



UMFT
Universitatea de
Medicină și Farmacie
„Victor Babeș”
din Timișoara

RAPORT ȘTIINȚIFIC nr. 2– ETAPA 2019

Programul Resurse Umane

Proiect „Tinere Echipe” 125 din 10/10/2018

(PN-III-P1-1.1-TE-2016-1165)

Titlul proiectului: Tehnici instrumentale hifenate și complementare de analiză, control și recuperare a compușilor bioactivi utilizați în terapii hormonale

Project title: Hyphenated and complementary instrumental techniques for analysis, control and recovery of bioactive compounds used in hormone therapies

Cod proiect (Project code): PN-III-P1-1.1-TE-2016-1165

Contract: TE 125 din 10/10/2018

Acronim: RECOTHER

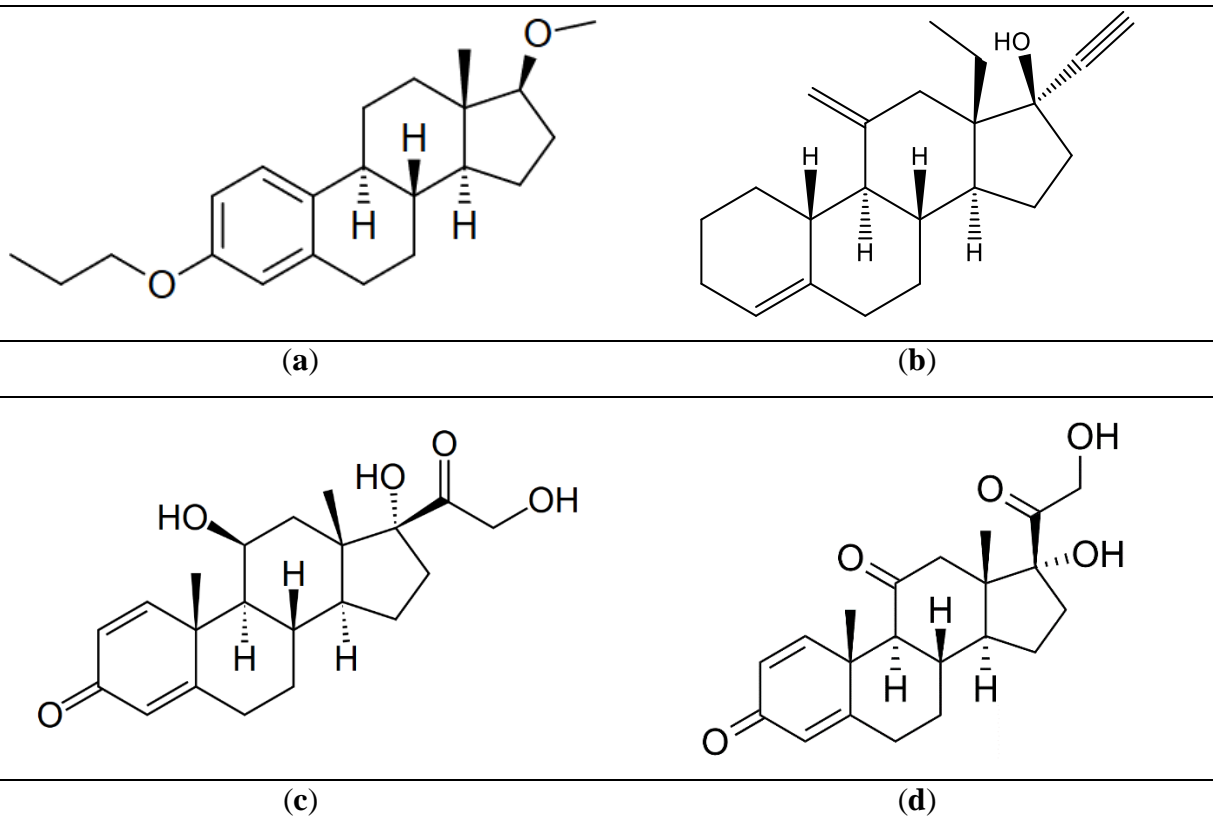
Instituție participantă: Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

Echipa proiectului (Project team):

- **Director proiect:** Conf. Univ. Dr. Ionuț-Valentin LEDEȚI, Dr. Habil.
- **Membru-Cercetător postdoctoral:** Prof. Univ. Dr. Adriana-Violeta LEDEȚI
- **Membru-Doctorand:** Asist. Univ. Drd. Denisa-Laura CÎRCIOBAN
- **Membru-Cercetător postdoctoral:** Asist. Univ. Dr. Carmen TOMOROGA (ex. AXENTE)
- **Membru-Cercetător postdoctoral:** Asist. Univ. Dr. Valentina Oana BUDA

În această etapă (ianuarie-decembrie 2019), obiectivul major al proiectului a fost **O2: Caracterizarea comportării în stare solidă a substanțelor active selectate vs. forme farmaceutice comerciale prin utilizarea tehnicilor de analiză termice și instrumentale, precum și dezvoltarea unor forme de preformulare solide și semi-solide ale SA selectate cu excipienți farmaceutici (EXF).**

În acest context, au fost realizate studii de caracterizare a comportării în stare solidă a substanțelor active selectate vs. forme farmaceutice comerciale prin utilizarea tehnicilor de analiză termice și instrumentale, precum și dezvoltarea unor forme de preformulare solide și semi-solide cu conținut de promestrienă, desogestrel, prednisolon¹, prednison², cortizon, levotiroxină sodică, bicalutamidă și fludrocortizon (Figura 1).



¹ Denumire echivalentă este și forma feminină, *prednisolonă*. Memomed, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDDMR) și Agenția Europeană a Medicamentului (EMA, European Medicines Agency) recomandă forma *prednisolon*.

² Denumire echivalentă este și forma feminină, *prednisonă*. Memomed recomandă forma *prednison*, pe când ANMDDMR și EMA recomandă forma *prednisonă*.

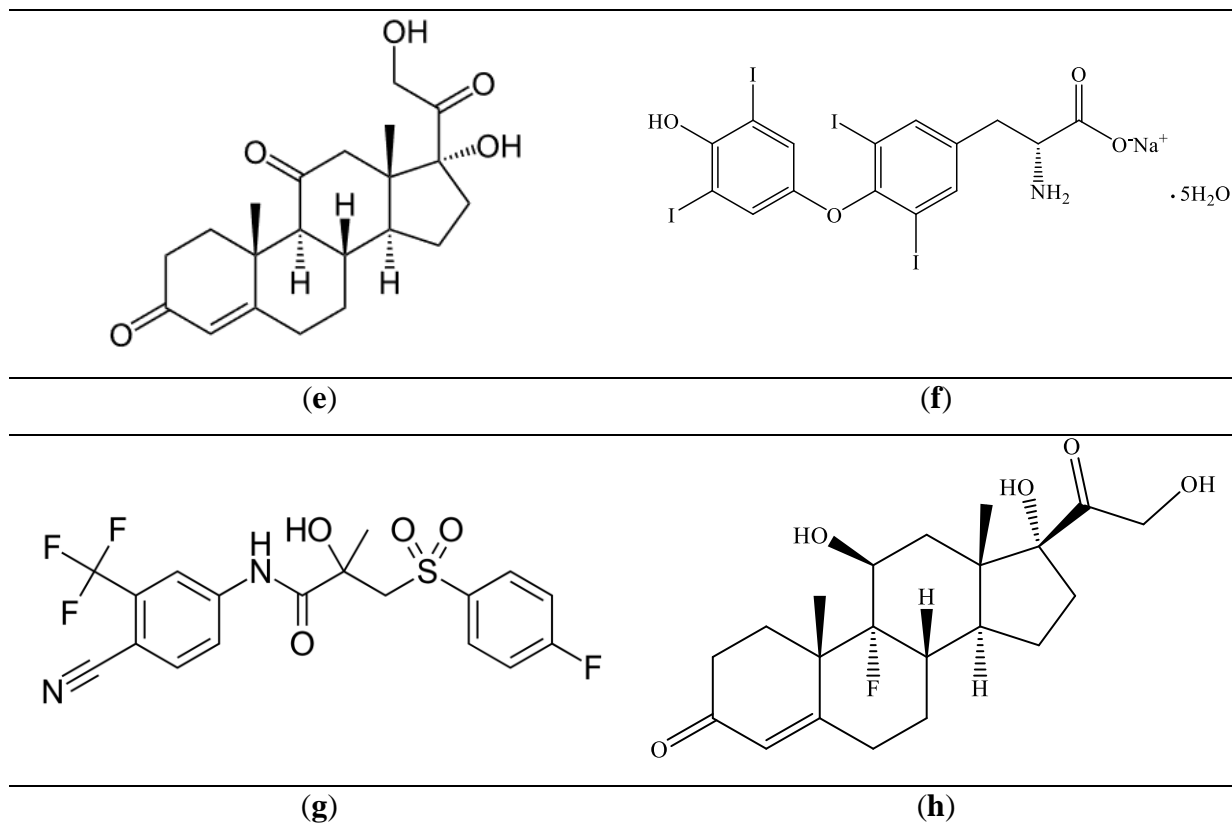


Figura 1. Structurile compușilor investigați utilizați în diverse terapii hormonale: (a) promestrienă, (b) desogestrel, (c) prednisolon, (d) prednison, (e) cortizon, (f) levotiroxină sodică, (g) bicalutamidă și (h) fludrocortizon

Caracterizarea comportării în stare solidă a substanțelor active selectate prin utilizarea tehnicilor de analiză termice și instrumentale a fost realizată utilizând, pe lângă analiza termică și spectroscopia în IR cu transformată Fourier. Investigațiile de analiză termică au fost efectuate pe un aparat DIAMOND Perkin-Elmer (Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA, SUA) pentru obținerea simultană a TG (curbă termogravimetrică / de masă), DTG (curbă derivată termogravimetrică / de masă) și HF (flux termic), în atmosferă dinamică de aer / azot ($100 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ / $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), folosind creuzete deschise din aluminiu. Analizele au fost efectuate în condiții neizoterme, la o viteză de încălzire $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ de la temperatura ambientală până la $400/500 \text{ }^\circ\text{C}$. Pentru determinarea efectelor termice, datele DTA (în μV) au fost convertite în date HF (mW). Pentru a asigura reproductibilitatea studiilor de stabilitate termică, fiecare analiză a fost repetată în duplicat sau în triplicat, iar rezultatele au fost practic identice.

Spectrele UATR-FTIR au fost înregistrate pe dispozitivul Perkin Elmer SPECTRUM 100 (Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA, SUA), fără pregătirea *a priori* a

probelor. Spectrele s-au trasat pentru domeniul spectral 4000–650 cm⁻¹, pe un dispozitiv UATR. Spectrele au fost obținute prin realizarea a 64 de scanări pe probă, cu o rezoluție de 2 cm⁻¹. Domeniul spectral 2300-1900 cm⁻¹ nu are o semnificație spectroscopică, semnalele apărute în acest domeniu spectral sunt reprezentate de semnalul de zgomot al cristalului ATR și nu se suprapun peste benzi IR active, cu importanță analitică, ale moleculelor,

Stabilitatea termică a promestrienei, desogestrelului, prednisolonului, prednisonului, cortizonului, levotiroxinei sodice, bicalutamidei și fludrocortizonei au fost realizate inițial prin trasarea curbelor termoanalitice TG/DTG/HF la o viteză de încălzire $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ de la temperatura ambientală până la 400/500 °C. În vederea stabilirii mecanismului de descompunere termică, s-a realizat un studiu cinetic al procesului de termoliză urmând recomandările actuale ale ICTAC (International Confederation for Thermal Analysis and Calorimetry). Astfel, studiul cinetic a fost realizat în condiții neizoterme, utilizând cinci viteze de încălzire $\beta = 5, 7, 10, 12$ și $15 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, în atmosferă dinamică de aer / azot ($100 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1} / 50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), A fost respectat același protocol pentru toate substanțele active analizate cinetic și anume: curbele termoanalitice au fost obținute în conformitate cu protocolul ICTAC–2000 la mai multe viteze de încălzire; au fost aplicate metode izoconversionale integrale (Kissinger–Akahira–Sunose, Flynn–Wall–Ozawa) și diferențiale (Friedman), respectiv metoda NPK cu scopul de a obține parametrii cinetici caracteristici procesului analizat; se urmărește dependența $E_a = f(\alpha)$ pentru a putea defini procesul de descompunere: simplu sau complex în mai multe etape; aplicarea metodei NPK permite separarea etapelor reacțiilor complexe, respectiv identificarea modelului cinetic corespunzător procesului studiat și a mecanismului de reacție (Tabelul 1).

Tabelul 1. Modelele matematice corespunzătoare metodelor cinetice selectate

Metoda	Modelul matematic	Reprezentarea grafică
Friedman (Fr)	$\ln(\beta \frac{d\alpha}{dT}) = \ln[A \cdot f(\alpha)] - \frac{E_a}{R \cdot T}$	$\ln(\beta \frac{d\alpha}{dT})$ vs. $(1/T)$
Kissinger-Akahira-Sunose (KAS)	$\ln \frac{\beta}{T^2} = \ln \frac{A \cdot R}{E_a \cdot g(\alpha)} - \frac{E_a}{R \cdot T}$	$\ln(\beta/T^2)$ vs. $(1/T)$
Flynn-Wall-Ozawa (FWO)	$\ln \beta = \ln \frac{AE}{R \cdot g(\alpha)} - 5.331 - \frac{1.052 \cdot E_a}{R \cdot T}$	$\ln \beta$ vs. $(1/T)$
Metode cinetică non-parametrică (NPK)	$\frac{d\alpha}{dT} = k(T) \cdot f(\alpha)$	3D

Rezultatele obținute în urma efectuării studiilor de stabilitate termică și a stabilirii cineticii de descompunere au fost prezentate, până în prezent, în cadrul a trei lucrări prezentate la trei conferințe internaționale distincte (C1-C3), respectiv un manuscris ISI trimis spre publicare (L1):

C1. Comparative solid state stability of three glucocorticoid hormones: prednisolone, prednisone and cortisone

Ionuț Ledeti³, Sebastian Simu, **Carmen Axente (Tomoroga)**, **Denisa Cîrcioban**, Bianca Baul, Gabriela Vlase, Titus Vlase, Anca Dragomirescu, **Adriana Ledeti**

28th Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry – Eugen Segal – of the Commission for Thermal Analysis and Calorimetry of the Romanian Academy (CATCAR28) & 2nd Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry of Moldova (MoldTAC2), 9-10 May 2019, Timișoara, Romania. Book of Abstracts CATCAR28&MoldTAC2 ISBN 978-606-675-208-4, PP7, p.40

C2. Thermal analysis and kinetic degradation study for corticosteroid drug fludrocortisone

Adriana Ledeti, **Denisa Cîrcioban**, **Carmen Axente (Tomoroga)**, Gabriela Vlase, Titus Vlase, **Valentina Buda**, Oana Suci, Cezara Mureșan, **Ionuț Ledeti**

5th Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry & 14th Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis, 27-30 August 2019, Roma, Italy. Book of Abstracts CEEC-TAC5&Medicta 2019 ISBN 978-3-940237-59-0, PS2.093, p.383

C3. Preliminary evaluation of solid state stability of promestriene

Ionuț-Valentin Ledeti, Cosmina Bengescu, **Denisa Cîrcioban**, **Valentina Buda**, Lenuța-Maria Șuta, Oana Suci, Marius Murariu, Anca Dragomirescu, Gabriela Vlase, Titus Vlase, **Adriana Ledeti**

The 12th Edition of the Biopharmacy-Pharmacokinetics&Industrial Pharmacy Symposium, 8 November 2019, Cluj-Napoca, România, Medicine and Pharmacy Reports Supplement No. 5, Vol. 92, 2019, e-ISSN 2668-1250, p-ISSN 2602-0815, P12, p.S48

L1. Solid-state stability of three glucocorticoid hormones: prednisolone, prednisone and cortisone – kinetic study

³ Cu caractere **aldine** sunt evidențiați autorii studiului care fac parte din echipa proiectului de cercetare.

Ionuț Ledeti, Cosmina Bengescu, **Denisa Cîrcioban**, Gabriela Vlase, Titus Vlase, **Carmen Tomoroga**, **Valentina Buda**, **Adriana Ledeti***, Anca Dragomirescu, Marius Murariu
În evaluare,

Toate lucrările prezentate la conferințe și publicate în volumul de rezumate și/sau manuscrisele ISI poartă următorul Acknowledgements: This work was supported by the PN-III-P1-1.1-TE-2016-1165 project (RECOTHER) to (numele și prenumele autorilor din proiect care au participat la studiul respectiv).

Concluzie generală: În lucrarea „Solid-state stability of three glucocorticoid hormones: prednisolone, prednisone and cortisone – kinetic study” au fost raportate rezultatele obținute după investigarea stabilității termice și a descompunerii în atmosferă inertă (azot) a trei glucocorticoizi, adică prednisolon, prednison și cortizon. Puritatea și identitatea eșantioanelor au fost confirmate prin analiza UATR-FTIR, iar analiza termică preliminară a arătat că toți cei trei compuși au stabilitate termică crescută, descompunerea acestora începând de la temperaturi peste 200 ° C.

Pentru a obține o perspectivă obiectivă asupra mecanismului de descompunere a acestora în atmosferă inertă, au fost utilizate metode isoconversionale. Deoarece a fost observată o variație aleatoare a valorilor E_a vs. gradul de conversie, s-a tras concluzia că mecanismul de descompunere este complex și se modifică o dată cu modificarea tratamentului termic aplicat probelor. Acest fapt a fost confirmat prin metoda NPK, care a relevat diferențe semnificative în stabilitatea termică a celor trei compuși. Metoda NPK a arătat că toți cele trei glucocorticoizi sunt degradați prin contribuția a două procese paralele, cu energii de activare aparente de 171,7 kJ·mol⁻¹ pentru prednisolon, 78,8 kJ·mol⁻¹ pentru prednison și, respectiv, 61,8 kJ·mol⁻¹ pentru cortizon. Toate cele patru metode cinetice sugerează o stabilitate crescută a prednisolonului în comparație cu prednisonul și cortizonul. Acest lucru poate fi explicat prin faptul că fiecare moleculă de prednisolon poate interacționa prin două legături H distincte cu alte două molecule de prednisolon, prin prezența hidroxililor din poziția C17 și din restul funcțional 2-hidroxiacetil, formând o rețea complexă în stare solidă, în timp ce prednisonul și cortizonul pot forma o singură legătură de hidrogen cu o altă moleculă, asigurând astfel o interacțiune intermoleculară mai puțin eficientă, deci o stabilitate mai scăzută a rețelei moleculare solide.

Dezvoltarea unor forme de preformulare solide și semi-solide ale SA⁴ selectate cu excipienți farmaceutici (EXF) a fost realizată prin prepararea unor amestecurilor binare substanță activă + excipient, pentru următorii compuși: promestrienă, desogestrel, levotiroxină sodică, bicalutamidă, prednison și prednisolon.

Dezvoltarea de noi formulări solide stabile conținând ingredient farmaceutice active (IFA) utilizate în terapii hormonale este de o mare importanță, ca urmare a indicelui terapeutic îngust al acestor compuși, întrucât mici variații în cantitatea de substanță activă din formulări au fost asociate cu variații considerabile ale biodisponibilității, mai ales în sensul diminuării acesteia. Din moment ce cantitatea de IFA din formulările solide (tablete) utilizate în terapiile hormonale este considerabil mai mică în comparație cu cantitatea de excipienți (chiar și de 1000 de ori mai mică), interacțiunile care ar putea apărea pot duce la o diminuare drastică a activității terapeutice. Amestecurile binare IFA + EXF au fost preparate prin triturarea componentelor în raport 1: 1 (masă / masă), care a fost ales pentru a maximiza probabilitatea observării interacțiunilor care pot apărea în condiții ambientale și sub stres termic. Imediat după preparare, probele constând în amestecuri binare au fost sigilate în flacoane închise ermetic și păstrate în condiții ambientale uzuale (20 ± 2 ° C), în absența luminii. Ca standard de IFA, aceeași cantitate de probă a fost triturată în condiții identice și sigilată în flacon, fără a adăuga excipient. Ca instrumente de investigare, s-au ales spectroscopia UATR-FTIR și analiza termică, după cum urmează: spectrele UATR-FTIR au fost înregistrate pentru probe păstrate în condiții ambientale, în timp ce instrumentele termoanalitice (date TG/DTG/HF) au fost alese pentru a evalua inducerea interacțiunilor în timpul tratamentului termic. Toți excipienții au fost folosiți ca atare, fără purificare prealabilă. Pentru toți compușii, producătorii au declarat că sunt adecvați pentru utilizare ca excipienți farmaceutici.

Pentru toate amestecurile binare au fost înregistrate curbele termoanalitice (TG/DTG/HF) cu o viteză de încălzire $\beta = 10$ °C/min în atmosferă dinamică de aer sintetic/azot, urmărindu-se compatibilitatea IFA pe baza pic-ului ce caracterizează procesul de topire al substanței active. Un alt set de analize a constat în înregistrarea spectrelor UATR pentru amestecurile binare fizice, urmărindu-se modificarea numărului de undă al benzilor caracteristice, modificare care susține o eventuală interacțiune IFA+EXF. Acest studiu a condus la participarea activă a membrilor implicați în proiectul de cercetare la trei manifestări științifice, unde au fost prezentate șapte lucrări (C4-C10), și anume:

⁴ Conceptul de *Substanță activă* (SA) este sinonim cu cel de *Ingredient farmaceutic activ* (IFA)

C4. First report regarding the solid state compatibility between synthetic steroidal estrogen promestriene and pharmaceutical excipients

Cosmina Bengescu, Anca Dragomirescu, **Adriana Ledeti**, Mirabela Romanescu, Gabriela Vlase, Titus Vlase, Lenuța-Maria Șuta, **Denisa Cîrcioban**, Cornelia Muntean, **Ionuț Ledeti**

28th Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry – Eugen Segal – of the Commission for Thermal Analysis and Calorimetry of the Romanian Academy (CATCAR28) & 2nd Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry of Moldova (MoldTAC2), 9-10 May 2019, Timișoara, Romania. Book of Abstracts CATCAR28&MoldTAC2 ISBN 978-606-675-208-4, PP2, p.35

C5. Compatibility study of Desogestrel with pharmaceutical excipients in solid state

Adriana Ledeti, Mirabela Romanescu, Gabriela Vlase, Titus Vlase, Cornelia Muntean, Anca Dragomirescu, Lenuța-Maria Șuta, **Denisa Cîrcioban**, Cezara Mureșan, **Ionuț Ledeti**

28th Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry – Eugen Segal – of the Commission for Thermal Analysis and Calorimetry of the Romanian Academy (CATCAR28) & 2nd Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry of Moldova (MoldTAC2), 9-10 May 2019, Timișoara, Romania. Book of Abstracts CATCAR28&MoldTAC2 ISBN 978-606-675-208-4, PP6, p.39

C6. Instrumental investigations regarding solid state compatibility between Levothyroxine Sodium and pharmaceutical excipients

Mirabela Romanescu, **Adriana Ledeti**, Cornelia Muntean, Gabriela Vlase, Titus Vlase, Anca Dragomirescu, Lenuța-Maria Șuta, **Denisa Cîrcioban**, **Ionuț Ledeti**

28th Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry – Eugen Segal – of the Commission for Thermal Analysis and Calorimetry of the Romanian Academy (CATCAR28) & 2nd Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry of Moldova (MoldTAC2), 9-10 May 2019, Timișoara, Romania. Book of Abstracts CATCAR28&MoldTAC2 ISBN 978-606-675-208-4, PP11, p.44

C7. Preformulation studies for antiandrogen drug bicalutamid

Lenuța-Maria Șuta, Anca Dragomirescu, Cornelia Muntean, **Adriana Ledeti**, Gabriela Vlase, Titus Vlase, Bianca Beatrice Baul, Lavinia Stelea, **Ionuț Ledeti**

28th Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry – Eugen Segal – of the Commission for Thermal Analysis and Calorimetry of the Romanian Academy (CATCAR28) & 2nd Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry of Moldova (MoldTAC2), 9-10 May 2019, Timișoara, Romania. Book of Abstracts CATCAR28&MoldTAC2 ISBN 978-606-675-208-4, PP13, p.46.

C8. Solid-state compatibility study between prednisone and pharmaceutical excipients

Adriana Ledeti, **Denisa Cîrcioban**, Gabriela Vlase, Titus Vlase, Anca Dragomirescu, Lenuța-Maria Șuta, Cornelia Muntean, Bianca Baul, **Ionuț Ledeti**

5th Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry & 14th Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis, 27-30 August 2019, Roma, Italy. Book of Abstracts CEEC-TAC5&Medicta 2019 ISBN 978-3-940237-59-0, PS2.085, p.375

C9. Search of interaction between prednisolone and pharmaceutical excipients in solid binary mixtures

Ionuț Ledeți, Mirabela Romanescu, **Denisa Cîrcioban**, Gabriela Vlase, Titus Vlase, Laura Sbârcea, Oana Suci, Cezara Mureșan, Marius Murariu, **Adriana Ledeți**
5th Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry & 14th Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis, 27-30 August 2019, Roma, Italy. Book of Abstracts CEEC-TAC5&Medicta 2019 ISBN 978-3-940237-59-0, PS2.095, p.385

C10. Shelf-life evaluation of a synthetic progesterone derivative in binary mixtures

Adriana Ledeți, **Denisa Cîrcioban**, Lenuța-Maria Șuta, Anca Dragomirescu, **Carmen Tomoroga**, Marius Murariu, Oana Suci, Gabriela Vlase, Titus Vlase, **Ionuț-Valentin Ledeți**
The 12th Edition of the Biopharmacy-Pharmacokinetics&Industrial Pharmacy Symposium, 8 November 2019, Cluj-Napoca, România, Medicine and Pharmacy Reports Supplement No. 5, Vol. 92, 2019, e-ISSN 2668-1250, p-ISSN 2602-0815, P18, p.S53

Totodată, rezultatele cercetării din această etapă constituie conținutul a trei manuscrise ISI (L2-L4) trimise spre publicare. Două dintre cele trei lucrări (L2 și L3) au statusul actual UNDER REVIEW, iar cea de-a treilea (L4) așteaptă decizia finală a editorului după realizarea reviziei sugerate anterior de către recenzori:

L2. First report regarding the solid state stability and compatibility between promestriene and pharmaceutical excipients

În evaluare

L3. Preformulation study of desogestrel based on ATR-FTIR and thermoanalytical methods for the design of solid formulations

În evaluare

L4. Stability and compatibility studies of Levothyroxine sodium in solid binary systems – instrumental screening

În așteptarea deciziei editorului pentru varianta revizuită conform cerințelor recenzorilor

Toate lucrările prezentate la conferințe și publicate în volumul de rezumate și/sau manuscrisele ISI poartă următorul Acknowledgements: This work was supported by the PN-III-P1-1.1-TE-2016-1165 project (RECOTHER) to (numele și prenumele autorilor din proiect care au participat la studiul respectiv).

În cadrul studiilor de preformulare, pentru fiecare substanță activă s-au ales următorii excipienți, analizându-se în total cel puțin 10 amestecuri binare, după cum urmează:

- Levotiroxina sodică pentahidrat (LTSS, puritate > 99%, Acros Organics, Geel, Belgia, lot A0141090, CAS 25416-65-3): excipienți selectați - Amidon (StarCap 1500, Colorcon, SUA), Lactoză anhidră (Sigma Aldrich, Germania), D-Manitol (Sigma Aldrich, Germania), D-Sorbitol (Fisher Scientific, Marea Britanie), Gelatină (Merck, Marea Britanie), Lactat de calciu pentahidrat (CaLact, Sigma Aldrich, Germania), Stearat de magneziu (Mosselman, Belgia), Metil 2-hidroxietyl celuloză (Tylose, Sigma Aldrich, Germania), SiO₂ coloidal (Aerosil 200, Evonik Degussa, Germania) și Talc (Imerys Talc, Italia).

- Desogestrel (DSGS, Pharmaceutical Secondary Standard; Certified Reference Material, CAS 54024-22-5, Sigma Aldrich Germania): excipienți selectați – Carboximetilceluloză sodică (CMCNa, M~90000 g/mol, Aldrich, Germania), Metil 2-hidroxietyl celuloză (Tylose MH300, Sigma Aldrich, Germania), Metilceluloză (Methocel® 65HG, Sigma Aldrich, Germania), Talc (Imerys Talc, Italia), Dicitrat trimagnezic nonahidrat (MgCit, Sigma Aldrich, Germania), D-Manitol (Sigma Aldrich, Germania), Amidon (StarCap 1500, Colorcon, SUA), Lactat de calciu pentahidrat (CaLact, Sigma Aldrich, Germania), Stearat de magneziu (MgSt, Mosselman, Belgia), SiO₂ coloidal (Aerosil 200, Evonik Degussa, Germania) și Polivinilpirolidonă K-30 (PVP, Sigma Aldrich, Germania).

- Promestriena (PRMS, puritate 99.5% conform cu USP, Suzhou Leader Chemical Co.,Ltd, Suzhou, China, CAS 39219-28-8): excipienți selectați – Metil 2-hidroxietyl celuloză (Tylose MH300, Sigma Aldrich, Germania), Metilceluloză (Methocel® 65HG, Sigma Aldrich, Germania), Amidon (StarCap 1500, Colorcon, SUA), D-Manitol (Sigma Aldrich, Germania), Stearat de magneziu (MgSt, Mosselman, Belgia), Dicitrat trimagnezic nonahidrat (MgCit, Sigma Aldrich, Germania), Talc (Imerys Talc, Italia), SiO₂ coloidal (Aerosil 200, Evonik Degussa, Germania) și Polivinilpirolidonă K-30 (PVP, Sigma Aldrich, Germania).

Concluzii generale: În lucrarea „*Stability and compatibility studies of Levothyroxine sodium in solid binary systems – instrumental screening*”, amestecurile binare au fost supuse inițial analizei UATR-FTIR pentru a evalua interacțiunile care pot apărea în condiții ambientale și, ulterior, stresului termic, pentru a obține o vedere în profunzime a interacțiunilor induse termic. În ceea ce privește spectrele FTIR și datele obținute pentru fiecare amestec binar care conține LTSS, se poate spune că, deși au fost observate mici schimbări de bandă și o scădere a intensității, cele mai asemănătoare rezultate cu cele observate pentru LTSS pură au fost observate pentru amestecurile LTSS + Amidon, LTSS + Gelatină și LTSS + Tylose. Au fost observate diferențe spectrale ușor vizibile pentru amestecurile LTSS + Lactoză, LTSS + Manitol și LTSS + Sorbitol, pentru care banda

asociată cu vibrația legăturii O-H a fost modificată, prezentând o intensitate crescută datorită numărului mare de grupări hidroxil ale fiecărui excipient. Deoarece fiecare dintre acești excipienți prezintă numeroase resturi hidrocarbonate, vibrația de întindere a legăturilor C-H este observată mai ușor. Câteva benzi corespunzătoare LTSS pure au fost deplasate sau au fost suprapuse peste unele dintre benzile asociate cu caracteristicile structurale ale fiecărui excipient, iar în cazul LTSS + Lactoză au fost observate o serie de benzi noi, aceste date indicând probabilitatea unei interacțiuni. De asemenea, au fost observate schimbări sau dispariții de benzi pentru amestecurile LTSS + CaLact și LTSS + MgSt care sugerează posibile interacțiuni între substanța activă și fiecare excipient în stare solidă, deși spectrele lor au menținut unele caracteristici ale LTSS pure. Pentru acești doi excipienți (CaLact și MgSt), doar analiza termică poate indica compatibilitatea sau incompatibilitatea cu LTSS. Acesta nu a fost însă cazul amestecurilor LTSS + Aerosil și LTSS + Talc, pentru care banda largă și intensă corelată cu vibrația de întindere a legăturii Si-O observată la 1081 și, respectiv, 1013 cm^{-1} , a determinat modificarea severă a spectrelor inițiale ale LTSS, aproape toate maximele sale fiind neobservabile. Incompatibilitatea dintre LTSS și Lactoză, Manitol și Sorbitol sugerată inițial de rezultatele spectroscopice a fost confirmată ulterior de datele de analiză termică, prin urmare acești excipienți ar trebui evitați în dezvoltarea de noi formulări generice.

În lucrarea „Preformulation study of desogestrel based on ATR-FTIR and thermoanalytical methods for the design of solid formulations”, în urma analizei compatibilității/incompatibilității substanței active cu cei unsprezece excipienți farmaceutici aleși, atât datele spectroscopice cât și cele termice au arătat că dezvoltarea de noi formulări generice conținând desogestrel se poate realiza prin utilizarea tuturor acestor excipienți, deoarece nu s-au observat interacțiuni între componentele amestecurile binare nici în condiții ambientale și nici la tratament termic până la temperatura de 112 ° C.

În lucrarea „First report regarding the solid state stability and compatibility between promestriene and pharmaceutical excipients”, au fost cercetate zece probe care conțin promestrienă, respectiv IFA pur și nouă amestecuri binare cu excipienți utilizați în formulările farmaceutice solide. Necesitatea unui astfel de studiu este reprezentată de faptul că screening-ul fizico-chimic al promestrienei nu este raportat în literatura de specialitate, până în clipa de față, lucrarea trimisă spre publicare de către grupul nostru de cercetare fiind prima în domeniu. De asemenea, ca argumente convergente pentru necesitatea acestui studiu, se poate menționa că pe piața farmaceutică românească, formulele care conțin promestrienă nu mai sunt comercializate începând cu anul 2015, creând probleme de sănătate pentru o

categorie mare de pacienți, iar acest studiu poate servi drept punct de plecare în selecția adecvată a ingredientelor pentru preparatele magistrale, cu stabilitate și biodisponibilitate crescută. Studiul a relevat faptul că promestriena este compatibilă cu toți excipienții selectați, și anume, lucru confirmat atât prin spectroscopie FTIR, cât și prin analiza termică.