

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. VICAȘ LAURA GRAȚIELA

Student-doctorand:

DOHOTAR IOANA CRISTINA

2020

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE

***STUDIUL COMPATIBILITĂȚII SUBSTANȚELOR
MEDICAMENTOASE ANTIHIPERTENSIVE
CU DIVERȘI EXCIPIENȚI***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. VICAȘ LAURA GRAȚIELA

Student-doctorand:

DOHOTAR IOANA CRISTINA

2020

CUPRINS

INTRODUCERE	1
I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	2
1. CONSIDERAȚII GENERALE ASUPRA FORMELOR FARMACEUTICE SOLIDE COMPACTATE	2
1.1. Generalități	2
1.2. Comprimatele	3
1.3. Excipienții	5
1.4. Stabilitatea fizico-chimică a substanțelor medicamentoase	5
1.4.1. Stabilitatea fizică a substanțelor medicamentoase	5
1.4.1.1. Degradarea fizică	6
1.4.2. Stabilitatea chimică a substanțelor medicamentoase	7
1.4.2.1. Căile degradării chimice	8
1.4.2.2. Factori care influențează stabilitatea chimică	10
1.5. Interacțiuni ale substanței medicamentoase cu excipienții	12
1.5.1. Natura interacțiunilor substanță medicamentoasă – excipient	12
1.5.1.1. Interacțiuni fizice	13
1.5.1.2. Interacțiuni chimice	15
1.6. Interacțiuni ale substanțelor medicamentoase între ele	16
2. SARTANII	17
2.1. Candesartan	19
2.2. Irbesartan	20
2.3. Valsartan	21
2.4. Alți sartani	22
2.4.1. Losartan	22
2.4.2. Telmisartan	22
2.4.3. Eprosartan	23
2.4.4. Olmesartan	23
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	24
3. CARACTERIZAREA TERMICĂ, SPECTROSCOPICĂ ȘI DIFRACTOMETRICĂ A SUBSTANȚELOR STUDIATE	24
3.1. Materiale și metode	24
3.2. Metodele termice de analiză	24
3.2.1. Analiza termogravimetrică și termogravimetria derivată	28
3.2.2. Analiza termică diferențială și calorimetria cu scanare diferențială	30
3.2.3. Alte metode termice de studiu a compatibilității	31
3.2.4. Rezultatele metodelor termice de analiză	32
3.2.4.1. Caracterizarea termică a Candesartanului	33
3.2.4.2. Caracterizarea termică a Irbesartanului	34
3.2.4.3. Caracterizarea termică a Valsartanului	35
3.2.4.4. Caracterizarea termică a Amidonului	36
3.2.4.5. Caracterizarea termică a croscarmelozei sodice	37
3.2.4.6. Caracterizarea termică a celulozei microcristaline 102	38
3.2.4.7. Caracterizarea termică a povidonei K30	39
3.2.4.8. Caracterizarea termică a lactozei monohidrat	40
3.2.4.9. Caracterizarea termică a dioxidului de siliciu coloidal	41
3.2.4.10. Caracterizarea termică a stearatului de magneziu	42
3.2.5. Concluzii	43

3.3. Metoda spectroscopică FT-IR	45
3.3.1. Spectrofotometria de absorbție în infraroșu	45
3.3.2. Rezultatele spectrofotometriei de absorbție în infraroșu	52
3.3.2.1. Caracterizarea spectroscopică FT-IR a Candesartanului	52
3.3.2.2. Caracterizarea spectroscopică FT-IR a Irbesartanului	53
3.3.2.3. Caracterizarea spectroscopică FT-IR a Valsartanului	55
3.3.2.4. Caracterizarea spectroscopică FT-IR a amidonului	56
3.3.2.5. Caracterizarea spectroscopică FT-IR a croscarmelozei sodice	57
3.3.2.6. Caracterizarea spectroscopică FT-IR a celulozei microcristaline 102	57
3.3.2.7. Caracterizarea spectroscopică FT-IR a povidonei K30	58
3.3.2.8. Caracterizarea spectroscopică FT-IR a lactozei monohidrat	59
3.3.2.9. Caracterizarea spectroscopică FT-IR a dioxidului de siliciu coloidal	60
3.3.2.10. Caracterizarea spectroscopică FT-IR a stearatului de magneziu	60
3.3.3. Concluzii	61
3.4. Metoda difracției de raze X	62
3.4.1. Rezultatele metodei difracției de raze X	66
3.4.1.1. Caracterizarea difractometrică a Candesartanului	66
3.4.1.2. Caracterizarea difractometrică a Irbesartanului	67
3.4.1.3. Caracterizarea difractometrică a Valsartanului	68
3.4.1.4. Caracterizarea difractometrică a amidonului	69
3.4.1.5. Caracterizarea difractometrică a croscarmelozei sodice	70
3.4.1.6. Caracterizarea difractometrică a celulozei microcristaline 102	70
3.4.1.7. Caracterizarea difractometrică a povidonei K30	71
3.4.1.8. Caracterizarea difractometrică a lactozei monohidrat	71
3.4.1.9. Caracterizarea difractometrică a dioxidului de siliciu coloidal	72
3.4.1.10. Caracterizarea difractometrică a stearatului de magneziu	73
3.3.3. Concluzii	73
4. COMPATIBILITATEA SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE STUDIAȚE CU DIVERȘI EXCIPIENȚI FARMACEUTICI	75
4.1. Materiale și metode	75
4.2. Rezultatele analizei termice	78
4.2.1. Compatibilitatea Candesartanului cu excipienții	78
4.2.2. Compatibilitatea Irbesartanului cu excipienții	84
4.2.3. Compatibilitatea Valsartanului cu excipienții	89
4.2.4. Concluzii	94
4.3. Rezultatele spectroscopiei FT-IR	97
4.3.1. Compatibilitatea Candesartanului cu excipienții	97
4.3.2. Compatibilitatea Irbesartanului cu excipienții	100
4.3.3. Compatibilitatea Valsartanului cu excipienții	103
4.3.4. Concluzii	107
4.4. Rezultatele difracției de raze X	109
4.4.1. Compatibilitatea Candesartanului cu excipienții	110
4.4.2. Compatibilitatea Irbesartanului cu excipienții	112
4.4.3. Compatibilitatea Valsartanului cu excipienții	114
4.4.4. Concluzii	117
CONCLUZII GENERALE	120
BIBLIOGRAFIE	125
ANEXA 1 – Lucrările proprii elaborate	138

INTRODUCERE

Medicamentele sunt utilizate în scop curativ pe baza eficacității terapeutice și a siguranței acestora. Acestea trebuie să fie stabile în timp și să își mențină proprietățile farmacologice de-a lungul întregii durate de viață, începând de la preformulare până în momentul administrării.

Gradul de stabilitate dorit este uneori dificil de realizat datorită degradării chimice sau fizice, respectiv interacțiunea componentelor din care este formulat medicamentul.

Evaluarea stabilității medicamentelor păstrate în diverse condiții se realizează prin testul clasic de stabilitate corespunzător căruia substanța activă este determinată cu metode clasice de analiză, la anumite intervale de timp (ore, zile, săptămâni, luni sau chiar ani). Testul clasic presupune investirea unui timp îndelungat și o muncă laborioasă, astfel încât în ultimii ani, tot mai multe studii s-au îndreptat spre instituirea unor metode mult mai rapide și nespecifice de evaluare a stabilității. Una din metodele care s-au consacrat în acest sens este și analiza termică.

Stabilitatea medicamentelor este influențată de numeroși factori. Un rol important îl ocupă temperatura, dar totodată un aspect major este reprezentat de interacțiunea substanțelor medicamentoase cu diverși excipienți.

Scopul prezentei teze de doctorat este de a stabili compatibilitatea dintre 3 substanțe medicamentoase antihipertensive și 7 substanțe auxiliare alese dintre cei mai utilizați excipienți identificați în formulele de preparare ale comprimatelor. Studiile de compatibilitate au fost efectuate prin mai multe metode de analiză, metode care au fost utilizate inițial în analiza calitativă a tuturor substanțelor utilizate. Prin intermediul rezultatelor incluse în teza de doctorat se aduc informații suplimentare referitoare la: impactul asocierilor sartanilor studiați în asociere cu unele substanțe auxiliare și completarea datelor legate de compatibilitatea acestora în condiții de stres fizico-chimic.

Evoluția tehnologiei din ultimii ani are un impact puternic chiar și asupra domeniului farmaceutic, venind în sprijinul specialiștilor, ajutându-i totodată să obțină rezultate cât mai precise și complete într-un timp cât mai scurt. Una din metodele cele mai frecvent utilizate pentru evaluarea compatibilității medicamentelor sunt metodele termice de analiză. Grupul de metode termice de analiză, dar în special calorimetria cu scanare diferențială, se constituie ca o tehnică de lucru simplă, rapidă și exactă, utilizându-se cu preponderență în etapa preformulării medicamentelor.

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. CONSIDERAȚII GENERALE ASUPRA FORMELOR FARMACEUTICE SOLIDE COMPACTATE

Generalități

Medicamentele sunt indispensabile atât organismului uman precum și celui animal având ca scop principal vindecarea și diagnosticarea patologiilor. Ele sunt folosite uneori pentru diagnosticarea unei boli, dar de cele mai multe ori au un rol important în tratamentul, ameliorarea sau chiar în prevenirea bolilor și/sau a tulburărilor funcționale. Formularea acestora este un ansamblu de operații care se succed într-o ordine bine stabilită în prealabil pentru a se obține efectul scontat. În etapa de preformulare se face selecția substanțelor medicamentoase și a excipienților ce urmează să fie supuse procedeelor tehnologice adecvate în vederea realizării formei farmaceutice dorite. Medicamentele sunt supuse testărilor sub aspectul purității, stabilității, inocuității și biodisponibilității în studii preclinice apoi se decide modul de preparare cel mai convenabil pentru a putea fi administrate la om sau animale.

Comprimatele

Comprimatele se obțin prin comprimarea unui volum constant de particule având în compoziție doze unitare din una sau mai multe substanțe active. Din punct de vedere fizic, comprimatele fac parte din categoria sistemelor macroeterogene, de tip gaz/solid (G1/S2)

În funcție de cantitatea de substanță medicamentoasă și modul de utilizare, comprimatele au masa cuprinsă între 0,1-1g și diametrul de 5-17mm. Forma lor este în general cilindrică, cu extremități plane sau oblice și diverse inscripționări sau șanțuri de subdivizare.

Excipienții

Substanțele auxiliare, cunoscute și sub denumirea de excipienți, utilizate în formularea comprimatelor pot fi: dezagreganți, lubrifianți, diluanți, coloranți, edulcoranți, aglutinanți, etc.

Stabilitatea fizico-chimică a substanțelor medicamentoase

Conform celor menționate anterior, majoritatea studiilor privind stabilitatea substanțelor medicamentoase au fost orientate spre stabilitatea chimică a acestora. Totuși, stabilitatea fizică a acestora trebuie de asemenea să fie luată în considerare, deoarece starea fizică a substanțelor menționate determină proprietățile fizice ale acestora, putând astfel afecta eficacitatea și siguranța substanței medicamentoase. De regulă, modificările în starea fizică sunt evaluate cu ajutorul analizei difracției de raze X (RX) și calorimetriei cu scanare diferențială (DSC). De asemenea, eventualele modificări în starea fizică a excipienților sau a altor participanți la forma de dozare pot afecta stabilitatea medicamentelor.

Interacțiuni ale substanței medicamentoase cu excipienții

Preformularea este o etapă foarte importantă în cadrul procesului de dezvoltare al medicamentului unde sunt determinați profilul fizico-chimic al substanțelor medicamentoase sau ingredientilor farmaceutici activi și excipienților și sunt făcute formulările prototipului. Acest lucru presupune cunoașterea amănunțită a tuturor proprietăților fizico-chimice (solubilitate, stabilitate, polimorfism, constanta de ionizare etc.) pentru toate substanțele medicamentoase și auxiliare. Performanța unei forme solide de dozare este dependentă de proprietățile fizico-chimice ale substanței medicamentoase și excipienților. Concomitent cu alegerea excipienților are loc o evaluare completă a interacțiunii SM-excipient și a compatibilității. Scopul este de a preveni eventualele modificări inutile și foarte costisitoare implicând timp și suprapunerea costurilor în etapele ulterioare de dezvoltare. Scopul final este de a identifica proprietățile critice care sunt considerate importante în formularea unei substanțe medicamentoase stabile, eficace și sigure, predată sistemului sau formei de dozare.

Evaluarea compatibilității substanță medicamentoasă – excipient se bazează pe proprietățile inerente ale excipienților și importanța acestora în obținerea unor ingrediente activi corespunzători scopului propus. Conform celor prezentate anterior, excipienții sau "ingredientii inerti" sunt substanțe adăugate compușilor farmacologic activi pentru a ușura procedura formei de dozare, mărirea stabilității și absorbția substanței medicamentoase și îmbunătățirea caracteristicilor organoleptice pentru pacient. Definiția pare a fi contradictorie funcționalităților prezentate anterior, încât se poate spune că excipienții nu sunt într-adevăr inerti și pot fi definiți ca și permisivi.

2. SARTANII

Hipertensiune arterială este o afecțiune care nu poate să fie vindecată definitiv. Cu toate acestea ea poate fi ținută sub control prin regim dietetic și/sau tratament medicamentos.

Numeroase medicamente pot fi utilizate pentru scăderea valorilor TA, ele având diferite moduri de acțiune.

Indicații terapeutice

Se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale fie în monoterapie, fie asociate cu alte antihipertensive (β 1-blocante, IECA, diuretice, anticalcice selective). Cea mai frecvent utilizată asociere este cu hidroclorotiazida în același preparat.

La pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă această clasă de medicamente se poate asocia cu antagoniști ai aldosteronului (spironolactona, eplerenona), iar pacienții diagnosticați cu nefropatie diabetică cu inhibitori ai enzimei de conversie. La cei cu diabet zaharat și nefropatie s-au observat proprietăți renoprotectoare, cu încetinirea progresiei afecțiunii renale.

Reacții adverse

Se consideră că medicamentele din această clasă sunt bine tolerate și efectele adverse sunt mai reduse în comparație cu ale IECA sau ale altor antihipertensive. Tusea se întâlnește mai rar, iar posibilele efecte în sfera ORL(otorinolaringologie) pot fi: sinuzite sau congestii nazale. Sunt citate ca posibile și ale simptome: diaree, grețuri, dureri abdominale, mialgii și artralгии, astenie, insomnie, vertij și erupții cutanate.

Se impune o atenție sporită la administrare în cazul pacienților cu insuficiență renală și hepatică, dar și în stările cu depleție sodată și/sau volemică. Precauția la administrare este necesară chiar și în cazul tratamentului concomitent cu diuretice economisitoare de potasiu sau cu suplimentatoare de potasiu.

Contraindicații

Nu este recomandată administrarea la femei în perioada de sarcină și alăptare, sau pacienților cu stenoza arterei renale.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

3. CARACTERIZAREA TERMICĂ, SPECTROSCOPICĂ ȘI DIFRACTOMETRICĂ A SUBSTANȚELOR STUDIAȚE

Înainte de realizarea studiilor de compatibilitate dintre substanțele medicamentoase și substanțele auxiliare, studii care sunt scopul principal al prezentei teze de doctorat, am caracterizat, prin trei metode de analiză, toate substanțele utilizate. Acest lucru a fost necesar pentru determinarea calitativă a substanțelor.

Materiale și metode

Substanțele medicamentoase au fost obținute ca un compus pur, care poate fi utilizat în scopuri medicale:

- Candesartan (CAND) - Antibiotice Iași, România, lot: P5_C143/04
- Irbesartan (IRB) - Polissano Pharma SRL, România, lot: 5IRS3 / 10003
- Valsartan (VAL) - Polissano Pharma SRL, România, lot: VT0020911

Pentru alegerea substanțelor auxiliare care vor fi caracterizate și utilizate în studiile de compatibilitate am studiat toate prospectele tuturor produselor farmaceutice de la noi din țară care conțin ca substanță activă una dintre cele trei substanțe medicamentoase. În urma acestui studiu am ales 7 excipienți care s-au regăsit în toate produsele farmaceutice analizate. Excipienții au fost procurați ca și compuși puri, capabili de a fi folosiți în scop medical. Aceștia au fost procurați după cum urmează: amidon de porumb (Amidon) (lot: E1209), croscarmeloză sodică (CCS) (lot: EH543), Celuloză microcristalină 102 (CM102) de la J Rettenmaier & Sohne GmbH, Germania (lot: 66101739); povidonă K30 sau polivinilpirolidonă K30 (PK 30) de la BASF Aktiengesellschaft, Germania (lot 95658675LO); lactoză monohidrat (LMH) de la Friesland Foods Domo, Olanda (lot: 620831); dioxid de siliciu coloidal (SiO_2C) de la Degussa AG, Germania (lot: 3157040314); stearat de magneziu (STMg) de la Undesa, Spania (lot: 48493)

Metodele termice de analiză

Înregistrarea curbelor TG/DTG și DSC pentru fiecare din cele 3 substanțe medicamentoase și cei 7 excipienți s-a făcut cu un instrument (o termobalanță) Netzsch-STA 449 TG/DTA în intervalul de temperatură 20 – 1000 °C, într-o atmosferă dinamică

de azot ($20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) și la o viteză de încălzire (β) de $10 \text{ }^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$, folosind creuzete de platină și masa probei de aproximativ 20 mg

Caracterizarea termică a Candesartanului

În figura 3.5 sunt prezentate curbele termoanalitice ale candesartanului obținute în condiții de temperatură dinamică și atmosferă de azot.

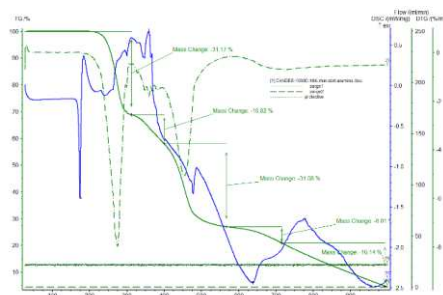


Fig. 3.5. Curbele TG/DTG și DSC ale Candesartanului

Din curbele termice (figura 3.5) și datele termoanalitice se observă o stabilitate termică relativ ridicată și, la $183,1 \text{ }^{\circ}\text{C}$, această substanță se topește. Procesul de topire, de natură endotermică, este imediat urmat de un proces exotermic, care corespunde unei transformări polimorfe.

Valoarea punctului de topire obținut din curba DSC este similară cu valorile menționate în literatura de specialitate $181\text{-}183^{\circ}\text{C}$ și împreună cu precizia procesului de topire indică o puritate ridicată a candesartan – substanță medicamentoasă.

Caracterizarea termică a Irbesartanului

Curbele și datele termoanalitice ale Irbesartanului sunt prezentate în figura 3.6.

Curba DSC are un vârf endotermic corespunzător temperaturii $187,7 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Această valoare a punctului de topire este în concordanță cu valorile din literatură de $185\text{-}188 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Această valoare și acuratețe vârfului de topire indică o valoare ridicată pentru puritatea compusului studiat.

Procesul de topire este urmat de descompunere, care are loc în patru etape, iar pierderea de masă este practic completă ($\Delta m = 100\%$). A doua și a treia etapă de descompunere sunt dificil de delimitat pe curbele TG și chiar DTG, DSC. Procesul de descompunere, unul complex, este însoțit de efecte endoterme, dar și exoterme. Conform curbelor termice și datelor termoanalitice, Irbesartanul are o stabilitate termică relativ ridicată.

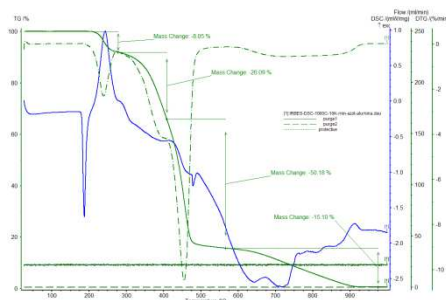


Fig. 2.6. Curbele TG, DTG și DSC ale Irbesartanului

Caracterizarea termică a Valsartanului

Curbele TG, DTG și DSC ale Valsartanului sunt prezentate în figura 3.7..

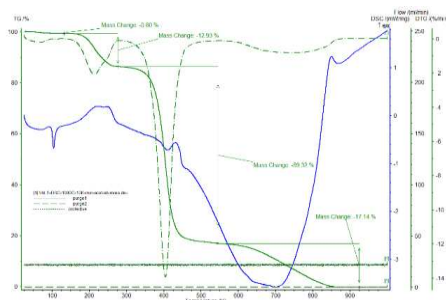


Fig. 3.7. Curbele TG, DTG și DSC ale Valsartanului

Conform curbelor TG/DTG, Valsartanul elimină apa absorbită ($\Delta m = 1,10\%$) în intervalul de temperatură 25,0 - 131,3 °C, cu $T_{\text{peak DTG}} = 70,0$ °C. Pe curba DSC, pentru intervalul de temperatură menționat, apare un vârf endotermic, ascuțit, cu $T_{\text{peak DSC}} = 117,5$ °C, care corespunde topirii.

Valsartanul este stabil termic până la 163,0 °C atunci când începe descompunerea acestuia, ceea ce are loc în trei procese distincte succesive.

Concluzii

Din curbele DSC ale celor 3 substanțe medicamentoase și celor 7 excipienți s-au determinat valorile temperaturilor de topire, care corespund valorilor teoretice întâlnite în literatura de specialitate. Acuratețea rezultatelor obținute în urma aplicării tehnicii DSC pentru fiecare substanță activă și substanță auxiliară ne permit să continuăm studiile de compatibilitate între ele.

În urma examinării curbelor termice, în special curbele TG/DTG s-a constatat că procesele de descompunere ale celor trei substanțe medicamentoase care au structuri

asemănătoare, sunt procese complexe și au loc practic în 3 (VAL) sau 4 (CAND și IRB) etape de descompunere.

Metoda spectroscopică FT-IR

Spectrele FT-IR pentru cele 3 substanțe medicamentoase și cei 7 excipienți au fost înregistrate cu ajutorul unui spectrofotometru de tip Shimadzu Prestige-21, utilizând discuri de KBr, în domeniul $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$.

Caracterizarea spectroscopică FT-IR a Candesartanului

Spectrul FT-IR este prezentat în figura 3.16.

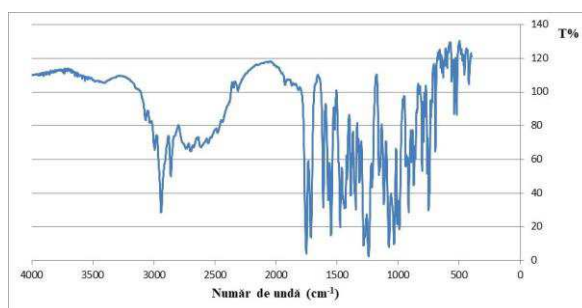


Fig. 3.16. Spectrul FT-IR pentru Candesartan

Caracterizarea spectroscopică FT-IR a Irbesartanului

Spectrul FT-IR este prezentat în figura 3.17.

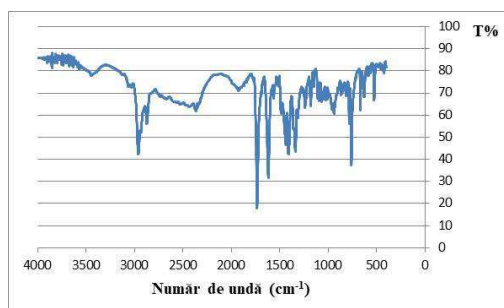


Fig. 3.17. Spectrul FT-IR al Irbesartanului

Caracterizarea spectroscopică FT-IR a Valsartanului

Spectrul FT-IR este prezentat în figura 3.18.

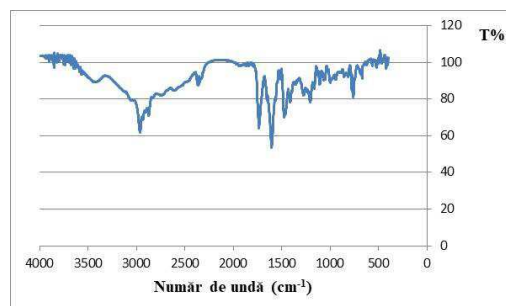


Fig. 3.18. Spectrul FT-IR al Valsartanului

Concluzii

Spectrele FT-IR ale compușilor caracterizați, atât cele 3 substanțe medicamentoase, cât și cei 7 excipienți, sunt adecvate, corespund, compușilor menționați. Acest lucru reiese din poziția benzilor de absorbție din spectru, respectiv intensitatea acestora, în special pentru benzile caracteristice fiecăreia dintre cele 10 substanțe supuse analizei. Acest aspect confirmă puritatea compușilor analizați și, indirect, rezultatele analizei termice, de asemenea, în ceea ce privește puritatea substanțelor supuse analizei. În fond, era de așteptat, deoarece spectroscopia FT-IR este una dintre metodele principale de analiză, în ceea ce privește identificarea.

Metoda difracției de raze X

Difractogramele pentru cele 3 substanțe medicamentoase și cei 7 excipienți s-au obținut cu un difractometru Rigaku Ultima IV, utilizând radiația $\text{CuK}\alpha$.

Caracterizarea difractometrică a Candesartanului

Difractograma Candesartanului este prezentată în figura 3.26.

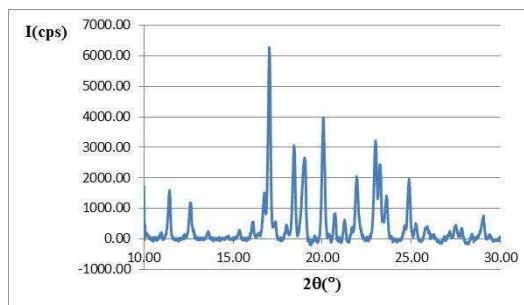


Fig. 3.26. Difractograma Candesartanului

Caracterizarea difractometrică a Irbesartanului

Difractograma Irbesartanului este prezentată în figura 3.27.

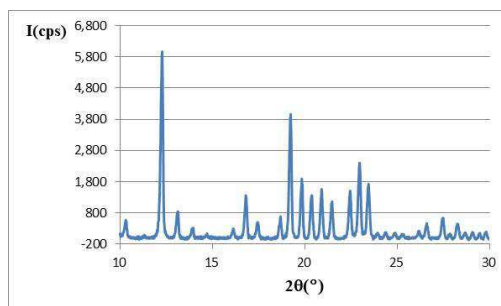


Fig. 3.27. Diffractograma Irbesartanului

Caracterizarea difractometrică a Valsartanului

Diffractograma Valsartanului este prezentată în figura 3.28.

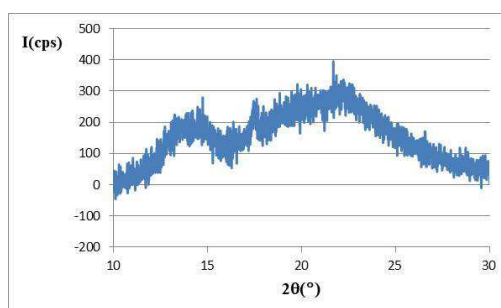


Fig. 3.28. Diffractograma Valsartanului

Concluzii

Din examinarea difractogramelor celor 3 substanțe medicamentoase se constată gradul de cristalinitate mult redus în cazul Valsartanului, chiar dacă cele 3 substanțe au structuri relativ asemănătoare.

În ceea ce privește cei 7 excipienți, cristalinitatea este mai redusă și diferită între aceștia, ținând cont de compoziția și structura diferită, a unora dintre aceștia. Se poate spune că substanțele auxiliare prezintă o structură amorfă, excepție făcând lactoza monohidrat și stearatul de magneziu care prezintă un grad redus de cristalinitate.

4. COMPATIBILITATEA SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE STUDIAȚE CU DIVERȘI EXCIPIENȚI FARMACEUTICI

Scopul principal al prezentei teze de doctorat este de a identifica eventualele interacțiuni între 3 substanțe medicamentoase antihipertensive și 7 excipienți dintre substanțele auxiliare cele mai utilizate în comprimate. Ipoteza și substanțele active (Candesartan, Irbesartan, Valsartan) au fost stabilite în urma unor studii comparative între substanțele active și produse farmaceutice care conțin substanțele medicamentoase respective în care s-a observat că substanțele active sunt mai stabile în comparație cu produsele farmaceutice respective. Plecând de la rezultatele acestor determinări și observând că în articolele publicate nu a fost studiată această problemă pentru cele trei substanțe medicamentoase, am evaluat prin 3 metode de analiza posibilele incompatibilități între substanțele medicamentoase și excipienți.

Materiale și metode

Substanțele medicamentoase utilizate în studiile de compatibilitate au fost:

- Candesartan (CAND)
- Irbesartan (IRB)
- Valsartan (VAL)

Excipienții cu care s-a studiat compatibilitatea substanțelor medicamentoase sunt:

- amidon de porumb (Amidon);
- croscarmeloză sodică (CCS);
- celuloză microcristalină 102 (CM102);
- povidonă K30 sau polivinilpirolidonă K30 (PK 30);
- lactoză monohidrat (LMH);
- dioxid de siliciu coloidal (SiO_2C);
- stearat de magneziu (STMg).

Amestecurile studiate (SM-excipient) au fost preparate în raport masic de 1:1, pentru a maximiza posibilele interacțiuni.

Prepararea amestecurilor s-a făcut prin triturarea componentelor cu un pistil timp de 5 minute într-un mojar de agat. Operația s-a efectuat la temperatura camerei, temperatură la care au și fost păstrate amestecurile.

După ce au fost preparate amestecurile, s-a trecut la efectuarea studiului de compatibilitate, care a constat în următoarele etape de lucru:

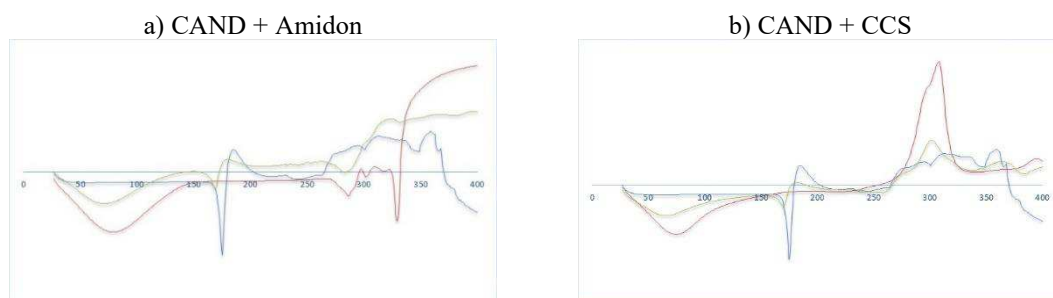
- înregistrarea curbelor TG/DTG și DSC pentru fiecare din cele 3 substanțe medicamentoase, cei 7 excipienți și pentru amestecurile preparate, 3 serii a câte 7 amestecuri. Înregistrarea acestora s-a făcut cu un instrument (o termobalanță) Netzsch-STA 449 TG/DTA în intervalul de temperatură 20 – 1000 °C, într-o atmosferă dinamică de azot (20 mL·min⁻¹) și la o viteză de încălzire (β) de 10 °C·min⁻¹, folosind creuzete de platină și masa probei de aproximativ 20 mg.
- înregistrarea spectrelor FT-IR pentru cele 3 substanțe medicamentoase, cei 7 excipienți și cele 3 serii a câte 7 amestecuri. Spectrele FT-IR au fost înregistrate cu ajutorul unui spectrofotmetru de tip Shimadzu Prestige-21, utilizând discuri de KBr, în domeniul 4000 – 400 cm⁻¹.
- înregistrarea difractogramelor de raze X pentru cele 3 substanțe medicamentoase, cei 7 excipienți și cele 3 serii a câte 7 amestecuri. Difractogramele s-au obținut cu un difractometru Rigaku Ultima IV, utilizând radiația CuK α .

Rezultatele analizei termice

Analiza termică în general și DSC în special au fost propuse ca metode rapide de evaluare a interacțiunilor fizico-chimice între componenții unei formulări prin compararea curbelor obținute pentru amestecurile fizice, în raport masic de 1:1, și astfel selectarea potrivită (favorabilă) a excipienților cu compatibilitate corespunzătoare.

Compatibilitatea Candesartanului cu excipienții

Conform celor menționate anterior, în primul rând curbele DSC sunt cele care indică posibilele interacțiuni, motiv pentru care sunt prezentate comparativ: substanță medicamentoasă, excipient și amestec, pentru fiecare din cele 7 amestecuri preparate. Ele se regăsesc în figura 4.4. a-g.



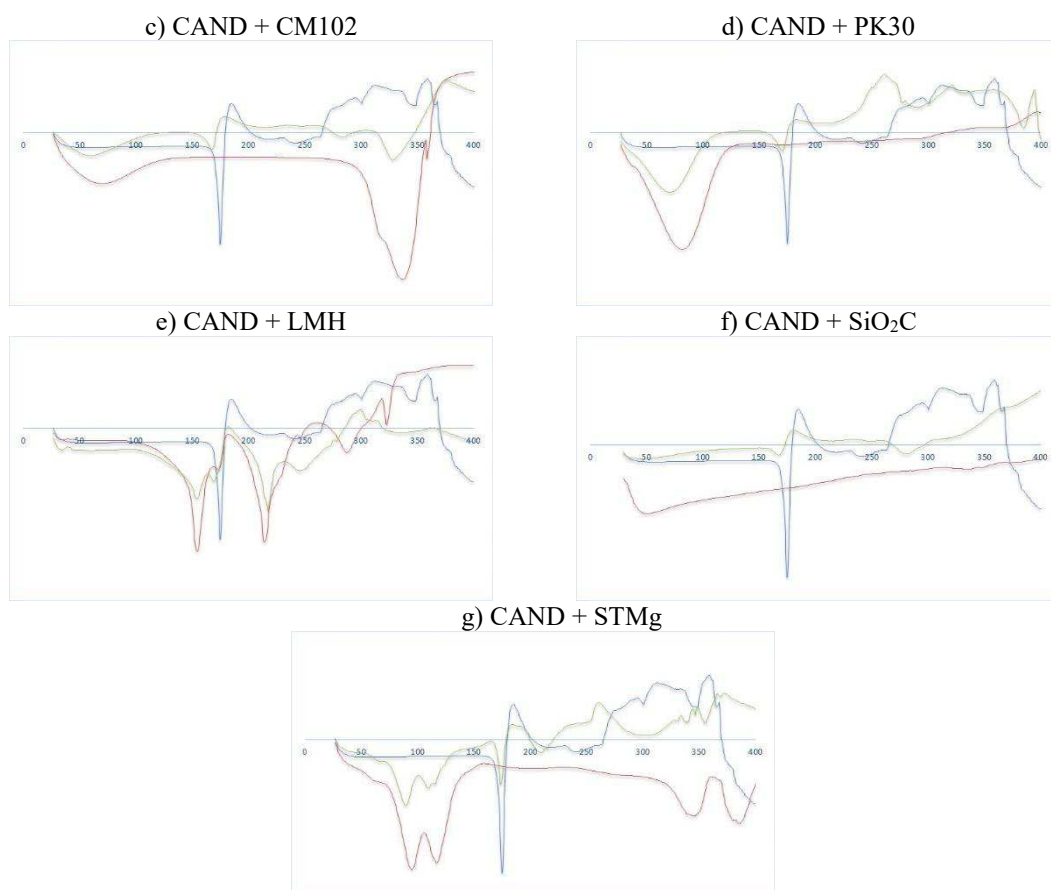


Fig.4.4. a-g Curbele DSC ale CAND (albastru), excipient (roșu) și amestecul fizic 1:1 (verde)

Conform curbelor termice, în special curbele DSC care oferă cele mai complete informații, s-au constatat diferențe mai mici sau mai mari (în cazul amestecurilor cu lactoză monohidrat – LMH și stearat de magneziu – STMg) în termeni ai valorilor temperaturilor de topire, valorile entalpiei de topire și cele ale domeniilor de descompunere termică. Cu privire la ceilalți excipienți, aceștia prezintă unele diferențe, totuși mici, în ceea ce privește temperatura de topire, respectiv valoarea entalpiilor de topire. Diferențele menționate se pot datora unor mici interacțiuni, care nu au fost confirmate prin spectroscopia FT-IR și difracția de raze X.

Curba DSC a amestecului fizic al Candesartanului cu α -lactoză indică practic dispariția picului de topire caracteristic al Candesartanului.

Prin compararea curbelor DSC ale Candesartanului pur și STMg cu cele ale amestecului fizic 1:1, diferențele apar în special în ceea ce privește valoarea entalpiei de topire a amestecului, care este comparativ mai mică decât cea teoretică, ceea ce ar putea

fi rezultatul unei interacțiuni, chiar dacă temperatura corespunzătoare punctului de topire se regăsește.

Compatibilitatea Irbesartanului cu excipienții

Tehnica de analiză DSC fiind cea care indică posibilele interacțiuni, în Figura 4.11 a-g sunt prezentate curbele DSC comparativ, pentru Irbesartan, fiecare dintre cei 7 excipienți și amestecul fizic, binar, în raport de 1:1 al Irbesartanului cu fiecare excipient.

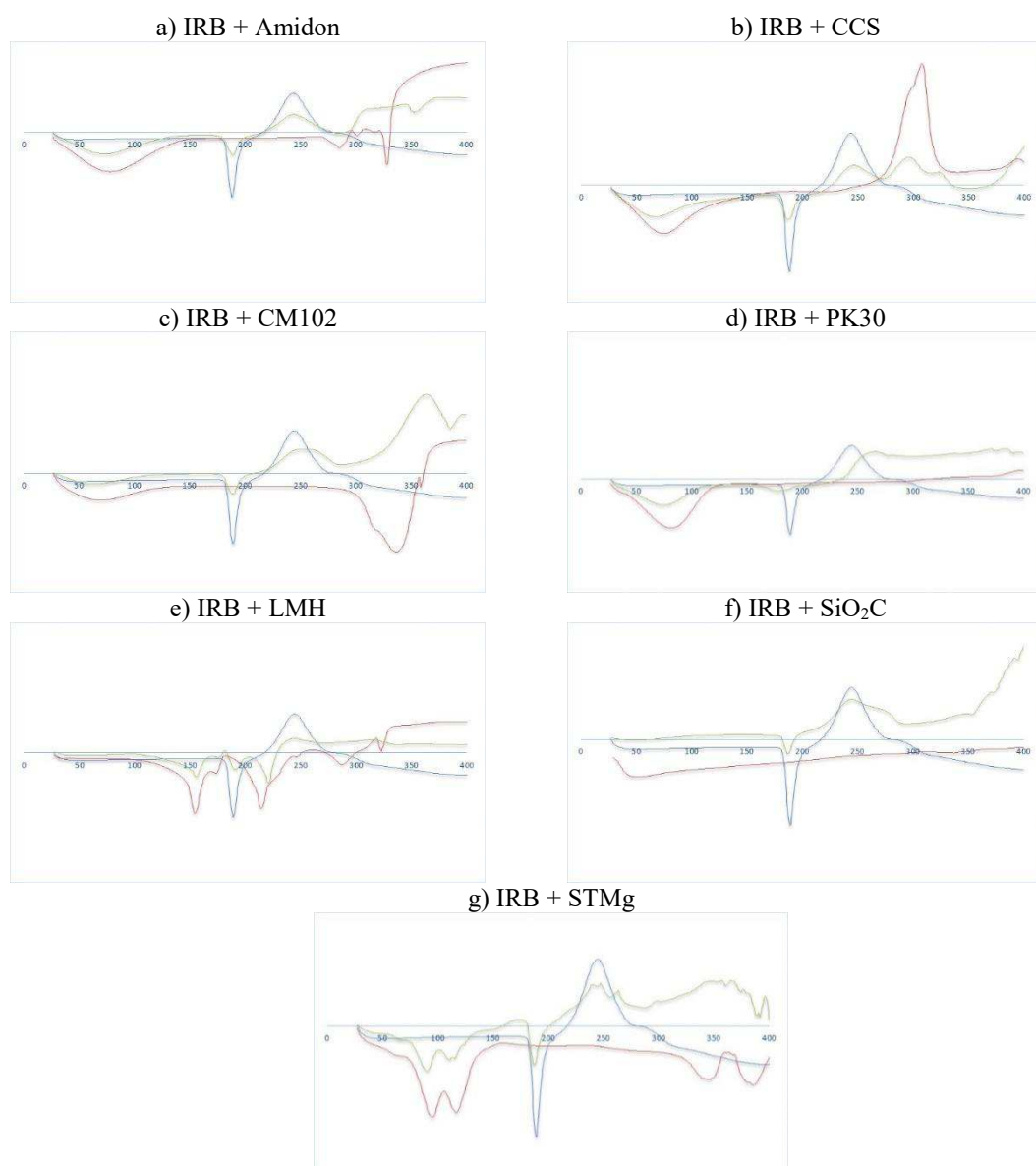


Fig.4.11. a-g Curbele DSC ale IRB (albastru), excipient (roșu) și amestecul fizic 1:1 (verde)

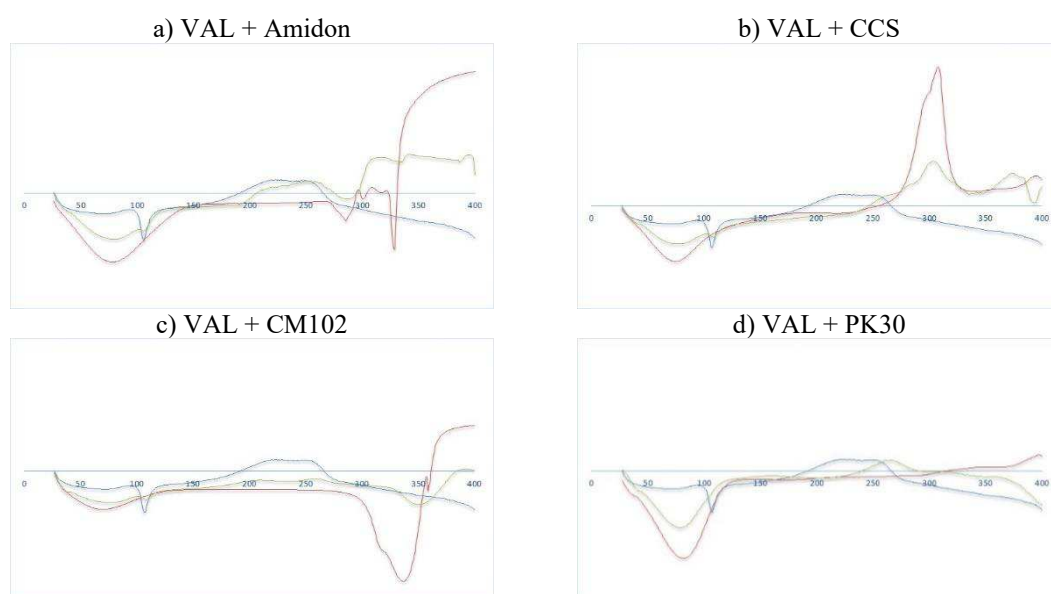
Conform curbelor termice, s-au constatat diferențe mai mici sau mai mari (în cazul amestecurilor cu lactoză monohidrat – LMH și stearat de magneziu – STMg) în termeni ai valorilor entalpiei de topire și în special cele ale intervalelor de descompunere termică. În ceea ce privește ceilalți excipienți, unii dintre aceștia prezintă anumite diferențe, totuși mici, în ceea ce privește parametrii punctului de topire, dar și intervalele de descompunere termică. Diferențele menționate pot fi atribuite unor mici interacțiuni, dar acestea nu au fost confirmate de către spectroscopia FT-IR și difracția de raze X.

Curba DSC a amestecului fizic al Irbesartanului cu α -lactoză prezintă o mulțime de picuri, în special în zona corespunzătoare punctului de topire, ceea ce denotă complexitatea proceselor care au loc.

În ceea ce privește amestecul fizic (1:1) al Irbesartanului cu STMg, curbele termice se prezintă asemănător cazului precedent prezentat, ceea ce presupune o incompatibilitate (interacțiune) între cei doi componenți. În acest sens, valoarea entalpiei de topire indică o diferență apreciabilă față de cea corespunzătoare jumătății valorii lui ΔH_{topire} pentru Irbesartan.

Compatibilitatea Valsartanului cu excipienții

Tehnica de analiză DSC fiind cea care indică posibilele interacțiuni, în Figura 4.18 a-g sunt prezentate curbele DSC comparativ, pentru Valsartan, fiecare dintre excipienți și amestecul fizic, binar, în raport de 1:1 al Valsartanului cu fiecare excipient.



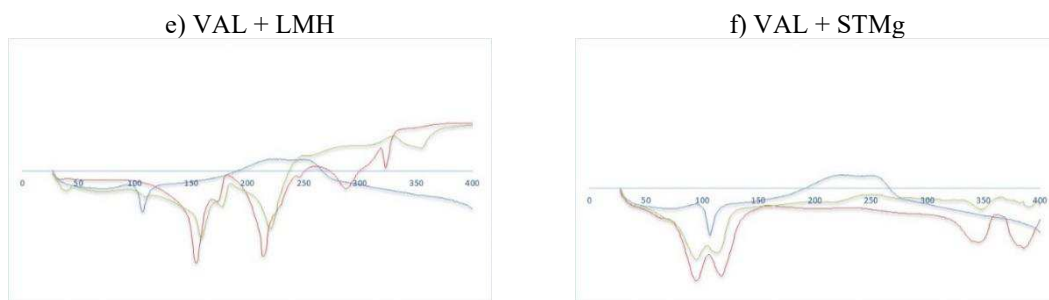


Fig.4.18. a-f Curbele DSC ale VAL (albastru), excipient (roșu) și amestecul fizic 1:1 (verde)

Conform curbelor termice (Figurile 4.18 a-g și 4.19 – 4.21), în special curbele DSC care oferă cele mai complete informații, s-a constatat că diferențele sunt mai mari sau mai mici (în cazul amestecurilor cu amidon, povidonă K30, lactoză monohidrat și stearat de magneziu) valorile temperaturii de topire, valorile entalpiei de topire și intervalele de descompunere termică. În principiu, toți ceilalți excipienți prezintă unele diferențe mici, în ceea ce privește temperatura de topire, respectiv valoarea entalpiei de topire.

În cazul amestecului Valsartanului cu amidon, curba DSC a amestecului VAL: amidon 1:1 comparativ cu curba DSC a Valsartanului prezintă un pic foarte mic, aproape nesemnificativ, la aproximativ aceeași temperatură cu cea corespunzătoare temperaturii de topire a Valsartanului. Practic, așa-numitul pic de topire apare ca un umăr foarte mic la dreapta picului de deshidratare, mutat la o temperatură mai scăzută.

Curba DSC a amestecului fizic al Valsartanului cu PK30 arată un pic larg și puternic corespunzător deshidratării între 25 și 113 °C cu $T_{pic\ DSC} = 75,0\ ^\circ C$. Principala caracteristică a curbei DSC este dispariția picului de topire caracteristic al Valsartanului.

Curba DSC a amestecului fizic al Valsartanului cu lactoză monohidrat prezintă un pic larg și slab care corespunde eliminării apei adsorbite, între 41 - 94 °C cu $T_{peak\ DSC} = 66,7\ ^\circ C$. Acest eveniment este urmat de un pic larg și puternic care corespunde eliminării apei de cristalizare între 94 - 167 °C ($T_{peak\ DSC} = 154,0\ ^\circ C$). Principala constatare a curbei DSC este practic dispariția picului de topire caracteristic Valsartanului.

Prin compararea curbelor DSC ale Valsartanului pur și STMg cu cele ale amestecului fizic 1:1, diferențele sunt destul de vizibile și pot fi atribuite unei incompatibilități (interacțiuni) între cele două componente.

Concluzii

În urma analizei curbelor termice, în special curbele DSC, s-au constatat următoarele posibile interacțiuni chimice:

1) Candesartanul este incompatibil cu:

- a) lactoza monohidrat (α -lactoza) – absența picului de topire corespunzător Candesartanului din amestec, implicit imposibilitatea calculării entalpiei de topire, respectiv deplasarea temperaturilor corespunzătoare intervalelor de descompunere termică spre temperaturi mai mici, implicit a valorilor lui $T_{\max \text{ DTG}}$;
- b) stearatul de magneziu – valoarea entalpiei de topire fiind mult sub valoarea teoretică, respectiv deplasarea intervalelor de descompunere termică spre temperaturi mai mici.

2) Irbesartanul este incompatibil cu:

- a) lactoza monohidrat (α -lactoza)
- b) stearatul de magneziu.

În ambele cazuri valoarea entalpiei de topire fiind mult mai mică decât valoarea teoretică, dar mai ales deplasarea intervalelor de descompunere termică spre temperaturi mai mici (inclusiv valorile lui $T_{\max \text{ DTG}}$) este concludentă.

3) Valsartanul este incompatibil cu:

- a) amidonul – cu scăderea foarte mult a valorii entalpiei de topire;
 - b) povidona K30 – prin dispariția picului corespunzător topirii și evident, inexistența valorii pentru entalpia de topire;
 - c) lactoza monohidrat (α -lactoza) – scăderea foarte mult a valorii entalpiei de topire;
 - d) stearatul de magneziu – datorită scăderii considerabile a temperaturilor corespunzătoare intervalelor de descompunere termică, implicit a valorilor $T_{\max \text{ DTG}}$.
- Acest aspect este valabil pentru toate cele patru cazuri.

Rezultatele spectroscopiei FT-IR

Spectroscopia FT-IR a fost utilizată ca o tehnică principală de analiză, numărându-se printre cele mai des utilizate metode pentru a investiga posibile interacțiuni chimice sau fizice între substanța medicamentoasă și diverși excipienți, precum și pentru a confirma rezultatele obținute prin analiza termică. Apariția de noi benzi de absorbție, respectiv dispariția altora, precum și lărgirea benzilor, împreună cu modificarea intensității sunt caracteristici principale pentru a evidenția interacțiuni între substanța medicamentoasă și excipienți.

Compatibilitatea candesartanului cu excipienții

Spectrele FT-IR înregistrate pentru Candesartan, excipienți, respectiv pentru amestecurile corespunzătoare sunt prezentate în figura 4.22 a-g.

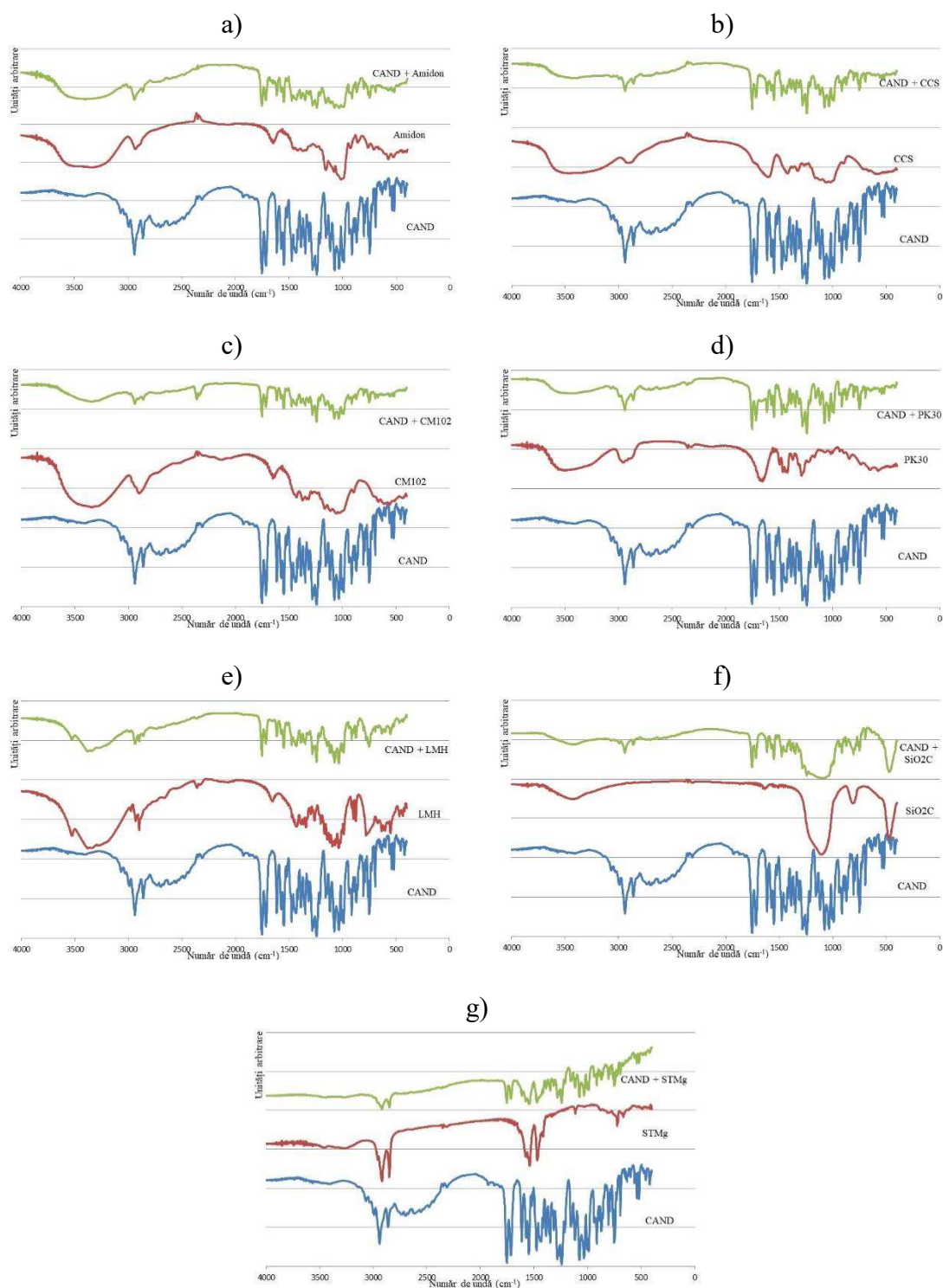


Fig. 4.22. Spectrele FT-IR pentru CAND (albastru), excipient (roșu) și amestecul fizic 1:1 (verde)

Compatibilitatea Irbesartanului cu excipienții

Spectrele FT-IR obținute pentru Irbesartan, excipienți și amestecurile fizice în raport 1:1 sunt redată în figura 4.23 a-g.

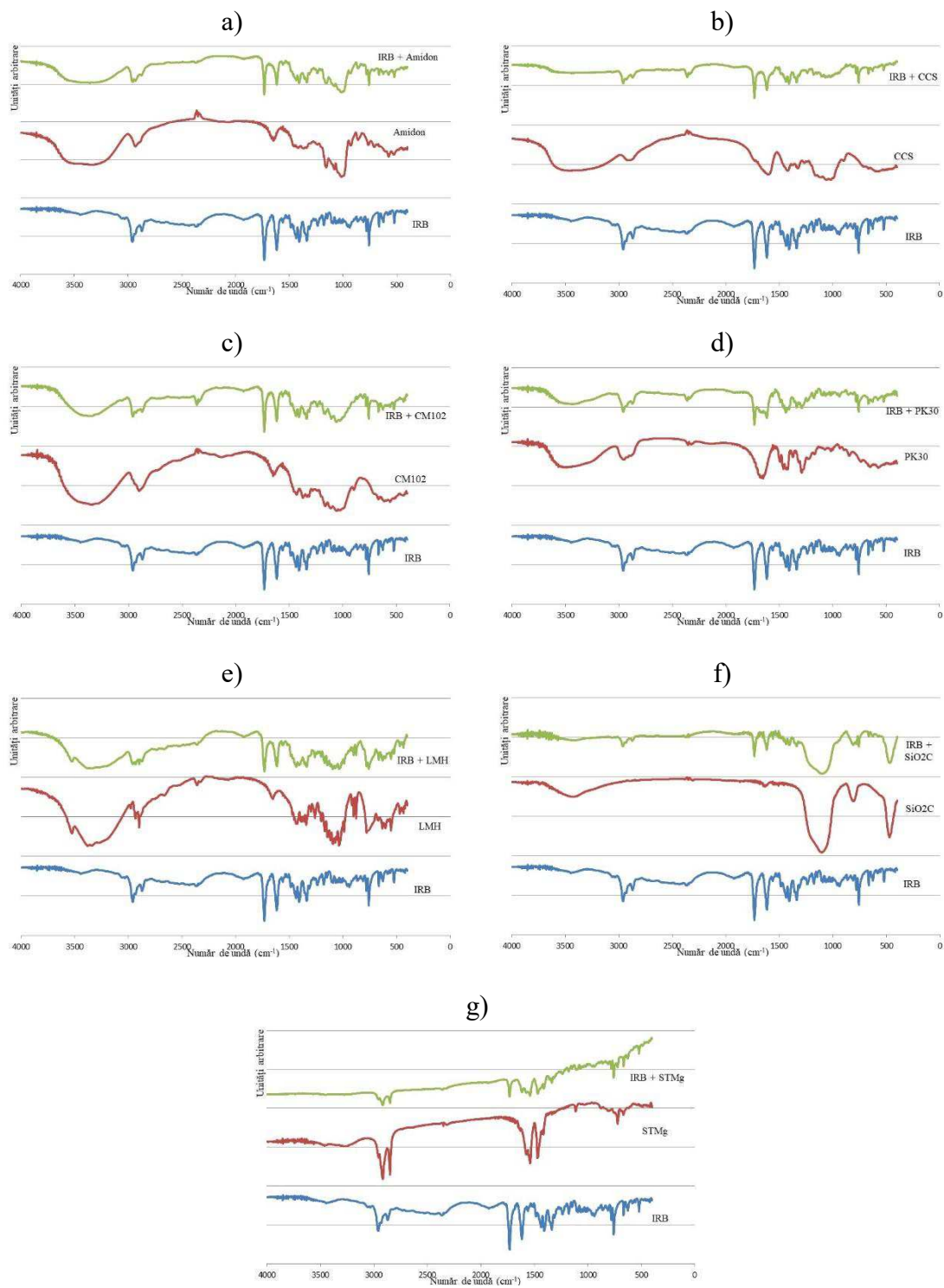


Fig. 4.23. Spectrele FT-IR pentru IRB (albastru), excipient (roșu) și amestecul fizic 1:1 (verde)

Compatibilitatea Valsartanului cu excipienții

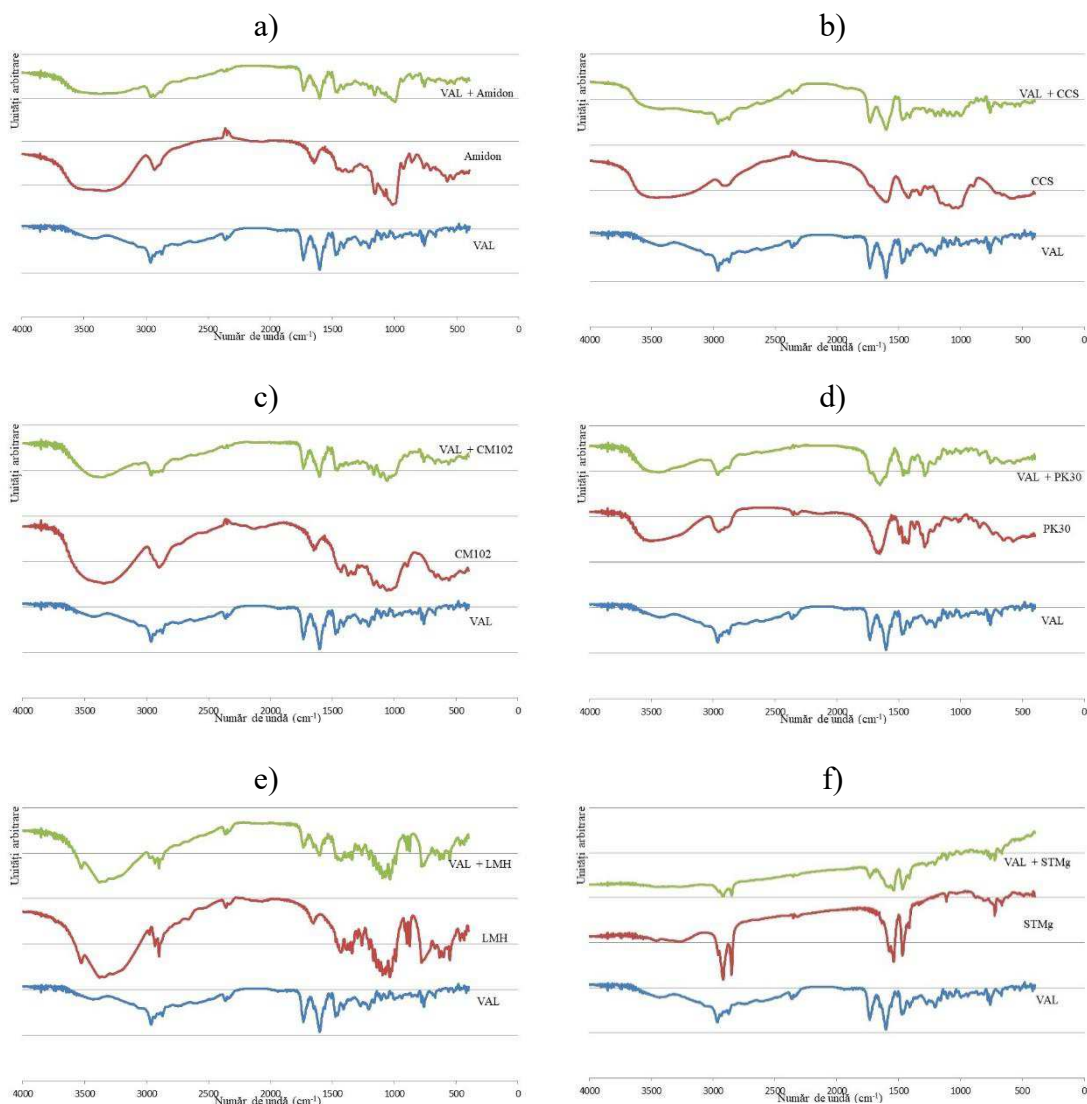


Fig. 4.24. Spectrele FT-IR pentru VAL (albastru), excipient (roșu) și amestecul fizic 1:1 (verde)

Concluzii

Spectrele FT-IR corespunzătoare substanțelor medicamentoase sunt asemănătoare, aspect care confirmă că substanțele fac parte din aceeași clasă de substanțe.

- benzile din regiunea $3650 - 3200 \text{ cm}^{-1}$ - atribuite grupărilor NH și OH;
- benzile de absorbție din regiunea $3000 - 2000 \text{ cm}^{-1}$, corespund grupului metilen, respectiv metil;
- banda cea mai intensă reprezintă banda de vibrații carbonilice;

Conform celor constatate, inclusiv prin analiza termică, celor 3 substanțe medicamentoase interacționează astfel:

- CAND cu LMH și STMg;
- IRB cu LMH și STMg;
- VAL cu amidon, PK30, LMH și STMg;

Ținând cont de asemănarea structurală a celor 3 substanțe medicamentoase, care interacționează cu același excipient, este de așteptat să se producă fenomene apropiate sau identice în ceea ce privește benzile din spectre, în special spectrele celor 3 substanțe medicamentoase. Astfel s-a constatat:

1) Pentru interacțiunea cu α -lactoză s-a constatat:

- lărgirea benzii de absorbție din regiunea $3600 - 2800 \text{ cm}^{-1}$, la $3600 - 2200 \text{ cm}^{-1}$, pentru toate cele 3 substanțe medicamentoase, cu maxime de absorbție apropiate;
- scăderea semnificativă a intensității, practic pentru aceeași bandă (benzi): 1751 și 1715 cm^{-1} ($\approx 50\%$ CAND); 1732 cm^{-1} ($\approx 20\%$ IRB) și 1732 cm^{-1} ($\approx 40\%$ VAL);
- scăderea semnificativă a intensității pentru aceeași bandă (benzi): 1614 și 1549 cm^{-1} ($\approx 60-70\%$ CAND); 1616 cm^{-1} ($\approx 20\%$ IRB) și 1603 cm^{-1} ($\approx 40\%$ VAL);
- gruparea unor benzi din regiunea $1483 - 1339 \text{ cm}^{-1}$, respectiv $1177 - 937 \text{ cm}^{-1}$, cu apariția unor benzi mai largi, în cazul IRB și VAL;
- pe lângă dispariția altor benzi din spectrele celor 3 substanțe medicamentoase, de reținut este apariția a două benzi la 1261 și 1204 cm^{-1} , în locul benzii de la 1236 cm^{-1} care dispare, în cazul IRB.

2) Pentru interacțiunea cu STMg s-a constatat:

- dispariția benzilor din spectrele celor 3 substanțe medicamentoase și STMg din regiunea $3600 - 3100 \text{ cm}^{-1}$;
- dispariția benzilor de la 2941 și 2862 cm^{-1} (CAND), 2961 și 2872 cm^{-1} (IRB) și 2965 și 2874 cm^{-1} (VAL), respectiv 2918 și 2851 cm^{-1} (STMg) și apariția unei benzi mai largi, cu maxime la 2918 cm^{-1} (umăr în partea stângă la 2957 cm^{-1}) și 2851 cm^{-1} , iar intensitatea scade cu cca: $45-70\%$ (CAND), 20% (IRB) și $50-80\%$ (VAL);
- descreșterea semnificativă a intensității pentru cea mai intensă bandă, de la 1751 și 1715 cm^{-1} ($75-80\%$ CAND) și 1732 cm^{-1} ($35-40\%$ IRB), respectiv banda de la 1732 cm^{-1} (60% VAL);

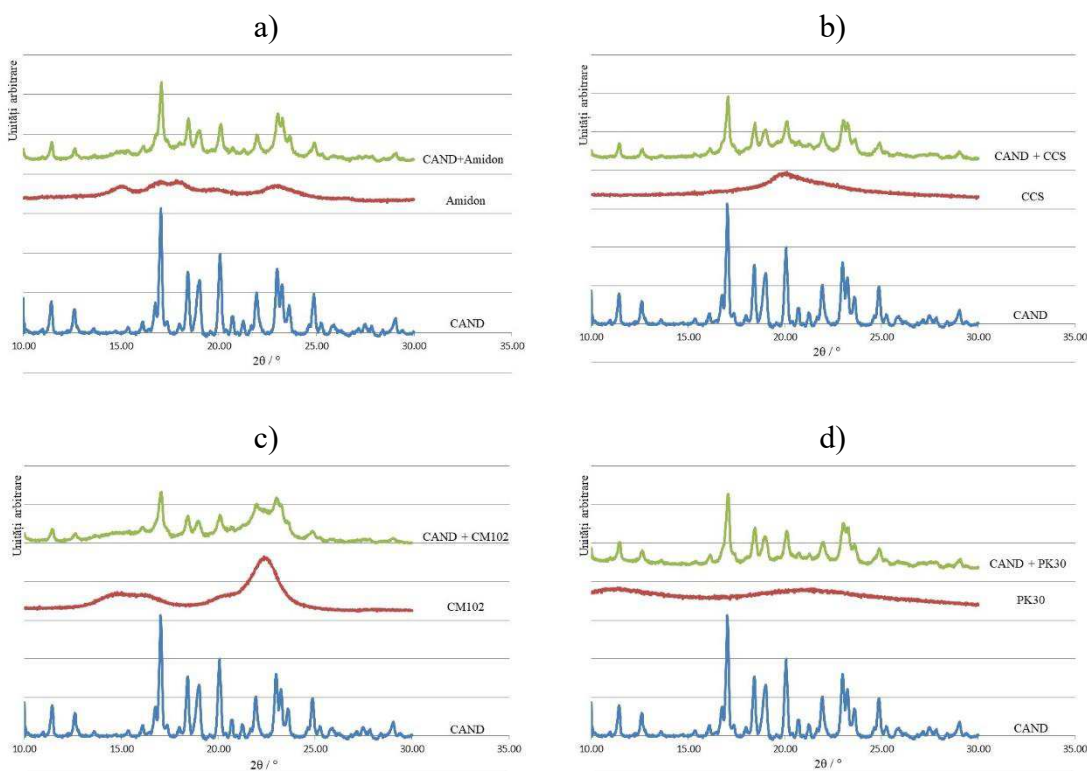
- dispariția celei mai intense benzi (1603 cm^{-1}) din spectrul VAL, respectiv în locul benzii de la 1616 cm^{-1} din spectrul IRB, apare o bandă mai largă, cu un triplet ca maxime, la 161 ; 1578 și 1541 cm^{-1} , dar cu intensitate scăzută;
- dispariția benzilor de la 1576 ; 1539 și 1472 cm^{-1} din spectrul STMg.

Pentru celelalte două amestecuri VAL-amidon și VAL-PK30, principalele observații, de reținut, sunt cele care se referă fie la apariția de benzi noi, dispariția de benzi (mai des întâlnită) și creșterea intensității de absorbție a unor benzi. De fapt, toate observațiile sunt incluse în textul prezentat.

Rezultatele difracției de raze X

Compatibilitatea Candesartanului cu excipienții

Spectrele difracției de raze X pentru CAND, excipienți, respectiv amestecurile fizice binare sunt prezentate în figura 4.25 a-g.



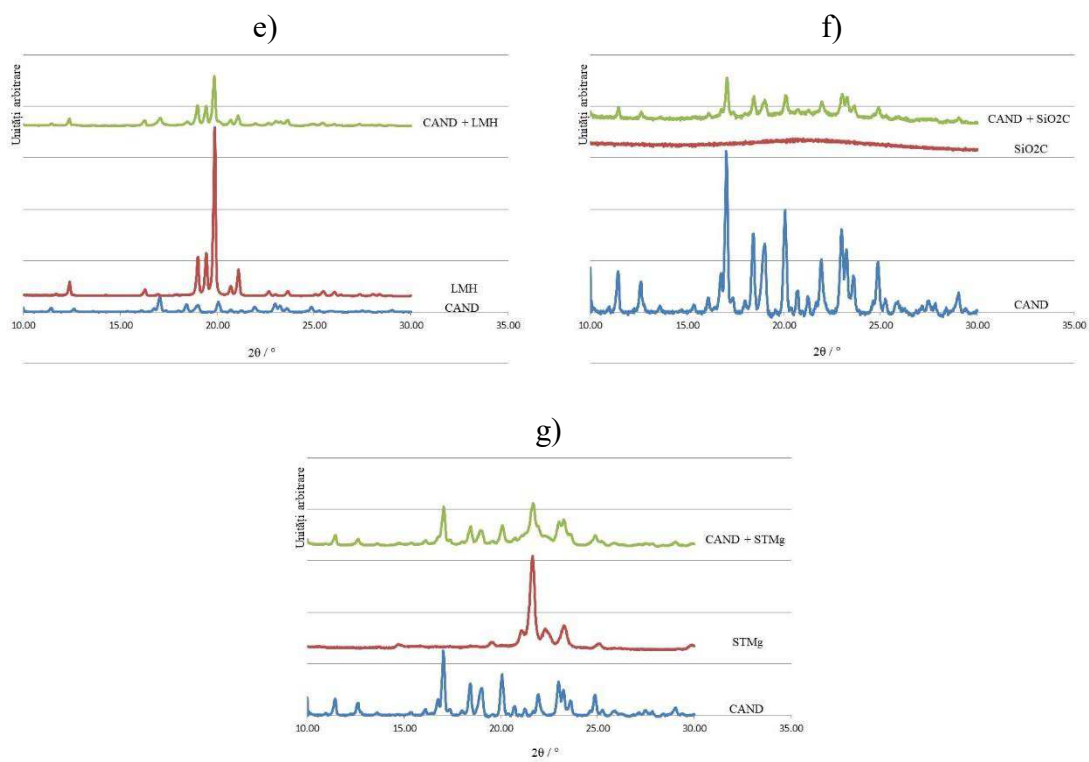
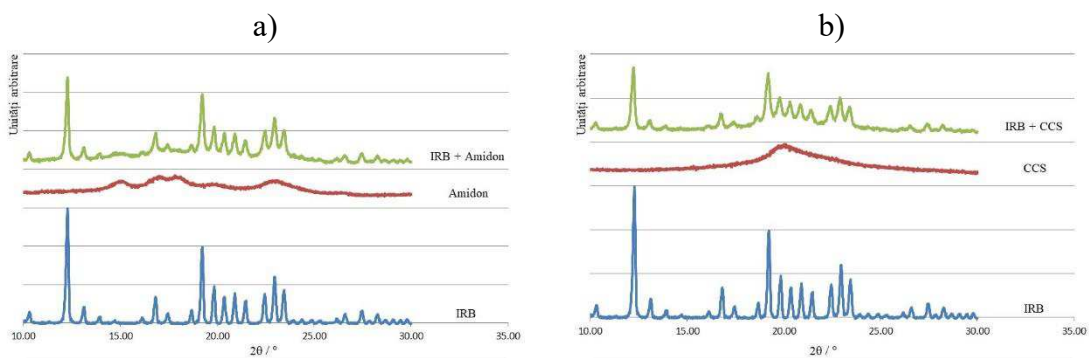


Fig. 4.25. Difractogramele de raze X pentru CAND (albastru), excipient (roșu) și amestecul fizic 1:1 (verde)

Compatibilitatea Irbesartanului cu excipienții

Spectrele difracției de raze X ale IRB, ale excipienților, respectiv ale amestecurilor fizice în raport masic 1:1 sunt prezentate în figurile 4.26 a-g.



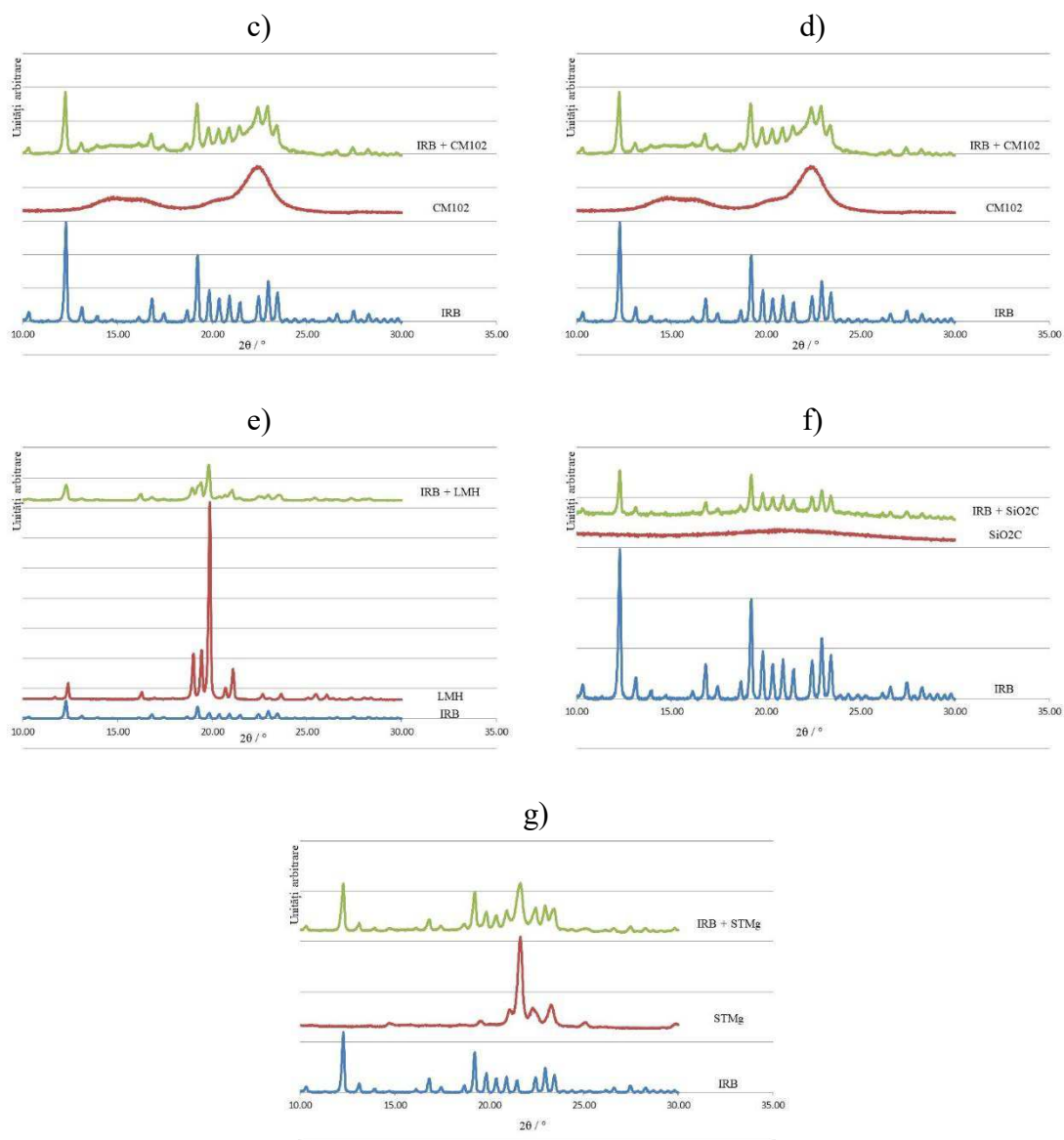
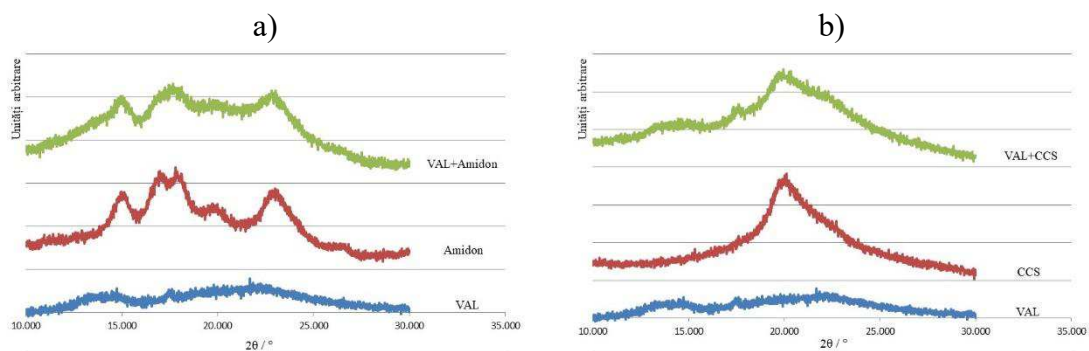


Fig. 4.26. Difractogramele de raze X pentru IRB (albastru), excipient (roșu) și amestecul fizic 1:1 (verde)

Compatibilitatea Valsartanului cu excipienții



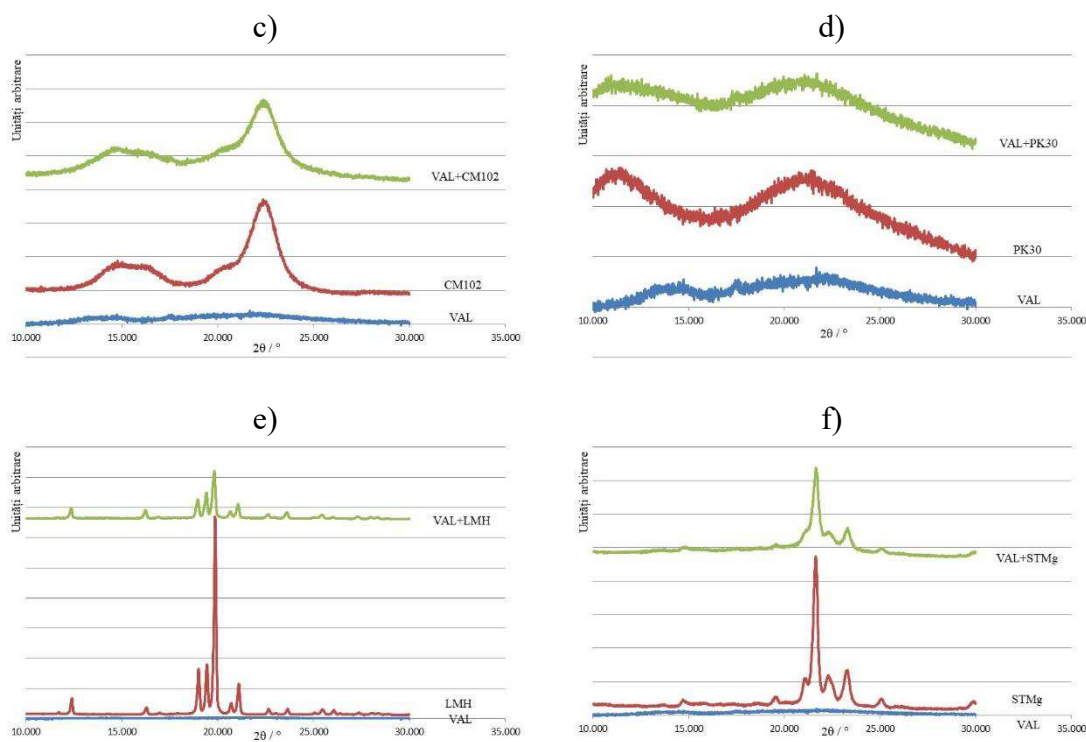


Fig. 4.27. Difractogramele de raze X pentru VAL (albastru), excipient (roșu) și amestecul fizic 1:1 (verde)

Concluzii

În urma examinării difractogramelor obținute, au fost confirmate interacțiunile menționate anterior, și anume:

- CAND interacționează cu LMH și STMg;
- IRB interacționează cu LMH și STMg;
- VAL interacționează cu amidon, PK30, LMH și STMg;

Ținând cont de faptul că toate cele 3 substanțe medicamentoase interacționează cu LMH și STMg, se vor prezenta câteva dintre posibilele modificări comune (relativ identice), datorită asemănării structurale a celor 3 substanțe medicamentoase.

1) În cazul amestecului cu LMH se constată că majoritatea liniilor celor 3 substanțe medicamentoase și LMH se regăsesc în difractograma amestecului: toate pentru LMH, la diferențe mici ale lui 2θ , dar la intensități crescute.

2) În cazul amestecului cu STMg constatările făcute anterior sunt valabile în cea mai mare parte și în acest caz pentru CAND și IRB, dar mai puțin valabile în cazul VAL, unde mai multe linii din difractograma acestuia nu se regăsesc în difractograma amestecului. Cu toate acestea, se confirmă interacțiunea VAL cu STMg.

CONCLUZII GENERALE

Cercetările abordate în cadrul tezei de doctorat cuprind două direcții principale:

- studiul stabilității (termice) a unor substanțe medicamentoase antihipertensive (candesartan, irbesartan, valsartan) și a unor substanțe auxiliare (amidon, croscarmeloză sodică, Celuloză microcristalină 102; povidonă K30; lactoză monohidrat; dioxid de siliciu coloidal; stearat de magneziu)
- studiul compatibilității substanțelor medicamentoase corespunzătoare cu excipienții farmaceutici selectați.

Obiectivul principal al prezentei teze de doctorat l-a constituit studiul compatibilității următoarelor substanțe medicamentoase: Candesartan, Irbesartan, Valsartan cu diferiți excipienți farmaceutici folosiți în procesul de fabricare a comprimatelor. În vederea efectuării studiului de compatibilitate au fost folosite următoarele metode: metodele termice de analiză, spectroscopia FT-IR și difracția de raze X.

Stabilitatea termică a fost evaluată prin urmărirea comportării termice comparativ a substanțelor medicamentoase și a amestecurilor corespunzătoare de substanță medicamentoasă-excipient.

Pe baza valorilor temperaturilor, corespunzătoare intervalelor de descompunere termică, se poate spune că Valsartanul este substanța medicamentoasă cel mai puțin stabil ($T_{on\ set} = T_{început\ descompunere} = 163,0\ ^\circ C$), iar Candesartanul este cel mai stabil termic ($T_{on\ set} = T_{început\ descompunere} = 209,6\ ^\circ C$). Ca atare, stabilitatea termică relativă între cele 3 substanțe medicamentoase, în ordine crescătoare, conduce la:

$$VAL < IRB < CAND$$

Principalele contribuții ale tezei constau în studiul compatibilității celor trei substanțe medicamentoase cu șapte excipienți, printre cei mai des întâlniți în componența medicamentelor antihipertensive menționate: amidon de porumb, croscarmeloză sodică, celuloză microcristalină 102, povidonă K30, lactoză monohidrat, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu.

Pe baza rezultatelor celor trei tehnici de lucru s-au considerat că au loc următoarele interacțiuni de natură chimică:

- candesartan cu α -lactoză și stearat de magneziu;
- irbesartan cu α -lactoză și stearat de magneziu;
- valsartan cu amidon, povidonă K30, α -lactoză și stearat de magneziu;

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

6. Stroescu V., *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Editura Medicală, București, 2001.
7. Cristea AN, *Tratat de farmacologie*, Editura Medicală, București, 2006
8. Popovici I., Lupuleasa D., *Tehnologie farmaceutică, vol. I*, Editura Polirom, București, 2001
13. Popovici I., Lupuleasa D., *Tehnologie farmaceutică, vol. III*, Editura Polirom, București, 2009
32. Vlaev L., Nedelchev N., Gyurova K., Zagorcheva M., *Thermal Degradation Behavior and Kinetics*, J Anal App Pyr. 81, 253-262, 2008.
37. Bruni G., Milanese C., Berbenni V., Sartor F., Villa M., Marini A., *Crystalline and amorphous phases of a new drug*, J Therm Anal Calorim. 102, 297-303, 2010.
47. Yu H., Cornett C., Larsen J., Hansen S.H., *Reaction between drug substances and pharmaceutical excipients: formation of esters between cetirizine and polyols*, J Pharm Biomed Anal. 53, 745-750, 2010.
68. Arrayne S.M., Sultana N., Zuberi H.M., Haroon U., *Precision thermogravimetry*, J Chil Chem Soc. 55, 206-211, 2010.
101. Silva L.A.D., Teixeira F.V., Serpa R.C., Esteves N.L., dos Santos R.R., Lima E.M., Araujo A.A.S., Taveira S.F., Marreto R.N., *Evaluation of carvedilol compatibility with lipid excipients for the development of lipid-based drug delivery systems*, J Therm Anal Calorim., 123, 2337-2344, 2016.
102. Jagdish V.M., Snehal S.V., Dipak D.K., Rahul S.M., Ravindra L.B., Rajesh G.J., Shreyas D.J., *Response surface based optimization of system variables for liquidchromatographic analysis of candesartan cilexetil*, Journal of Taibah University for Science 11, 159–172, 2017.
103. Borba P.A.A., Vecchia D.D., Riekes M.K., Pereira R.N., Tagliari M.P., Silva M.A.S., Cuffini S.L., de Campos C.E.M., Stulzer H.K., *Pharmaceutical approaches involving carvedilol characterization, compatibility with different excipients and kinetic studies*, J Therm Anal Calorim., 115, 2507-2515, 2014.

104. Chadha R., Bhandari S., *Drug–excipient compatibility screening–Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 87, 89-97, 2014.
105. ***, European Pharmacopoeia, 9th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2017
106. ***, Farmacopeea Română, Ed. a X-a, Editura Medicala, Bucuresti, 2008.
123. Gao R, Jin Y, Yang Q-Y, Sun B-W, Lin J. *Study of stability and drug–excipient compatibility of estradiol and pharmaceutical excipients*. J Therm Anal Calorimorim. 120, 839–845, 2015.
127. **Tita IC**, Marian E., Tita B., Toma CC, Vicaș L, *Thermal Behaviour of Candesartan Active substance and in pharmaceutical compounds*, Rev Chim-Bucharest; 68, 1895-1902, 2017.
128. **Tita IC**, Marian E., Tita B., Toma CC, Gligor F., Vicas L., Ozon EA, *Thermal behaviour of some pharmaceutical products containing Irbesartan, comparing to the active substance*, Farmacia; 67, 1034-1040, 2019.
129. **Tita IC**, Tita B., Toma CC, Marian E., Vicas L., *Thermal Behaviour of Valsartan Active Substance and in Pharmaceutical Products*, Rev Chim-Bucharest; 68, 2307-2310, 2017.
136. Matos A.P.S., Costa J.S., Boniatti J., Seiceira R.C., Pitaluga Jr. A., Oliveira D.L., Vicoso A.L., Holandino C., *Compatibility study between diazepam and tablet excipients. Infrared spectroscopy and thermal analysis in accelerated stability conditions*, J Therm Anal Calorimorim, DOI 10.1007/s10973-016-5350-9
145. **Tita IC**, Lupa L., Tita B., Stan RL, Vicas L., *Compatibility Studies of Valsartan with Different Pharmaceutical Excipients*, Rev Chim-Bucharest; 70, 2590-2600, 2019.

LUCRĂRILE PROPRII ELABORATE

1. **Tita IC**, Marian E., Tita B., Toma CC, Vicaș L, *Thermal Behaviour of Candesartan Active substance and in pharmaceutical compounds*, Rev Chim-Bucharest; 68, 1895-1902, 2017

<https://revistadechimie.ro/pdf/45%20TITA%20IOANA%208%2017.pdf>

<https://doi.org/10.37358/RC.17.8.5787>

2. **Tita IC**, Tita B., Toma CC, Marian E., Vicas L., *Thermal Behaviour of Valsartan Active Substance and in Pharmaceutical Products*, Rev Chim-Bucharest; 68, 2307-2310, 2017

<https://revistadechimie.ro/pdf/19%20TITA%20C%2010%2017.pdf>

<https://doi.org/10.37358/RC.17.10.5874>

3. **Tita IC**, Lupa L., Tita B., Stan RL, Vicas L., *Compatibility Studies of Valsartan with Different Pharmaceutical Excipients*, Rev Chim-Bucharest; 70, 2590-2600, 2019

<https://revistadechimie.ro/pdf/59%20TITA%207%2019.pdf>

<https://doi.org/10.37358/RC.19.7.7386>

4. **Tita IC**, Marian E., Tita B., Toma CC, Gligor F., Vicas L., Ozon EA, *Thermal behaviour of some pharmaceutical products containing Irbesartan, comparing to the active substance*, Farmacia; 67, 1034-1040, 2019

http://www.revistafarmacia.ro/201906/art-14-Tita_Tita_Ozon_1034-1040.pdf

<https://doi.org/10.31925/farmacia.2019.6.14>