

**UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI
FACULTATEA DE CHIMIE
ȘCOALA DOCTORALĂ ÎN CHIMIE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Caracterizarea fizico-chimică a unor amestecuri binare de
principii active și acizi carboxilici**

Doctorand:

Cristina Macașoi

Conducător doctorat:

Prof. dr. Viorica Meltzer

Comisia de doctorat:

Președinte: Prof. dr. Camelia Bala

Conducător doctorat: Prof. dr. Viorica Meltzer

Referenți oficiali:

1. Prof. dr. Lăcrămioara Popa, Universitatea de Medicină și Farmacie, Carol Davila, București

2. Prof. dr. Mihaela Violeta Ghica, Universitatea de Medicină și Farmacie, Carol Davila, București

3. Conf. dr. Marin Micuț, Universitatea din București, Facultatea de Chimie

2023

Cuprins

Introducere.....	5
Partea a I-a: Date de literatură.....	8
Capitolul 1. Caracterizarea principiilor active.....	8
1.1. Generalități referitoare la principii active.....	8
1.2. Biodisponibilitate, bioechivalență și solubilitate.....	8
Capitolul 2. Posibilități de îmbunătățire a solubilității unor principii active semnalate în literatura de specialitate.....	14
2.1. Formarea de amestecuri eutectice.....	14
2.2. Formarea de cocristale.....	17
2.3. Formarea unor complecși de incluziune cu ciclodextrinele.....	18
Capitolul 3. Metode și teorii utilizate în realizarea părții experimentale.....	22
3.1. Generalități.....	22
3.2. Analiza termică.....	23
3.2.1. Termodinamica procesului de topire în sistem binar.....	25
3.2.2. Caracterizarea fizico – chimică a unui amestec binar cu eutectic simplu.....	26
3.2.3. Caracterizarea sistemului eutectic.....	28
3.3. Teste de dizolvare și spectrometria UV-Vis.....	32
3.4. Difractia de raze X.....	33
3.5. Spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier (FTIR).....	34
Partea a II-a: Date originale.....	35
Capitolul 4. Sistemul principii active din clasa diazepinelor cu ciclodextrine.....	35
4.1. Importanța studiului.....	35
4.2. Materiale și metode.....	38
4.3. Studiul experimental.....	40

Capitolul 5. Sistemul bromazepam – acid citric.....	44
5.1. Materiale și metode.....	44
5.2. Importanța studiului.....	45
5.3. Studiul experimental.....	46
5.3.1. Studiul DSC.....	46
5.3.2. Studiul prin spectroscopie FTIR.....	53
5.3.3. Teste de dizolvare.....	54
5.3.4. Măsurători de difracție de raze X (XRD)	57
5.4. Concluzii.....	59
 Capitolul 6. Sistemul nitrazepam– acid citric.....	 60
6.1. Materiale și metode.....	60
6.2. Importanța studiului.....	61
6.3. Studiul experimental.....	62
6.3.1. Studiul DSC.....	62
6.3.2. Studiul prin spectroscopie FTIR.....	70
6.3.3. Măsurători de difracție de raze X (XRD)	71
6.3.4. Teste de solubilitate.....	72
6.4. Concluzii.....	74
 Capitolul 7. Sistemul medazepam– acid citric.....	 75
7.1. Materiale și metode.....	75
7.2. Importanța studiului.....	76
7.3. Studiul experimental.....	76
7.3.1. Studiul DSC.....	76
7.3.2. Studiul prin spectroscopie FTIR.....	82
7.3.3. Teste de solubilitate.....	83
7.4. Concluzii.....	85
 Capitolul 8. Sistemul meloxicam– acid tartric.....	 86
8.1. Materiale și metode.....	86
8.2. Importanța studiului.....	87
8.3. Studiul experimental.....	87
8.3.1. Studiul DSC.....	88

8.3.2. Studiul prin spectroscopie FTIR.....	89
8.3.3. Studiul XRD.....	91
8.3.4. Teste de solubilitate.....	93
8.4. Concluzii.....	94
 Concluzii generale.....	 95
Bibliografie.....	97
Lista de lucrări științifice.....	112

Numerotarea figurilor, tabelor și a trimiterilor bibliografice este cea din teză.

Partea a II-a: Date originale

Partea cu date originale cuprinde 5 capitole, cu rezultatele studiului fizico-chimic al unor amestecuri binare formate din principii active (bromazepam, nitrazepam, medazepam și meloxicam) și ciclodextrine/acid citric/acid tartric.

Primele trei principii active fac parte din clasa diazepinelor, care se folosesc în tratamentul insomniilor, anxietății și care au proprietăți de relaxare musculară, amnezice, antiepileptice și sedative. Majoritatea sunt greu solubile în apă astfel că, pentru a fi absorbite rapid în organism și pentru a obține un răspuns terapeutic bun, solubilitatea lor în apă trebuie să fie mărită. Scopul urmărit în studiile întreprinse a fost mărirea solubilității fie prin complexare cu ciclodextrine, fie prin formare de amestecuri eutectice sau cocristale.

Capitolul 4. Sistemul principii active din clasa diazepinelor cu ciclodextrine

Pentru diazepinele considerate, s-a urmărit posibila formare de complecși cu ciclodextrinele, a căror solubilitate este crescută, așa cum este semnalat în literatură. Formarea complecșilor de incluziune este pusă în evidență cu ușurință în diagramele DSC, prin dispariția peakului de topire al substanțelor active pure. În cazul sistemelor studiate, nu au fost puși în evidență complecși de incluziune, așa cum se observă din figurile 8, 9, 10 și 11.

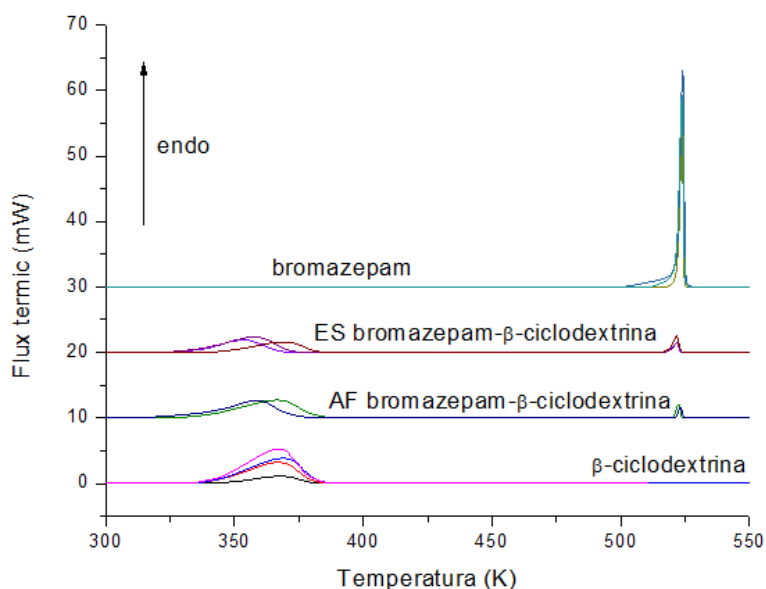


Figura 8. Curbele DSC ale β-ciclodextrinei, bromazepamului și a amestecurilor acestora (raport molar 1:1) preparate prin amestec fizic (AF) sau prin metoda evaporării solventului (ES) folosind ca solvent apa/etanol.

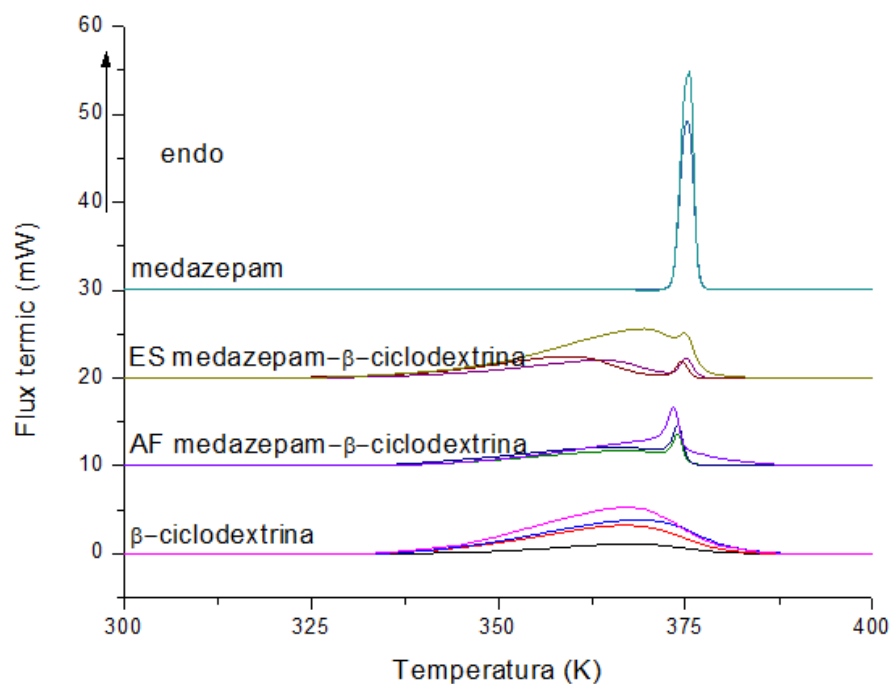


Figura 9. Curbele DSC ale β -ciclodextrinei, medazepamului și a amestecurilor acestora (raport molar 1:1) preparate prin amestec fizic (AF) sau prin metoda evaporării solventului (ES) folosind ca solvent apa/etanol.

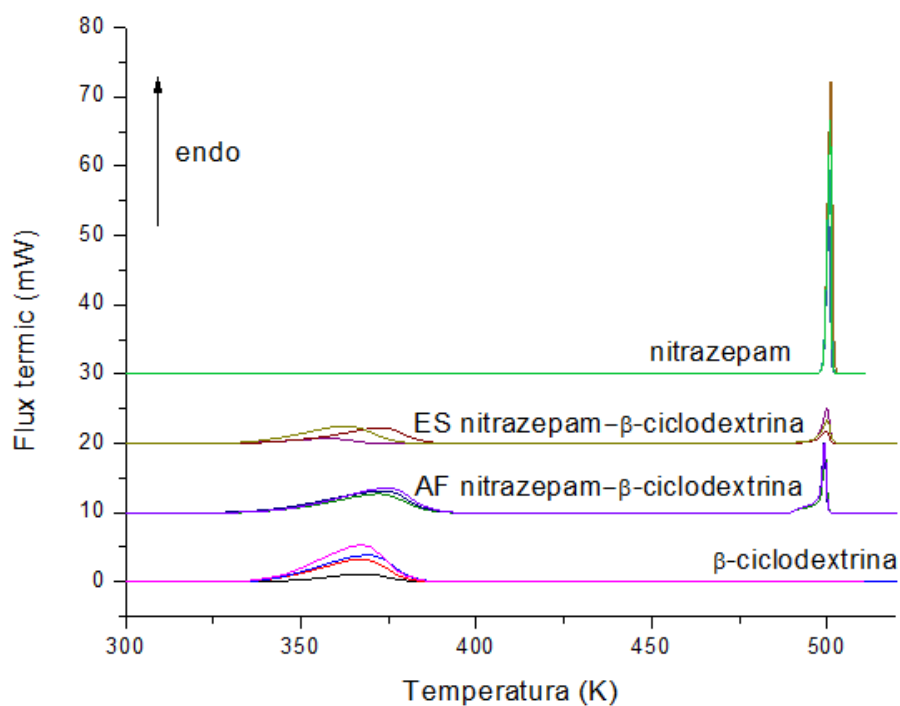


Figura 10. Curbele DSC ale β -ciclodextrinei, nitrazepamului și a amestecurilor acestora (raport molar 1:1) preparate prin amestec fizic (AF) sau prin metoda evaporării solventului (ES) folosind ca solvent apa/etanol.

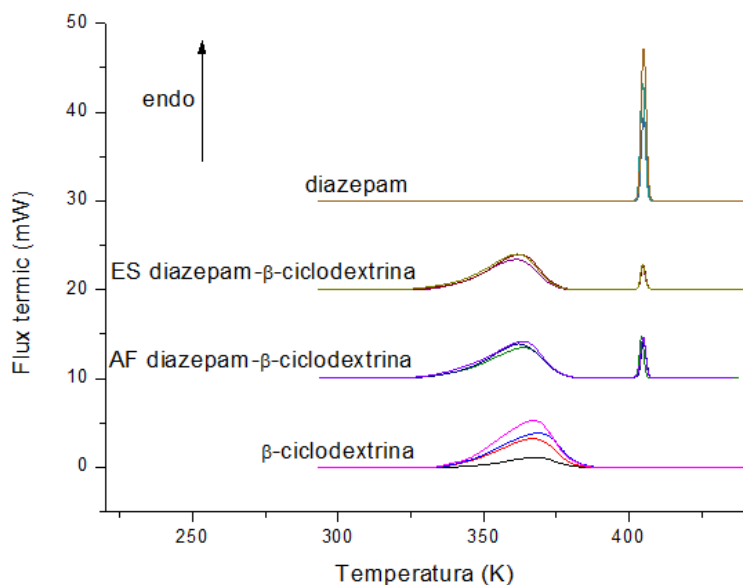


Figura 11. Curbele DSC ale β -ciclodextrinei, diazepamului și a amestecurilor acestora (raport molar 1:1) preparate prin amestec fizic (AF) sau prin metoda evaporării solventului (ES) folosind ca solvent apa/etanol.

Rezultate obținute au reorientat studiul creșterii solubilității prin formarea de amestecuri eutectice/cocristale.

Capitolul 5. Sistemul bromazepam – acid citric

Rezultatele obținute pentru amestecuri prin metode directe și complementare sunt prezentate comparativ cu cele ale compușilor singulari.

Primul sistem eutectic studiat a fost sistemul bromazepam-acid citric. Diagramele calorimetriei dinamice diferențiale pentru compușii puri și pentru amestecurile binare făcute pe o plajă largă de compoziții pun în evidență formarea de eutectic: primul peak endoterm la 390 K poate fi observat în toate amestecurile (figura 13) . El apare invariabil la o temperatură de topire mai joasă decât cea a componentelor singulare, urmată de topirea componentului în exces atunci când sistemul nu este în punctul eutectic. Punctul eutectic apare la compoziția molară $x_{\text{bromazepam}}$ de aproximativ 0,7, când practic nu mai există peak endoterm corespunzător componentului în exces.

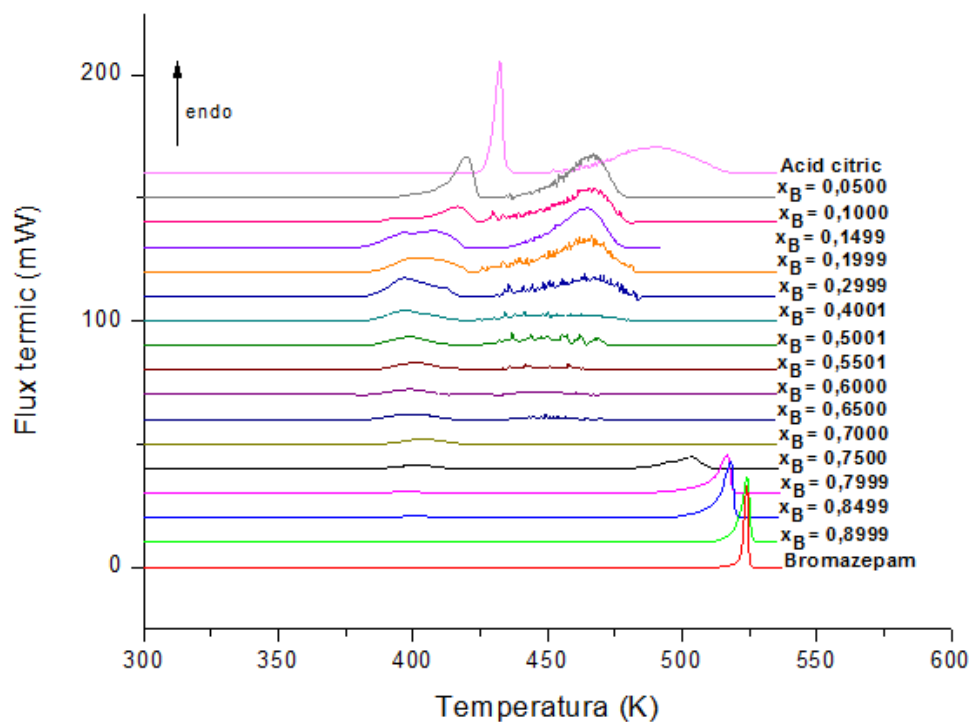


Figura 13. Curbele DSC ale acidului citric, bromazepamului și ale amestecurilor acestora cu compozițiile specificate.

Diagrama de fază experimentală realizată din măsurătorile DSC este reprezentată cu triunghiuri și pătrate, iar diagrama de fază ideală obținută cu ecuația Schröder - van Laar este reprezentată cu puncte în figura 14.

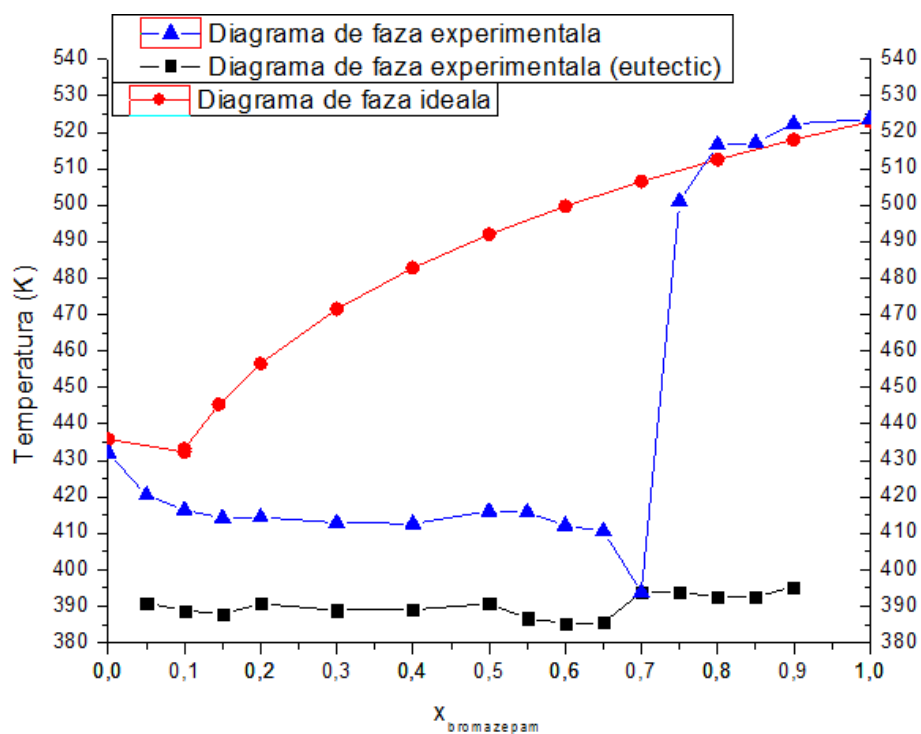


Figura 14. Diagrama de fază a amestecului binar bromazepam - acid citric.

Datele experimentale din figura 14 se fitează cu cele ideale numai la extremitatea diagramei de fază unde fracția molară a bromazepamului este mai mare de 0,8. În restul curbei, se poate observa o deviație de la comportamentul ideal, ceea ce pune în evidență interacții între cei doi componenți, interacții care pot conduce la o creștere a solubilității pe întreaga regiune de compoziții delimitate de aceste două curbe.

Natura și tipul interacțiilor pot fi definite cu ajutorul funcțiilor termodinamice de exces (G^E , S^E și μ^E), ca deviație de la sistemul ideal. Valorile funcțiilor termodinamice de exces și a coeficienților de activitate sunt prezentate în figura 15.

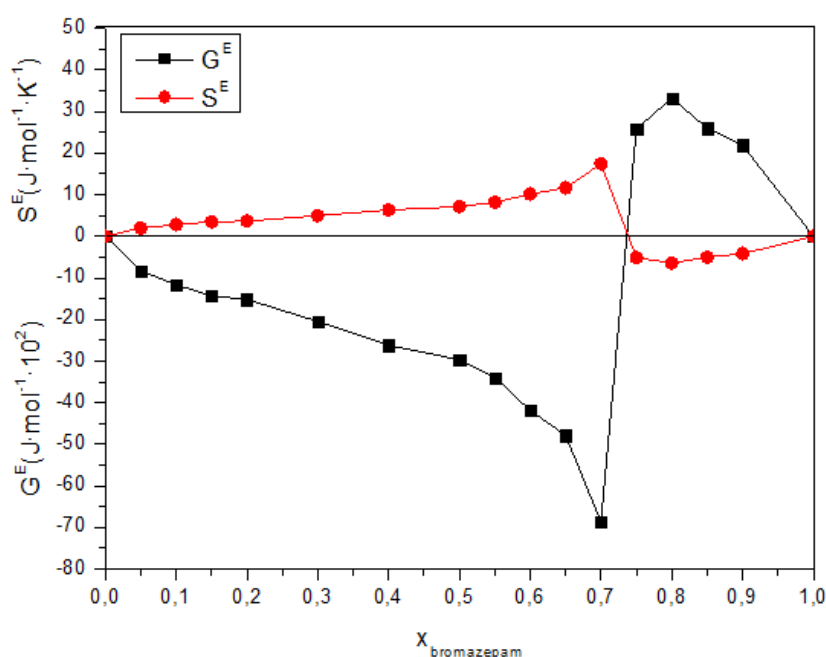


Figura 15. Variația funcțiilor termodinamice de exces cu fracția molară a bromazepamului.

Tipul interacțiilor care au loc între componenți, este dat de valoarea și semnul energiei libere Gibbs de exces. Astfel, energia liberă Gibbs de exces are o valoare negativă până când atinge compoziția $X_{\text{bromazepam}} = 0,74$, ceea ce indică prezența unor interacții slabe între molecule de același tip și interacții puternice între molecule diferite. Pentru $X_{\text{bromazepam}} > 0,74$ energia liberă Gibbs de exces are o valoare pozitivă ceea ce sugerează existența unor interacții slabe între componenții care formează topitura eutectică și asociații puternice între molecule de același tip.

Datele obținute prin calorimetrie dinamică diferențială sunt confirmate și susținute de metode spectrale și teste de solubilitate. Spectrele FTIR ale amestecului pun în evidență atât peakurile acidului citric cât și cele ale bromazepamului, cu mici deviații în numărul de undă. Toate aceste deplasări de frecvențe de vibrație sugerează existența în amestecul eutectic a

unor interacții intermoleculare între cei doi componenți relativ slabe, prin legături de hidrogen, mediate de funcțiunile imino și hidroxil.

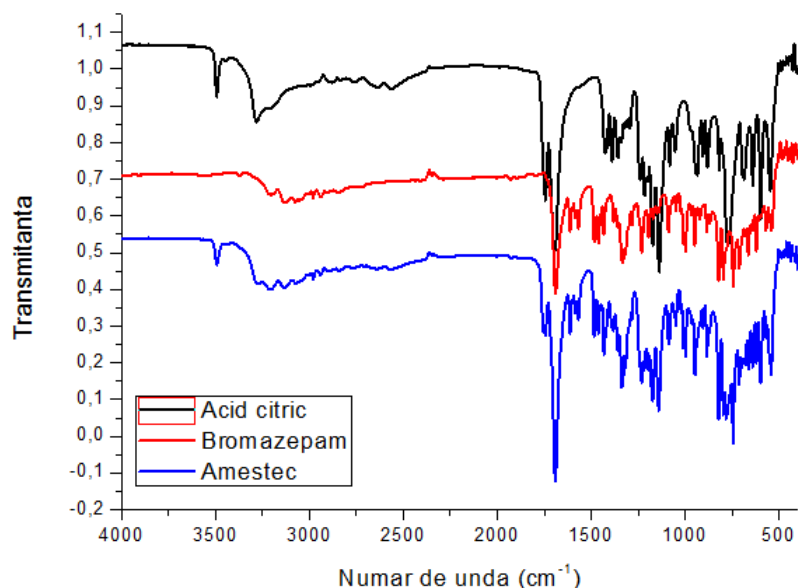


Figura 16. Spectrul IR al acidului citric, bromazepamului și al amestecului lor eutectic.

Datele experimentale de difracție de raze X (figura 19-20) confirmă coexistența celor două componente ale fazelor cristaline în amestecurile de bromazepam: acid citric anhidru, excluzând formarea altor faze cristaline în cantitate detectabilă.

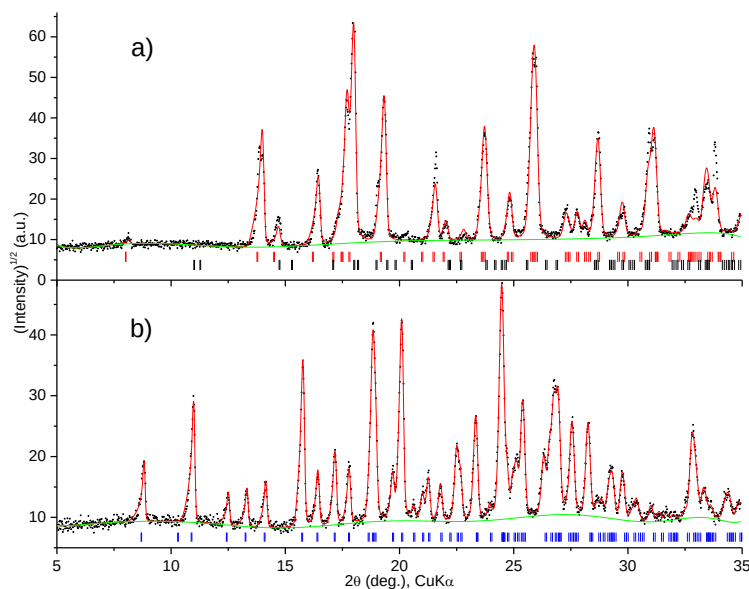


Figura 19: Difractogramele de raze X experimentale (puncte negre) și calculate (curba roșie) pe pulbere pentru: a) acid citric și b) bromazepam. Liniile verticale scurte marchează pozițiile reflexiilor Bragg indexate în simetriile monoclinic P21/a (acid citric anhidru, roșu), ortorombic P212121 (acid citric monohidrat, negru) și monoclinic P21/c (bromazepam, albastru).

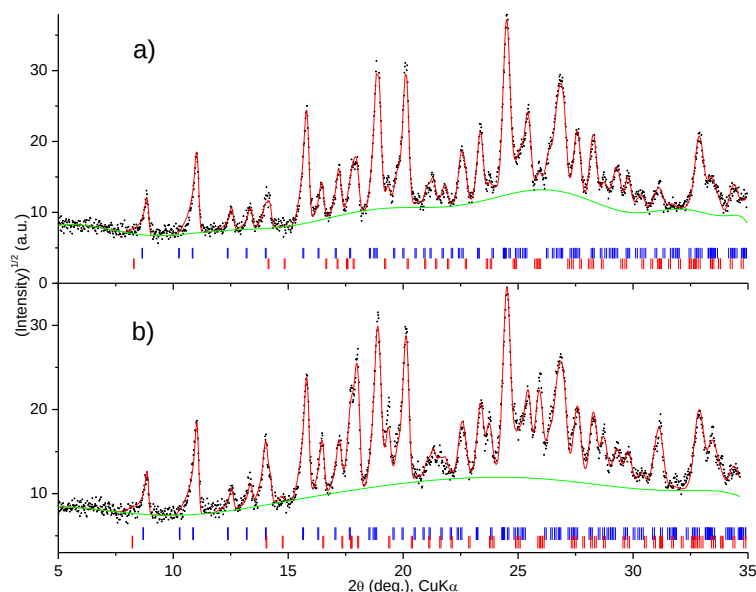


Figura 20: Difractogramele de raze X experimentale și calculate pe pulbere pentru amestecurile de bromazepam: acid citric anhidru: a) 0,7999: 0,1999 (mol/mol) și b) 0,5501: 0,4502 (mol/mol). Liniile verticale scurte marchează pozițiile reflecțiilor Bragg pentru acid citric (roșu) și bromazepam (albastru).

Testele de dizolvare pe bromazepam și pe amestecul eutectic au demonstrat că acest sistem are aplicații practice. Testele de dizolvare au fost realizate în HCl 0,1 M pentru a simula fluidul gastric. Din profilul de dizolvare al bromazepamului (figura 18), se observă că substanța singulară se dizolvă încet, dizolvarea fiind completă după 30 minute. În timp ce, bromazepamul din amestecul eutectic cu acidul citric se dizolva repede, în 5 minute.

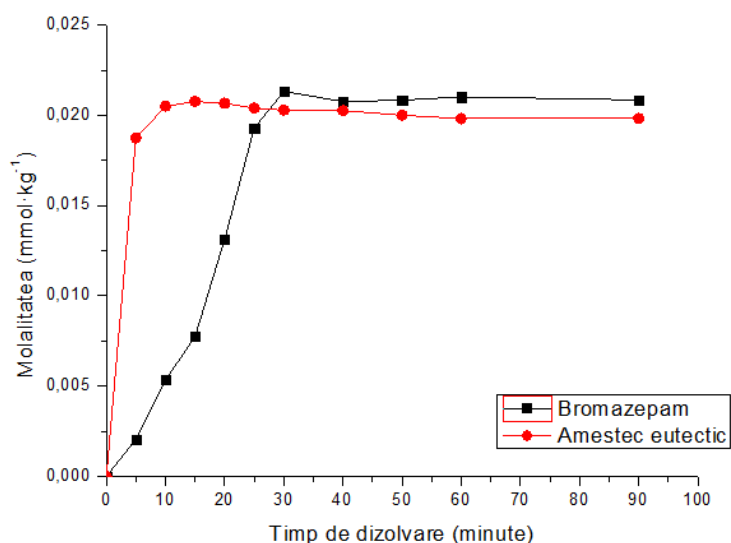


Figura 18: Profilurile de dizolvare ale bromazepamului și a amestecului lui eutectic cu acidul citric.

Capitolul 6. Sistemul nitrazepam – acid citric

Un alt sistem studiat a fost sistemul nitrazepam-acid citric. Curbele DSC pentru compușii puri și pentru amestecurile binare pun în evidență formarea de eutectic: primul peak endoterm la 396 K poate fi observat în toate amestecurile, urmat de topirea componenului în exces (figura 22).

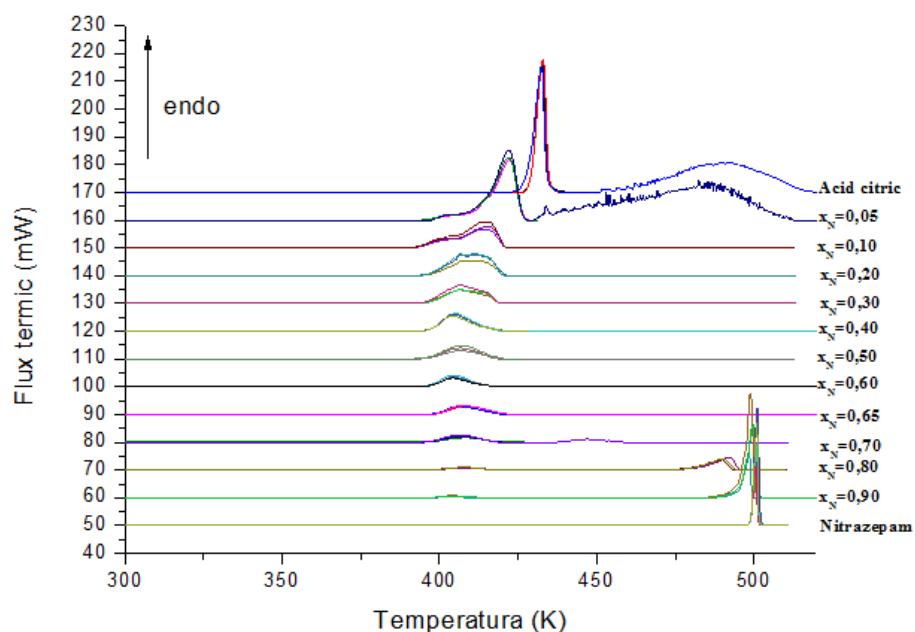


Figura 22. Curbele DSC pentru acid citric, nitrazepam și amestecurile lor binare cu compozițiile indicate.

Pentru fracțiile molare ale nitrazepamului de 0,0500, 0,1000, 0,2015 și 0,3002 a fost necesară o deconvoluție a peakurilor. Acest lucru a fost realizat folosind facilitatea Peak Analyzer din softwareul Origin. Rezultatele obținute sunt prezentate în figura 23.

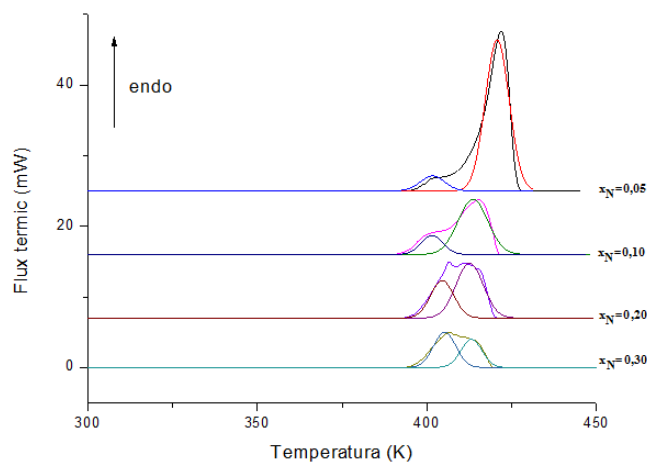


Figura 23: Deconvoluția peak-urilor pentru amestecurile binare cu fracția molară a nitrazepamului 0,0500, 0,1000, 0,2015 și 0,3002.

Din aceasta deconvoluție au fost obținute valorile entalpiei și a temperaturii de topire corespunzătoare celor două peakuri: eutectic și componentul în exces - acidul citric.

Valorile entalpiei și a temperaturilor de topire obținute au fost folosite mai departe pentru construirea triunghiului lui Tamman (figura 24) și a diagramei de fază (figura 25).

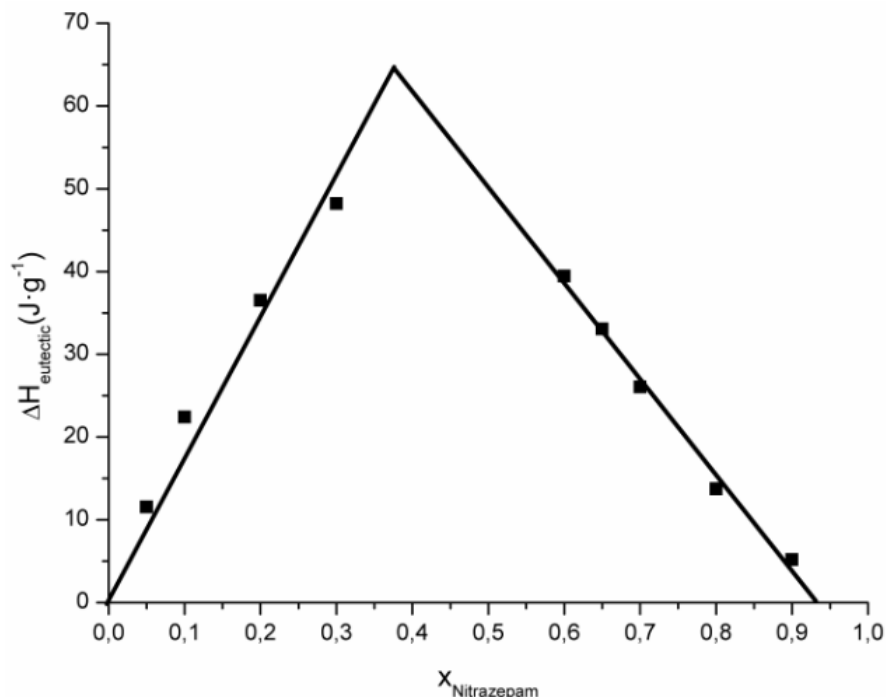


Figura 24. Triunghiul lui Tamman obținut pentru amestecul binar nitrazepam-acid citric.

Pentru un sistem eutectic simplu, diagrama Tamman este reprezentată de un triunghi. După cum se vede în figura 24, valoarea entalpiei peak-ului eutectic crește liniar până la punctul eutectic ($x_{\text{nitrazepam}} = 0,3746$) după care scade cu o dependență liniară. Punctele de intersecție ale axei compoziției cu triunghiul lui Tamman delimitează compozițiile la care pot apărea soluții solide. Rezultatele prezentate în figura 24 arată că soluțiile solide se pot forma la extremitățile diagramei de fază peste $x_{\text{nitrazepam}} = 0,9332$.

În concluzie, se poate spune că sistemul binar nitrazepam – acid citric prezintă un punct eutectic la fracția molară a nitrazepamului $x_{\text{nitrazepam}} \cong 0.4$.

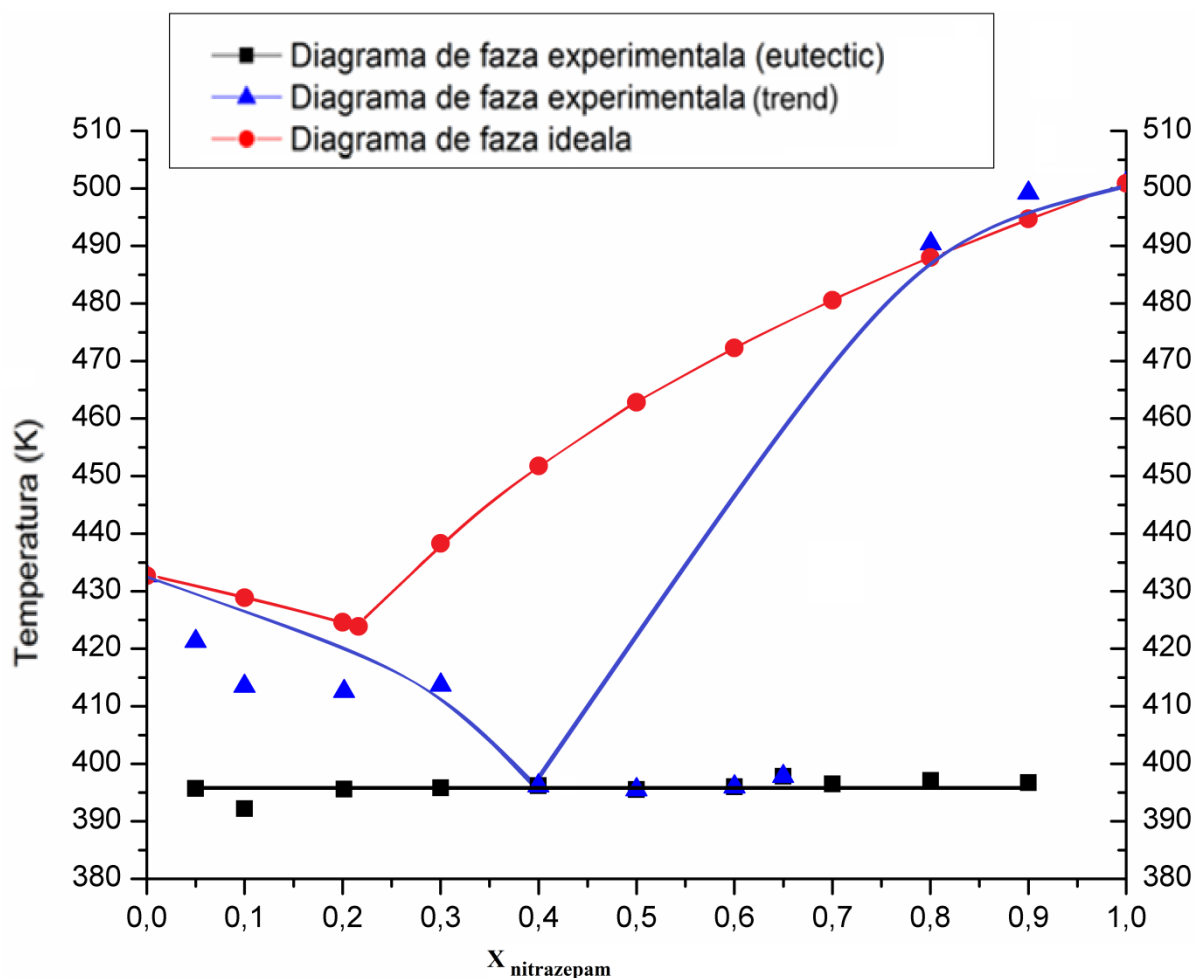


Figura 25. Diagrama de fază a amestecului binar nitrazepam – acid citric.

În figura 25, diagrama de fază experimentală, obținută din date DSC, este simbolizată prin triunghiuri și pătrate iar cea ideală este simbolizată prin puncte și este obținută din ecuația Schröder - van Laar.

După cum se observă în figura 25, datele experimentale urmează curba ideală doar la extremitatea diagramei de fază la fracția molară a nitrazepamului de 0,8-1,0. În rest, se observă o abatere de la comportamentul ideal. Asta pune în evidență interacții între cei doi compuși, interacții care pot determina o creștere a solubilității pe întreaga regiune a compozițiilor delimitate de aceste două curbe.

Determinarea tipului de interacții care au loc între componenți se face folosind criteriul energiei libere Gibbs de exces. Se observă că energia liberă Gibbs de exces are o valoare negativă până când ajunge la compoziția molară a nitrazepamului de 0,7, ceea ce arată că există interacțiuni slabe între molecule de același fel și unele mai puternice între molecule diferite. Pentru fracțiile molare ale nitrazepamului mai mari de 0,7, energia liberă Gibbs de exces are o valoare pozitivă ceea ce sugerează existența

unor interacțiuni slabe între componentele care formează topitura eutectică și asocieri puternice între aceleași molecule.

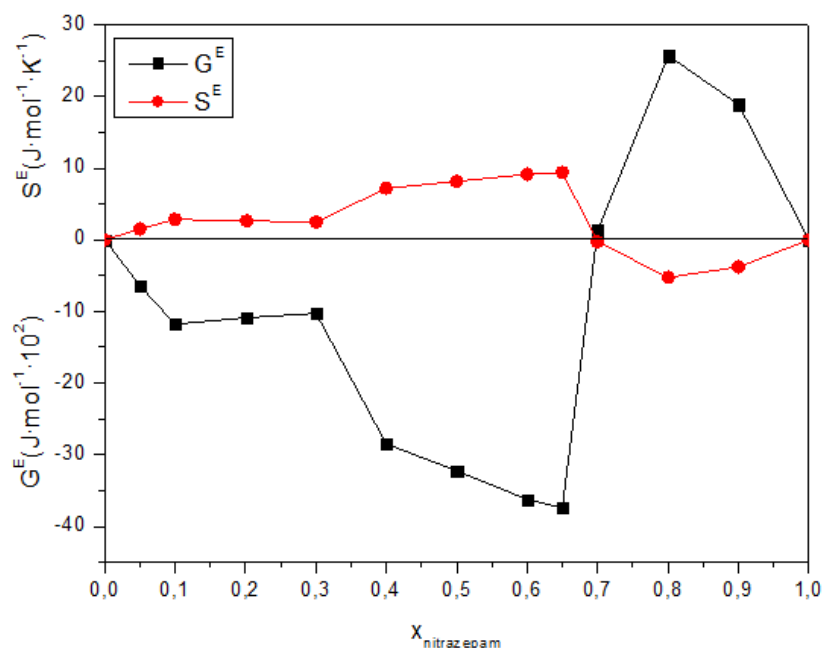


Figura 26. Variația funcțiilor termodinamice de exces cu compoziția nitrazepamului.

Spectrele FTIR arată ca amestecul eutectic are un spectru care conține atât peakurile acidului citric cât și cele ale nitrazepamului, cu mici deviații în numărul de undă. Aceste deviații sugerează existența de interacțiuni intermoleculare între cei doi compuși, în principal legături de hidrogen între grupele hidroxil ale acidului citric și grupele iminice ale nitrazepamului.

Difractogramele experimentale XRD au arătat coexistența a două faze cristaline în amestecul eutectic nitrazepam - acid citric anhidru, fără dovezi pentru formarea unor cantități detectabile de alte faze cristaline.

Amestecul eutectic a fost ales mai departe pentru evaluarea solubilității nitrazepamului în mediu apos.

Rezultatele experimentului de solubilitate sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6. Solubilitatea nitrazepamului în două medii (apă deionizată și fluid gastric simulat).

Mediul folosit pentru determinarea solubilității	Solubilitate ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
	Nitrazepam	Eutectic
Apa deionizată	37,05	49,07
Fluid gastric simulat	104,1	102,6

În mediul fluid gastric simulat s-a studiat solubilitatea nitrazepamului singular și în eutectic și s-a obținut: $104,1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ pentru nitrazepamul pur și $102,6 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ pentru eutectic, valori considerate în bună aproximație identice. La pH neutru - cantitatea de nitrazepam din probe a fost: $37,05 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ pentru nitrazepamul singular și $49,07 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ pentru eutectic.

Deși se preconiza o creștere a solubilitatii nitrazepamului în eutectic, studiile întreprinse pun în evidență ca aceasta este datorată caracterului acid al acidului citric, deci, solubilitatea depinde de pH ul mediului (solubilitatea eutecticului creste cu 32% in mediu neutru, apă deionizată).

Capitolul 7. Sistemul medazepam – acid citric

Un alt sistem studiat a fost sistemul medazepam-acid citric.

Curbele DSC ale compușilor puri și amestecurilor binare sunt prezentate în figura 30 și 31. Pentru fracțiile molare ale medazepamului de 0,9003 și 0,9519 a fost necesară o deconvoluție a peak-urilor, deoarece cele două peak-uri DSC nu sunt bine separate. Figura 30 pune în evidență formarea eutecticului care se produce întodeauna la o temperatură mai mică decât cea a componentelor singulare, urmată de topirea componenului în exces.

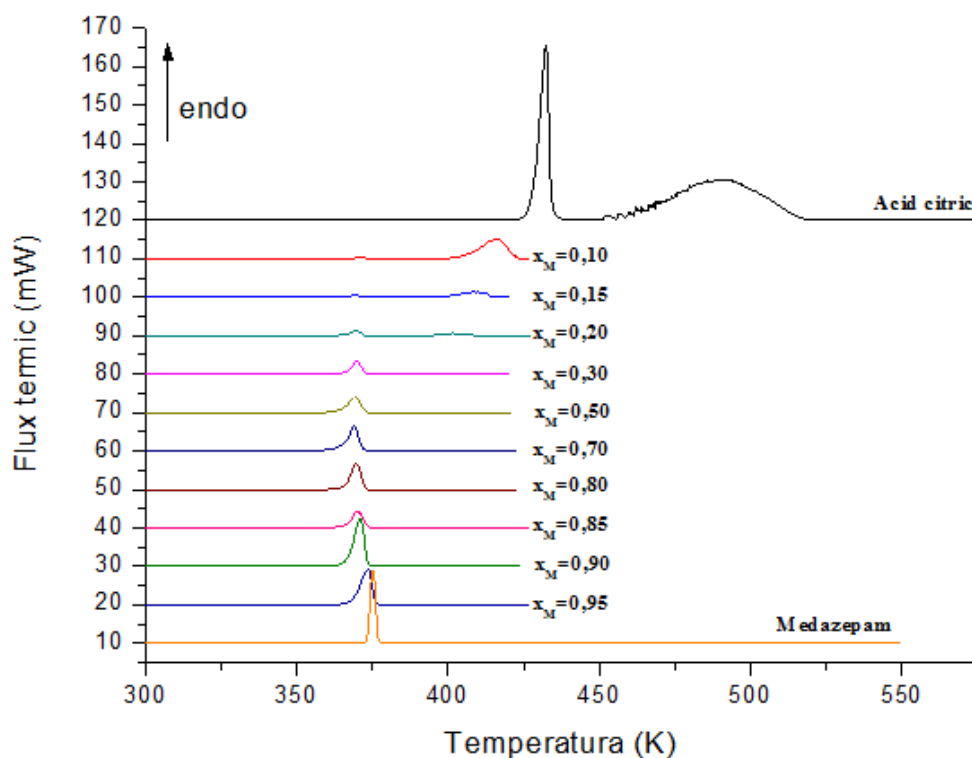


Figura 30. Curbele DSC pentru medazepam, acid citric și amestecurile lor binare.

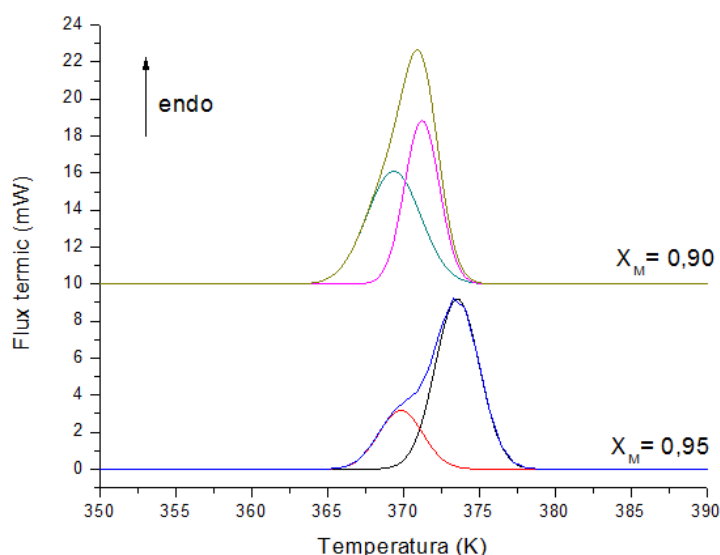


Figura 31: Deconvoluția peakurilor pentru amestecurile binare cu fracția molară a medazepamului 0,9003 și 0,9519.

Compoziția eutectică poate fi determinată exact numai din triunghiul lui Tamman. Aceasta este o reprezentare grafică a entalpiei peak-ului eutectic în raport cu fracția molară (figura 32). Pentru a construi acest grafic, în cazul fracției molare de 0,90 și 0,95, s-au utilizat datele obținute de la deconvoluția peak-urilor. Un sistem eutectic este reprezentat printr-un triunghi în diagrama Tamman. După cum se poate observa în figura 32, valoarea entalpiei eutecticului crește liniar până când ajunge în punctul eutectic ($x_{\text{medazepam}} = 0,8565$), după care scade liniar. Punctele de intersecție a axei fracției molare cu triunghiul lui Tamman delimitează fracțiile molare la care pot apărea soluții solide. Rezultatele prezentate în figura 32 arată că soluțiile solide se pot forma la extremitățile diagramei de fază peste $x_{\text{medazepam}} = 0,9865$.

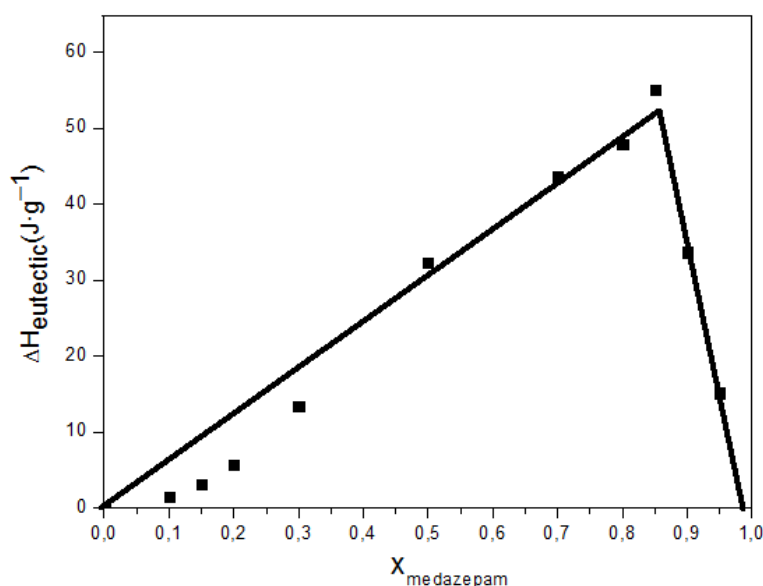


Figura 32. Triunghiul lui Tamman.

În figura 33 este prezentată diagrama de fază a sistemul binar considerat. Un punct eutectic simplu constituit de primul peak endoterm, plasat aproximativ la 370 K este prezent pentru toate compozițiile. În concluzie, se poate spune că sistemul binar medazepam – acid citric prezintă un eutectic la fracția molară a medazepamului $x_{\text{medazepam}} \approx 0,85$.

În figură, diagrama de fază experimentală obținută din date DSC este simbolizată prin triunghiuri și pătrate. Diagrama ideală, simbolizată prin puncte se obține din ecuația Schröder - van Laar.

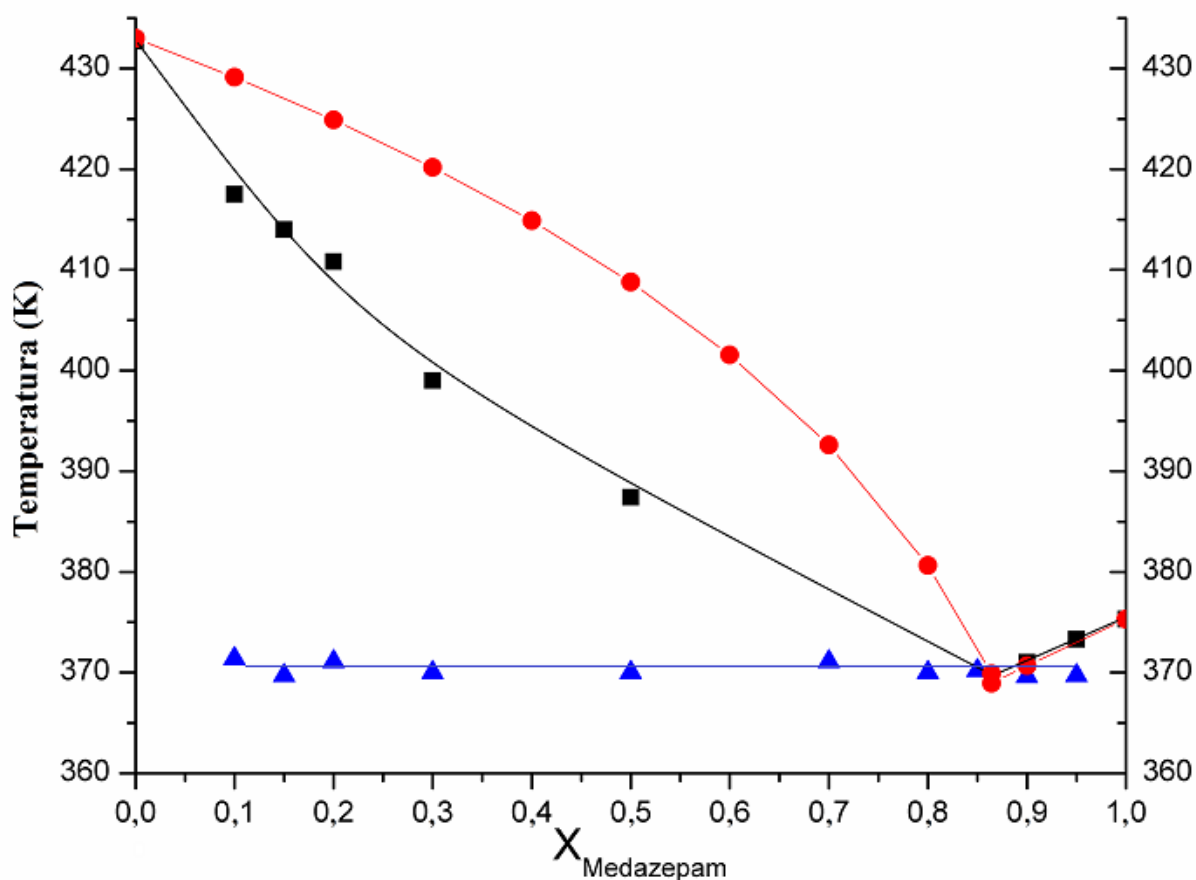


Figura 33. Diagrama de faza a sistemului medazepam-acid citric.

Figura 33 arată că datele experimentale se fitează pe curba ideală doar în intervalul de fracții molare a medazepamului de 0,85-1,0, în rest, prezintă abateri de la comportamentul ideal. Se poate trage concluzia că există interacțiuni între cei doi componenți pe întreaga regiune a fracțiilor molare delimitate de aceste două curbe.

Natura și tipul interacțiilor unui sistem binar pot fi definite cu funcțiile termodinamice de exces (S^E , G^E și μ^E) ca o abatere de la idealitate.

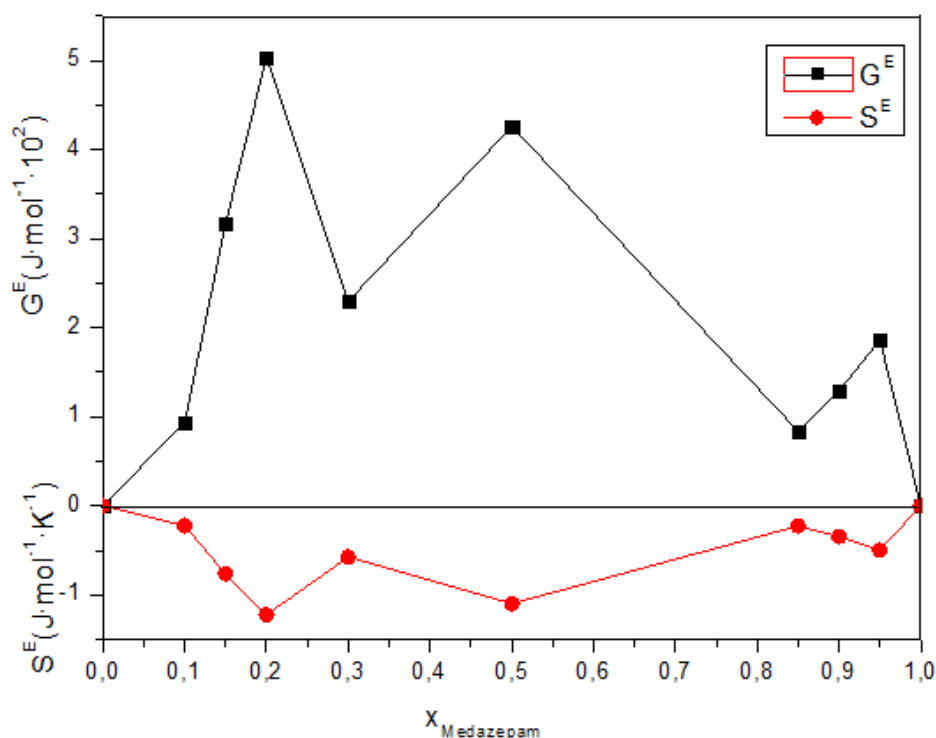


Figura 34. Variația funcțiilor de exces termodinamice cu fracția molară a medazepamului.

Dupa cum se poate vedea în figura 34, valorile energiei libere Gibbs de exces au un maxim pentru fracția molară a medazepamului de 0,20 și un minim pentru fracția molară a medazepamului de 0,85. Entropia de exces urmează aceleași modele de creștere/scădere ca și energia liberă Gibbs, dar în oglindă.

Tipul de interacții care au loc între componenți este determinat de energia liberă de exces Gibbs. În figura 34, pe întreg intervalul de fracții molare a medazepamului energia liberă Gibbs de exces are o valoare pozitivă ceea ce sugerează existența unor interacții slabe între componentele diferite și asocieri puternice între molecule de același fel.

Spectrul FTIR al amestecului eutectic conține atât peak-urile acidului citric, cât și ale medazepamului cu mici abateri.

Aceste abateri pun în evidență existența unor interacții intermoleculare prin legături de hidrogen în amestecul eutectic atât între moleculele de acid citric (C-OH), cât și între moleculele de acid citric și medazepam (C-Cl).

Testele de solubilitate au arătat că solubilitatea medazepamului în apă deionizată este de 0,73 $\mu\text{g/mL}$. Pentru medazepamul din amestecul eutectic, solubilitatea a fost de 28,61 $\mu\text{g/mL}$ indicând o creștere de aproximativ 40 de ori.

Pentru a vedea care parametru influențează cel mai mult solubilitatea (caracterul acid al coformerului / formarea eutectică), a fost efectuat un test de solubilitate pentru medazepam în HCl 0,1 M. Când experimentul a fost efectuat folosind acest mediu, întreaga cantitate de medazepam a fost solubilizată, depășind pragul de practic insolubil la solubil. Ținând cont de faptul că stomacul uman are un mediu cu pH scăzut, medicamentele administrate pe cale orală nu necesită îmbunătățiri în ceea ce privește aspectele de solubilitate. Așadar, rezultatele se pot aplica cu ușurință pentru formele farmaceutice parenterale, topice sau supozitoare.

Capitolul 8. Sistemul meloxicam– acid tartric

Ultimul sistem studiat în teză a fost sistemul format din meloxicam și acid tartric. Teste preliminare cu acid citric și meloxicam nu au pus în evidență formarea de eutectic sau cocrystal. În acest context, s-a folosit ca excipient acidul tartric, des utilizat în industria farmaceutică, și care face parte din aceeași clasă de compuși cu acidul citric.

Curbele DSC obținute pentru produsul de cocrystalizare din mecanosinteză asistată de solvent sunt prezentate în figura 37. Rezultatele arată două peakuri endoterme la 447,7 K și 527,7 K pentru acidul tartric pur și un peak endoterm la 538,2 K pentru meloxicamul pur. Este interesant faptul că produsul cocrystal prezintă, de asemenea, două peakuri endoterme la 442,0 și 552,3 K, separate printr-un peak exoterm larg. Deși acest lucru poate fi interpretat ca o tranziție între formele polimorfe enantiotrope ale cocrystalului, un astfel de comportament este relativ neobișnuit, motiv pentru care au fost efectuate teste de analiza termogravimetrică (figura 38). Acestea au arătat că peak-ul exoterm și a doilea peak endoterm semnaleză procese de degradare.

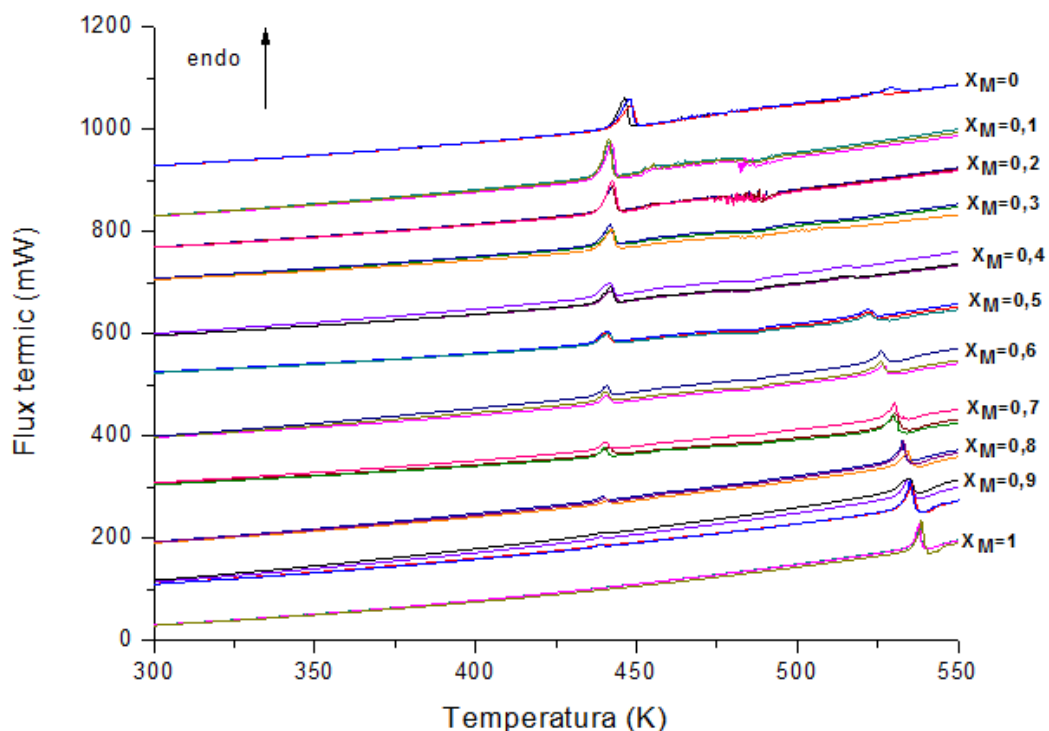


Figura 37. Curbele DSC pentru acid tartric, meloxicam și amestecurile lor binare.

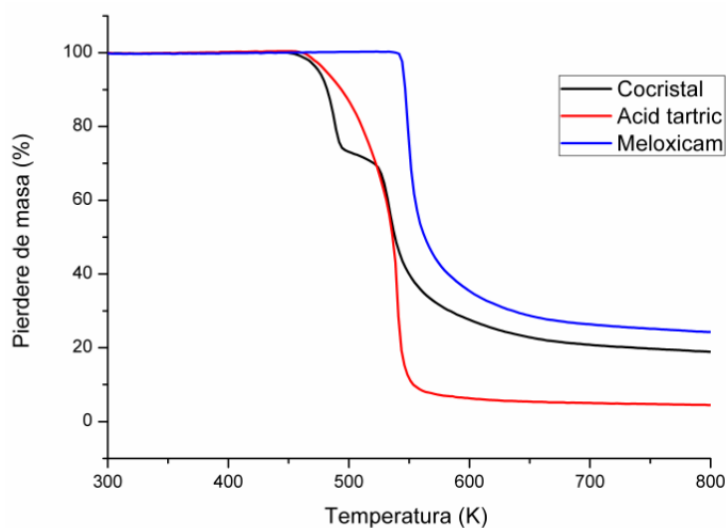


Figura 38. Curbele de analiza termogravimetrică pentru acid tartric, meloxicam și amestecurile lor binare.

Studiul FTIR pentru acidul tartric, meloxicam și cocrystalul lor au arătat variații care apar în spectrul cocrystalului comparativ cu compușii puri. Aceste ușoare deplasări ale pozițiilor benzilor de absorbție de vibrație ale componentelor în cocrystal față de cele ale compușilor puri sugerează existența simultană a interacțiilor prin legături de hidrogen atât între molecule diferite (meloxicam-acid tartric), cât și între molecule identice (acid tartric-acid tartric, meloxicam-meloxicam) în starea de cocrystal.

Difractogramele XRD ale acidului tartric, meloxicamului și cocrystalului lor pun în evidență liniile de difracție caracteristice ale meloxicamului la 11,2°, 13,0°, 14,8°, 17,8°, 18,5°, 19,2° și 25,8° iar cele ale acidului tartric la 16,8°, 20,2°, 20,6°, 28,9°, 29,6°, 31,8°, 31,9°, 33,1° și 39,2°. Difractogramele XRD ale cocrystalului prezintă diferențe în peak-urile de difracție cu propriile peakuri de difracție unice la 31,6° și la 32,0°, iar unele peakuri caracteristice acidului tartric dispar (16,8°, 28,9°, 31,8°, 31,9°, 33,1° și 39,2°). Prin urmare, dispariția și deplasarea peak-urilor au confirmat în continuare formarea cocrystalului de meloxicam-acid tartric.

Testele de solubilitate pentru meloxicam și cocrystalul său cu acid tartric în apă deionizată arată că solubilitatea meloxicamului a fost de 8,62 µg/mL, iar pentru meloxicam din cocrystal solubilitatea sa a fost de 0,13 µg/mL în apă deionizată indicând o scădere accentuată a solubilității a meloxicamului din cocrystal. Acest lucru poate fi explicat datorită solubilității sale scăzute în condiții acide și neutre.

Totuși, se deschide o nouă direcție de cercetare a unor amestecuri binare meloxicam-compus cu caracter bazic. Teste preliminare au arătat o îmbunătățire a solubilității în mediu bazic.

Concluzii generale

Lucrarea a avut ca scop îmbunătățirea solubilității principiilor active prin formare de eutectice sau cocristale. În acord cu metodele experimentale de investigație raportate în literatură, s-a folosit analiza termică drept tehnică principală de studiu pentru a distinge tipul de sisteme formate, iar confirmarea s-a făcut cu metode complementare: difracție de raze X pe pulbere și spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier.

S-au utilizat ca principii active trei compuși din clasa benzodiazepinelor, și anume bromazepam, nitrazepam și medazepam, cu efecte sedative, calmante și efect de relaxare musculară, care este de dorit să fie rapid absorbite de organism. Pe lângă aceste trei principii active, s-a studiat și meloxicamul, un medicament antiinflamator nesteroidian utilizat în diminuarea durerii ușoare până la moderate, care, de asemenea este de dorit să aibă o absorbție rapidă în organism.

S-a încercat mai întâi mărirea solubilității principiilor active prin formare de complecși de incluziune cu ciclodextrinele, însă testele DSC au arătat că acești complecși nu se formează.

Pentru a mări solubilitatea principiilor active s-a explorat posibilitatea de obținere de sisteme eutectice și de cocristale, datele de literatură în această privință indicând utilitatea unor asemenea abordări experimentale.

Astfel, a fost obținut sistemul eutectic bromazepam-acid citric. Testele DSC au arătat prezența unui punct eutectic la $x_{\text{bromazepam}} = 0,7$ și temperatura de 390 K. Datele de spectroscopie FTIR au relevat prezența legăturilor de hidrogen între componenții eutecticului. Testele de difracție de raze X pe pulbere au indicat că nu s-au format alte faze cristaline în eutectic iar studiile de dizolvare au demonstrat că amestecul eutectic are o solubilitate mult crescută comparativ cu cea a componenților individuali.

Un alt sistem eutectic preparat și studiat a fost nitrazepam-acid citric, pentru care datele DSC au arătat prezența unui punct eutectic la $x_{\text{nitrazepam}}=0,4$ și temperatura de 396 K. Din spectrele FTIR a rezultat formarea legăturilor de hidrogen între nitrazepam și acidul citric, iar datele XRD au arătat prezența a două faze cristaline în amestecul eutectic, fără să se formeze și alte faze cristaline suplimentare. Testele de solubilitate efectuate au indicat dependența sa de pH-ul mediului (solubilitatea eutecticului a crescut cu 32% în mediu neutru, apă deionizată).

Studiul unui nou amestec binar, medazepam-acid citric, în acord cu rezultatele DSC, a permis observarea unui punct eutectic la $x_{\text{medazepam}}=0,85$ și temperatura de 370 K. La fel ca în 96 cazul sistemelor binare anterioare, micile modificări apărute în spectrul FTIR al amestecului cu compoziția menționată prin comparație cu spectrele FTIR ale componenților puri au confirmat formarea eutecticului. Testele de solubilitate efectuate au arătat că solubilitatea medazepamului în apă a fost semnificativ îmbunătățită în amestecul eutectic. Testele realizate în mediu acid au relevat că excipientul, prin caracterul sau acid, influențează mai mult solubilitatea decât formarea eutecticului. Totuși, aceasta a fost îmbunătățită semnificativ și ar putea fi folosită în industria farmaceutică pentru forme parenterale, topice sau supozitoare.

Ultimul sistem binar studiat în teză a fost sistemul meloxicam - acid tartric. Datele DSC au pus în evidență formarea unei faze cocrystal la $x_{\text{meloxicam}} = 0,5$, iar spectrele FTIR au condus la ideea existenței legăturilor de hidrogen stabilite între componenții cocrystalului, atât între molecule diferite, cât și între molecule identice. Rezultatele difracției de raze X pe pulbere au indicat formarea cocrystalului prin dispariția/deplasarea/apariția unor linii de difracție în difractograma amestecului cocrystal comparativ cu difractogramele obținute pentru componenții puri luați individual. În schimb, din testele de solubilitate au rezultat valori mai

mici ale acesteia pentru cocrystal față de aceeași proprietate evaluată pentru meloxicamul pur, cel mai probabil ca urmare a caracterului acid al excipientului - acidul tartric.

Bibliografie:

18. E. Stoler, J. Warner. Non-Covalent Derivatives: Cocrystals and Eutectics. *Molecules* 2015, 20, 14833-14848. doi:10.3390/molecules200814833.

28. M. Jagia, R. Daptardar, K. Patel, A. Bansal, S. Patel. Role of Structure, Microenvironmental pH, and Speciation To Understand the Formation and Properties of Febuxostat Eutectics. *Mol. Pharmaceutics* 2019. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00716.

29. D. Elder, R. Holm, H. Diego. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. *Int. J. Pharm.* 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.11.028>.

31. G. Bruni, L. Maggi, P. Mustarelli, M. Sakaj, V. Friuli, C. Ferrara, V. Berbenni, A. Girella, C. Milanese, A. Marini. Enhancing the Pharmaceutical Behavior of Nateglinide by Cocrystallization: Physicochemical Assessment of Cocrystal Formation and Informed Use of Differential Scanning Calorimetry for Its Quantitative Characterization. *J. Pharm. Sci.* 2019, 108, 1529–1539.

38. S. Emami, M. Siah-Shadbad, M. Barzegar-Jalali, K. Adibkia. Characterizing eutectic mixtures of gliclazide with succinic acid prepared by electrospray deposition and liquid assisted grinding methods. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* 2018, 45, 101–109.

39. R. Patel, M. Raval, T. Pethani, N. Sheth. Influence of eutectic mixture as a multi-component system in the improvement of physicomechanical and pharmacokinetic properties of diacerein. *Adv. Powder Technol.* 2020, 31, 1441–1456.

45. S. Cherukuvada, A. Nangia. Fast dissolving eutectic compositions of two anti-tubercular drugs. *CrystEngComm.* 2012, 14, 2579.

80. Meltzer, „Termodinamică Chimică”, Ed. Universității din București, București 2007.

82. D. C. Marinescu, E. Pincu, V. Meltzer. Thermal analysis of binary liquid crystals eutectic system cholesterol p-phenoxy phenyl carbamate–cholesterol p-biphenyl carbamate. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2011, 110, 985-990.

84. G.G. Chernick. Phase equilibria in phospholipid water systems. *Adv. Colloid Interface Sci.* 1995, 61, 65-129.

85. S. Lerdkanchanaporn, D. Dollimore, S. J. Evans. Thermodynamic characterization of binary liquid crystal mixtures. *Thermochim. Acta* 2001, 8, 367 – 368.

86. U. S. Rai, P. Pandley. Solidification and thermal behaviour of binary organic eutectic and monotectic; succinonitrile–pyrene system. *J. Cryst. Growth* 2003, 249, 301-308.
88. N. Singh, N. B. Singh, U. S. Rai, O. P. Singh. Structure of Eutectic Melts; Binding Organic Systems. *Thermochim. Acta* 1985, 95(1), 291-293.
89. B.L. Sharma, R. Kant, R. Sharma and S. Tandon, Deviations of binary organic eutectic melt systems. *Mater. Chem. Phys.* 2003, 82(1), 216-224.
92. U. S. Rai, R. N. Rai. Chemistry and characterization of binary organic eutectics and molecular complexes. The urea-m-nitrobenzoic acid system. *Mater. Lett.* 1998, 34, 67 – 75.
97. A. Chauhan, P. Chauhan. Powder XRD Technique and its Applications in Science and Technology. *J. Anal. Bioanal. Tech.* 2014, 5, 212. doi: 10.4172/2155-9872.1000212.
99. B.C. Smith. *Fundamentals of Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, CRC Press, Francis & Taylor Group, Boca Raton, 2011.
100. M. Davis, M. Brewster. Cyclodextrin-Based Pharmaceuticals: Past, Present and Future, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004. doi: 10.1038/nrd1576.
110. P. Thompson, D. E. Cox, J. B. Hastings. Rietveld refinement of Debye-Scherrer synchrotron X-ray data from Al₂O₃. *J. Appl. Cryst.* 1987, 20, 79-83
125. D. Marinescu, E. Pincu, I. Stanculescu, V. Meltzer, Thermal and spectral characterization of a binary mixture (acyclovir and fluocinolone acetonide): Eutectic reaction and inclusion complexes with β -cyclodextrin, *Thermochim. Acta* 2013, 560, 104–111.
131. D. Marinescu, E. Pincu, V. Meltzer. Thermodynamic study of binary system Propafenone Hydrochloride with Metoprolol Tartrate: Solid–liquid equilibrium and compatibility with α -lactose monohydrate and corn starch. *Int. J. Pharm.* 2013, 448, 366–372.
141. S. Cherukuvada, A. Nangia. Eutectics as improved pharmaceutical materials: Design, properties and characterization. *Chem Commun* 2014, 50, 906–923.
142. S. Cherukuvada, T. N. G. Row. Comprehending the Formation of Eutectics and Cocrystals in Terms of Design and Their Structural Interrelationships. *Cryst Growth Des* 2014, 14, 4187–4198.
144. G. Bruni, M. Sakaj, V. Berbenni, L. Maggi, V. Friuli, A. Girella, C. Milanese, A. Marini. Physico-chemical and pharmaceutical characterization of sulindac–proglumide binary system. *J Therm Anal Calorim* 2018. doi.org/10.1007/s10973-018-7858-7.
153. C. Macasoi, E. Pincu, B. Jurca, V. Meltzer. Increasing the bromazepam solubility by forming eutectic mixture with citric acid. *Thermochim. Acta* 2021, 702, 178954.

158. B. Saikia, A. Seidel-Morgenstern, H. Lorenz. Multicomponent Materials to Improve Solubility: Eutectics of Drug Aminoglutethimide. *Crystals* 2022, 12, 40.

164. C. Macasoi, E. Pincu, B. Jurca, C. Romanitan, V. Meltzer. Physico-chemical study of nitrazepam and citric acid eutectic mixture. *Thermochim. Acta* 2023, 724, 179499.

Lista de lucrări științifice:

1. Increasing the bromazepam solubility by forming eutectic mixture with citric acid. Macasoi Cristina, Pincu Elena, Jurca Bogdan, Meltzer Viorica. *Thermochimica Acta* 2021; 702:178954. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2021.178954> (FI 3.5);
2. Physico-chemical study of nitrazepam and citric acid eutectic mixture. Macasoi Cristina, Pincu Elena, Jurca Bogdan, Romanitan Cosmin, Meltzer Viorica. *Thermochimica Acta* 2023; 724:179499. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2023.179499> (FI 3.5);
3. Thermal and spectral characterization of binary mixture medazepam and citric acid: eutectic reaction and solubility studies. Macasoi Cristina, Meltzer Viorica, Pincu Elena. *Thermo* 2023; 3(3): 483-493. <https://doi.org/10.3390/thermo3030029>.