un superdezintegrant cu un polimer hidrofil [254].

Până în prezent, baza de date Web of Science™ Clarivate [255] indexează 10 referințe legate de obținerea și caracterizarea unor cocristale ale TELM, primul studiu fiind publicat în 2104 de către Chadha și colab.[256] și prezintă obținerea a două cocristale, folosind drept coformatori zaharină și acid glutaric; creșterea solubilității TELM este de aprox. 9 ori pentru aductul cu zaharină, respectiv de două ori pentru cel cu acid glutaric, în tampon fosfat cu pH 7,5. În 2017, Haneed și Chadha raportează obținerea cocrystalului TELM cu atenolol [257], respectiv Arora și colab. raportează creșterea solubilității TELM după cocrystalizarea cu acid citric, cocrystalul obținut fiind caracterizat prin DSC, FTIR, PXRD și studii de solubilitate [258].

Ganesh și colaboratorii publică în 2019 un studiu privind obținerea unui cocrystal polimeric TELM:chitosan, utilizând ca agent salifiant citratul de sodiu; pe lângă screeningul instrumental complex al solidului, comportamentul la dizolvare al aductului a fost studiat în tampon fosfat la pH 7.4, respectiv proprietățile farmacocinetice in vivo ale aductului au fost studiate pe model animal murin [259].

Dhibar și colaboratorii [252] studiază influența raportului stoichiometric TELM:acid maleic asupra designului cocristalului și impactul acestuia asupra îmbunătățirii solubilității și dizolvării, raportând o creștere remarcabilă a solubilității și dizolvării TELM de 9,08 ori (cocristal obținut în raport molar 1:2 TELM:acid maleic), respectiv de 3,11 ori (cocristal obținut în raport molar 2:1 TELM:acid maleic) [252], iar un cocristal TELM: acid ftalic a fost obținut și caracterizat prin difracție de raze X pe pulbere, DSC, analiză termogravimetrică, spectroscopie FTIR și RMN-<sup>1</sup>H, iar studiile de solubilitate au indicat o creștere a solubilității de până la 22 de ori, la pH 5 [260].

Un studiu privind solubilizarea telmisartanului prin formarea de cocristale cu acizi carboxilici aromatici (cei trei izomeri ai acidului hidroxibenzoic, respectiv cei cinci izomeri ai acidului dihidroxibenzoic) a fost publicat de Yu și colab. în 2019 [69]: cocristalele au fost preparate prin două metode, și anume triturarea în pastă, respectiv precipitarea din soluție saturată, probele fiind caracterizate prin PXRD, DSC, TGA, FTIR, SEM, HPLC și teste de dizolvare.

Un nou cocristal medicament-medicament pentru terapia combinată gută-hipertensiune arterială ce conține febuxostat+telmisartan a fost raportat în 2022 de către Ganesan și colaboratorii, în raport molar 1:1 utilizând metoda de evaporare a solventului. Cocristalul a fost studiat prin teste accelerate de stabilitate și prin studii de dizolvare in vitro; datele obținute au indicat că aductul este stabil din punct de vedere fizico-chimic, dar profilul de dizolvare este inferior precursorilor săi medicamentoși [261].

În ceea ce privește utilizarea aminoacizilor drept coformatori de cocristal pentru TELM, în literatură a fost găsită o singură referință, și anume studiul lui Bhatt [262], care utilizează drept coformator L-lizina. Cocristalul cu L-Lizină a fost preparat prin tehnicile triturării uscate, triturării în pastă, evaporarea solventului și cristalizarea prin răcire, cea mai eficientă metodă fiind triturarea în pastă. Cocristalul a fost caracterizat prin FTIR, RMN, PXRD, iar studiile de solubilitate au indicat o mărire a solubilității și a vitezei de dizolvare față de IFA pur.

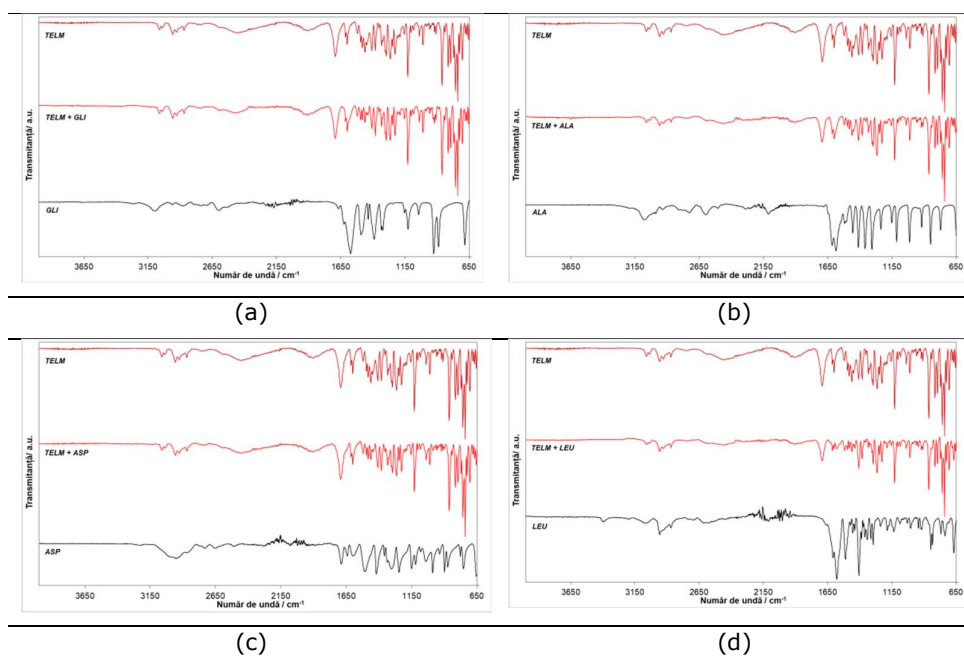
Având în vedere aceste considerente, în acest studiu ne-am propus prepararea și caracterizarea unor aducți binari între TELM și opt aminoacizi (AA), și anume glicină (GLI), L-alanină (ALA), acid L-aspartic (ASP), L-leucină (LEU), L-valină (VAL), L-cistină (CISTIN), L-cisteină (CIS) și L-triptofan (TRP), folosind tehnica triturării în pastă, iar aducții obținuți au fost caracterizați prin spectroscopie FTIR, analiză termică TG/DTG și studii de solubilitate.

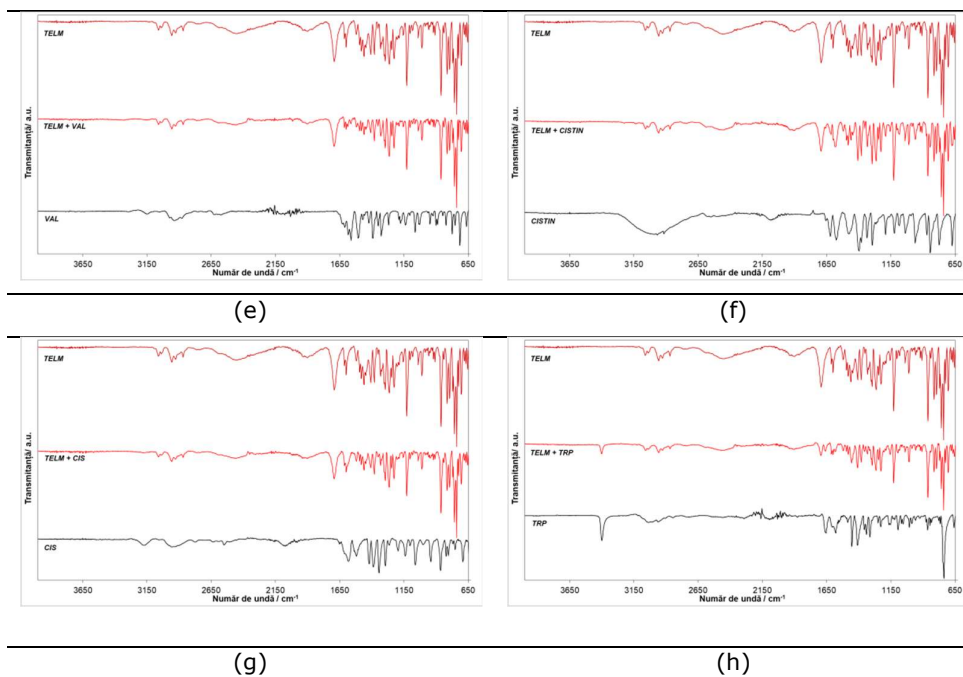
### 2.3.3. Rezultate și discuții

Aducții binari au fost obținuți conform metodologiei prezentate în Capitolul 3.4. Inițial, probele au fost investigate prin spectroscopie ATR-FTIR, datele obținute fiind comparate cu cele ale precursorilor puri, apoi prin date de analiză termică (TG/DTG/DSC) și studii de solubilitate în fluid gastric artificial, în suc intestinal artificial și în tampon fosfat de pH 7,4.

#### Analiza ATR-FTIR

Spectrele ATR-FTIR ale TELM, AA precursori și a aducțiilor binari sunt prezentate în Figura 2.26 a-h.





**Figura 2.26** Spectrele FTIR ale TELM, ale AA și ale aducțiilor binari TELM+AA: (a) TELM+GLI; (b) TELM+ALA; (c) TELM+ASP; (d) TELM+LEU; (e) TELM+VAL; (f) TELM+CISTIN; (g) TELM+CIS și (h) TELM+TRP

Datele de literatură prezintă spectrul FTIR al TELM, în care pot fi identificate următoarele benzi caracteristice [254]: bandă largă la  $3433\text{ cm}^{-1}$  asociată cu vibrația de valență a legăturilor  $\text{-NH}$  (probabil autorii se referă la forma amfionică a TELM, un azot ciclic fiind protonat ca urmare a deprotonării grupei carboxil, nu se menționează în articol) și  $\text{-OH}$ ; două benzi ascuțite la  $3057\text{ cm}^{-1}$  (întindere legăturilor  $\text{C-H}$  aromatice) și  $2958\text{ cm}^{-1}$  (întinderea legăturilor  $\text{C-H}$  alifatic); bandă intensă la  $1695\text{ cm}^{-1}$  (vibrația de valență a grupării carbonil); benzile de la  $1603\text{ cm}^{-1}$  (greșit atribuită de autori legăturii  $\text{C=C}$  aromatice) și  $1456\text{ cm}^{-1}$  (întinderea și deformarea legăturilor  $\text{C=C}$  aromatice). O interpretare similară este și cea dată de Yu, care menționează vibrația de valență a grupării  $\text{-OH}$  la  $3432\text{ cm}^{-1}$ , vibrația de valență a grupării carbonil la  $1697\text{ cm}^{-1}$ , respectiv vibrația de valență a legăturii  $\text{-C=N-}$  la  $1599\text{ cm}^{-1}$  [69].

Spectrul FTIR al TELM înregistrat în tehnică ATR este similar cu cel raportat în literatură, cu ușoare deplasări ale benzilor caracteristice, după cum urmează: două

benzi ascuțite la  $3061\text{ cm}^{-1}$  și  $3037\text{ cm}^{-1}$  asociate cu vibrația de valență a legăturilor -OH neasociate (nu există bandă largă); benzi ascuțite la  $2956\text{ cm}^{-1}$  (vibrația de valență a legăturilor C-H aromatice),  $2928\text{ cm}^{-1}$  și  $2870\text{ cm}^{-1}$  întindere vibrația de valență a legăturilor C-H alifatic); banda intensă carbonilică la  $1693\text{ cm}^{-1}$ , banda  $1601\text{ cm}^{-1}$  corespunzând vibrației inelului benzimidazolic (asociată eronat anterior cu întinderea și deformarea legăturilor C=N aromatice [69], respectiv C=C aromatice [254]), respectiv banda  $1462\text{ cm}^{-1}$  (indicând prezența C=C aromatic).

Având în vedere structura complexă a TELM și numărul mare de benzi din spectrul IR, este imposibil a se realiza atribuirea fiecărei benzi cu un tip de vibrație moleculară, însă pe baza datelor din literatură, se pot identifica benzile caracteristice resturilor benzimidazolice din structură [263], centralizate în Tabelul 2.6.

**Tabel 2.6** Benzi caracteristice în IR pentru benzimidazol și pentru TELM

Numărul de undă ( $\text{cm}^{-1}$ )		Atribuire [263]*
în rest benzimidazolic	al în benzimidazol [263]	
TELM		
1614	1620	$\nu_{\text{C-C}}$
1601	1603	$\nu_{\text{inel}}$
1481; 1462; 1408; 1246	1477; 1458; 1410; 1246	$\nu_{\text{C-C}}$ , inel
1381; 1332	1365; 1346	$\nu_{\text{C-N}}$ , inel
1303; 1265	1301; 1272	$\nu_{\text{C-N}}$ , inel în plan
1203; 1190; 1157	1203; 1188; 1161	$\delta_{\text{C-H}}$ , inel benzenic
1010; 771	1003; 769	$\delta_{\text{CCC}}$
921; 758; 741	933; 752; 746	$\delta_{\text{C-H}}$ , inel benzenic, în afara planului
862; 839	887; 847	$\delta_{\text{C-H}}$ , inel imidazol, în afara planului

\*  $\nu$  – vibrație de valență;  $\delta$  – vibrație de deformare

În Tabelul 2.7 sunt prezentate benzile IR caracteristice telmisartanului pur (TELM), respectiv benzile caracteristice telmisartanului în aducții binari cu fiecare AA luat în lucru, evidențiindu-se benzile deplasate cu mai mult de  $\pm 3\text{ cm}^{-1}$ , benzi care confirmă existența interacțiunilor moleculare între componentele aducțiilor binari.



**Tabel 2.7** Benzile IR caracteristice pentru TELM pur, respectiv pentru TELM în aducții binari TELM+AA

Compusul	Interval spectral (cm <sup>-1</sup> )					
	4000-1600		1600-1000		1000-650	
TELM	3061; 2956; 2870; 1614; 1601	3037; 2928; 1693;	1519; 1481; 1448; 1381; 1303; 1265; 1228; 1190; 1128; 1039; 1010	1494; 1462; 1408; 1332; 1296; 1246; 1203; 1157;	921; 839; 771; 704; 667; 653	908; 814; 758; 741;
TELM+GLI	<b>3064</b> ; 2956; 2870; 1614; 1601	<b>3043</b> ; 2928; 1690;	1519; 1481; 1448; <b>1386</b> ; 1303; 1265; 1204; 1128; 1039; 1010	1494; 1462; 1408; 1334; 1296; 1228; 1157;	921; 839; 771; 704; 667; 653	908; 814; 758; 741;
TELM+ALA	<b>3065</b> ; 2957; 2870; 1614; 1599	3038; 2928; 1696;	<b>1524</b> ; 1483; 1448; <b>1385</b> ; 1296; 1228; 1128; 1039; 1011	1497; 1460; 1410; <b>1336</b> ; 1268; <b>1151</b> ;	920; 814; 758; 667; 653	911; 796; 741; 706;
TELM+ASP	<b>3065</b> ; 2956; 2870; 1614; 1601	<b>3041</b> ; 2928; <b>1689</b> ;	1519; 1481; 1448; <b>1386</b> ; 1304; 1265;	1492; 1461; 1409; <b>1335</b> ; 1296; 1246;	922; 839; 771; 746; 667; 651	908; 815; 758; 741;

Compusul	Interval spectral ( $\text{cm}^{-1}$ )		
	4000-1600	1600-1000	1000-650
		1228;	1203;
		1190;	1157;
		1128; 1039; 1009	
TELM+LEU	<b>3064;</b> 2956; 2870; 1614; 1601	<b>3040;</b> 2928; 1481; <b>1690;</b> 1448; <b>1385;</b>	1519; 1492; 921; 908; 863; 1461; 839; 816; 796; 1409; 772; 758; 741; <b>1336;</b> 746; 667; 650
		1296;	1264;
		1246;	1228;
		1202;	1190;
		1158;	1128;
		1039; 1011	
TELM+VAL	<b>3064;</b> 2956; 2870; 1614; 1602	3038; 1519; 1497; 2927; 1481; 1462; <b>1696;</b> 1448; 1408; <b>1384;</b> <b>1336;</b>	921; 908; 862; 814; 796; 771; 758; 741; 705; 667; 653
		1296;	1265;
		1229;	1153;
		1128; 1039; 1010	
TELM+CISTIN	<b>3064;</b> 2956; 2870; 1614; 1601	<b>3040;</b> 2928; 1481; <b>1688;</b> 14478; <b>1385;</b>	1518; 1492; 922; 908; 863; 1461; 839; 815; 796; 1409; 771; 759; 741; <b>1335;</b> 746; 668; 650
		1303;	1296;
		1265;	1246;
		1228;	1202;
		1190;	1157;
		1128; 1039; 1010	
TELM+CIS	<b>3064;</b> 2957; 2870; 16145; 1602	<b>3041;</b> 2929; 1481; <b>1689;</b> 14478; <b>1384;</b>	1517; 1493; 922; 907; 863; 1461; 838; 815; 796; 1409; 771; 759; 742; <b>1336;</b> 746; 669; 651

Compusul	Interval spectral ( $\text{cm}^{-1}$ )		
	4000-1600	1600-1000	1000-650
		1303; 1297;	
		1265; 1246;	
		1228; 1202;	
		1191; 11587;	
		1128; 1039; 1012	
TELM+TRP	<b>3066;</b>	<b>3043;</b> 1519;	1494; 920; 908; 862;
	2958;	2929; 1482;	1462; 839; 815; 796;
	28701;	<b>1690;</b> 1448;	1408; 771; 758; 741;
	1613; 1601	<b>1386;</b>	<b>1335;</b> 704; 667; 653
		1303;	1296;
		1266;	1228;
		1203;	1157;
		1128; 1039; 1011	

Analizând poziția benzilor caracteristice TELM pur vs. TELM în aducții binari, așa cum reiese din Tabelul 2.7, se poate observa că există o serie de deplasări de până la  $6 \text{ cm}^{-1}$  pentru benzile caracteristice grupelor funcționale care pot fi implicate în formare de interacțiuni intermoleculare în cocristale (și anume gruparea COOH prin -OH, dar și C=O, respectiv atomii de azot din ciclurile benzimidazolice). În cazul aducțiilor binari TELM+AA, deplasările benzilor caracteristice grupărilor „reactive” ale TELM (adică cele implicate în formarea observate nu sunt substanțiale, precum în cazul formării altor cocristale [57,264], dar ele există, confirmând formarea de interacțiuni intermoleculare în fază solidă.

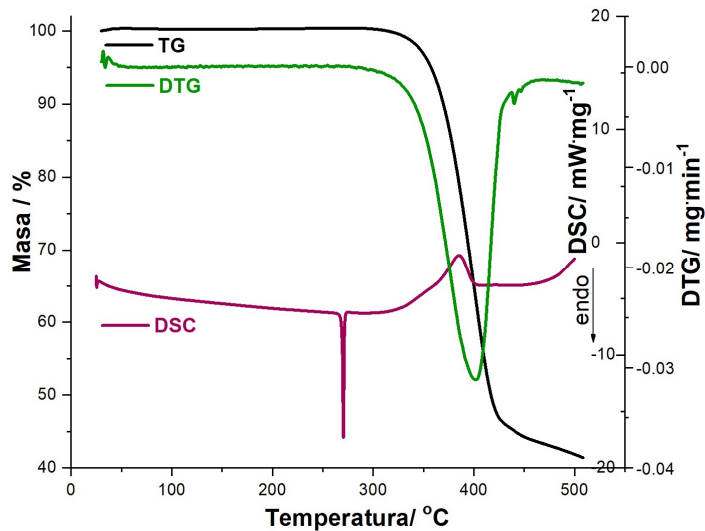
O posibilă explicație pentru deplasările mici ale benzilor caracteristice TELM în aducții binari preparați este dată de faptul că TELM prezintă trei grupe ionizabile, cu caracter acido-bazic diferit, și prin urmare putând transfera protonul intern de la gruparea COOH la unul dintre atomii de azot heterociclici. Totodată, datele de literatură privind valorile  $\text{pK}_a$  pentru TELM sunt inconsistente [33,34], precum și datele de solubilitate arată abateri uriașe [265]. Astfel, dacă se admite că TELM se găsește sub formă amfionică în stare solidă, la formarea aducțiilor binari nu există modificări substanțiale între interacțiunile protonilor mobilizabili, și prin urmare, deplasările din spectrul IR nu sunt drastice. Având în vedere că principalele benzi din spectrele IR înregistrate sunt asociate cu benzile grupărilor -COOH și respectiv C-N

heterociclic, este de așteptat ca sintonul din cocristal să fie format prin interacțiuni moleculare între aceste grupe funcționale.

### Analiza TG/DTG/DSC

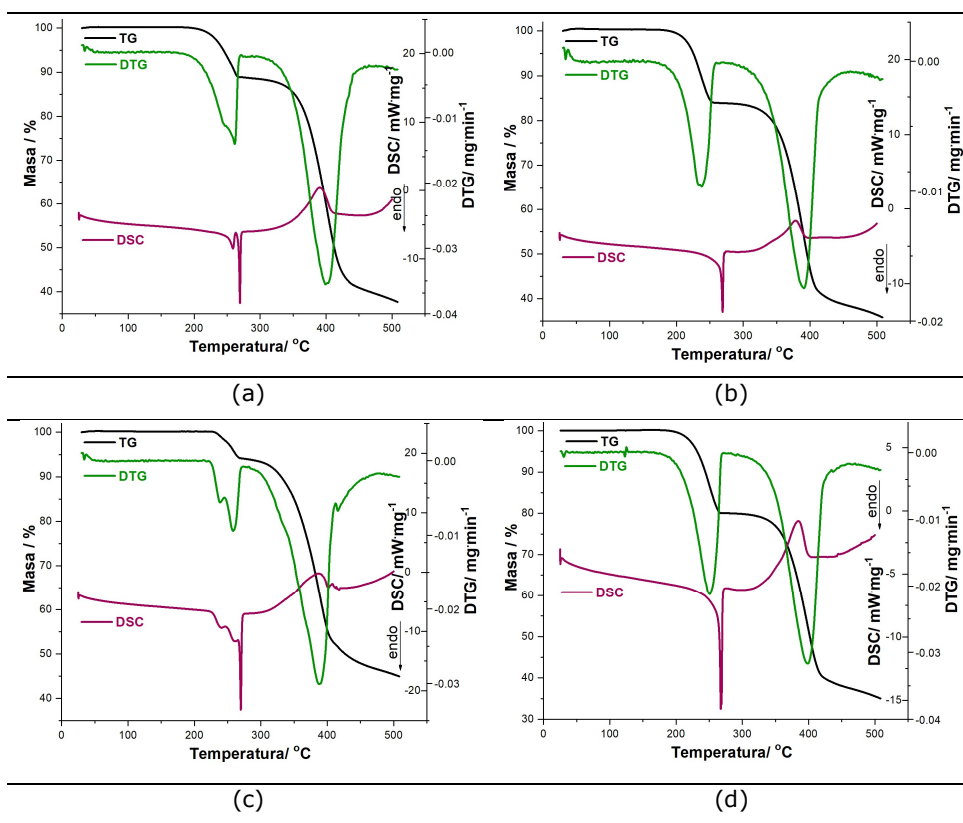
Aducții binari au fost caracterizați prin tehnici termoanalitice, în vederea evaluării profilului de stabilitate sub stres termic, în condiții dinamic-oxidative. Inițial, s-au înregistrat curbele termoanalitice pentru TELM (Figura 2.27), ulterior în condiții identice pentru fiecare aduct binar în parte.

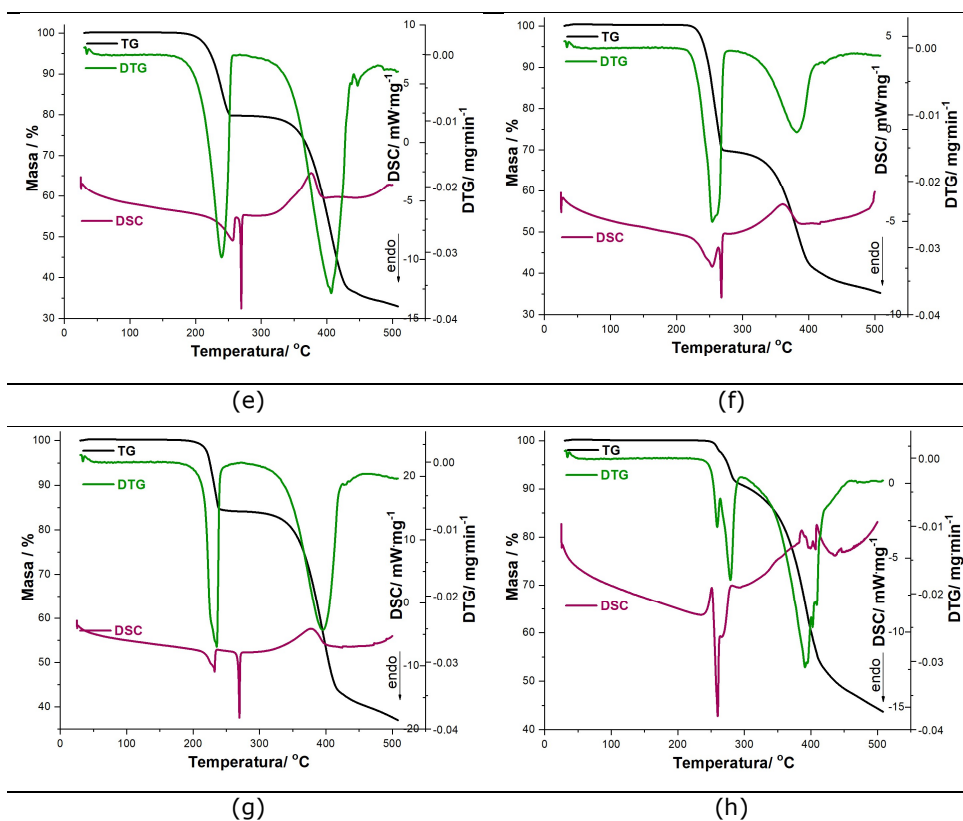
TELM prezintă o stabilitate termică ridicată (până la 261 °C), când procesul de topire evidențiat de curba DSC (264-273 °C, peak la 270 °C) acompaniază începutul pierderii de masă, așadar vorbim de o tranziție de fază însoțită de descompunere. Procesul de descompunere are loc într-o singură etapă identificabilă pe curbele TG/DTG, și anume în intervalul 270-458 °C ( $\Delta m = 56,26\%$ ,  $DTG_{max}$  la 402 °C), asociat cu termooxidări exoergice (proces DSC în intervalul 301- 458 °C,  $DSC_{max}$  la 386 °C). La 500 °C, masa reziduală este considerabilă ( $m_{reziduu} = 42.01\%$ ), sugerând că la această temperatură edificiul molecular ar TELM nu este complet distrus.



**Figura 2.27** Curbele termoanalitice TG/DTG/DSC înregistrate la  $\beta = 10$  °C/min în atmosferă de aer pentru TELM

Aductul binar TELM+GLI (Figura 2.28 a) prezintă o stabilitate termică până la 189 °C, când debutează primul proces de descompunere, evidențiat de curbele TG/DTG (intervalul de temperatură 189- 272 °C,  $DTG_{max}$  la 246(umăr)/261 °C,  $\Delta m_{proces,I} = 11,14\%$ ), urmat de un al doilea proces, care are loc în intervalul de temperatură 272-500 °C, cu  $DTG_{max}$  la 399 °C și  $\Delta m_{proces,II} = 50.66\%$ . Curba DSC evidențiază două fenomene endoterme succesive, primul în intervalul 243-262 (DSC<sub>max, I</sub> la 259 °C, corespunzând topirii cu descompunere a coformatorului glicină), iar al doilea în intervalul 262-272 °C (DSC<sub>max, II</sub> la 267 °C, topirea TELM), urmate de un proces de termoliză oxidativă exoergică în intervalul 296-500 °C, cu DSC<sub>max</sub> la 389 °C).





**Figura 2.28** Curbele termoanalitice TG/DTG/DSC înregistrate la  $\beta=10$  °C/min în atmosferă de aer pentru aducții binari TELM+AA: (a) TELM+GLI; (b) TELM+ALA; (c) TELM+ASP; (d) TELM+LEU; (e) TELM+VAL; (f) TELM+CISTIN; (g) TELM+CIS și (h) TELM+TRP

În mod similar au fost analizați și ceilalți aducți binari, rezultatele fiind sistematizate pentru a simplifica analiza în Tabelele 2.8-2.10.

**Tabel 2.8** Datele sintetice obținute prin analiza termică a aducțiilor binari TELM+GLI, TELM+ ALA și TELM+ASP

<b>Aductul</b>		<b>TELM+GLI</b>	<b>TELM+ALA</b>	<b>TELM+ASP</b>	
<b>Interval de stabilitate termică</b>		25-189	25-169	25-228	
<b>(°C)</b>					
<b>Interval de temperatură (°C) și valoarea maximă (°C) corespunzătoare</b>	<b>Proces I</b>	<b>TG/DTG</b>	189-272	169-279	228-281
		<b>DTG<sub>max</sub></b>	246 <sub>u</sub> ; 261	236	237 <sub>u</sub> ; 258
		<b>DSC</b>	243-272	229-281	222-279
		<b>DSC<sub>max</sub></b>	259; 267	269	238; 259; 270
		<b>Δm</b>	11,14%	16,04%	6,02%
	<b>Proces II</b>	<b>TG/DTG</b>	272-500	279-500	281-500
		<b>DTG<sub>max</sub></b>	399	389	387
		<b>DSC</b>	296-500	301-500	279-500
		<b>DSC<sub>max</sub></b>	389	377	387
		<b>Δm</b>	50,66%	47,54%	48,67%

u - umăr (proces de intensitate mai mică suprapus)

**Tabel 2.9** Datele sintetice obținute prin analiza termică a aducțiilor binari TELM+LEU, TELM+ VAL și TELM+CISTIN

<b>Aductul</b>		<b>TELM+LEU</b>	<b>TELM+VAL</b>	<b>TELM+CISTIN</b>	
<b>Interval de stabilitate termică</b>		25-181	25-171	25-214	
<b>(°C)</b>					
<b>Interval de temperatură (°C) și valoarea maximă (°C) corespunzătoare</b>	<b>Proces I</b>	<b>TG/DTG</b>	181-284	171-274	214-288
		<b>DTG<sub>max</sub></b>	251	240	254
		<b>DSC</b>	221-279	215-283	217-281
		<b>DSC<sub>max</sub></b>	267	256; 269	253; 267
		<b>Δm</b>	19,74%	20,20%	30,51%
	<b>Proces II</b>	<b>TG/DTG</b>	284-500	274-500	288-500
		<b>DTG<sub>max</sub></b>	399	407	383
		<b>DSC</b>	279-500	283-500	281-500
		<b>DSC<sub>max</sub></b>	384	376	360
		<b>Δm</b>	44,80%	46,37%	33,79%

**Tabel 2.10** Datele sintetice obținute prin analiza termică a aducțiilor binari TELM+CIS și TELM+TRP

<b>Aductul</b>		<b>TELM+CIS</b>	<b>TELM+TRP</b>							
<b>Interval de stabilitate termică (°C)</b>		25-185	25-242							
<b>Interval de temperatură (°C) și valoarea maximă (°C) corespunzătoare</b>	<b>Proces I</b>	<b>TG/DTG</b>	185-258							
		<b>DTG<sub>max</sub></b>	236							
		<b>DSC</b>	210-279							
		<b>DSC<sub>max</sub></b>	232; 269							
		<b>Δm</b>	15,73%							
	<b>Proces II</b>	<b>TG/DTG</b>	258-500							
		<b>DTG<sub>max</sub></b>	396							
		<b>DSC</b>	279-500							
		<b>DSC<sub>max</sub></b>	377							
		<b>Δm</b>	46,62%							
		242-298	258; 281	249-293	260; 267 <sub>u</sub>	298-500	391; 403 <sub>u</sub> ; 409 <sub>u</sub>	293-500	385; 299; 408; 444	46,21%

u - umăr (proces de intensitate mai mică suprapus)

Prin coroborarea datelor de analiză termică înregistrate, se poate observa faptul că aducții binari prezintă o stabilitate termică bună. Tratamentul termic determină în prima instanță topirea/descompunerea aminoacizilor coformatori, urmată de topirea și descompunerea substanței active.

### Comportarea la dizolvare. Studii în soluție

Pentru a evalua efectul formării aducțiilor binari asupra modificării solubilității TELM în mediu apos, s-au realizat 3 studii de solubilitate, și anume:

- Studiul I: analiza solubilității aducțiilor binari în fluid gastric artificial (FGA) de pH 1,2;
- Studiul II: analiza solubilității aducțiilor binari în fluid intestinal artificial (FIA) de pH 6,8
- Studiul III: analiza solubilității aducțiilor binari în tampon fosfat (TF) de pH 7,4



**Studiul I. Analiza solubilității TELM în FGA**

Determinarea profilului de solubilitate al TELM din aducții binari cu aminoacizii selectați s-a realizat prin metoda soluției saturate, pentru determinarea cantitativă a IFA apelându-se la spectrofotometrie de absorbție în UV. În acest scop, unui set de soluții apoase de TELM având concentrațiile  $c_e$  cuprinse în intervalul 0,66-26,6  $\mu\text{g/mL}$  li s-a înregistrat spectrul de absorbție în domeniul spectral 220-400 nm, la 25 °C (Figura 2.29). Dreptele de etalonare, cu ecuațiile corespunzătoare, sunt prezentate în Figura 2.30.

Inițial, a fost preparată o soluție stoc de TELM în FGA ( $c_i = 133,1 \mu\text{g/mL}$ , adică 13,31 mg probă la balon cotat de 100 mL), din care s-au obținut, prin diluții corespunzătoare, soluțiile etalon conform datelor prezentate în Tabelul 2.11. Astfel, sunt prezentate volumele luate în lucru pentru prepararea soluțiilor etalon  $V_i$  ( $\mu\text{L}$ ), masele calculate de TELM corespunzătoare volumelor respective măsurate  $m_i$  ( $\mu\text{g}$ ), concentrațiile fiecărei soluții etalon  $c_e$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) respectiv valorile absorbanțelor determinate la cele două maxime de absorbție ale TELM în FGA, la  $\lambda_1 = 229 \text{ nm}$ , respectiv  $\lambda_2 = 291 \text{ nm}$ .

**Tabel 2.11** Dependența  $A=f(c_e)$  pentru cele 13 soluții etalon de TELM în FGA preparate prin diluția unei soluții inițiale de TELM de  $c_i = 133,1 \mu\text{g/mL}$

$V_i$ ( $\mu\text{L}$ )	$m_i$ ( $\mu\text{g}$ )	$c_e$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	Valoarea A determinată la	
			$\lambda_1 = 229 \text{ nm}$	$\lambda_2 = 291 \text{ nm}$
50	6,656	0,6656	0,0627	0,0316
100	13,31	1,3312	0,1346	0,0692
200	26,62	2,6624	0,2774	0,1423
300	39,94	3,9936	0,4312	0,2200
400	53,25	5,3248	0,5702	0,2898
500	66,56	6,6560	0,7019	0,3565
600	79,87	7,9872	0,8488	0,4313
700	93,18	9,3184	0,9791	0,4992
800	106,49	10,6496	1,1125	0,5672
900	119,81	11,9808	1,2337	0,6278
1000	133,12	13,312	1,3573	0,6926
1500	199,68	19,968	2,0480	1,0659
2000	266,24	26,624	2,7389	1,4024

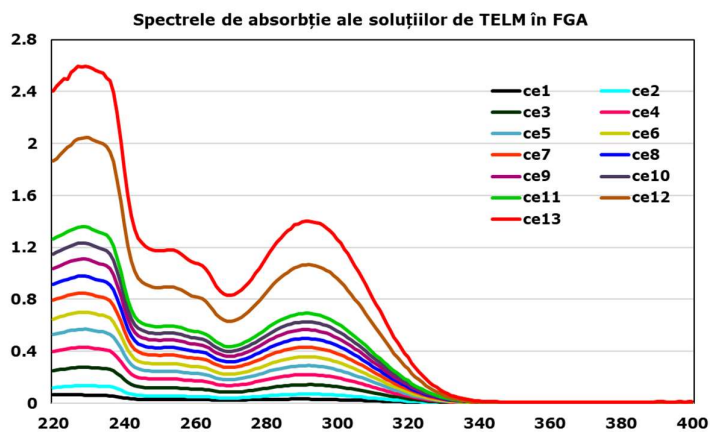


Figura 2.29 Spectrele de absorbție ale soluțiilor de TELM în FGA

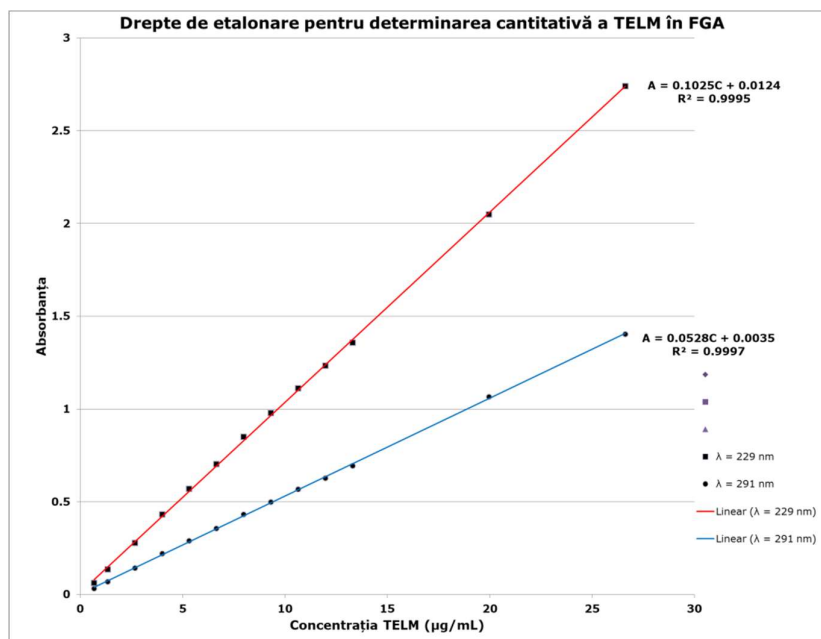


Figura 2.30 Dreptele de calibrare  $A=f(c)$  pentru TELM în FGA la 229 nm (roșu) și 291 nm (albastru)

Din analiza datelor obținute, se observă că legea Bouguer-Lambert-Beer este valabilă pe tot domeniul de concentrații investigat, la ambele lungimi de undă la care

TELM prezintă maxime de absorbție în domeniul UV (229, respectiv 219 nm). De asemenea, din ecuațiile dependențelor liniare se poate determina concentrația TELM într-o probă oarecare, prin măsurători de absorbanță în condiții experimentale identice cu cele realizate pentru soluțiile etalon, în domeniul de concentrații pentru care legea Bouguer-Lambert-Beer a fost verificată (până la 26,6  $\mu\text{g/mL}$ ).

Pentru determinarea concentrației de saturație a TELM în FGA la pH 1,2, s-a utilizat metoda soluției saturate [98,266], care presupune adăugarea unei cantități de analit în exces într-un volum cunoscut de solvent, astfel încât să se depășească limita sa de solubilitate. Din supernatantul obținut (mod de lucru în Capitolul 3.4), se prepară la baloane cotate de 3 mL, zece soluții conform datelor din Tabelul 2.12, pentru care se determină spectrele de absorbție în condiții identice cu cele de la prepararea și analizarea soluțiilor etalon.

**Tabel 2.12** Determinarea concentrației la saturație a TELM în FGA la 25 °C, determinată la cele două lungimi de undă ( $\lambda_1 = 229 \text{ nm}$ ;  $\lambda_2 = 291 \text{ nm}$ ), prin metoda soluției saturate

$V_i$ ( $\mu\text{L}$ )	$V_f$ (mL)	Valoarea A determinată la		Concentrația calculată ( $\mu\text{g/mL}$ ) din ec. de calibrare la		Concentrația la saturație calculată ( $\mu\text{g/mL}$ ) la	
		$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_1$	$\lambda_2$
5	3,0	0,0359	0,0183	0,2293	0,2803	137,56	168,18
15		0,1076	0,0524	0,9288	0,9261	185,76	185,23
35		0,2555	0,1274	2,3717	2,3466	203,29	201,14
85		0,6353	0,3243	6,0771	6,0758	214,48	214,44
135		0,9837	0,4970	9,4761	9,3466	210,58	207,70
185		1,3237	0,6719	12,7932	12,6591	207,46	205,28
235		1,6501	0,8433	15,9776	15,9053	203,97	203,05
285		1,9602	1,0082	19,0029	19,0284	200,03	200,30
335		2,2455	1,1645	21,7863	21,9886	195,10	196,91
435		2,6968	1,4693	26,1893	27,7614	180,62	191,46

Concentrația medie la saturație (solubilitatea S): S±SD	193,88 ± 21,28	197,37 ± 12,45
---	----------------	----------------

Valorile solubilităților obținute pentru TELM în FGA la cele două lungimi de undă sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate, care menționează că solubilitatea TELM crește cu scăderea pH-ului, Kadar și colaboratorii [265] menționând o valoare a solubilității de 150,00 ± 38,00 μg/mL la pH 1,60, menționând totodată că la pH mai mic de 1,60 este de așteptat ca solubilitatea să fie mai mare.

### **Analiza solubilității aducțiilor binari în fluid gastric artificial (FGA) de pH 1,2**

Influența prezenței aminoacizilor în aducții binari asupra solubilității TELM a fost evaluată în comparație cu TELM pur tot prin spectroscopie UV. Pentru a putea folosi spectroscopia UV în evaluarea solubilității TELM din aducții binari, este necesar a cunoaște absorbanta aminoacizilor în domeniul spectral în care se realizează dozarea TELM. În acest scop, au fost preparate soluții de aminoacizi în FGA și investigate spectroscopic, rezultatele fiind prezentate în Tabelul 2.13.

**Tabel 2.13** Soluții etalon de AA și absorbantele corespunzătoare acestora la  $\lambda_1 = 229$  nm, respectiv  $\lambda_2 = 291$  nm

AA	$C_{AA}$ în FGA (mg/mL)	Absorbanta măsurată la	
		$\lambda_1 = 229$ nm	$\lambda_2 = 291$ nm
GLI	6,61	0,0330	0,0069
ASP	3,39	0,0413	0,0067
ALA	5,44	0,0373	0,0071
LEU	2,64	0,0397	0,0161
VAL	2,88	0,0187	0,0052
CIS	4,44	0,0129	0,0069
CISTIN	1,33	0,0233	0,0088
TRP	0,108	0,7258	0,2303

Se observă că în domeniul spectral de interes (220-300 nm), absorbantele AA scad o dată cu creșterea lungimii de undă, fiind practic transparente spectral la 291 nm, cu toate că soluțiile preparate sunt destul de concentrate (între 1,33 și 6,61 mg/mL). Excepție face aminoacidul aromatic triptofan (TRP), care prezintă o absorbție

semnificativ mai mare (0,7285 la 229 nm, respectiv 0,2303 la 291 nm) decât ceilalți aminoacizi, datorată restului indolic din structură, chiar dacă concentrația acestuia în soluție este de cel puțin 10 ori mai mică decât a celorlalți aminoacizi investigați.

Având în vedere aceste aspecte, TELM din aducții binari poate fi dozat în prezența aminoacizilor UV transparenți la 291 nm, chiar la concentrații crescute ale acestora în soluție, prin metoda soluției saturate. A fost exclus din studiul de solubilitate aductul TELM+TRP, deoarece aminoacidul absoarbe puternic la maximele la care absoarbe și TELM.

Aplicarea unui protocol identic corespunzând metodei soluției saturate pentru aducții binari a condus la datele prezentate sintetic în Tabelul 2.14.

Din datele de solubilitate obținute, se poate observa că aminoacizii cu lanț hidrocarbonat scurt prezintă un efect puternic solubilizant asupra TELM în FGA de pH 1,20, chiar dacă la acest pH toate grupările aminice sunt protonate în soluție și interacțiunile ion-ion repulsive între cationii formați (ai aminoacizilor, prin gruparea aminică protonată  $-NH_3^+$  și ai TELM, care la acest pH se găsește sub formă preponderentă  $TELMH_3^{2+}$  și minoritar  $TELMH_2^+$  [265]) sunt de așteptat să apară. Totuși, aceste interacțiuni repulsive sunt slabe, având în vedere că soluțiile, deși saturate, sunt considerate diluate din punct de vedere compozițional.

Solubilitatea TELM în prezența celor mai simpli doi aminoacizi (GLI și ALA) crește de peste 1,6 ori (în cazul GLI), respectiv de aproximativ 1,5 ori în cazul ALA, ceea ce face ca acești doi aminoacizi să fie alegeți pertinente în dezvoltarea de noi forme farmaceutice cu conținut de TELM.

O creștere considerabilă a solubilității (aproape dublă) este observată la utilizarea acidului L-aspartic ca agent de coformare. O posibilă explicație ar putea fi faptul că acest aminoacid este singurul acid dicarboxilic luat în studiu, iar capacitatea acestuia de a forma legături de hidrogen cu TELM ar fi mai mare, în comparație cu ceilalți aminoacizi investigați.

**Tabel 2.14** Datele de solubilitate obținute pentru TELM din aducții binari în FGA

<b>Aductul analizat</b>	<b>TELM+ GLI</b>	<b>TELM+ ALA</b>	<b>TELM+ ASP</b>	<b>TELM+ LEU</b>	<b>TELM+ VAL</b>	<b>TELM+ CISTIN</b>	<b>TELM+ CIS</b>	
<b>V<sub>i</sub> (μL)</b>	135							
<b>V<sub>r</sub> (mL)</b>	3,0							
<b>Valoarea A determinată la</b>	<b>λ<sub>1</sub></b>	1,6141	1,4587	1,8678	1,1256	1,0469	0,6128	0,7459
	<b>λ<sub>2</sub></b>	0,8363	0,7442	0,9481	0,5656	0,5396	0,3225	0,3865
<b>Concentrația calculată (μg/mL) din ec. de calibrare la</b>	<b>λ<sub>1</sub></b>	15,626	14,110	18,101	10,860	10,093	5,858	7,156
	<b>λ<sub>2</sub></b>	15,773	14,029	17,891	10,646	10,154	6,042	7,253
<b>Concentrația la saturație calculată (μg/mL) la</b>	<b>λ<sub>1</sub></b>	347,25	313,56	402,25	241,34	224,28	130,17	159,02
	<b>λ<sub>2</sub></b>	350,51	311,76	397,57	236,59	225,65	134,27	161,19
<b>*Creșterea(↑)/scăderea(↓) de solubilitate a TELM din aducți</b>	<b>λ<sub>1</sub></b>	↑1,65	↑1,49	↑1,91	↑1,15	↑1,07	↓0,62	↓0,76
	<b>λ<sub>2</sub></b>	↑1,69	↑1,50	↑1,91	↑1,14	↑1,09	↓0,65	↓0,78

\*Valorile sunt raportate la solubilitățile obținute pentru TELM în condiții experimentale identice (210,58 μg/mL la λ<sub>1</sub>, respectiv 207,70 μg/mL la λ<sub>2</sub>)

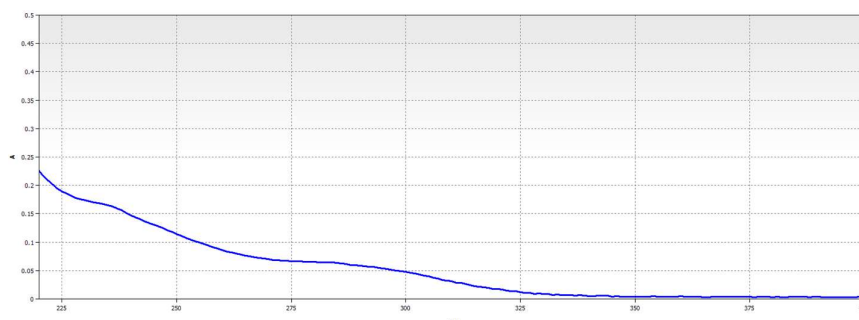
Aminoacizii cu lanț hidrocarbonat mai mare (VAL și LEU) determină creșteri ne semnificative de solubilitate pentru TELM, lucru care nu ar justifica potențiala utilizarea a lor în formulare. Pe de altă parte, aminoacizii cu conținut de sulf studiați determină scăderea drastică a solubilității TELM în FGA cu 38% (adică până la 62%) pentru CISTIN, respectiv cu aprox. 26% (până la 76%) pentru CIS. Scăderile de solubilitate ar putea fi explicate de formarea unor aducți în care legăturile intermoleculare din solid nu se pot desface ușor în soluție, sau chiar prin procese competitive cu solubilizarea (oxidarea grupării tiolice din cisteină, cu formarea de cistinei, din structura căreia face partea puntea disulfurică, care determină scăderea solubilității).

Ca urmare a acestor considerente, se poate concluziona că cel mai potrivit coformator pentru aduct binar al TELM dintre cei studiați este acidul L-aspartic, urmat de glicină și L-alanină, pe când aminoacizii cisteină și cistină determină scăderea solubilității TELM în FGA și ca urmare nu pot fi folosiți drept coformatori în aducți binari.

### **Studiul II. Analiza solubilității TELM în FIA**

Valorile solubilităților obținute pentru TELM în FIA de pH 6,80 și respectiv TF de pH 7,4 la cele două lungimi de undă sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate, care menționează că solubilitatea TELM crește cu creșterea pH-ului peste 6,50, Kadar și colaboratorii [265] menționând o valoare a solubilității de  $0,79 \pm 0,16 \mu\text{g/mL}$  la pH 6,50 respectiv  $11,54 \pm 0,26 \mu\text{g/mL}$  la pH 7,88.

Pentru determinarea concentrației de saturație a TELM în FIA la pH 6,80, s-a utilizat tot metoda soluției saturate. Având în vedere că solubilitatea TELM este extrem de mică în intervalul de pH 6,5-8,0, s-a înregistrat spectrul de absorbție în UV pe domeniul spectral 220-400 nm pentru soluția saturată de TELM în FIA, față de FIA ca referință, spectrul obținut fiind prezentat în Figura 2.31.



**Figura 2.31** Spectrul de absorbție pentru soluția saturată de TELM în FIA

Din analiza spectrului de absorbție obținut pentru soluția saturată de TELM în FIA se poate observa o deplasare batocromă a maximumului de absorbție de la 229 nm la 235 nm, ceea ce face imposibilă dozarea acestuia la această lungime de undă, folosind dreptele de calibrare anterior obținute. Dozarea se poate face, însă, la maximumul de absorbție de la 291 nm, deoarece acesta se regăsește nedeplasat atunci când mediul de dizolvare al TELM se modifică. Astfel, folosind ecuația dreptei de etalonare prezentată în Figura 1.24, se obține o concentrație de saturație a TELM în FIA la pH 6,80 egală cu 1,02  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , în concordanță cu literatura [265].

Având în vedere valoarea obținută pentru concentrația de saturație a TELM în FIA, dozarea aducțiilor binari se face direct pe soluțiile saturate obținute, la 291 nm. Datele obținute sunt prezentate în Tabelul 2.15.

**Tabel 2.15** Datele de solubilitate obținute pentru TELM din aducții binari în FIA

<b>Aductul analizat</b>	TELM+ GLI	TELM+ ALA	TELM+ ASP	TELM+ LEU	TELM+ VAL	TELM+ CISTIN	TELM+ CIS
<b><math>A_{\lambda = 291 \text{ nm}}</math></b>	0,4596	0,4882	0,7126	0,3981	0,3963	0,0759	0,4369
<b>*Solubilitatea (<math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>)</b>	8,64	9,18	13,43	7,47	7,44	1,37	8,21
<b>**Variația solubilității</b>	↑8,47	↑9,00	↑13,17	↑7,33	↑7,29	↑1,34	↑8,05

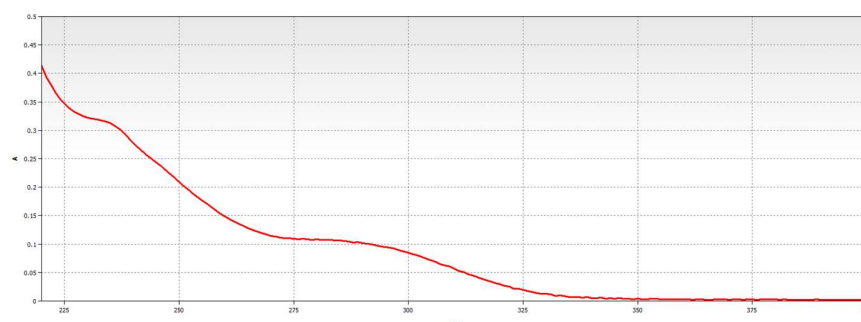
\* Solubilitatea reprezintă în acest caz chiar concentrația calculată ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) din ecuația de calibrare la 291 nm, având în vedere că probele nu au necesitat diluare;  
 \*\* Creșterea(↑)/scăderea(↓) de solubilitate a TELM din aducții se obține prin raportarea la solubilitatea obținută pentru TELM în FIA în condiții experimentale identice (1,02  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )



Se poate observa că în acest caz, toți aminoacizii au efect solubilizant considerabil asupra TELM (între 7,29 și 13,17 ori), cu excepția cistinei, pentru care creșterea de solubilitate este nesemnificativă. Totuși, valorile solubilităților obținute sunt mult mai mici decât cele observate în mediu puternic acid (1,2, la pH-ul FGA), indicând faptul că în mediu neutru problemele de solubilitate ale TELM sunt doar parțial rezolvate prin formarea de aducți binari cu acești aminoacizi. Și în acest caz, cea mai mare creștere de solubilitate o asigură acidul L-aspartic, de peste 13 ori.

### Studiul III. Analiza solubilității TELM în TF

Deoarece TF este ușor mai bazic decât FIA ( $\Delta\text{pH} = 7,40 - 6,80 = 0,60$  unități), este de așteptat ca solubilitatea TELM în acesta să fie mai mare decât în FIA. Urmând același protocol ca și în analiza solubilității TELM în FIA, s-a înregistrat spectrul de absorbție în UV pe domeniul spectral 220-400 nm pentru soluția saturată de TELM în TF, spectrul obținut fiind prezentat în Figura 2.32.



**Figura 2.32.** Spectrul de absorbție pentru soluția saturată de TELM în TF

Și în acest caz se poate observa deplasarea batocromă a maximumului de absorbție cu 6 nm, ceea ce face imposibilă dozarea TELM la această lungime de undă. Dozarea TELM la 291 nm indică o concentrație de saturație în TF la pH 7,4 egală cu 1,84  $\mu\text{g/mL}$ , valoare superioară celei obținute în FIA, dar mult inferioară celei menționate în literatură în tampon de pH 7,88, respectiv în apă distilată de pH 7,4 (nu se menționează modalitatea de ajustare a pH-ului), unde valoarea raportată a solubilității este  $13,80 \pm 2,81 \mu\text{g/mL}$  [265].

Având în vedere valoarea obținută pentru concentrația de saturație a TELM în FIA, dozarea aducților binari se face tot pe soluțiile saturate obținute, la 291 nm. Datele obținute sunt prezentate în Tabelul 2.16.

**Tabel 2.16** Datele de solubilitate obținute pentru TELM din aducții binari în TF

<b>Aductul analizat</b>	TELM+ GLI	TELM+ ALA	TELM+ ASP	TELM+ LEU	TELM+ VAL	TELM+ CISTIN	TELM+ CIS
<b>A<sub>λ</sub> = 291 nm</b>	0,9968	0,9675	1,3695	0,9678	0,9148	0,2663	0,9879
<b>*Solubilitatea (μg/mL)</b>	18,81	18,26	25,87	18,26	17,26	4,98	18,64
<b>**Variația solubilității</b>	↑10,22	↑9,92	↑14,1	↑9,93	↑9,38	↑2,71	↑10,1

\* Solubilitatea reprezintă în acest caz chiar concentrația calculată (μg/mL) din ecuația de calibrare la 291 nm, având în vedere că probele nu au necesitat diluare;  
 \*\* Creșterea(↑)/scăderea(↓) de solubilitate a TELM din aducți se obține prin raportarea la solubilitatea obținută pentru TELM în TF în condiții experimentale identice (1,84 μg/mL)

Analiza datelor prezentate în Tabelul 2.16 indică faptul că mărirea pH-ului cu 0,60 de unități față de FIA determină o creștere destul de accentuată a solubilității TELM în prezența aminoacizilor. Acest lucru ar putea fi explicat atât prin creșterea solubilității intrinseci a activului farmaceutic, dar și prin apariția unor echilibruri de ionizare în care este implicat atât TELM, cât și aminoacizii. Faptul că la o așa variație mică de pH, creșterea solubilității este considerabilă, arată potențialul de utilizare al acestor aducți în terapie, în dezvoltarea unor forme farmaceutice cu absorbție la nivelul mucoasei intestinale, aceasta fiind locul principal al absorbției activelor farmaceutice administrate *per os*. Creșterea solubilității TELM cu creșterea pH-ului, chiar de la pH 6,80 la 7,40 are consecințe în terapie, deoarece și în intestinul subțire, pH-ul crește treptat de la pH 6 până la aproximativ pH 7,4 în ileonul terminal [267].

#### 2.3.4. Concluziile studiului

În acest studiu, am investigat prepararea și caracterizarea unor aducți binari ai telmisartanului cu o serie de aminoacizi, și anume: glicină, L-alanină, acid L-aspartic, L-Leucină, L-valină, L-cistină, L-cisteină și L-triptofan. Aducții binari au fost preparați prin metoda triturării în pastă, iar probele au fost investigate ulterior prin spectroscopie ATR-FTIR, datele obținute fiind comparate cu cele ale precursorilor puri, apoi prin date de analiză termică (TG/DTG/DSC) și studii de solubilitate în fluid gastric artificial, în suc intestinal artificial și în tampon fosfat de pH 7,4, folosind tehnica spectroscopică de absorbție în UV.

Din datele de spectroscopie FTIR, se poate observa că există o serie de deplasări de până la 6 cm<sup>-1</sup> pentru benzile caracteristice grupelor funcționale care pot fi implicate în formare de interacțiuni intermoleculare în cocristale (și anume gruparea

COOH prin -OH, dar și C=O, respectiv atomii de azot din ciclurile benzimidazolice, prin urmare este de așteptat ca sintonul din cocrystal să fie format prin interacțiuni moleculare între aceste grupe funcționale.

Aducții binari au fost caracterizați prin tehnici termoanalitice, în vederea evaluării profilului de stabilitate sub stres termic, în condiții dinamic-oxidative. S-au înregistrat curbele termoanalitice atât pentru activul farmaceutic, ulterior în condiții identice și pentru fiecare aduct binar în parte. Prin coroborarea datelor de analiză termică, se poate observa faptul că aducții binari prezintă o stabilitate termică bună. Tratamentul termic determină în prima instanță topirea/descompunerea aminoacizilor coformatori, urmată de topirea și descompunerea substanței active.

Determinarea profilului de solubilitate al TELM din aducții binari cu aminoacizii selectați s-a realizat prin metoda soluției saturate, pentru determinarea cantitativă a IFA apelându-se la spectrofotometrie de absorbție în UV. Din analiza datelor obținute, se observă că legea Bouguer-Lambert-Beer este valabilă până la o concentrație de 26,6 μg/mL, la ambele lungimi de undă la care telmisartanul prezintă maxime de absorbție în domeniul UV (229, respectiv 219 nm). A fost determinată solubilitatea telmisartanului la 25 °C în FGA de pH 1,2, obținându-se două valori medii, și anume 193,88 ± 21,28 μg/mL (la 221 nm), respectiv 197,37 ± 12,45 μg/mL (la 291 nm).

Analiza solubilității aducțiilor binari în fluid gastric artificial de pH 1,2 a fost evaluată în comparație cu telmisartanul pur tot prin spectroscopie UV, aminoacizii selectați fiind practic transparenti spectral la 291 nm, cu toate că soluțiile preparate sunt destul de concentrate (între 1,33 și 6,61 mg/mL), cu excepția triptofanului, care prezintă o absorbție semnificativă datorată restului indolic din structură.

Din datele de solubilitate obținute, se poate observa că aminoacizii cu lanț hidrocarbonat scurt prezintă un efect puternic solubilizant asupra telmisartanului în fluidul gastric artificial; de asemenea, o creștere considerabilă a solubilității (aproape dublă) este observată la utilizarea acidului L-aspartic ca agent de coformare. Aminoacizii cu lanț hidrocarbonat mai mare (VAL și LEU) determină creșteri nesemnificative de solubilitate pentru activul farmaceutic, lucru care nu ar justifica potențiala utilizarea a lor în formulare. Pe de altă parte, aminoacizii cu conținut de sulf studiați determină scăderea drastică a solubilității telmisartanului în fluidul gastric artificial, și prin urmare nu vor fi luați în vedere drept coformatori pentru designul de aducți binari.

Studiile realizate în fluid intestinal artificial și în tampon fosfat au avut o abordare simplificată, ținând cont de faptul că solubilitatea telmisartanului în aceste fluide este extrem de mică, neexistând posibilitatea de a construi drepte de etalonare. Având în vedere faptul că soluțiile saturate obținute ca urmare a folosirii metodei soluției saturate au putut fi dozate fără diluare prin spectroscopie UV, atât pentru fluidul intestinal artificial cât și pentru tamponul fosfat, a permis dozarea telmisartanului din aducții binari prin aceeași metodă. Deoarece influența mediului de dizolvare determină deplasarea batocromă maximului de absorbție al activului farmaceutic de la 229 nm la 235 nm, această lungime de undă nu a mai putut fi folosită pentru dozare, neexistând posibilitatea de a prepara soluții etalon de concentrații rezonabile în cele două fluide. Ca urmare a avantajului faptului că maximum de absorbție de la 291 nm se menține și cu creșterea pH-ului, dozarea la această lungime de undă a fost posibilă. Astfel, se poate concluziona că toți aminoacizii au efect solubilizant considerabil asupra telmisartanului (creștere a solubilității de până la 13 ori) în fluidul intestinal artificial, cu excepția cistinei, pentru care creșterea de solubilitate este nesemnificativă.

Mărirea pH-ului cu 0,60 de unități în tamponul fosfat față de fluidul intestinal artificial determină o creștere destul de accentuată a solubilității telmisartanului în prezența aminoacizilor. Acest lucru ar putea fi explicat atât prin creșterea solubilității intrinseci a activului farmaceutic, dar și prin apariția unor echilibre de ionizare în care este implicat atât TELM, cât și aminoacizii. Faptul că la o așa variație mică de pH, creșterea solubilității este considerabilă, arată potențialul de utilizare al acestor aducții în terapie, în dezvoltarea unor forme farmaceutice cu absorbție la nivelul mucoasei intestinale, aceasta fiind locul principal al absorbției activelor farmaceutice administrate *per os*.

## 3. PARTEA EXPERIMENTALĂ

### 3.1. Materiale și metode utilizate în studiul 2.2.1.

#### Probe și preparare

Candesartanul cilexetil pur - substanța chimică de referință (CRS), abreviat CC, lot 1.1, Id 003QK7, conform Standardului de referință al Farmacopeei Europene, a fost produsul comercial al Direcției Europene pentru Calitatea Medicamentului și Asistența Sănătății EDQM, Consiliul Europei (Strasbourg, Franța) și a fost folosit fără purificare suplimentară.

Formulara farmaceutică (abreviată CCTAB) folosită a fost un comprimat ce conține 32 mg candesartan cilexetil, care este cea mai mare concentrație disponibilă. Această concentrație a fost aleasă pentru a obține date instrumentale precise. Comprimatul (cu masa de 260 mg) a fost triturat într-un mojar de agat cu un pistil, omogenizat timp de zece minute și apoi cernut. Ca excipienți, producătorii declară pentru CCTAB utilizarea de hidroxipropilceluloză, carboximetilceluloză calcică, oxid roșu de fier (E172), lactoză monohidrat, amidon din porumb, macrogol 8000 și stearat de magneziu.

#### Investigarea spectroscopică a probelor

Spectrele FTIR au fost înregistrate cu ajutorul spectrometrului Perkin Elmer SPECTRUM 100 (Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA, SUA) fără o pregătire anterioară a probelor. Datele au fost colectate în domeniul spectral 4000-650  $\text{cm}^{-1}$  cu un dispozitiv UATR, pentru a elimina efectul de pastilare, datorat utilizării KBr și a presiunii. Spectrele au fost obținute după un număr de 32 de scanări repetate. Intervalul spectral 2300–1900  $\text{cm}^{-1}$  reprezintă semnalul zgomotului de fond al cristalului și nu are semnificație spectroscopică.

#### Investigații de stabilitate termică

Au fost efectuate investigații de analiză termică cu ajutorul unui aparat Perkin-Elmer DIAMOND (Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA, SUA) și s-au obținut simultan curbele TG (curba termogravimetrică/curba de masă), DTG (derivata

curbei termogravimetrice/derivata curbei de masă) și HF (curba fluxului termic) în atmosferă dinamică de aer ( $100 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) utilizând creuzete deschise din aluminiu. Analizele au fost efectuate în condiții neizoterme, la patru viteze de încălzire  $\beta$ , și anume 5, 7, 10 și  $12 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , de la temperatura ambientală, până la  $400/500 \text{ }^\circ\text{C}$ . Pentru a determina efectele termice, datele analizei termice diferențiale (DTA) (în  $\mu\text{V}$ ) au fost convertite în date HF (în  $\text{mW}$ ) normalizate, prin împărțirea semnalului la masa probei, obținându-se astfel datele calorimetriei cu scanare diferențială (DSC) (în  $\text{mW}\cdot\text{mg}^{-1}$ ). Pentru a asigura reproductibilitatea investigațiilor termice, fiecare analiză a fost efectuată în duplicat, iar rezultatele au fost practic identice.

#### **Investigații cinetice**

Studiul cinetic (folosind metodele ASTM E698, Friedman și Flynn–Wall–Ozawa) a fost efectuat pe etapa principală de descompunere, care a avut loc între  $190$  și  $310 \text{ }^\circ\text{C}$ , utilizând software-ul AKTS Thermokinetics Versiunea 5.2 (AKTS AG TechnoArk, Siders, Elveția). Contextul matematic și importanța utilizării metodelor cinetice izoconversionale au fost raportate pe larg în literatură [268–273]. Mecanismul de descompunere a candesartanului cilexetil și a formulării farmaceutice solide CCTAB a fost evaluat prin utilizarea metodei NPK modificate printr-un protocol care a fost raportat anterior de grupul nostru de cercetare [274–279].

În ceea ce privește abrevierile, am folosit notațiile care sunt în general acceptate de comitetul ICTAC [125,280]:  $\alpha$  - grad de conversie,  $t$  - timp,  $\beta$  - viteză de încălzire liniară ( $^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ),  $A$  - factor pre-exponențial, conform modelului cinetic al lui Arrhenius ( $\text{min}^{-1}$ ),  $f(\alpha)$  - funcția de conversie diferențială,  $g(\alpha)$  - funcția de conversie integrală,  $E_a$  - energia de activare ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ),  $R$  - constanta universală a gazelor ( $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ),  $T$  - temperatura absolută (K),  $m_0$  - masa probei la începutul descompunerii,  $m_f$  - masa probei la sfârșitul descompunerii,  $m_T$ —masa probei la o anumită temperatură  $T$ .

#### **3.2. Materiale și metode utilizate în studiul 2.2.2.**

##### **Probe și preparare**

Sartanii utilizați au fost produși comerciali și au fost folosiți ca atare în studiu, având următoarea proveniență și puritate:

- Telmisartanul (TELM): Sigma-Aldrich Supelco, cod produs PHR1855, standard farmaceutic secundar;
- Valsartanul (VLS): Supleco, cod produs PHR1315, standard farmaceutic secundar, material de referință certificat;
- Olmesartanul medoxomil (OLM) : Sigma-Aldrich, cod produs SML1391,  $\geq 98\%$  (HPLC);
- Losartan potasic (LOS): Supleco, cod produs PHR1602, standard farmaceutic secundar, material de referință certificat;

#### **Investigații de stabilitate termică**

Curbele termoanalitice TG/DTG au fost înregistrate la un analizor termogravimetric Setline TGA (Setaram, Franța) în atmosferă dinamică de aer ( $100 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) utilizând creuzete deschise din aluminiă. Analizele au fost efectuate în condiții neizoterme, la cinci viteze de încălzire  $\beta$ , și anume 2, 4, 6, 8 și  $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , de la temperatura ambientală, până la  $800 \text{ }^\circ\text{C}$ . Fiecare analiză a fost efectuată în duplicat, iar rezultatele au fost practic identice.

#### **Investigații cinetice**

Au fost realizate utilizând același protocol ca în Secțiunea 3.1.

### **3.3. Materiale și metode utilizate în studiul 2.2.3.**

#### **Probe și preparare**

Moxonidina (MOX) a fost achiziționată de la Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, SUA) și puritatea sa a fost în conformitate cu standardul de referință al Farmacopeei Europene (EP). Proba a fost păstrată așa cum a fost primită, într-un flacon sigilat conform recomandărilor furnizorului.

Comprimatele filmate utilizate sunt produse comercializate care conțin  $0,4 \text{ mg}$  MOX/doză, și anume, Physiotens  $0,4 \text{ mg}$  (lot 28TACWG71H), produs de laboratoarele Mylan SAS/Viatris - Franța. În acest studiu au fost utilizate 10 comprimate. Excipienții acestora au fost lactoză hidratată, povidonă K25, crospovidonă și stearat de magneziu, așa cum sunt indicați în prospectul informativ al pacientului. Masa medie a comprimatului a fost de  $108,22 \pm 1,11 \text{ mg}$ , în timp ce după îndepărtarea manuală a filmului folosind un bisturiu, masa medie a fost de  $93,91 \pm 1,18 \text{ mg}$ . Masa luată în

analiză nu a fost masa absolută a nucleului, ci cea rămasă după ce întreaga acoperire a fost îndepărtată, împreună cu câteva mici părți exterioare ale miezului.

Deoarece MOXTAB conține 0,4 mg de MOX per comprimat, am pregătit un sistem model care imită comportamentul ingredientului farmaceutic activ în formularea comercializată, prin adăugarea la comprimatul triturat (după îndepărtarea mecanică a filmului) a unei cantități necesare de substanță activă, astfel încât amestecul final să conțină o parte de IFA la cinci părți de excipienți. Pentru aceasta, 10 comprimate au fost folosite; pelicula lor a fost îndepărtată complet prin zgâriere și au fost imediat triturate într-un mojar de agat, apoi pulberea obținută a fost cernută. În continuare, 100 mg de pulbere cernută a fost amestecată cu 20 mg de MOX, folosind un mojar de agat și apoi păstrată în flacoane închise până când a fost analizată. Procedura a fost repetată în triplicat și probele au fost analizate, conducând la rezultate practic identice.

**Investigarea spectroscopică a probelor, investigațiile de stabilitate termică și investigațiile cinetice** au fost realizate urmând același protocol descris în Capitolul 3.1.

Procesarea cinetică a datelor (folosind metodele ASTM E698, Friedman și Flynn–Wall–Ozawa) a fost efectuată pe primul proces de descompunere a MOX, MOXTAB și MOXMIX.

#### **3.4. Materiale și metode utilizate în studiul 2.3.**

##### **Materiale**

Telmisartanul (abreviat TELM,  $M=514,63$  g/mol), standard farmaceutic secundar, Id PHR1855, a fost produs comercial oferit de Sigma Aldrich Supelco și a fost folosit ca atare.

Aminoacizii (abreviat AA) utilizați au fost, de asemenea, produși comerciali ai firmei Reanal Budapesta, Ungaria (lot 7807), având calitatea de substanțe de referință. Au fost selectați următorii aminoacizi: Glicină (GLI,  $M=75,07$  g/mol, lot 78074002), L-alanină (ALA,  $M=89,09$  g/mol, lot 78071099), acid L-aspartic (ASP,  $M=133,10$  g/mol, lot 78072270), L-Leucină (LEU,  $M=131,18$  g/mol, lot 78072204), L-valină (VAL,  $M=117,15$  g/mol, lot 78071446), L-cistină (CISTIN,  $M=240,30$  g/mol,



lot 78079181), L-cisteină (CIS, M=121,15 g/mol, lot 78072230) și L-triptofan (TRP, M=204,23 g/mol, lot 78071452).

Precursorii (TELM și fiecare aminoacid) au fost cântăriți în raport molar 1:1, astfel încât să se obțină o masă finală de aduct binar de 100 mg (Tabelul 3.1)

**Tabelul 3.1.** Masele de precursori luate în lucru

$M_{TELM} = 514,63 \text{ mg/mmol}$					
AA	$M_{AA}$ (mg/ mmol)	$M_{TELM}+M_{AA}$ (mg/mmol)	$100/(M_{TELM}+M_{AA})$ (mmoli)	$m_{TELM}$ (mg)	$m_{AA}$ (mg)
GLI	75,07	589,7	0,1696	87,27	12,73
ASP	133,10	647,73	0,1544	79,45	20,55
ALA	89,09	603,72	0,1656	85,24	14,76
LEU	131,18	645,81	0,1548	79,69	20,31
VAL	117,15	631,78	0,1583	81,46	18,54
CIS	121,15	635,78	0,1573	80,94	19,06
CISTI					
N	240,30	754,92	0,1325	68,17	31,83
TRP	204,23	718,83	0,1391	71,59	28,41

Precursorii au fost triturați în mojar de agat cu un pistil timp de 15 minute în prezența a 1-2 picături de alcool etilic absolut (Noheywell Riedel-de Haen, lot H1940), folosind tehnica triturării în pastă. Procesul de adăugare de etanol s-a reluat de 2-3 ori pentru fiecare probă, pe măsură ce acestea s-au evaporat ca urmare a triturării. După cele 15 minute, amestecul obținut a fost supus la încălzire la 60 °C în etuvă (Incucell), timp de 6 ore. Solidele rezultate au fost triturate și trecute printr-o sită de cernere micrometrică (sita farmaceutică nr. 90, pentru pulberi foarte fine), apoi transferate în flacoane care au fost închise ermetic pentru a preveni potențialul de absorbție a umidității atmosferice. Probele au fost păstrate la întuneric la temperatura ambiantă ( $20 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ ).

### Prepararea fluidului gastric artificial (FGA)

Fluidul gastric artificial de pH 1,2 a fost preparat prin dizolvarea a 2,0 g NaCl (Sigma Aldrich) în aproximativ 980 mL soluție HCl 0,1 mol/L în pahar Berzelius sub agitare magnetică. pH-ul se ajustează sub control pH-metric la  $1,2 \pm 0,1$ , folosind

soluție apoasă de NaOH 0,5 mol/L, adăugată în picătură, după care se transvazează în balon cotate de 1L și se aduce la cota cu apă distilată.

#### **Prepararea fluidului intestinal artificial (FIA)**

Fluidul intestinal artificial se prepară conform indicațiilor din literatură [281], prin dizolvarea a 6,80 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  și a 2,50 g dodecilsulfat de sodiu, sub agitare magnetică, în 900 mL apă distilată, într-un pahar adecvat. pH-ul se ajustează sub control pH-metric la  $6,8 \pm 0,1$ , folosind soluție apoasă de NaOH 1,0 mol/L, după care se transvazează în balon cotate de 1L și se aduce la cota cu apă distilată.

#### **Prepararea tamponului fosfat de pH 7,4 (TF)**

Tamponul fosfat de pH 7,4 de concentrație 0,1 mol/L a fost preparat folosind 20,214 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (Sigma Aldrich,  $M=268,07$  g/mol) și 3,394 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (Sigma Aldrich,  $M=137,99$  g/mol), la balon cotate de 1L. Ajustarea pH-ului s-a realizat cu soluție de NaOH 0,2 mol/L, adăugat în picătură, sub control pH-metric (pH-metru InoLab pH 7310).

#### **Determinarea solubilității TELM**

O cantitate în exces de TELM solid se introduce într-un balon cotate de 5 mL, se aduce la cota cu FGA/TF/FIA și se supune ultrasonării timp de 30 de minute. Ulterior, balonul cotate se menține la temperatura de 25 °C (baie de apă termostată) timp de 72h, agitând conținutul de cel puțin 6 ori în 24h. După 72h se consideră că echilibrul de solubilitate a fost atins, supranatantul se separă și se filtrează prin filtre de seringă din PVDF/L (fluorură de poliviniliden) cu dimensiunea porilor de 0,45  $\mu\text{m}$ . Din soluția obținută, se prepară soluții diluate la balon cotate, a căror absorbantă se găsește în intervalul de valabilitate al legii Bouguer-Lambert-Beer pentru TELM în fiecare fluid analizat, iar din ecuațiile dependențelor  $A=f(c)$  se determină concentrația TELM în soluția saturată inițială.

#### **Determinarea solubilității TELM din aducții binari**

Mase de aduct binar de aproximativ 20 mg au fost introduse în 7 baloane cotate de 3 mL și aduse la cota cu FGA. Probele au fost ulterior prelucrate identic ca la determinarea solubilității TELM.

## 4. CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII ORIGINALE

Principalul obiectiv al tezei de doctorat „CONTRIBUȚII PRIVIND STUDIUL PREFORMULĂRII UNOR SUBSTANȚE BIOACTIVE CU APLICAȚII ÎN TEHNOLOGIA FARMACEUTICĂ MODERNĂ” a fost să completeze datele de profil fizico-chimic al unor compuși utilizați în curent în terapia cardiovasculară, în special în managementul hipertensiunii arteriale.

Importanța datelor de profil fizico-chimic este de mare importanță în domeniul ingineriei chimice a produselor farmaceutice și în tehnologia farmaceutică, deoarece conducerea studiilor și proceselor de preformulare și formulare ale formelor farmaceutice moderne trebuie realizată în acord cu proprietățile pe care activele farmaceutice le posedă.

În ultimii ani, ingineria produselor farmaceutice a pus un accent deosebit pe stabilitatea activelor, deoarece procesele de degradare chimică (oxidări, reduceri, hidroliză) și transformările fizice (tranziții polimorfe, formarea de hidrați, amorfizarea) influențează drastic biodisponibilitatea, și prin urmare, eficiența terapeutică a medicamentelor. Pe de altă parte, tendințele economice actuale, în coroborare cu cele legate de poluare și protecția mediului, țintesc spre obținerea de forme farmaceutice cu perioade de valabilitate mai mari, obținute la costuri de producție mai mici, crescând astfel accesul general al populației la terapii moderne și eficiente, mai ales în țările vulnerabile. De asemenea, obținerea unor forme farmaceutice cu stabilitate mai mare reduc costurile legate de distrugerea formelor farmaceutice expirate și contribuie la ecologizarea mediului, mai ales în țările în care reglementările legate de deversarea acestora în mediu și în ape reziduale.

Teza de doctorat conține rezultatele obținute în cele două direcții de cercetare, și anume:

- investigații privind stabilitatea termică și cinetica de descompunere în mediu eterogen asupra unor compuși utilizați curent în terapia antihipertensivă din clasa sartanilor (și anume candesartan, telmisartan, valsartan, olmesartan medoxomil, losartan potasic), respectiv agentul cu acțiune centrală moxonidină ;

- Obținerea și caracterizarea în stare solidă a unor aducți binari cu o serie de aminoacizi ai telmisartanului, un compus frecvent utilizat în terapie, dar care posedă

o solubilitate extrem de scăzută în mediul apos al organismului, la valorile fiziologice uzuale ale pH-ului (gastric, intestinal, sanguin). Pentru aducții binari a fost studiată comportarea la dizolvare, în comparație cu comportarea activului farmaceutic pur.

Concluziile cele mai importante din studiile realizate pot fi sumarizate după cum urmează:

- Primul studiu realizat a privit investigarea stabilității în stare solidă și cinetica degradării pentru candesartan cilexetil, atât sub formă de compus pur cât și într-o formulare farmaceutică, în prezența excipienților. Probele au fost investigate prin spectroscopie UATR-FTIR, care a certificat identitatea și puritatea ingredientului farmaceutic activ respectiv a confirmat că nu există interacțiuni între IFA și excipienții din comprimat;

- Curbele termoanalitice TG/DTG/HF caracteristice pentru ingredientul pur (candesartan cilexetil) și formularea farmaceutică au fost înregistrate și discutate la  $\beta = 5 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ , tragându-se concluzia că profilul termoanalitic al comprimatului dezvăluie unele dintre caracteristicile candesartanului cilexetil însă a diferit semnificativ de cel al ingredientului farmaceutic activ, datorită complexității sale compoziționale;

- A fost realizat un studiu cinetic comparativ, folosind metoda preliminară neizoconversională ASTM E698, apoi metodele izoconversionale Friedman și Flynn-Wall-Ozawa, rezultatele obținute conducând la unele inadvertențe privind stabilitatea candesartanului cilexetil în formularea farmaceutică, în comparație cu activul pur;

- A fost utilizată metoda NPK modificată, singura metodă care a permis obținerea de informații importante cu privire la termoliză, inclusiv mecanismul de descompunere;

- În comparație cu rezultatele cinetice oferite de metodele ASTM E698, FR și FWO, cele oferite de metoda NPK au fost în concordanță pentru candesartan cilexetil în toate cazurile; pentru proba obținută din comprimat, rezultatele au confirmat datele evidențiate de metoda FWO, și anume un efect stabilizator asupra descompunerii candesartanului cilexetil în formularea farmaceutică, față de CC, datorită prezenței excipienților. Metoda NPK a sugerat faptul că ambele probe au fost degradate prin contribuția a două etape, etapa principală fiind degradarea chimică, iar etapa secundară fiind o transformare fizică. Excipienții aleși în formulare au un efect stabilizator, deoarece energia de activare aparentă pentru descompunerea

comprimatului a fost de 192,5 kJ/mol, iar energia de activare aparentă pentru descompunerea sartanului pur a fost de 154,5 kJ/mol;

- Al doilea studiu realizat a urmărit evaluarea stabilității termice și cinetica degradării pentru alți agenți antihipertensivi din clasa sartanilor, și anume telmisartan (TELM), valsartan (VLS), olmesartan medoxomil (OLM) și losartan potasic (LOS), pentru a avea o imagine de ansamblu asupra stabilității principalilor compuși utilizați în terapie din această clasă. Metodele cinetice utilizate au fost metoda preliminară ASTM E698, respectiv metoda FWO și FR. De asemenea, pentru OLM au fost investigate două procese din punct de vedere cinetic, și anume procesul de deshidratare, respectiv primul proces de termoliză oxidativă;

- Ca urmare a coroborării informațiilor obținute din analiza datelor cinetice, se poate concluziona că toate procesele de descompunere ale sartanilor analizați sunt complexe. Astfel, procesele analizate în acest studiu constau din secvențe de reacții complexe (processe ce implică reacții paralele și succesive, processe cu etape reversibile și processe cu tranziție la regim de difuziune), curbele Ea vs.  $\alpha$  prezintă minime, maxime și porțiuni în care Ea este independent de conversie;

- Al treilea studiu a urmărit analiza stabilității termice și cinetica degradării moxonidinei ca ingredient pur vs. două amestecuri solide diferite, unul corespunzător unei formulări farmaceutice comercializate (MOXTAB) și celălalt unei formulări farmaceutice îmbogățite în MOX (MOXMIX). Tehnicile de investigare folosite au fost spectroscopia FTIR și analiza TG/DTG/HF, în timp ce datele termoanalitice au fost prelucrate conform metodei cinetice ASTM E698 și metodelor izoconversionale ale lui Flynn–Wall–Ozawa (FWO) și Friedman (FR). Metodele cinetice au evidențiat faptul că excipienții au un efect stabilizator asupra MOX (din punct de vedere al valorilor Ea), dar mecanismul de descompunere a probelor este complex, conform rezultatelor sugerate de analiza variației Ea cu creșterea gradului de conversie;

- Al patrulea studiu a constatat în obținerea și caracterizarea unor aducții binari ai telmisartanului cu o serie de aminoacizi, și anume: glicină, L-alanină, acid L-aspartic, L-Leucină, L-valină, L-cistină, L-cisteină și L-triptofan. Aducții binari au fost preparați prin metoda triturării în pastă, iar probele au fost investigate ulterior prin spectroscopie ATR-FTIR, analiză termică (TG/DTG/DSC) și studii de solubilitate în fluid gastric artificial de pH 1,20, în suc intestinal artificial de pH 6,80 și în tampon fosfat de pH 7,4, folosind tehnica spectroscopică de absorbție în UV;

- Spectroscopia FTIR indică existența unor deplasări de până la 6 cm<sup>-1</sup> pentru benzile caracteristice grupelor funcționale care pot fi implicate în formare de interacțiuni intermoleculare în cocristale (și anume gruparea COOH prin -OH, dar și C=O, respectiv atomii de azot din ciclurile benzimidazolice, prin urmare este de așteptat ca sintonul din aducții binari să fie format prin interacțiuni moleculare între aceste grupe funcționale;

- Datele de analiză termică obținute în condiții dinamic-oxidative indică faptul că aducții binari prezintă o stabilitate termică bună; încălzirea aducțiilor determină în prima instanță topirea/descompunerea aminoacizilor coformatori, urmată de topirea și descompunerea telmisartanului;

- Determinarea profilului de solubilitate al TELM din aducții binari cu aminoacizii selectați s-a realizat prin metoda soluției saturate, pentru determinarea cantitativă a IFA apelându-se la spectrofotometrie de absorbție în UV. Din analiza datelor obținute, se observă că legea Bouguer-Lambert-Beer este valabilă până la o concentrație de 26,6 μg/mL, la ambele lungimi de undă la care telmisartanul prezintă maxime de absorbție în domeniul UV (229, respectiv 219 nm).

- A fost determinată solubilitatea telmisartanului la 25 °C în FGA de pH 1,2, obținându-se valorile 193,88 ± 21,28 μg/mL (la 221 nm), respectiv 197,37 ± 12,45 μg/mL (la 291 nm).

- Analiza solubilității aducțiilor binari în fluid gastric artificial de pH 1,2 a fost evaluată în comparație cu telmisartanul pur tot prin spectroscopie UV, aminoacizii selectați fiind practic transparentți spectral la 291 nm, cu toate că soluțiile preparate au fost destul de concentrate (între 1,33 și 6,61 mg/mL), cu excepția triptofanului, care prezintă o absorbție semnificativă datorată restului indolic din structură.

- Din datele de solubilitate obținute, se poate observa că aminoacizii cu lanț hidrocarbonat scurt prezintă un efect puternic solubilizant asupra telmisartanului în fluidul gastric artificial; de asemenea, o creștere considerabilă a solubilității (aproape dublă) este observată la utilizarea acidului L-aspartic ca agent de coformare.

- Aminoacizii cu lanț hidrocarbonat mai mare (VAL și LEU) determină creșteri nesemnificative de solubilitate pentru activul farmaceutic, lucru care nu ar justifica potențiala utilizarea a lor în formulare.

- Aminoacizii cu conținut de sulf studiați determină scăderea drastică a solubilității telmisartanului în fluidul gastric artificial, și prin urmare nu vor fi luați în vedere drept coformatori pentru designul de aducți binari.

- Studiile realizate în fluid intestinal artificial și în tampon fosfat au avut o abordare simplificată, ținând cont de faptul că solubilitatea telmisartanului în aceste fluide este extrem de mică, neexistând posibilitatea de a construi drepte de etalonare.

- Având în vedere faptul că soluțiile saturate obținute ca urmare a folosirii metodei soluției saturate au putut fi dozate fără diluare prin spectroscopie UV, atât pentru fluidul intestinal artificial cât și pentru tamponul fosfat, a permis dozarea telmisartanului din aducții binari prin aceeași metodă.

- Deoarece influența mediului de dizolvare determină deplasarea batocromă maximului de absorbție al activului farmaceutic de la 229 nm la 235 nm, această lungime de undă nu a mai putut fi folosită pentru dozare, neexistând posibilitatea de a prepara soluții etalon de concentrații rezonabile în cele două fluide. Ca urmare a avantajului faptului că maximul de absorbție de la 291 nm se menține și cu creșterea pH-ului, dozarea la această lungime de undă a fost posibilă. Astfel, se poate concluziona că toți aminoacizii au efect solubilizant considerabil asupra telmisartanului (creștere a solubilității de până la 13 ori) în fluidul intestinal artificial, cu excepția cistinei, pentru care creșterea de solubilitate este nesemnificativă.

- Mărirea pH-ului cu 0,60 de unități în tamponul fosfat față de fluidul intestinal artificial determină o creștere destul de accentuată a solubilității telmisartanului în prezența aminoacizilor. Acest lucru ar putea fi explicat atât prin creșterea solubilității intrinseci a activului farmaceutic, dar și prin apariția unor echilibre de ionizare în care este implicat atât TELM, cât și aminoacizii. Faptul că la o așa variație mică de pH, creșterea solubilității este considerabilă, arată potențialul de utilizare al acestor aducți în terapie, în dezvoltarea unor forme farmaceutice cu absorbție la nivelul mucoasei intestinale, aceasta fiind locul principal al absorbției activelor farmaceutice administrate per os.

Rezultatele obținute în cadrul prezentei teze de doctorat au constituit subiectul unui număr de 9 lucrări științifice, dintre care două articole publicate în fluxul ISI, totalizând un factor de impact de **9,821**, după cum urmează: primul articol publicat în revista *Pharmaceutics* în anul 2020, zona roșie Q1 cu un factor de impact de 6,321 (2020), respectiv al doilea în revista *Processes* în anul 2023, zona galbenă

Q2 cu un factor de impact de 3,5 (2022), respectiv șapte lucrări comunicate (poster sau prezentare orală) la manifestări științifice internaționale, și publicate în rezumat în volumele acestor manifestări.

De asemenea, o parte din studii au fost susținute financiar prin Proiectul POCU/993/6/13/153437 - Rețea de excelență în cercetare și inovare aplicativă pentru programele de studii doctorale și postdoctorale/InoHubDoc.



## 5. BIBLIOGRAFIE

1. Ahmed, S.; Amin, M.M.; Sayed, S. A comprehensive review on recent nanosystems for enhancing antifungal activity of fenticonazole nitrate from different routes of administration. *Drug Deliv.* **2023**, *30*.
2. Pınar, S.G.; Oktay, A.N.; Karaküçük, A.E.; Çelebi, N. Formulation Strategies of Nanosuspensions for Various Administration Routes. *Pharmaceutics* **2023**, *15*.
3. Marzaman, A.N.F.; Roska, T.P.; Sartini, S.; Utami, R.N.; Sulistiawati, S.; Enggi, C.K.; Manggau, M.A.; Rahman, L.; Shastri, V.P.; Permana, A.D. Recent Advances in Pharmaceutical Approaches of Antimicrobial Agents for Selective Delivery in Various Administration Routes. *Antibiotics* **2023**, *12*.
4. Rama, B.; Ribeiro, A.J. Role of nanotechnology in the prolonged release of drugs by the subcutaneous route. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2023**, *20*, 559–577.
5. Mirdad, A.; Hussain, F.K.; Hussain, O.K. A systematic literature review on pharmaceutical supply chain: research gaps and future opportunities. *Int. J. Web Grid Serv.* **2023**, *19*, 233–258.
6. Alharbi, E.; Skeva, R.; Juty, N.; Jay, C.; Goble, C. A FAIR-Decide framework for pharmaceutical R&D: FAIR data cost–benefit assessment. *Drug Discov. Today* **2023**, *28*, 1–6.
7. Veeravalli, V.; Cheruvu, H.S.; Srivastava, P.; Vamsi Madgula, L.M. Three-dimensional aspects of formulation excipients in drug discovery: a critical assessment on orphan excipients, matrix effects and drug interactions. *J. Pharm. Anal.* **2020**, *10*, 522–531.
8. Kalasz, H.; Antal, I. Drug Excipients. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 2535–2563.
9. Petersen, K.U. Original brands and generic preparations. *Med. Klin.* **2000**, *95*, 26–30.
10. Beall, R.F.; Kesselheim, A.S.; Sarpatwari, A. New drug formulations and their respective generic entry dates. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* **2019**, *25*, 218–224.
11. Katoh, H.; Yoshii, M.; Ozawa, K. Comparative study of drug efficacy and drug additives between generic drugs and original drugs. *Yakugaku Zasshi* **2007**,

- 127, 2035–2044.
12. Kaur, S.; Hamid, J.U.; Gupta, S. Reverse Engineering of Medicinal and Nutritional Products - Approaches Available for Generic Product Development. *Curr. Anal. Chem.* **2022**, *19*, 130–146.
  13. Cotia, A.; Oliveira Junior, H.A.; Matuoka, J.Y.; Boszczowski, Í. Clinical Equivalence between Generic Versus Branded Antibiotics: Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics* **2023**, *12*.
  14. Dong, Z.; Zhang, S.; Wu, S.; Xie, X.; Sun, G.; Yu, X. Study on the accessibility and affordability of 50 drugs in Wuhan based on the WHO/HAI standardization method. *Front. Public Heal.* **2023**, *11*.
  15. Savjani, K.T.; Gajjar, A.K.; Savjani, J.K. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharm.* **2012**, *2012*, 1–10.
  16. Fasinu, P.; Pillay, V.; Ndesendo, V. Diverse approaches for the enhancement of oral drug bioavailability. *Biopharm. Drug Dispos.* **2011**, *32*, 185–209.
  17. Pandey, N.; Ghosh, A. An outlook on permeability escalation through cocrystallization for developing pharmaceuticals with improved biopharmaceutical properties. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2022**, *76*, 103757.
  18. Thakore, S.D.; Akhtar, J.; Jain, R.; Paudel, A.; Bansal, A.K. Analytical and Computational Methods for the Determination of Drug-Polymer Solubility and Miscibility. *Mol. Pharm.* **2021**, *18*, 2835–2866.
  19. Ono, A.; Kurihara, R.; Terada, K.; Sukanod, K. Bioequivalence Dissolution Test Criteria for Formulation Development of High Solubility-Low Permeability Drugs. *Chem. Pharm. Bull.* **2023**, *71*, 213–219.
  20. Sri Rekha M.; Sangeetha S.; Seetha Devi A. Solid Lipid Nanoparticles: A Potential Option for Enhancing Oral Bioavailability of Highly Soluble and Poorly Permeable (BCS Class III) Drugs. *Curr. Drug Deliv.* **2022**, *20*, 223–236.
  21. *European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)*; 7th ed.; Council Of Europe: European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare: Strasbourg, 2010;
  22. Charalabidis, A.; Sfouni, M.; Bergström, C.; Macheras, P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *Int. J. Pharm.* **2019**, *566*, 264–281.
  23. Mehta, M.U.; Uppoor, R.S.; Conner, D.P.; Seo, P.; Vaidyanathan, J.; Volpe, D.A.; Stier, E.; Chilukuri, D.; Dorantes, A.; Ghosh, T.; et al. Impact of the US

- FDA "biopharmaceutics Classification System" (BCS) Guidance on Global Drug Development. *Mol. Pharm.* **2017**, *14*, 4334–4338.
24. Serkland, T.T.; Schjøtt, J.; Berg, J.A.; Herfindal, L.; Riedel, B.; Skrede, S. Distribution of Psychotropic Drugs into Lipoproteins. *Ther. Drug Monit.* **2019**, *41*, 766–771.
  25. Lou, J.; Duan, H.; Qin, Q.; Teng, Z.; Gan, F.; Zhou, X.; Zhou, X. Advances in Oral Drug Delivery Systems: Challenges and Opportunities. *Pharmaceutics* **2023**, *15*.
  26. Hasa, D.; Perissutti, B.; Voinovich, D.; Abrami, M.; Farra, R.; Fiorentino, S.M.; Grassi, G.; Grassi, M. Drug Nanocrystals: Theoretical Background of Solubility Increase and Dissolution Rate Enhancement. *Chem. Biochem. Eng. Q.* **2014**, *28*, 247–258.
  27. Krajcar, D.; Jereb, R.; Legen, I.; Opara, J.; Grabnar, I. Predictive Potential of Acido-Basic Properties, Solubility and Food on Bioequivalence Study Outcome: Analysis of 128 Studies. *Drugs R. D.* **2023**.
  28. Katona, M.T.; Nagy-Katona, L.; Szabo, R.; Borbas, E.; Tonka-Nagy, P.; Takacs-Novak, K. Multi-Compartmental Dissolution Method, an Efficient Tool for the Development of Enhanced Bioavailability Formulations Containing Poorly Soluble Acidic Drugs. *Pharmaceutics* **2023**, *15*.
  29. Tsume, Y. Evaluation and prediction of oral drug absorption and bioequivalence with food-drug interaction. *DRUG Metab. Pharmacokinet.* **2023**, *50*.
  30. Avachat, A.M.; Kulkarni, J.A.; Avachat, C.M.; Pradhan, R.; Suryawanshi, T.S.; Khan, E.M.; Martis, E.A.F.; Coutinho, E.C.; Padhye, S. Preferential formulation of Second generation antipsychotic Asenapine as Inclusion complex with Sulphobutylether- $\beta$ CD (Captisol): In vitro and In vivo Evaluation. *Curr. Drug Deliv.* **2017**, *14*, 520–531.
  31. Patel, V.B.; Shah, D.A.; Gohil, H.B.; Chhalotiya, U. Stability-indicating high-performance thin-layer chromatographic method for the estimation of antipsychotic drug combination clozapine and aripiprazole. *J. Planar Chromatogr. - Mod. TLC* **2018**, *31*, 397–403.
  32. Ledeti, I.; Romanescu, M.; Cîrcioban, D.; Ledeti, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Suci, O.; Murariu, M.; Olariu, S.; Matusz, P.; et al. Stability and compatibility studies of levothyroxine sodium in solid binary systems—instrumental screening. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 58.

33. Ledeti, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Bercean, V.; Murariu, M.S.; Ledeti, I.; Suta, L.-M. Solid-state preformulation studies of amiodarone hydrochloride. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2016**, *126*, 181–187.
34. Circioban, D.; Ledeti, I.; Vlase, G.; Vlase, T.; Ledeti, A. Solid State Stability and Preformulation Studies for Acetylcholinesterase Inhibitor Drug Tacrine. *Timisoara Med. J.* 2020, 2020.
35. Ledeti, A.; Circioban, D.; Vlase, G.; Vlase, T.; Dragomirescu, A.; Suta, L.-M.; Muntean, C.; Baul, B.; Ledeti, I. Solid-state compatibility study between prednisone and pharmaceutical excipients. In Proceedings of the CEEC-TAC5 & Medicta2019 BOOK OF ABSTRACTS; Rotaru, A., Vecchio Ciprioti, S., Eds.; Central and Eastern European Committee for Thermal Analysis and Calorimetry (CEEC-TAC): Roma, Italy, 2019; p. 375.
36. Fernandes, G.J.; Kumar, L.; Sharma, K.; Tunge, R.; Rathnanand, M. A Review on Solubility Enhancement of Carvedilol—a BCS Class II Drug. *J. Pharm. Innov.* **2018**, *13*, 197–212.
37. Pinto, E.C.; Carmo, F.A. do; Honório, T. da S.; Barros, R. de C. da S.A.; Castro, H.C.R.; Rodrigues, C.R.; Esteves, V.S.D.; Rocha, H.V.A.; Sousa, V.P. de; Cabral, L.M. Influence of the Efavirenz Micronization on Tableting and Dissolution. *Pharmaceutics* **2012**, *4*, 430–441.
38. Muruganatham, S.; Krishnaswami, V.; Kandasamy, R.; Alagarsamy, S. Potentiating the solubility of BCS class II drug zaltoprofen using nanodispersion technology. *J. Dispers. Sci. Technol.* **2023**.
39. Zhang, X.; Li, J.; Rong, R.; Wang, D.; Wang, D.; Yu, Y.; Wu, P.; Li, Y.; Zhang, Z. Enhancing the oral bioavailability of poorly water-soluble amisupiride with solid nanodispersion. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2023**, *86*.
40. Kratochvil, B.; Husak, M.; Jegorov, A. Polymorphism and solvatomorphism of solid pharmaceutical substances. *Chem. List.* **2002**.
41. Wang, L.; Zhu, L.; Sha, Z.; Li, X.; Wang, Y.; Yang, L.; Zhao, X. Characterization, thermal stability, and solid-state phase transition behaviors of gestodene polymorphs and amorphous phase. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, *127*, 1533–1542.
42. Censi, R.; Di Martino, P. Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs. *Molecules* **2015**, *20*, 18759–18776.
43. Łaszcz, M.; Witkowska, A. Studies of phase transitions in the aripiprazole solid

- dosage form. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2016**, *117*, 298–303.
44. Amer, A.M.; Allam, A.N.; Abdallah, O.Y. Preparation, characterization and ex vivo–in vivo assessment of candesartan cilexetil nanocrystals via solid dispersion technique using an alkaline esterase activator carrier. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2019**, *45*, 1140–1148.
  45. Sbârcea, L.; Udrescu, L.; Drăgan, L.; Trandafirescu, C.; Szabadai, Z.; Bojiță, M. Fosinopril-cyclodextrin inclusion complexes: Phase solubility and physicochemical analysis. *Pharmazie* **2011**, *66*, 584–589.
  46. Sbârcea, L.; Udrescu, L.; Drăgan, L.; Trandafirescu, C.; Szabadai, Z.; Bojiță, M. Fosinopril-cyclodextrin inclusion complexes: Phase solubility and physicochemical analysis. *Pharmazie* **2011**, *66*.
  47. Fulias, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Suta, L.-M.; Soica, C.; Ledeti, I. Screening and characterization of cocrystal formation between carbamazepine and succinic acid. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2015**, *121*, 1081–1086.
  48. Islam, N.U.; Umar, M.N.; Khan, E.; Al-Joufi, F.A.; Abed, S.N.; Said, M.; Ullah, H.; Iftikhar, M.; Zahoor, M.; Khan, F.A. Levofloxacin Cocrystal/Salt with Phthalimide and Caffeic Acid as Promising Solid-State Approach to Improve Antimicrobial Efficiency. *Antibiotics* **2022**, *11*.
  49. Drozd, K. V.; Manin, A.N.; Boycov, D.E.; Perlovich, G.L. Simultaneous Improvement of Dissolution Behavior and Oral Bioavailability of Antifungal Miconazole via Cocrystal and Salt Formation. *Pharmaceutics* **2022**, *14*.
  50. Liu, H.; Tong, H.H.Y.; Zhou, Z. Feasibility of thermal methods on screening, characterization and physicochemical evaluation of pharmaceutical cocrystals. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2022**, *147*, 12947–12963.
  51. Kumar, S.; Nanda, A. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *Indian J. Pharm. Sci.* **2017**, *79*, 858–871.
  52. Karagianni, A.; Malamataris, M.; Kachrimanis, K. Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs. *Pharmaceutics* **2018**, *10*.
  53. Lomba, L.; Garralaga, M.P.; Werner, A.; Giner, B.; Baptista, P.M.; Sanchez-Romero, N. Ibuprofen solubility and cytotoxic study of deep eutectic solvents formed by xylitol, choline chloride and water. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2023**, *82*.
  54. Zaini, E.; Wahyuni, F.; Salsabila, H.; Anggraini, D.; Yuliandra, Y.; Lucida, H.

- Eutectic Mixture of Fenofibric Acid and Syringic Acid: Improvement of Dissolution Rate and Its Antihyperlipidemic Activity. *CHEMISTRYSELECT* **2023**, *8*.
55. Karolewicz, B.; Gajda, M.; Pluta, J.; Górniak, A. The effect of Pluronic F127 on the physicochemical properties and dissolution profile of lovastatin solid dispersions. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2016**.
56. Menche, D.; Hassfeld, J.; Sasse, F.; Huss, M.; Wieczorek, H. Design, synthesis, and biological evaluation of novel analogues of archazolid: A highly potent simplified V-ATPase inhibitor. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1732–1735.
57. Fuliş, A.; Vlase, G.; Ledetşi, I.; Şuta, L.M. Ketoprofen-cysteine equimolar salt: Synthesis, thermal analysis, PXRD and FTIR spectroscopy investigation. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2015**, *121*, 1087–1091.
58. Allada, R.; Maruthapillai, A.; Devikala, S.; Pallepogu, R. Hydrated moxonidine saccharinatesalt: Synthesis, Characterization, Crystal structure determination and dissolution enhancement. In *Proceedings of the Materials Today: Proceedings*; 2019; Vol. 14, pp. 618–629.
59. Fernández Casares, A.; Nap, W.M.; Ten Figás, G.; Huizenga, P.; Groot, R.; Hoffmann, M. An evaluation of salt screening methodologies. *J. Pharm. Pharmacol.* **2015**, *67*, 812–822.
60. Paulekuhn, G.S.; Dressman, J.B.; Saal, C. Trends in active pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the orange book database. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6665–6672.
61. Xie, Y.; Yuan, P.; Heng, T.; Du, L.; An, Q.; Zhang, B.; Zhang, L.; Yang, D.; Du, G.; Lu, Y. Insight into the Formation of Cocrystal and Salt of Tenoxicam from the Isomer and Conformation. *Pharmaceutics* **2022**, *14*.
62. Sanghvi, R.; Narazaki, R.; Machatha, S.G.; Yalkowsky, S.H. Solubility improvement of drugs using N-methyl pyrrolidone. *AAPS PHARMSCITECH* **2008**, *9*, 366–376.
63. Wu, Y.; Cheng, L.; Wu, J.; Zhai, M.; Cai, L. Cosolvent effect on solubility of aripiprazole in mixed solvents and apparent thermodynamic analysis of dissolution process. *J. Chem. Thermodyn.* **2019**, *135*, 330–335.
64. Orienti, I.; Zuccari, G.; Carosio, R.; Montaldo, P.G. Improvement of aqueous solubility of fenretinide and other hydrophobic anti-tumor drugs by

- complexation with amphiphilic dextrans. *DRUG Deliv.* **2009**, *16*, 389–398.
65. Rekdal, M.; Pai, A.; Choudhari, R.; Sathyanarayana, M.B. Applications of co-crystals in pharmaceutical drugs. *Syst. Rev. Pharm.* **2018**, *9*, 55–57.
66. Birolo, R.; Bravetti, F.; Bordignon, S.; D'Abbrunzo, I.; Mazzeo, P.P.; Perissutti, B.; Bacchi, A.; Chierotti, M.R.; Gobetto, R. Overcoming the Drawbacks of Sulpiride by Means of New Crystal Forms. *Pharmaceutics* **2022**, *14*.
67. Loya, J.D.; Li, S.J.; Unruh, D.K.; Hutchins, K.M. Application of the pKa rule to synthesize salts of bezafibrate. *Supramol. Chem.* **2019**, *31*, 558–564.
68. Remko, M.; Swart, M.; Bickelhaupt, F.M. Theoretical study of structure, pKa, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some centrally acting antihypertensives. *Bioorganic Med. Chem.* **2006**, *14*, 1715–1728.
69. Yu, G.; Chen, X.; He, L.; Li, X.; Zhou, Z.; Ren, Z. Study on the solubilization of telmisartan by forming cocrystals with aromatic carboxylic acids. *CrystEngComm* **2021**, *23*, 4871–4878.
70. Banerjee, M.; Nimkar, K.; Naik, S.; Patravale, V. Unlocking the potential of drug-drug cocrystals – A comprehensive review. *J. Control. Release* **2022**, *348*, 456–469.
71. Shankar, P.R.; Alshakka, M.A. *Clinical Pharmacy and Therapeutics Sixth Edition*; 2019; Vol. 9; ISBN 9780702070129.
72. Ritter, J.; Lewis, L.; Ferro, A. *A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics - Fifth edition*; 2008; ISBN 9780340900468.
73. Benson, L.N.; Guo, Y.; Deck, K.; Mora, C.; Liu, Y.; Mu, S. The link between immunity and hypertension in the kidney and heart. *Front. Cardiovasc. Med.* **2023**, *10*.
74. Hunter, P.G.; Chapman, F.A.; Dhaun, N. Hypertension: Current trends and future perspectives. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2021**, *87*, 3721–3736.
75. Trifanescu, R.-A.; Poiana, C. Diagnosis and Management of Hypothyroidism in Adults. In *Advanced Practice in Endocrinology Nursing*; Llahana, S., Follin, C., Yedinak, C., Grossman, A., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2019; pp. 581–592 ISBN 978-3-319-99817-6.
76. Jones, L.; Blair, J.; Hawcutt, D.B.; Lip, G.Y.H.; Shantsila, A. Hypertension in Turner syndrome: a review of proposed mechanisms, management and new directions. *J. Hypertens.* **2023**, *41*, 203–211.
77. Sudano, I.; Suter, P.; Beuschlein, F. Secondary hypertension as a cause of

- treatment resistance. *Blood Press.* **2023**, *32*.
78. Campbell, N.R.C.; Niebylski, M.L. Prevention and control of hypertension: Developing a global agenda. *Curr. Opin. Cardiol.* **2014**, *29*, 324–330.
79. Piepho, R.W. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am. J. Heal. Pharm.* **2000**, *57*, 3–7.
80. Muszalska, I.; Sobczak, A.; Dothań, A.; Jelińska, A. Analysis of sartans: A review. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103*, 2–28.
81. Pascual, I.; Moris, C.; Avanzas, P. Beta-Blockers and Calcium Channel Blockers: First Line Agents. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **2016**, *30*, 357–365.
82. Dobrescu, D.; Negreş, S. *Memomed*; Universitară, E., Ed.; 23rd ed.; 2017;
83. Diogo, L.N.; Pereira, S.A.; Nunes, A.R.; Afonso, R.A.; Santos, A.I.; Monteiro, E.C. Efficacy of carvedilol in reversing hypertension induced by chronic intermittent hypoxia in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **2015**, *765*, 58–67.
84. Carvedilol - date PubChem Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2585> (accessed on Jun 22, 2023).
85. Blowey, D.L. Diuretics in the treatment of hypertension. *Pediatr. Nephrol.* **2016**, *31*, 2223–2233.
86. Sarafidis, P.A.; Georgianos, P.I.; Lasaridis, A.N. Diuretics in clinical practice. Part I: Mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert Opin. Drug Saf.* **2010**, *9*, 243–257.
87. Jelski, J.; Speakman, M. Alpha adrenoreceptor antagonists - Have we reached the optimum balance of safety/efficacy? *Drug Discov. Today Ther. Strateg.* **2012**, *9*, e27–e33.
88. Candesartan - date PubChem Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2541> (accessed on Jun 24, 2023).
89. Olmesartan - date PubChem Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/158781> (accessed on Jun 24, 2023).
90. Naik, P.; Murumkar, P.; Giridhar, R.; Yadav, M.R. Angiotensin II receptor type 1 (AT1) selective nonpeptidic antagonists - A perspective. *Bioorganic Med. Chem.* **2010**, *18*, 8418–8456.
91. Telmisartan - date PubChem Available online:



- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65999> (accessed on Jun 24, 2023).
92. Valsartan - date PubChem Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60846> (accessed on Jun 24, 2023).
93. Losartan - date PubChem Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3961> (accessed on Jun 24, 2023).
94. Cristea, A.N. *Tratat de farmacologie*; Ediția I.; Ed. Medicală: București, 2017;
95. Kapoor, A.K.; Mehta, H.S.; Nath, A.; Prasad, M. POLYMORPHIC FORM OF OLMESARTAN MEDOXOMIL 2012, 1–13.
96. Losartan potasic - date PubChem Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11751549> (accessed on Jun 24, 2023).
97. Losartan potasic - date AKSci Reference Standard Available online: [https://aksci.com/item\\_detail.php?cat=J10063](https://aksci.com/item_detail.php?cat=J10063) (accessed on Jul 11, 2023).
98. Shakeel, F.; Haq, N.; Alanazi, F.K.; Alsarra, I.A. Measurement and correlation of solubility of olmesartan medoxomil in six green solvents at 295.15–330.15 K. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, 2846–2849.
99. Guo, K.; Yin, Q.; Yang, Y.; Zhang, M.; Wang, J. Solubility of losartan potassium in different pure solvents from (293.15 to 343.15) K. *J. Chem. Eng. Data* **2008**, *53*, 1467–1469.
100. Losartan potasic - date ChemSpider Available online: [http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.54768.html?rid=1f72b774-9896-451c-8408-840da3ca1361&page\\_num=0](http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.54768.html?rid=1f72b774-9896-451c-8408-840da3ca1361&page_num=0) (accessed on Jun 21, 2023).
101. Ardiana, F.; Lestari, M.L.A.D.; Indrayanto, G. Candesaratan Cilexetil. In *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*; Brittain, H.G., Ed.; Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology; Academic Press, 2012; Vol. 37, pp. 79–112.
102. Moxonidine - date PubChem Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4810> (accessed on Jun 23, 2023).
103. Prichard, B.N.C. Clinical experience with moxonidine. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **1994**, *8*, 49–58.

104. Prichard, B.N.C.; B.R., G. Effective Antihypertensive Therapy: Blood Pressure Control with Moxonidine 1996, 1–32.
105. Weimann, H.J.; Rudolph, M. Clinical Pharmacokinetics of Moxonidine.pdf 1992.
106. Brown, B.; Ward, A.; Fazili, Z.; Østergaard, J.; Asare-Addo, K. Application of UV dissolution imaging to pharmaceutical systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2021**, *177*, 113949.
107. Sbârcea, L.; Udrescu, L.; Drăgan, L.; Trandafirescu, C.; Szabadai, Z.; Bojiță, M. Spectrophotometric method for lisinopril determination using ninhydrin. *Farmacia* **2013**, *62*, 107–118.
108. Akash, M.S.H.; Rehman, K. Ultraviolet-Visible (UV-VIS) Spectroscopy. In *Essentials of Pharmaceutical Analysis*; Akash, M.S.H., Rehman, K., Eds.; Springer Nature Singapore: Singapore, 2020; pp. 29–56 ISBN 978-981-15-1547-7.
109. Mayerhöfer, T.G.; Pahlow, S.; Popp, J. The Bouguer-Beer-Lambert Law: Shining Light on the Obscure. *Chemphyschem* **2020**, *21*, 2029–2046.
110. Sbarcea, L.; Udrescu, L.; Dragan, L.; Trandafirescu, C.; Bojita, M. Validated UV spectrofotometric method for quantification of zofenopril in pharmaceutical formulations. *Rev. Chim.* **2012**, *63*, 562–564.
111. Udrescu, L.; Sbârcea, L.; Fuliș, A.; LedetșI, I.; Vlase, T.; Barvinschi, P.; Kurunczi, L. Physicochemical characterization of zofenopril inclusion complex with 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. *J. Serbian Chem. Soc.* **2015**, *80*, 485–497.
112. Stancanelli, R.; Venuti, V.; Arigò, A.; Calabrò, M.L.; Cannavà, C.; Crupi, V.; Majolino, D.; Tommasini, S.; Ventura, C.A. Isoflavone aglycons-sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes: In solution and solid state studies. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2015**, *83*, 27–36.
113. Berthomieu, C.; Hienerwadel, R. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy. *Photosynth. Res.* **2009**, *101*, 157–170.
114. Bacsik, Z.; Mink, J.; Keresztury, G. FTIR spectroscopy of the atmosphere. I. Principles and methods. *Appl. Spectrosc. Rev.* **2004**, *39*, 295–363.
115. Deruyver, L.; Rigaut, C.; Lambert, P.; Haut, B.; Goole, J. The importance of pre-formulation studies and of 3D-printed nasal casts in the success of a pharmaceutical product intended for nose-to-brain delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2021**, *175*, 113826.

116. Planinšek, O.; Planinšek, D.; Zega, A.; Breznik, M.; Srčič, S. Surface analysis of powder binary mixtures with ATR FTIR spectroscopy. *Int. J. Pharm.* **2006**, *319*, 13–19.
117. Rojek, B.; Wesolowski, M. Compatibility study of theophylline with excipients using thermogravimetry supported by kinetic analysis. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2021**, *143*, 227–236.
118. Song, Y.; Cong, Y.; Wang, B.; Zhang, N. Applications of Fourier transform infrared spectroscopy to pharmaceutical preparations. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2020**, *17*, 551–571.
119. Movasaghi, Z.; Rehman, S.; Rehman, I.U. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy of biological tissues. *Appl. Spectrosc. Rev.* **2008**, *43*, 134–179.
120. Wartewig, S.; Neubert, R.H.H. Pharmaceutical applications of Mid-IR and Raman spectroscopy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 1144–1170.
121. Blum, M.M.; John, H. Historical perspective and modern applications of Attenuated Total Reflectance - Fourier Transform Infrared Spectroscopy (ATR-FTIR). *Drug Test. Anal.* **2012**, *4*, 298–302.
122. Fuliş, A.; Ledeti, I.; Vlase, G.; Vlase, T. Physico-chemical solid-state characterization of pharmaceutical pyrazolones: An unexpected thermal behaviour. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2013**, *81–82*, 44–49.
123. Saunders, M. Thermal Analysis of Pharmaceuticals. *Princ. Appl. Therm. Anal.* **2008**, 286–329.
124. Giron, D. Applications of thermal analysis in the pharmaceutical industry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1986**, *4*, 755–770.
125. Verma, R.K.; Szilagy, I.M.; Pielichowska, K.; Raftopoulos, K.N.; Šimon, P.; Melnikov, A.P.; Ivanov, D.A. Good laboratory practice in thermal analysis and calorimetry. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2023**, *148*, 2211–2231.
126. Gaisford, S.; Buanz, A.B.M. Pharmaceutical physical form characterisation with fast (>200 °C min<sup>-1</sup>) DSC heating rates. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2011**, *106*, 221–226.
127. Sovizi, M.R. Thermal behavior of drugs : Investigation on decomposition kinetic of naproxen and celecoxib. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2010**, *102*, 285–289.
128. Kramzer, L.F.; Hamorsky, K.T.; Graebing, P.W.; Wang, L.; Fuqua, J.L.; Matoba, N.; Lasnik, A.B.; Moncla, B.J.; Zhang, J.; Palmer, K.E.; et al. Preformulation Characterization of Griffithsin, a Biopharmaceutical Candidate

- for HIV Prevention. *AAPS PharmSciTech* **2021**, *22*.
129. Asran, A.M.; Mohamed, M.A.; Khedr, G.E.; Eldin, G.M.G.; Yehia, A.M.; Mishra, R.K.; Allam, N.K. Investigation of the thermal stability of the antihypertensive drug nebivolol under different conditions: Experimental and computational analysis. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2022**, *147*, 5779–5786.
130. Bengescu, C.; Ledeti, A.; Olariu, T.; Cîrcioban, D.; Muntean, C.; Vlase, G.; Vlase, T.; Tomoroga, C.; Dragomirescu, A.O.; Dascălu, D.; et al. Instrumental investigations of promestriene: first report regarding the solid-state characterization and compatibility with pharmaceutical excipients. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2023**.
131. Ledeti, I.; Bolintineanu, S.; Vlase, G.; Cîrcioban, D.; Ledeti, A.; Vlase, T.; Suta, L.M.; Caunii, A.; Murariu, M. Compatibility study between antiparkinsonian drug Levodopa and excipients by FTIR spectroscopy, X-ray diffraction and thermal analysis. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, *130*, 433–441.
132. Rojek, B.; Wesolowski, M. A combined differential scanning calorimetry and thermogravimetry approach for the effective assessment of drug substance–excipient compatibility. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2023**, *148*, 845–858.
133. Li, X.; Liu, J.; Qiu, N. Cyclodextrin-Based Polymeric Drug Delivery Systems for Cancer Therapy. *Polymers (Basel)*. **2023**, *15*.
134. Kovacs, T.; Nagy, P.; Panyi, G.; Szente, L.; Varga, Z.; Zakany, F. Cyclodextrins: Only Pharmaceutical Excipients or Full-Fledged Drug Candidates? *Pharmaceutics* **2022**, *14*.
135. Soe, H.M.S.H.; Maw, P.D.; Loftsson, T.; Jansook, P. A Current Overview of Cyclodextrin-Based Nanocarriers for Enhanced Antifungal Delivery. *Pharmaceutics* **2022**, *15*.
136. De Gaetano, F.; Cristiano, M.C.; Paolino, D.; Celesti, C.; Iannazzo, D.; Pistarà, V.; Iraci, N.; Ventura, C.A. Bicalutamide Anticancer Activity Enhancement by Formulation of Soluble Inclusion Complexes with Cyclodextrins. *Biomolecules* **2022**, *12*.
137. Dhondale, M.R.; Thakor, P.; Nambiar, A.G.; Singh, M.; Agrawal, A.K.; Shastri, N.R.; Kumar, D. Co-Crystallization Approach to Enhance the Stability of Moisture-Sensitive Drugs. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 189.
138. Mateescu, M.; Vlase, G.; Budiul, M.M.; Cernuşcă, B.D.; Vlase, T. Preliminary study for preparation and characterization of medicated jelly based on

- Ibuprofen or Ambroxol. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2023**.
139. Aslam, A.; Ashraf, M.U.; Barkat, K.; Mahmood, A.; Hussain, M.A.; Farid-ul-Haq, M.; Lashkar, M.O.; Gad, H.A. Fabrication of Stimuli-Responsive Quince/Mucin Co-Poly (Methacrylate) Hydrogel Matrices for the Controlled Delivery of Acyclovir Sodium: Design, Characterization and Toxicity Evaluation. *Pharmaceutics* **2023**, *15*.
140. Vecchio, S.; Rodante, F.; Tomassetti, M. Thermal stability of disodium and calcium phosphomycin and the effects of the excipients evaluated by thermal analysis. In Proceedings of the Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis; Elsevier, 2001; Vol. 24, pp. 1111–1123.
141. Chachorovska, M.; Petrushevski, G.; Stojanovska Pecova, M.; Ugarkovic, S.; Makreski, P. Thermal analysis assisted by spectra-structure studies of BCS class II active pharmaceutical ingredients: ezetimibe and lercanidipine hydrochloride. The concept of preformulation. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2022**, *147*, 8779–8790.
142. Ledeti, A.; Olariu, T.; Caunii, A.; Vlase, G.; Circioban, D.; Baul, B.; Ledeti, I.; Vlase, T.; Murariu, M. Evaluation of thermal stability and kinetic of degradation for levodopa in non-isothermal conditions. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *131*.
143. Kremer, I.; Tomić, T.; Katančić, Z.; Hrnjak-murgić, Z.; Erceg, M.; Cipriotti, S.V.; Schneider, D.R. Effect of Zeolite Catalyst on the Pyrolysis Kinetics of Multi-Layered Plastic Food Packaging. *Symmetry (Basel)*. **2022**, *14*.
144. Arcenegui-Troya, J.; Sánchez-Jiménez, P.E.; Perejón, A.; Pérez-Maqueda, L.A. Relevance of particle size distribution to kinetic analysis: The case of thermal dehydroxylation of kaolinite. *Processes* **2021**, *9*.
145. Rotaru, A.; Moanta, A.; Constantinescu, C.; Dumitru, M.; Manolea, H.O.; Andrei, A.; Dinescu, M. Thermokinetic study of CODA azoic liquid crystal and thin films deposition by matrix-assisted pulsed laser evaporation. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, *128*, 89–105.
146. Segal, E.; Doca, N.; Budrugaec, P.; Popescu, C.; Carp, O.; Vlase, T. *Analiza termică. Fundamente și aplicații - Analiza cinetică a transformărilor eterogene*; Editura Academiei Române: București, 2013; ISBN 978-973-27-2281-7.
147. Vyazovkin, S.; Wight, C.A. Isothermal and Nonisothermal Reaction Kinetics in Solid: In Search of Ways toward Consensus. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 8279–8284.

148. Rotaru, A.; Goşa, M. Computational thermal and kinetic analysis. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2009**, *97*, 421–426.
149. Ravi, P. Model free isoconversional procedure for evaluating the effective activation energy values of thermally stimulated processes in dinitroimidazoles. *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*.
150. Simon, P. Fourty years of the Sestak–Berggren equation. *Thermochim. Acta* **2011**.
151. Wan, J.; Bu, Z.Y.; Xu, C.J.; Fan, H.; Li, B.G. Model-fitting and model-free nonisothermal curing kinetics of epoxy resin with a low-volatile five-armed starlike aliphatic polyamine. *Thermochim. Acta* **2011**, *525*, 31–39.
152. Brown, M.E.; Maciejewski, M.; Vyazovkin, S.; Nomen, R.; Sempere, J.; Burnham, A.; Opfermann, J.; Strey, R.; Anderson, H.L.; Kemmler, A.; et al. Computational aspects of kinetic analysis Part A: The ICTAC Kinetics Project-data, methods and results. *Thermochim. Acta* **2000**, *355*, 125–143.
153. Vyazovkin, S. Computational aspects of kinetic analysis. Part C. The ICTAC Kinetics Project - The light at the end of the tunnel? *Thermochim. Acta* **2000**.
154. Roduit, B. Computational aspects of kinetic analysis. Part E: The ICTAC Kinetics Project - Numerical techniques and kinetics of solid state processes. *Thermochim. Acta* **2000**.
155. Budrugaec, P.; Segal, E. On the Li and Tang's isoconversional method for kinetic analysis of solid-state reactions from thermoanalytical data. *J. Mater. Sci.* **2001**, *36*, 2707–2710.
156. Budrugaec, P.; Homentcovschi, D.; Segal, E. Critical analysis of the isoconversional methods for evaluating the activation energy. I. Theoretical background. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2001**, *63*, 457–463.
157. Budrugaec, P.; Segal, E. Applicability of the Kissinger equation in thermal analysis. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007**, *88*, 703–707.
158. Baul, B.; Ledeti, A.; Circioban, D.; Ridichie, A.; Vlase, T.; Vlase, G.; Peter, F.; Ledeti, I. Thermal Stability and Kinetics of Degradation of Moxonidine as Pure Ingredient vs. Pharmaceutical Formulation. *PROCESSES* **2023**, *11*.
159. Duswalt, A.A. The practice of obtaining kinetic data by differential scanning calorimetry. *Thermochim. Acta* **1974**, *8*, 57–68.
160. Lu, W.-Y.; Lin, W.-C.; Huang, A.-C.; Shu, C.-M. Determination of the ambience duration of lavender essential oil with three perfume fixatives using the

- thermokinetics approach. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2022**, *147*, 7551–7561.
161. Flynn, J.H.; Wall, L.A. A quick, direct method for the determination of activation energy from thermogravimetric data. *J. Polym. Sci. Part B Polym. Lett.* **1966**, *4*, 323–328.
162. Ozawa, T. A New Method of Analyzing Thermogravimetric Data. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 1881–1886.
163. Lesnikovich, A.I.; Levchik, S. V. Isoparametric kinetic relations for chemical transformations in condensed substances (Analytical survey). II. Reactions involving the participation of solid substances. *J. Therm. Anal.* **1985**, *30*, 677–702.
164. Friedman, H.L. Kinetics of thermal degradation of char-forming plastics from thermogravimetry. Application to a phenolic plastic. *J. Polym. Sci.* **1964**, *6*, 183–195.
165. Friedman, H.L. Kinetics of thermal degradation of char-foaming plastics from thermogravimetry: application to a phenolic resin. *J Polym Sci* **1963**, *6*, 183–195.
166. Zou, H.; Yi, C.; Wang, L.; Liu, H.; Xu, W. Thermal degradation of poly(lactic acid) measured by thermogravimetry coupled to Fourier transform infrared spectroscopy. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2009**, *97*, 929–935.
167. Pal, A.K.; Katiyar, V. Theoretical and analyzed data related to thermal degradation kinetics of poly (L-lactic acid)/chitosan-grafted-oligo L-lactic acid (PLA/CH-g-OLLA) bionanocomposite films. *Data Br.* **2017**, *10*, 304–311.
168. Guigo, N.; Sbirrazzuoli, N.; Vyazovkin, S. Gelation on heating of supercooled gelatin solutions. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 698–702.
169. Serra, R.; Sempere, J.; Nomen, R. A new method for the kinetic study of thermoanalytical data: The non-parametric kinetics model. *Thermochim. Acta* **1998**, *316*, 37–45.
170. Sempere, J.; Nomen, R.; Serra, R. Progress in non-parametric kinetics. *J. Therm. Anal. Calorim.* **1999**, *56*, 843–849.
171. Sempere, J.; Nomen, R.; Serra, R.; Soravilla, J. The NPK method - An innovative approach for kinetic analysis of data from thermal analysis and calorimetry. *Thermochim. Acta* **2002**, *388*, 407–414.
172. Vlase, T.; Vlase, G.; Birta, N.; Doca, N. Comparative results of kinetic data obtained with different methods for complex decomposition steps. *J. Therm.*

- Anal. Calorim.* **2007**, *88*, 631–635.
173. Wall, M.E.; Rechtsteiner, A.; Rocha, L.M. Singular value decomposition and principal component analysis. In *A Practical Approach to Microarray Data Analysis*; Berrar, D.P., Dunitzky, W., Granzow, M., Eds.; Kluwer, 2003; pp. 91–109 ISBN 1402072600.
174. Sestak, J.; Berggren, G. Study of the kinetics of the mechanism of solid-state reactions at increasing temperatures. *Thermochim. Acta* **1971**, *3*, 1–12.
175. Viet Nguyen, K.; Laidmäe, I.; Kogermann, K.; Lust, A.; Meos, A.; Viet Ho, D.; Raal, A.; Heinämäki, J.; Thi Nguyen, H. Preformulation Study of Electrospun Haemantamine-Loaded Amphiphilic Nanofibers Intended for a Solid Template for Self-Assembled Liposomes. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 499.
176. Modhave, D.; Barrios, B.; Paudel, A. PVP-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Complex as a New Stressor for the Accelerated Oxidation Study of Pharmaceutical Solids. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 457.
177. Oliveira, L.J.; Stofella, N.C.F.; Veiga, A.; Federle, S.; Toledo, M. da G.T.; Bernardi, L.S.; Oliveira, P.R.; Carvalho Filho, M.A.S.; Andrezza, I.F.; Murakami, F.S. Physical-chemical characterization studies of ketoprofen for orodispersible tablets. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *133*, 1521–1533.
178. Ledeti, I.; Ledeti, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Matusz, P.; Bercean, V.; Şuta, L.-M.; Piciu, D. Thermal stability of synthetic thyroid hormone l-thyroxine and l-thyroxine sodium salt hydrate both pure and in pharmaceutical formulations. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2016**, *125*, 33–40.
179. Bandas (Ratiu), C.; Orha, C.; Misca, C.; Lazau, C.; Sfirloaga, P.; Olariu, S. Photocatalytical Inactivation of Enterococcus faecalis from Water Using Functional Materials Based on Natural Zeolite and Titanium Dioxide. *Chinese J. Chem. Eng.* **2014**, *22*, 38–43.
180. Faya, P.; Seaman, J.W.; Stamey, J.D. Using accelerated drug stability results to inform long-term studies in shelf life determination. *Stat. Med.* **2018**, *37*, 2599–2615.
181. Zilker, M.; Sörgel, F.; Holzgrabe, U. A systematic review of the stability of finished pharmaceutical products and drug substances beyond their labeled expiry dates. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2019**, *166*, 222–235.
182. Ledeti, I.; Pusztai, A.M.; Murariu, M.; Olariu, S.; Ivan, C.; Circioban, D.; Vlase, G.; Ledeti, A.; Vlase, T.; Matusz, P. Comparative instrumental investigations



- of some bile acids. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *134*, 1345–1350.
183. Ledeti, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Circioban, D.; Dehelean, C.; Ledeti, I.; Suta, L.M. Binary adduct formation of desipramine with dicarboxylic acids: An instrumental study. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *131*, 167–173.
184. Ledeti, I.; Pusztai, A.M.; Muresan, C.M.; Circioban, D.; Vlase, G.; Murariu, M.; Suta, L.-M.; Vlase, T.; Ledeti, A.; Suci, O.; et al. Study of solid-state degradation of prochlorperazine and promethazine. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *134*, 731–740.
185. Wu, C.; You, J.; Wang, X. Study on the thermal decomposition of famciclovir. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *131*, 1361–1371.
186. Dartora, P.C.; Loureiro, M. da R.; de Camargo Forte, M.M. Crystallization kinetics and morphology of poly(lactic acid) with polysaccharide as nucleating agent. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *134*, 1705–1713.
187. Buda, V.; Baul, B.; Andor, M.; Man, D.E.; Ledeti, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Danciu, C.; Matusz, P.; Peter, F.; et al. Solid state stability and kinetics of degradation for candesartan—Pure compound and pharmaceutical formulation. *Pharmaceutics* **2020**, *12*.
188. Zhao, D.; Liu, H.; Dong, P. A Meta-analysis of antihypertensive effect of telmisartan versus candesartan in patients with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* **2019**, *41*, 75–79.
189. Isobe, N.; Taniguchi, K.; Oshima, S.; Ono, Z.; Adachi, H.; Toyama, T.; Naito, S.; Hoshizaki, H.; Kamiyama, H. Candesartan cilexetil improves left ventricular function, left ventricular hypertrophy, and endothelial function in patients with hypertensive heart disease. *Circ. J.* **2002**, *66*, 993–999.
190. Pfeffer, M.A.; Swedberg, K.; Granger, C.B.; Held, P.; McMurray, J.J.V.; Michelson, E.L.; Olofsson, B.; Östergren, J.; Yusuf, S. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM-overall programme. *Lancet* **2003**, *362*, 759–766.
191. Donaire, J.A.G.; Ruilope, L.M. Angiotensin receptor blockade in diabetic renal disease-Focus on candesartan. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2007**, *76*, S22-30.
192. Behl, T.; Kotwani, A. Potential of angiotensin II receptor blockers in the treatment of diabetic retinopathy. *Life Sci.* **2017**, *176*, 1–9.
193. Gullo, C.E.; de Almeida Zia, V.A.; Vilela-Martin, J.F. Blockade of renin angiotensin system in heart failure post-myocardial infarction: What is the best

- therapy? *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* **2014**, *9*, 28–37.
194. Buda, V.; Andor, M.; Cristescu, C.; Voicu, M.; Cochera, F.; Tuduce, P.; Petrescu, L.; Tomescu, M.C. The effect of candesartan on pentraxin-3 plasma levels as marker of endothelial dysfunction in patients with essential arterial hypertension. *Ir. J. Med. Sci.* **2017**, *186*, 621–629.
195. Chen, T.; Yu, D.; Cornelius, V.; Qin, R.; Cai, Y.; Jiang, Z.; Zhao, Z. Potential health impact and cost-effectiveness of drug therapy for prehypertension. *Int. J. Cardiol.* **2017**, *240*, 403–408.
196. Ducharme, A.; Swedberg, K.; Pfeffer, M.A.; Cohen-Solal, A.; Granger, C.B.; Maggioni, A.P.; Michelson, E.L.; McMurray, J.J.V.; Olsson, L.; Rouleau, J.L.; et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am. Heart J.* **2006**, *152*, 86–92.
197. Stovner, L.J.; Linde, M.; Gravdahl, G.B.; Tronvik, E.; Aamodt, A.H.; Sand, T.; Hagen, K. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* **2014**, *34*, 523–532.
198. Venkat, P.; Shen, Y.; Chopp, M.; Chen, J. Cell-based and pharmacological neurorestorative therapies for ischemic stroke. *Neuropharmacology* **2018**, *134*, 310–322.
199. Torika, N.; Asraf, K.; Apte, R.N.; Fleisher-Berkovich, S. Candesartan ameliorates brain inflammation associated with Alzheimer's disease. *CNS Neurosci. Ther.* **2018**, *24*, 231–242.
200. Perez-Lloret, S.; Otero-Losada, M.; Toblli, J.E.; Capani, F. Renin-angiotensin system as a potential target for new therapeutic approaches in Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2017**, *26*, 1163–1173.
201. Kim, M.J.; Im, D.S. Suppressive effects of type I angiotensin receptor antagonists, candesartan and irbesartan on allergic asthma. *Eur. J. Pharmacol.* **2019**, *852*, 25–33.
202. Zhao, X.; Wang, X. Candesartan targeting of angiotensin II type 1 receptor demonstrates benefits for hypertension in pregnancy via the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Mol. Med. Rep.* **2018**, *18*, 705–714.
203. Bulsara, K.G.; Makaryus, A.N. *Candesartan*; StatPearls Publishing, Treasure

- Island (FL), 2018;
204. Gleiter, C.H.; Jäggle, C.; Gresser, U.; Mörike, K. Candesartan. *Cardiovasc. Drug Rev.* **2004**, *22*, 263–284.
205. Gavras, H. Update on the clinical pharmacology of candesartan cilexetil. *Am. J. Hypertens.* **2000**, *13*, S25–S30.
206. Candesartan on Drugs.com Available online: <https://www.drugs.com/mtm/candesartan.html> (accessed on Nov 27, 2019).
207. Moisei, A.; Gligor, F.; Bojiță, M.; Chiș, A.; Totan, M.; Vonica-Gligor, L.A.; Ciurba, A. Compatibility and stability studies of antihypertensive/excipients by thermal methods, Used in the preformulation phase. *Farmacia* **2014**, *62*, 1239–1248.
208. Amer, A.M.; Allam, A.N.; Abdallah, O.Y. Comparative Pharmaceutical Evaluation of Candesartan and Candesartan Cilexetil: Physicochemical Properties, In Vitro Dissolution and Ex Vivo In Vivo Studies. *AAPS PharmSciTech* **2018**, *19*, 661–667.
209. Tita, I.C.; Marian, E.; Tita, B.; Toma, C.C.; Vicas, L. Thermal Behaviour of Candesartan Active substance and in pharmaceutical compounds. *Rev. Chim.* **2017**, *68*, 1895–1902.
210. Sharma, G.; Beg, S.; Thanki, K.; Katare, O.P.; Jain, S.; Kohli, K.; Singh, B. Systematic development of novel cationic self-nanoemulsifying drug delivery systems of candesartan cilexetil with enhanced biopharmaceutical performance. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 71500–71513.
211. Yuce, M.; Guven, O.; Karahan, S.; Saracbası, O.; Capan, Y. Preformulation of Immediate Release Candesartan Cilexetil Tablets Using Full Factorial Experimental Design. *Lat. Am. J. Pharm.* **2016**, *35*, 921–930.
212. Cui, P.; Yin, Q.; Guo, Y.; Gong, J. Polymorphic crystallization and transformation of candesartan cilexetil. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 12910–12916.
213. Ardiana, F.; Lestari, M.L.A.D.; Indrayanto, G. Candesartan Cilexetil. In *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*; Brittain, H.G., Ed.; Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology; Academic Press, 2012; Vol. 37, pp. 79–112.
214. Silverstein, R.M.; Webster, F.X.; Kiemle, D.J. Spectrometric Identification of Organic Compounds. *Spectrom. Identif. Org. Compd. 6th ed.* **2004**.

215. Chi, Y.; Xu, W.; Yang, Y.; Yang, Z.; Lv, H.; Yang, S.; Lin, Z.; Li, J.; Gu, J.; Hill, C.L.; et al. Three Candesartan Salts with Enhanced Oral Bioavailability. *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 3707–3714.
216. Svetlik, J.; Martvon, A.; Lesko, J. Preparation and Spectral Properties of Tetrazoles. *Chem. Zvesti* **1979**, *33*, 521–527.
217. M. Shaikh, S.; M. Avachat, A. Enhancement of Solubility and Permeability of Candesartan Cilxetil by Using Different Pharmaceutical Interventions. *Curr. Drug Deliv.* **2011**, *8*, 346–353.
218. Buda, V.; Andor, M.; Ledeti, A.; Ledeti, I.; Vlase, G.; Vlase, T.; Cristescu, C.; Voicu, M.; Suciu, L.; Tomescu, M.C. Comparative solid-state stability of perindopril active substance vs. pharmaceutical formulation. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 164.
219. Ozawa, T. Estimation of activation energy by isoconversion methods. *Thermochim. Acta* **1992**, *203*, 159–165.
220. Flynn, J.H. The isoconversional method for determination of energy of activation at constant heating rates - Corrections for the Doyle approximation. *J. Therm. Anal.* **1983**, *27*, 95–102.
221. Galwey, A.K. What is meant by the term 'variable activation energy' when applied in the kinetic analyses of solid state decompositions (cristolysis reactions)? *Thermochim. Acta* **2003**, *397*, 249–268.
222. Vyazovkin, S. V.; Lesnikovich, A.I. An approach to the solution of the inverse kinetic problem in the case of complex processes. Part 1. Methods employing a series of thermoanalytical curves. *Thermochim. Acta* **1990**, *165*, 273–280.
223. Vyazovkin, S. V.; Goryachko, V.I.; Lesnikovich, A.I. An approach to the solution of the inverse kinetic problem in the case of complex processes. Part III. Parallel independent reactions. *Thermochim. Acta* **1992**, *197*, 41–51.
224. Vyazovkin, S.; Goryachko, V. Potentialities of software for kinetic processing of thermoanalytical data by the isoconversion method. *Thermochim. Acta* **1992**, *194*, 221–230.
225. Vyazovkin, S.; Linert, W. Kinetic-analysis of reversible thermal-decomposition of solids. *Int. J. Chem. Kinet.* **1995**, *27*, 73–84.
226. Vyazovkin, S.; Wight, C.A. Kinetics in solids. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1997**, *48*, 125–149.
227. Ledeti, I.; Alexa, A.; Bercean, V.; Vlase, G.; Vlase, T.; Şuta, L.M.; Fuliuş, A.

- Synthesis and degradation of Schiff bases containing heterocyclic pharmacophore. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 1711–1727.
228. Thomson Reuters' ISI Web of Science Available online: <https://www.webofknowledge.com/>.
229. ANTONCIC, L. Novel polymorph forms of olmesartan medoxomil 2014.
230. Jurczak, E.; Mazurek, A.H.; Szeleszczuk, Ł.; Pisklak, D.M.; Zielińska-Pisklak, M. Pharmaceutical hydrates analysis—overview of methods and recent advances. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 1–25.
231. Budrugaec, P.; Segal, E. Some methodological problems concerning nonisothermal kinetic analysis of heterogeneous solid-gas reactions. *Int. J. Chem. Kinet.* **2001**, *33*, 564–573.
232. Gamboa, A.; Okamoto, L.E.; Shibao, C.A.; Biaggioni, I. Obesity-associated hypertension. In *Primer on the Autonomic Nervous System*; Biaggioni, I., Browning, K., Fink, G., Jordan, J., Low, P.A., Paton, J.F.R., Eds.; Academic Press, 2023; pp. 471–474 ISBN 978-0-323-85492-4.
233. Karlafti, E.; Didangelos, T.; Benioudakis, E.; Kotzakioulafi, E.; Kaiafa, G.; Kotsis, V.; Ziakas, A.; Doumas, M.; Goulas, A.; Savopoulos, C. Effects of Moxonidine Administration on Serum Neuropeptide Y Levels in Hypertensive Individuals: A Prospective Observational Study. *Endocrines* **2022**, *3*, 43–52.
234. Karlafti, E.F.; Hatzitolios, A.I.; Karlaftis, A.F.; Baltatzi, M.S.; Koliakos, G.G.; Savopoulos, C.G. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2013.
235. Fenton, C.; Keating, G.M.; Lyseng-Williamson, K.A. Moxonidine: A review of its use in essential hypertension. *Drugs* 2006, *66*, 477–496.
236. Abellán, J.; Leal, M.; Hernández-Menárguez, F.; García-Galbis, J.A.; Martínez-Pastor, A.; De Vinuesa, S.G.; Luño, J. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int. Suppl.* **2005**, *67*, S20--S24.
237. Wang, Y.; Nguyen, D.T.; Anesi, J.; Alramahi, A.; Witting, P.K.; Chai, Z.; Khan, A.W.; Kelly, J.; Denton, K.M.; Golledge, J. Moxonidine Increases Uptake of Oxidised Low-Density Lipoprotein in Cultured Vascular Smooth Muscle Cells and Inhibits Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*.

238. Ernsberger, P.; Friedman, J.E.; Koletsky, R.J. The I1-imidazoline receptor. *J. Hypertens.* **1997**, *15*, S9–S23.
239. Sveinsdóttir, H.S.; Christensen, C.; Þorsteinsson, H.; Lavalou, P.; Parker, M.O.; Shkumatava, A.; Norton, W.H.J.; Andriambeloson, E.; Wagner, S.; Karlsson, K.Æ. Novel non-stimulants rescue hyperactive phenotype in an adgrl3.1 mutant zebrafish model of ADHD. *Neuropsychopharmacology* **2022**.
240. Zhao, L.; Ding, L.; Wei, X. Determination of moxonidine in human plasma by liquid chromatography- electrospray ionisation-mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2006**, *40*, 95–99.
241. Zhang, Q.; Chu, M.F.; Li, Y.H.; Li, C.H.; Lei, R.J.; Wang, S.C.; Xiao, B.J.; Yang, J.G. Quantitative analysis by reversed-phase high-performance liquid chromatography and retinal neuroprotection after topical administration of moxonidine. *Int. J. Ophthalmol.* **2020**, *13*, 390–398.
242. Filipic, S.; Shenger, M.S.M.; Nikolic, K.; Agbaba, D. Determination of Moxonidine and Its Impurities by Thin-Layer Chromatography. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **2015**, *38*, 1121–1125.
243. Otašević, B.; Milovanović, S.; Zečević, M.; Golubović, J.; Protić, A. UPLC method for determination of moxonidine and its degradation products in active pharmaceutical ingredient and pharmaceutical dosage form. *Chromatographia* **2014**, *77*, 109–118.
244. Milovanović, S.; Otašević, B.; Zečević, M.; Živanović, L.; Protić, A. Development and validation of reversed phase high performance liquid chromatographic method for determination of moxonidine in the presence of its impurities. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2012**, *59*, 151–156.
245. Filipic, S.; Elek, M.; Popović, M.; Nikolic, K.; Agbaba, D. Development of Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography Method for the Analysis of Moxonidine and Its Impurities. *J. Anal. Methods Chem.* **2016**, *2016*.
246. Stuart, B.H. *Infrared spectroscopy: fundamentals and applications*; John Wiley & Sons, 2004; ISBN 0470011130.
247. Silverstein, R.M.; Webster, F.X.; Kiemle, D. *Spectrometric Identification of Organic Compounds, 7th Edition*; Wiley, 2005; ISBN 9781118311653.
248. Coates, J. Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach. *Encycl. Anal. Chem.* 2006.
249. Moxonidine (compound) on PubChem Available online:

- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Moxonidine#section=Melting-Point> (accessed on Mar 22, 2023).
250. Moxonidine (compound) on DrugBank Available online: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09242> (accessed on Mar 22, 2023).
251. Moxonidine (compound) on AKSci Available online: [https://aksci.com/item\\_detail.php?cat=K289](https://aksci.com/item_detail.php?cat=K289) (accessed on Mar 22, 2023).
252. Dhibar, M.; Chakraborty, S.; Basak, S.; Pattanayak, P.; Chatterjee, T.; Ghosh, B.; Raafat, M.; Abourehab, M.A.S. Critical Analysis and Optimization of Stoichiometric Ratio of Drug-Coformer on Cocrystal Design: Molecular Docking, In Vitro and In Vivo Assessment. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*.
253. Park, J.; Cho, W.; Cha, K.H.; Ahn, J.; Han, K.; Hwang, S.J. Solubilization of the poorly water soluble drug, telmisartan, using supercritical anti-solvent (SAS) process. *Int. J. Pharm.* **2013**, *441*, 50–55.
254. Aldeeb, R.A.; El-Miligi, M.F.; El-Nabarawi, M.; Tag, R.; Amin, H.M.S.; Taha, A.A. Enhancement of the Solubility and Dissolution Rate of Telmisartan by Surface Solid Dispersions Employing Superdisintegrants, Hydrophilic Polymers and Combined Carriers. *Sci. Pharm.* **2022**, *90*.
255. Telmisartan cocrystal on Webofscience Clarivate Analytics Available online: <https://0610m81zu-y-https-www-webofscience-com.z.e-nformation.ro/wos/woscc/summary/f925dfce-7fd6-4c4c-aa0e-65f3dad1b8e4-9c9ca0af/date-ascending/1> (accessed on Jul 12, 2023).
256. Chadha, R.; Bhandari, S.; Haneef, J.; Khullar, S.; Mandal, S. Cocrystals of telmisartan: Characterization, structure elucidation, in vivo and toxicity studies. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 8375–8389.
257. Haneef, J.; Chadha, R. Drug-Drug Multicomponent Solid Forms: Cocrystal, Coamorphous and Eutectic of Three Poorly Soluble Antihypertensive Drugs Using Mechanochemical Approach. *AAPS PharmSciTech* **2017**, *18*, 2279–2290.
258. Arora, P.; Kaur, A.; Haneef, J.; Chadha, R. Solubility Improvement of Telmisartan By Cocrystallization With Citric Acid. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2017**, *8*, 3768–3775.
259. Ganesh, M.; Ubaidulla, U.; Rathnam, G.; Jang, H.T. Chitosan-telmisartan polymeric cocrystals for improving oral absorption: In vitro and in vivo evaluation. *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, *131*, 879–885.
260. Kundu, S.; Kumari, N.; Soni, S.R.; Ranjan, S.; Kumar, R.; Sharon, A.; Ghosh,

- A. Enhanced Solubility of Telmisartan Phthalic Acid Cocrystals within the pH Range of a Systemic Absorption Site. *ACS Omega* **2018**, *3*, 15380–15388.
261. Ganesan, T.; Muthudoss, P.; Voguri, R.S.; Ghosal, S.; Ann, E.Y.C.; Kwok, J.; Shahnawaz, S.S.; Omar, M.F.; Allada, R.; See, H.H. A new Febuxostat-Telmisartan Drug-Drug Cocrystal for Gout-Hypertension Combination Therapy. *J. Pharm. Sci.* **2022**, *111*, 3318–3326.
262. Bhatt, N.K.; Haneef, J.; Vyas, M.; Khatik, G.L. Development of L-Lysine Amino Acid-Based Co-Crystal of Telmisartan Using Crystal Engineering Approach to Improve Solubility, Dissolution, and Micrometric Properties. *Curr. Drug Deliv.* **2020**, *18*, 596–606.
263. Pashchevskaya, N. V.; Nazarenko, M.A.; Bolotin, S.N.; Oflidi, A.I.; Panyushkin, V.T. Effect of the condition of synthesis on the composition and structure of copper(II) complexes with benzimidazole. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2010**, *55*, 1425–1432.
264. Fuliş, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Şuta, L.-M.; Şoica, C.; Ledetji, I. Screening and characterization of cocrystal formation between carbamazepine and succinic acid. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2015**, *121*.
265. Kádár, S.; Csicsák, D.; Tózsér, P.; Farkas, A.; Pálka, T.; Mirzahosseini, A.; Tóth, B.; Tóth, G.; Fiser, B.; Horváth, P.; et al. Understanding the pH Dependence of Supersaturation State—A Case Study of Telmisartan. *Pharmaceutics* **2022**, *14*.
266. Baka, E.; Comer, J.E.A.; Takács-Novák, K. Study of equilibrium solubility measurement by saturation shake-flask method using hydrochlorothiazide as model compound. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, *46*, 335–341.
267. Fallingborg, J. Intraluminal pH of the human gastrointestinal tract. *Dan. Med. Bull.* **1999**, *46*, 183–196.
268. Ledeti, I.; Murariu, M.; Vlase, G.; Vlase, T.; Docă, N.; Ledeti, A.; Suta, L.-M.; Olariu, T. Investigation of thermal-induced decomposition of iodoform. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, *127*, 565–570.
269. Nozela, W.C.; Nozela, C.F. V.; Silva, F.R.; Dias, D.S.; Almeida, S.; Ribeiro, C.A.; Crespi, M.S. Kinetic study of the energetic reuse from torrefied sewage sludge and urban pruning blends. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *134*, 1285–1291.
270. El-Sadek, M.H.; Ahmed, H.M.; El-Barawy, K.; Morsi, M.B.; El-Didamony, H.;



- Bjorkman, B. Non-isothermal carbothermic reduction kinetics of mechanically activated ilmenite containing self-reducing mixtures. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *131*, 2457–2465.
271. Mothe, C.G.; de Miranda, I.C. Decomposition through pyrolysis process of coconut fiber and rice husk and determination of kinetic parameters according isoconversional methods. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *131*, 601–609.
272. Antar, K.; Jemal, M. A thermogravimetric study into the effects of additives and water vapor on the reduction of gypsum and Tunisian phosphogypsum with graphite or coke in a nitrogen atmosphere. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *132*, 113–125.
273. Erceg, M.; Kresic, I.; Vrandecic, N.S.; Jakic, M. Different approaches to the kinetic analysis of thermal degradation of poly(ethylene oxide). *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *131*, 325–334.
274. Ledeti, I.; Fuliaş, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Bercean, V.; Doca, N. Thermal behaviour and kinetic study of some triazoles as potential anti-inflammatory agents. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2013**, *114*, 1295–1305.
275. Ledeti, I.; Vlase, G.; Vlase, T.; Doca, N.; Bercean, V.; Fuliaş, A. Thermal decomposition, kinetic study and evolved gas analysis of 1,3,5-triazine-2,4,6-triamine. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2014**, *118*, 1057–1063.
276. Ledeti, I.; Vlase, G.; Vlase, T.; Fuliaş, A. Kinetic analysis of solid-state degradation of pure pravastatin versus pharmaceutical formulation. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2015**, *121*, 1103–1110.
277. Circioban, D.; Ledeti, I.; Vlase, G.; Ledeti, A.; Axente, C.; Vlase, T.; Dehelean, C. Kinetics of heterogeneous-induced degradation for artesunate and artemether. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *134*, 749–756.
278. Vlase, T.; Albu, P.; Ledeti, A.; Circioban, D.; Mateescu, M.; Mosoiu, C.; Vlase, G. Thermal behavior of entacapone, a catechol-O-methyltransferase inhibitor used in Parkinson's disease. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *134*, 711–720.
279. Ledeti, I.; Vlase, G.; Vlase, T.; Bercean, V.; Fuliaş, A. Kinetic of solid-state degradation of transitional coordinative compounds containing functionalized 1,2,4-triazolic ligand. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2015**, *121*, 1049–1057.
280. Vyazovkin, S.; Achilias, D.; Fernandez-Francos, X.; Galukhin, A.; Sbirrazzuoli, N. ICTAC Kinetics Committee recommendations for analysis of thermal polymerization kinetics. *Thermochim. Acta* **2022**, *714*, 179243.

281. Pan, X. mei; Li, J.; Gan, R.; Hu, X. nan Preparation and in vitro evaluation of enteric-coated tablets of rosiglitazone sodium. *Saudi Pharm. J.* **2015**, *23*, 581–586.

## Abrevieri

- AA** – Aminoacizi  
**ADH** – Hormonul antidiuretic  
**ADHD** – Tulburare de deficit de atenție și hiperactivitate  
**ALA** – L-alanină  
**ASP** – Acid L-aspartic  
**ASTM E698** – Metoda cinetică E698 a Societății Americane pentru Testare și Materiale  
**AT<sub>1</sub>** – Receptorul de tip 1 al angiotensinei II  
**BCC** – Blocante ale canalelor de calciu  
**BCS** – Sistemul biofarmaceutic de clasificare a medicamentelor  
**BRA** – Blocanții receptorilor angiotensinei II  
**CC** – Candesartan cilexetil pur  
**CCTAB** – Comprimat comercial cu candesartan cilexetil  
**CIS** – L-cisteină  
**CISTIN** – L-cistină  
**CRS** – Substanță chimică de referință  
**DSC** – Calorimetrie cu scanare diferențială  
**DTG** – Analiza termogravimetrică derivată  
**ECA** – Enzima de conversie a angiotensinei  
**EGA** – Analiza gazelor degajate  
**FDA** – Administrația pentru Alimente și Medicamente  
**FGA** – Fluid gastric artificial  
**FIA** – Fluid intestinal artificial  
**FR** – Metoda cinetică Friedman  
**FTIR** – Spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier  
**FWO** – Metoda cinetică Flynn-Wall-Ozawa  
**GLI** – Glicină  
**HF** – Flux termic  
**HPLC** – Cromatografia lichidă de înaltă performanță  
**HTA** – Hipertensiune arterială  
**ICH** – Conferința Internațională pentru Armonizare

**ICTAC** – Confederația Internațională pentru Analiză Termică și Calorimetrie  
**IECA** – Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei  
**IFA** – Ingredient farmaceutic activ  
**IUPAC** – Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată  
**LEU** – L-leucină  
**LOS** – Losartan potasic  
**MOX** – Moxonidină pură  
**MOXTAB** – Formulare farmaceutică cu moxonidină  
**MOXMIX** – Formulare farmaceutică îmbogățită în moxonidină  
**NPK** – Metoda cinetică neparametrică  
**NYHA** – Asociația inimii din New York  
**OLM** - Olmesartan medoxomil  
**PFF** – Produse farmaceutice finite  
**PPARY** – Receptorul gamma activat de proliferatorul peroxizomilor  
**SEM** – Microscopia electronică de baleiaj  
**SNC** – Sistemul nervos central  
**SVD** – Algoritm de descompunere a valorilor singulare  
**TA** – Tensiune arterială  
**TELM** – Telmisartan  
**TF** – Tampon fosfat  
**TGA** – Analiza termogravimetrică  
**TRP** – L-triptofan  
**UATR-FTIR** – Spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier cu reflexie totală atenuată  
**UV-VIS** – Spectroscopie în ultraviolet – vizibil  
**VAL** – L-valină  
**VLS** – Valsartan  
**XRPD** – Difracția de raze X pe pulberi

## LISTA DE LUCRĂRI

### 1. Lucrări științifice publicate în fluxul ISI cu rezultate din teza de doctorat

1.1. **Baul, B.**; Ledeti, A.; Cîrcioban, D.; Ridichie, A.; Vlase, T.; Vlase, G.; Peter, F.; Ledeti, I. Thermal Stability and Kinetics of Degradation of Moxonidine as Pure Ingredient vs. Pharmaceutical Formulation. *Processes* **2023**, *11*, **I.F. 3.5** (2022, zona Q2)

1.2. Buda, V.<sup>†</sup>; **Baul, B.**<sup>†</sup>; Andor, M.; Man, D.E.; Ledeti, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Danciu, C.; Matusz, P.; Peter, F.; et al. Solid State Stability and Kinetics of Degradation for Candesartan—Pure Compound and Pharmaceutical Formulation. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, **I.F. 6.321** (2020, zona Q1)

<sup>†</sup> primii doi autori au contribuție egală

### 2. Lucrări științifice publicate în fluxul ISI din tematica de cercetare a tezei de doctorat

2.1. Cristea, M.; **Baul, B.**; Ledeti, I.; Ledeti, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Karolewicz, B.; Ștefănescu, O.; Dragomirescu, A.O.; Mureșan, C.; et al. Preformulation studies for atorvastatin calcium: An instrumental approach. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2019**, *138*, I.F. 2.731 (2019, zona Q2)

2.2. Ledeti, A.; Olariu, T.; Caunii, A.; Vlase, G.; Cîrcioban, D.; **Baul, B.**; Ledeti, I.; Vlase, T.; Murariu, M. Evaluation of thermal stability and kinetic of degradation for levodopa in non-isothermal conditions. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2018**, *131*, 1881–1888, I.F. 2.471 (2018, zona Q2)

### 3. Lucrări științifice publicate în volumele unor manifestări științifice cu rezultate din teza de doctorat

3.1. **Baul, B.**; Andor, M.; Man, D.E.; Buda, V.; Ledeti, A.; Cîrcioban, D.; Simu, S.; Tomoroga, C.; Peter, F.; Ledeti, I. Thermal stability and decomposition of olmesartan medoxomil. The 16<sup>th</sup> Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis

(MEDICTA2023), **19-21 July 2023**, Porto, Portugal. BOOK OF ABSTRACTS, P.B4, p.80

3.2. **Baul, B.**; Ledeti, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Peter, F.; Ledeti, I. Preparation and instrumental screening of binary adducts containing moxonidine. The 16<sup>th</sup> Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis (MEDICTA2023), **19-21 July 2023**, Porto, Portugal. BOOK OF ABSTRACTS, P.C9, p.90

3.3. **Baul, B.**; Cîrcioban, D.; Sbârcea, L.; Ledeti, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Atyim, E.; Văruț, R.M.; Peter, F.; Ledeti, I. Instrumental investigations of telmisartan-aminoacids binary adducts. 31<sup>st</sup> Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry "Eugen Segal" of the Commission for Thermal Analysis and Calorimetry of the Romanian Academy (CATCAR31), **20-22 October 2022**, Reșița – Romania. BOOK OF ABSTRACTS, PP15, p.40

3.4. Sbârcea, L.; **Baul, B.**; Ledeti, A.; Barvinschi, P.; Vlase, G.; Cîrcioban, D.; Șuta, L.M.; Peter, F.; Ledeti, I. Heptakis(2,6-di-o-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex of olmesartan medoxomil. Compatibility with excipients. 31<sup>st</sup> Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry "Eugen Segal" of the Commission for Thermal Analysis and Calorimetry of the Romanian Academy (CATCAR31), **20-22 October 2022**, Reșița – Romania. BOOK OF ABSTRACTS, PP16, p.41

3.5. **Baul, B.**; Sbârcea, L.; Ledeti, A.; Cîrcioban, D.; Buda, V.; Rusu, G.; Barvinschi, P.; Văruț, R.M.; Trandafirescu, C.; Peter, F.; et al. Encapsulation of olmesartan medoxomil by cyclodextrins: physicochemical and molecular modeling studies. The 13<sup>th</sup> European Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry (ESTAC13), **19-22 September 2022**, Palermo, Italy, [www.estac13.org](http://www.estac13.org). BOOK OF ABSTRACTS, PP 44, p. 147

3.6. **Baul, B.**; Cîrcioban, D.; Tomoroga, C.; Ledeti, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Sbârcea, L.; Peter, F.; Ledeti, I. Thermal stability of antihypertensive drug moxonidine – an isoconversional kinetic study. XLII National Conference on Calorimetry, Thermal Analysis and Applied Thermodynamics, January, **27 - 28 2021**, Udine, Italy. BOOK OF ABSTRACTS, ISBN 9788836230396, P35, p. 131-132

3.7. **Baul, B.**; Cîrcioban, D.; Buda, V.; Ledeti, A.; Vlase, G.; Vlase, T.; Sbârcea, L.; Peter, F.; Ledeti, I. Solid-state stability of valsartan – an isoconversional kinetic study for drug and pharmaceutical formulation. XLII National Conference on Calorimetry, Thermal Analysis and Applied Thermodynamics, January, **27 - 28 2021**, Udine, Italy. BOOK OF ABSTRACTS, ISBN 9788836230396, P38, p. 137-138