

**STUDII PRIVIND CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ ȘI OPTIMIZAREA
PROFILULUI BIOFARMACEUTIC AL UNOR COMPUȘI CU BIOACTIVITATE
SPECIFICĂ**

Teză de doctorat – Rezumat

pentru obținerea titlului științific de doctor la

Universitatea Politehnica Timișoara

în domeniul de doctorat INGINERIE CHIMICĂ

autor farm. Amalia-Ioana RIDICHIE

conducător științific Prof.univ.Dr.Ing. Francisc PETER și Prof.univ.Dr.Ing. Ionuț-Valentin

LEDEȚI

Mai 2026

O formă farmaceutică este formată din una sau mai multe substanțe medicamentoase și numeroase substanțe auxiliare (excipienți). Aceștia prezintă multiple roluri în cadrul etapei de preformulare (liant, dezagregant, edulcorant, colorant etc.) și pot influența profilul de cedare al principiului medicamentos, de exemplu excipienții formatori de film folosiți în obținerea formelor cu eliberare retard. Creșterea constantă a necesarului de medicamente, atât originale cât și generice, reprezintă o provocare pentru industria farmaceutică, punând presiune pe necesitatea eficientizării proceselor tehnologice și a costurilor de producție. Acest context subliniază necesitatea unei abordări multidisciplinare în vederea dezvoltării de noi forme farmaceutice, precum și în optimizarea celor existente. Un rol major în atingerea acestor obiective îi revine ingineriei chimice, prin introducerea unor metode analitice care au scopul de a identifica problemele încă din etapa de preformulare a medicamentului, ca de exemplu degradarea structurii moleculare a substanței medicamentoase datorată existenței unor incompatibilități de natură chimică între aceasta și excipienți sau a unui profil termooanalitic inadecvat pentru procesul tehnologic ales. Literatura de specialitate nu oferă suficiente detalii referitoare la aceste aspecte de preformulare, reprezentând o lacună majoră în domeniu. În acest sens, în prezenta teză de doctorat mi-am propus să contribui la completarea literaturii existente prin investigarea unor moleculele din clasa hormonilor steroidieni, din subclasa progestativelor și estrogenilor. Alegerea acestor compuși este justificată de dozele terapeutice scăzute, care reprezintă până la 10% din masa unui comprimat, diferența de 90% fiind constituită din excipienți, crescând semnificativ riscul prezenței unei interacțiuni nedorite care să conducă la scăderea concentrației de principiu activ și la un eșec terapeutic.

Astfel, proiectul meu de cercetare din cadrul studiilor doctorale a urmărit realizarea a două mari obiective:

1. Determinarea stabilității termice a unor compuși cu structură sterolică, și aplicarea metodelor de analiză cinetică în vederea obținerii de date referitoare la mecanismul de degradare ce are loc în condiții neizoterme
2. Realizarea unor studii de compatibilitate a compușilor hormoni cu o serie de excipienți farmaceutici utilizați în obținerea de forme farmaceutice solide

Obiectivul 1: Determinarea stabilității termice a unor compuși cu structură sterolică, și aplicarea metodelor de analiză cinetică în vederea obținerii de date referitoare la mecanismul de degradare ce are loc în condiții neizoterme

În vederea realizării acestui obiectiv am determinat profilul de stabilitate termică pentru doi compuși din subclasa progestativelor (levonorgestrel și gestrinonă) și a doi compuși din subclasa estrogenilor (estradiol și estriol).

A) Analiza cinetică a descompunerii termice a doi estrogeni endogeni cu structură similară [1]

Prima etapă a acestui studiu a fost reprezentată de obținerea spectrelor FTIR pentru a confirma identitatea și puritatea celor doi compuși. Pe spectrele FTIR au putut fi regăsite toate benzile de absorbție caracteristice estradiolului hemihidrat și estriolului.

Curbele termogravimetrice (TG și DTG) au fost înregistrate la cinci viteze de încălzire diferite ($\beta = 2, 4, 6, 8$ și $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$) și au relevat o stabilitate termică mare pentru cei doi estrogeni endogeni analizați. Analiza curbei termogravimetrice obținute la $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ a indicat o degradare termică a estradiolului hemihidrat în 3 etape, prima corespunzând deshidratării, iar a doua estradiolului anhidru, demonstrând o stabilitate termică a acestuia de până la $191\text{ }^{\circ}\text{C}$. Curba DSC a indicat prezența unui proces endoterm la $180\text{ }^{\circ}\text{C}$, corespunzător punctului de topire al compusului analizat. În cazul estriolului ($\beta = 10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$), rezultatele analizei termice indică o stabilitate de până la $251\text{ }^{\circ}\text{C}$ și un proces de degradare constituit din 2 etape. Procesul endoterm observat pe curba DSC la $287\text{ }^{\circ}\text{C}$ corespunde topirii estriolului.

Analiza cinetică a fost aplicată pe primul proces de degradare observat pe curbele DTG corespunzător principiului activ. Metodele cinetice aplicate au fost reprezentate de o metodă preliminară ASTM E698, urmate de aplicarea metodelor izoconversionale: o metodă integrală (Flynn-Wall-Ozawa) și una diferențială (Friedman). Pentru a obține o detaliere a naturii fizico-chimice a proceselor ce au loc în timpul degradării a fost aplicată și metoda cinetică non-parametrică (NPK).

În cazul estradiolului anhidru rezultatele analizei cinetice (Flynn-Wall-Ozawa și Friedman) au indicat că degradarea are loc într-o singură etapă, majoritatea valorilor energiilor de activare fiind în intervalul de $\pm 10\%$. Rezultatele analizei NPK au indicat prezența atât a unor transformări chimice, cât și a unor procese fizice.

În cazul estriolului rezultatele analizei cinetice (Flynn-Wall-Ozawa și Friedman) au demonstrat un proces complex de degradare termică, fiind observată o creștere rapidă a valorilor energiei de activare până la gradul de conversie de 0.25, iar apoi o scădere ușoară până la sfârșitul conversiei, sugerând o schimbare a mecanismului de reacție. Metoda NPK a indicat o degradare constituită atât din transformări chimice, cât și din procese fizice.

B) Analiza cinetică a descompunerii termice a levonorgestrelului [2]

În cadrul acestui studiu am evaluat ce impact au excipienții asupra stabilității termice a unui principiu activ. Astfel am comparat profilul termic al levonorgestrelului cu cel al unei forme farmaceutice existente și cu cel al unei forme farmaceutice îmbogățită cu hormonul steroidian.

Rezultatele analizei spectroscopice FTIR au confirmat puritatea și identitatea principiului activ, precum și prezența acestuia în cadrul formei farmaceutice și în cadrul formei farmaceutice îmbogățite cu principiul activ.

Conform rezultatelor analizei termice (TG și DTG) levonorgestrelul prezintă o stabilitate termică de până la aproximativ 200 °C, iar procesul endoterm de pe curba DSC (243 °C) corespunde punctului de topire. În cazul formei farmaceutice, cantitatea mică de levonorgestrel (aproximativ 0.75% din masa comprimatului) și prezența excipienților, a făcut dificilă identificarea procesului de degradare corespunzător principiului activ, de unde și necesitatea unei forme farmaceutice îmbogățite cu acesta.

Metodele de analiză cinetică (ASTM E698, Flynn-Wall-Ozawa și Friedman) au fost aplicate pentru primul și cel de al doilea proces de degradare a levonorgestrelului, precum și pe procesele corespunzătoare acestuia observate pentru forma farmaceutică modificată.

Variația energiilor de activare pentru primul process, obținute prin aplicarea metodelor izoconversionale Flynn-Wall-Ozawa și Friedman, a indicat prezența unui proces complex de descompunere care constă într-un proces endotermic reversibil, urmat de un proces ireversibil. În cazul formei farmaceutice modificate, se observă o schimbare drastică a mecanismului de degradare pentru valorile gradului de conversie mai mari de 0.40. Acest aspect poate fie explicat de către prezența unor procese de degradare competitive ale excipienților (α -lactoza monohidrat prezentând principalul proces de degradare în acest interval de temperatură).

Pentru a verifica efectul lactozei și al altor excipienți asupra descompunerii levonorgestrelului, analiza cinetică a fost aplicată și pe cel de al doilea proces de descompunere al celor două probe, care prezintă un interval de temperatură în cadrul căruia nu se regăsesc procese de degradare corespunzătoare α -lactozei monohidrat. Analiza cinetică a celui de al doilea proces de descompunere a levonorgestrelului a indicat de asemenea prezența unui mecanism complex de degradare.

Comparând energiile medii de activare ale levonorgestrelului cu cele ale formei farmaceutice îmbogățite se poate observa faptul că amestecul necesită o energie de activare cu cel puțin 30% mai mare pentru procesul procesul 1, și cu 20% mai mult pentru cel de al doilea proces. Aceste rezultate indică rolul major pe care îl prezintă excipienții în creșterea stabilității termice a levonorgestrelului.

C) Analiza cinetică a descompunerii termice a gestrinonei [3]

Curbele termoanalitice (TG și DTG) au arătat o stabilitate termică a gestrinonei până la 178 °C și o degradare în trei etape. Primul proces endotermic observat pe curba DSC (113 °C) corespunde unei tranziții de fază în stare solidă, iar cel de al doilea proces endotermic corespunde punctului de topire al gestrinonei (148 °C).

Aplicarea metodelor de analiză cinetică (Flynn-Wall-Ozawa, Kissinger-Akahira-Sunose și Friedman) asupra datelor termice corespunzătoare primului proces de degradare al gestrinonei observat pe curbele DTG înregistrate la 5 viteze diferite de încălzire, au demonstrat caracterul complex al procesului de degradare. Pentru toate cele trei metode cinetice, se observă o variație constantă a energiei de activare până la gradul de conversie de aproximativ 0.80, unde are loc o creștere rapidă a energiei de activare, sugerând o modificare a mecanismului de descompunere. Metoda cinetică NPK a arătat un proces de descompunere complex constituit din 2 etape care au loc simultan.

Obiectivul 2: Realizarea unor studii de compatibilitate a compușilor hormonalți cu o serie de excipienți farmaceutici utilizați în obținerea de forme farmaceutice solide

În vederea realizării acestui obiectiv am determinat compatibilitatea a trei compuși din subclasa progestativelor (gestrinona, levonorgestrel și progesteronă) cu excipienții cei mai frecvenți folosiți în obținerea formelor farmaceutice solide. Pentru determinarea compatibilității au fost realizate amestecuri binare conținând principiul activ și excipientul într-un raport de masă de 1:1 (m/m).

A) Determinarea compatibilității gestrinonei cu excipienți farmaceutici [3]

În cadrul acestui studiu am determinat compatibilitatea gestrinonei cu doi excipienți farmaceutici (amidon și stearat de magneziu). Determinarea compatibilității la temperatură ambiantă s-a realizat cu ajutorul investigațiilor spectroscopice FTIR, iar cu ajutorul metodelor de analiză termică (TG, DTG și DSC) am determinat compatibilitatea în condiții de stres termic. Rezultatele analizei FTIR au indicat lipsa interacțiunilor chimice la temperatură ambiantă pentru ambii excipienți, în timp ce aplicarea unor condiții de stres termic asupra amestecului binar a determinat apariția unor incompatibilități chimice în ambele cazuri.

B) Determinarea compatibilității levonorgestrelului cu excipienți farmaceutici [4]

În prezentul studiu am determinat compatibilitatea levonorgestrelului cu 11 excipienți farmaceutici: dioxid de siliciu coloidal, aspartam, celuloză microcristalină, carboximetilceluloză de sodiu, lactatul de calciu pentahidrat, manitol, lactoza monohidrat, amidon, polivinilpirolidonă, stearat de magneziu și talc.

Metodele analitice folosite în cadrul acestui studiu au fost reprezentate de investigațiile FTIR și PXRD pentru determinarea compatibilității principiului activ cu excipientul la temperatura ambientală, și investigațiile termice (TG, DTG și DSC) pentru determinarea compatibilității în condiții de stres termic. Pentru o mai bună interpretare a rezultatelor metodelor analitice aplicate în vederea determinării compatibilității la temperatură ambientală, am determinat coeficientul de corelație Pearson între regiunile semnificative pentru componentele amestecului binar din spectrul sau difractograma obținute experimental cu cele dintr-un spectru sau difractogramă teoretice, construite pe baza datelor experimentale obținute pentru principiul activ și excipient.

Rezultatele analizei FTIR au indicat o absență a interacțiunilor chimice între levonorgestrel și celuloză microcristalină, carboximetilceluloză de sodiu, lactoză monohidrat, talc și manitol, precum și prezența acestora în cazul amestecului binar cu stearat de magneziu. În cazul dioxidului de siliciu coloidal, aspartamului, lactatului de calciu pentahidrat, polivinilpirolidonă și amidon rezultatele acestei metode analitice nu au arătat cu certitudine prezența sau absența unor interacțiuni chimice la temperatură ambientală, fiind necesare analize suplimentare.

Investigațiile PXRD au confirmat concluziile analizei FTIR pentru următorii excipienți: celuloză microcristalină, carboximetilceluloză de sodiu, lactoză monohidrat, talc, manitol și stearat de magneziu. În cazul amestecului binar format între levonorgestrel și aspartam, analiza a confirmat prezența unor interacțiuni chimice între cele două la temperatură ambientală. Rezultatele referitoare la amestecurile binare conținând dioxid de siliciu coloidal, lactat de calciu pentahidrat și amidon au indicat absența interacțiunilor chimice la temperatură ambientală. Pentru amestecul format cu polivinilpirolidona, rezultatele nu au confirmat explicit prezența sau absența acestora, fiind recomandate precauții la utilizare datorită riscului de existență al unor interacțiuni chimice.

Analiza termică a indicat prezența interacțiunilor chimice în condiții de stres termic în cazul amestecurilor binare care conțin: aspartam, stearat de magneziu, polivinilpirolidonă, dioxid de siliciu coloidal, manitol și amidon.

C) Determinarea compatibilității progesteronei cu excipienți farmaceutici [5]

În prezentul studiu am determinat compatibilitatea progesteronei cu 9 excipienți farmaceutici: lactat de calciu pentahidrat, carboximetilceluloză de sodiu, celuloză microcristalină, avicel, bicarbonat de sodiu, metilceluloză (Methocel), manitol, lauril sulfat de sodiu și lactoză monohidrat.

Determinarea existenței unor interacțiuni chimice la temperatură ambientală s-a realizat cu ajutorul investigațiilor FTIR și PXRD, iar în cazul supunerii amestecului binar unor condiții de stres termic s-au folosit metodele termice (TG, DTG și DSC). Pentru o mai bună interpretare a rezultatelor FTIR, am determinat coeficientul de corelație Pearson între regiunile în care componentele amestecului binar prezintă benzi de absorbție semnificative, din spectrul obținut experimental cu cele dintr-un spectru teoretic construit pe baza datelor experimentale ale substanțelor pure.

Rezultatele analizei FTIR au indicat absența interacțiunilor chimice între progesteronă și manitol, lauril sulfat de sodiu, lactoza monohidrat, avicel, celuloză microcristalină și bicarbonat de sodiu. În cazul amestecurilor binare formate din progesteronă și lactat de calciu pentahidrat, carboximetilceluloză de sodiu și metilceluloză investigații suplimentare sunt necesare în vederea confirmării prezenței unor interacțiuni chimice.

Rezultatele analizei PXRD au confirmat rezultatele FTIR în cazul celor șase excipienți (manitol, lauril sulfat de sodiu, lactoza monohidrat, avicel, celuloză microcristalină și bicarbonat de sodiu), iar în cazul lactatului de calciu pentahidrat, carboximetilcelulozei de sodiu și metilcelulozei au indicat absența unor interacțiuni chimice la temperatură ambientală.

Analiza termică a arătat prezența interacțiunilor chimice între progesteronă și metilceluloză, precum și necesitatea considerării unor măsuri de precauție în cazul utilizării de lauril sulfat de sodiu și bicarbonat de sodiu pentru a nu depăși temperatura de 131 °C, respectiv 159 °C.

Referințe bibliografice

1. Ridichie, A.; Ledeti, A.; Peter, F.; Ledeti, I.; Muntean, C.; Rădulescu, M. Kinetic Investigation of the Oxidative Thermal Decomposition of Levonorgestrel. *Processes* 2023, 11, doi:10.3390/pr11113210 (WOS:001120311400001). Q2 FI=2.8 / 2023
2. Ridichie, A.; Ledeti, A.; Bengescu, C.; Sbârcea, L.; Bertici, R.A.; Ivan, D.L.; Vlase, G.; Vlase, T.; Peter, F.; Ledeti, I. Thermal Stability and Degradation of Three Similar-Structured Endogenous Estrogens. *Analytica* 2025, 6, 52, doi:10.3390/analytica6040052 (WOS:001645937200001). Q2 FI=3.6/2024
3. Ridichie, A.; Bengescu, C.; Ledeti, A.; Rusu, G.; Bertici, R.; Vlase, T.; Vlase, G.; Peter, F.; Ledeti, I.; Rădulescu, M. Thermal Stability, Preformulation, and Kinetic Degradation Studies for Gestrinone. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2024, 150, 6785–6799, doi:10.1007/s10973-024-13520-x (WOS:001285478300002). Q2 FI=3.1/2024
4. Ridichie, A.; Ledeti, A.; Sbârcea, L.; Rusu, G.; Muntean, C.; Cîrcioban, D.; Peter, F.; Ledeti, I. Preformulation Studies of Levonorgestrel. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2024, 150, 6717–6730, doi:10.1007/s10973-024-13149-w (WOS:001205412900002). Q2 FI=3.1/2024
5. Ridichie, A.; Bengescu, C.; Ledeti, A.; Sbârcea, L.; Bertici, R.-A.; Rusu, G.; Muntean, C.; Peter, F.; Ledeti, I. Preformulation Studies of Progesterone: An Instrumental Approach. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2026, 151, 2975–2991, (WOS: 001575794400001) doi:10.1007/s10973-025-14712-9. Q2 FI=3.1/2024