

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" - BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
FACULTATEA DE FARMACIE**

***CERCETĂRI PRIVIND OBȚINEREA ȘI
EVALUAREA UNOR SISTEME FARMACEUTICE
INOVATOARE PENTRU ASIGURAREA UNEI
CEDĂRI OPTIME A RIVAROXABANULUI DIN
COMPRIMATE***

REZUMAT

**Coordonator de doctorat:
PROF. UNIV. DR. NACEA VERONICA**

**Student-doctorand:
SOLOMON CRISTINA**

2025

CUPRINS

INTRODUCERE.....	9
I. PARTEA GENERALĂ.....	13
1. Profilul farmaceutic al rivaroxabanului.....	13
1.1.Contextul terapeutic al rivaroxabanului.....	13
1.2.Profilul farmacologic.....	16
1.3.Proprietățile fizico-chimice ale rivaroxabanului.....	18
1.4.Metode pentru îmbunătățirea solubilității în apă a rivaroxabanului.....	19
1.4.1.Complecși de incluziune cu ciclodextrine.....	20
1.4.2.Dezvoltarea de amestecuri eutectice.....	20
1.4.3.Formulări bazate pe nanotehnologie.....	21
1.4.4.Co-cristalizare.....	21
1.4.5. Lipozomi.....	22
1.5. Forme farmaceutice de dozare pentru rivaroxaban.....	22
2. Tehnici de aducere în soluție a substanțelor medicamentoase puțin sau greu solubile în apă.....	24
2.1. Procesul de solubilizare.....	24
2.2. Modificări fizice.....	26
2.2.1.Reducerea dimensiunii particulelor.....	26
2.2.2. Formare de dispersii solide amorfe.....	27
2.2.3.Nanosuspendarea.....	28
2.3. Modificări chimice.....	29
2.3.1. Formarea de săruri solubile în apă.....	29
2.3.2. Cosolvenți.....	29
2.3.3. Solubilizarea micelară.....	30

2.3.4. Complexarea.....	31
2.3.5. Hidrotropia.....	33
2.3.6. Abordări nano-tehnologice pentru solubilizare.....	34
II. CONTRIBUȚII PROPRII	42
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	42
3.1. Ipoteza de lucru.....	42
3.2. Obiectivele generale ale studiului.....	43
4. Metodologia generală a cercetării.....	44
4.1. Materiale.....	44
4.2. Studiile de solubilitate.....	44
4.3. Obținerea și caracterizarea sistemelor binare.....	46
4.3.1. Prepararea compușilor RIVA-CD.....	46
4.3.2. Prepararea sistemelor RIV-NIA.....	46
4.3.3. Măsurătorile spectroscopice în infraroșu (FT-IR).....	47
4.3.4. Analiza termică.....	47
4.3.5. Difracția cu raze X.....	47
4.3.6. Analiza morfologică (SEM).....	47
4.4. Studii de preformulare a comprimatelor pe baza compușilor rivaroxabanului.....	48
4.4.1. Formularea pulberilor pentru comprimare directă.....	48
4.4.2. Prepararea amestecurilor pentru comprimarea directă.....	50
4.4.3. Analiza farmacotehnică a pulberilor compuse.....	50
4.5. Dezvoltarea și obținerea comprimatelor.....	51
4.5.1. Formularea comprimatelor cu rivaroxaban.....	51
4.5.2. Fabricația comprimatelor cu rivaroxaban.....	53
4.6. Controlul calității comprimatelor obținute.....	53
4.7. Cedarea <i>in vitro</i>	54

4.8. Analiza HPLC.....	54
5. Caracterizarea fizico-chimică a sistemelor binare preparate.....	56
5.1. Studiile de solubilitate.....	56
5.2. Analiza FT-IR.....	57
5.3. Difrakția cu raze X.....	63
5.4. Analiza SEM.....	66
5.5. Analiza termică.....	75
6. Studii de preformulare a comprimatelor pe baza compușilor rivaroxabanului.....	80
6.1. Determinarea dimensiunii particulelor.....	80
6.2. Caracteristicile farmacotehnice ale pulberilor.....	83
7. Evaluarea comprimatelor obținute.....	93
7.1. Controlul calității comprimatelor.....	93
7.2. Profilul de dizolvare <i>in vitro</i>	100
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	106
BIBLIOGRAFIE.....	119

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articole in extenso publicate în reviste cotate ISI Thomson Reuters

1. **Solomon C.**, Niță D.T., Ozon E.A., Fița A.C., Viziteu H.M., Musuc A.M., Sârbu I., Mitu M.A. An overview of the pharmaceutical profile of rivaroxaban. *Farmacia*, 2025; 73 (1): 1-8, IF 1,6, https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-01-Solomon_Ozon_Mitu_1-8.pdf; <https://doi.org/10.31925/farmacia.2025.1.1> (Capitolul 2 – pag. 13-23)
2. **Solomon C.**, Anuța V., Sârbu I., Ozon E.A., Musuc A.M., Bratan V., Rusu A., Surdu V.A., Croitoru C., Chandak A., Gavrioloia R.M., Balaci T.D., Niță D.T., Mitu M.A. Enhancing the Drug Release and Physicochemical Properties of Rivaroxaban via Cyclodextrin Complexation: A Comprehensive Analytical Approach. *Pharmaceuticals MDPI*, 2025; 18, IF 4,3, <https://www.mdpi.com/1424-8247/18/6/761>; <https://doi.org/10.3390/ph18060761>; (Capitolul 4 – pag. 44-55; Capitolul Capitolul 5 – pag. 56-79; Capitolul 6 – pag. 80-92; Capitolul 7 – pag. 93-105).
3. **Solomon C.**, Sârbu I., Anuța V., Ozon E.A., Musuc A.M., Fița A.C., Mitu M.A. Preformulation studies of tablets containing rivaroxaban – niacinamide cocrystallization compounds. *Farmacia*, 2025; 73 (3): 1-7, IF 1,6, <https://doi.org/10.31925/farmacia.2025.3.17> (Capitolul 4 – pag. 48-50; Capitolul 6 – pag. 80-91).

LISTA ABREVIERILOR UTILIZATE

RIV= rivaroxaban

DOAC= anticoagulant oral direct

BCS= Sistemul de Clasificare Biofarmaceutică

β -CD= β -ciclodextrina

HP- β -CD= hidroxipropil- β -ciclodextrina

Me- β -CD= metil- β -ciclodextrina

CD= Ciclodextrine

FTIR= spectroscopia în infraroșu cu transformare Fourier

SEM= microscopia electronică de scanare

XRD= difracția de raze

TGA= analiza termogravimetrică

API= ingredient farmaceutic activ

TEV= Tromboembolismul venos

EP= embolia pulmonară

TVP= tromboza venoasă profundă

FDA= Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA

EMA= Agenția Europeană pentru Medicamente

SNEDDS= sisteme auto-nanoemulsionante de administrare a medicamentelor

SLN= nanoparticulelor lipidice solide

MA= acid mandelic

SA= acid succinic

NA= nicotinamidă

IA= izonicotinamidă

HBA= acid p-hidroxibenzoic

DBA= acid 2,4-dihidroxibenzoic

CL= lipozomi clasici

FL= lipozomi flexibili

CS= chitosan

PLGA= acid poli(lactic-co-glicolic)

DS= Dispersie solidă

CMC= concentrație micelară critică

CGT= ciclodextrină-glicoziltransferază

MLV=vezicule multilamelare

SUV= vezicule mici unilamelare

NLC= purtătorii lipidici nanostructurați

MOF= cadre metal-organice

CNT= nanotuburi de carbon

RIV-NIA= rivaroxaban-niacinamida

RIV- β -CD= rivaroxaban- β -ciclodextrină

RIV-Me- β -CD= rivaroxaban-metil- β -ciclodextrină

RIV-HP- β -CD= rivaroxaban-hidroxipropil- β -ciclodextrină

HR= raport Hausner

CI= indice Carr

SDS=dodecil sulfat de sodiu

INTRODUCERE

Rivaroxabanul (RIV), un anticoagulant oral direct (DOAC) utilizat pe scară largă și un inhibitor direct al factorului Xa, este eficient în prevenirea și tratarea tulburărilor tromboembolice, fiind frecvent utilizat în tratamentul și prevenirea tromboembolismului venos, a accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială și a altor afecțiuni trombotice [1,2]. Cu toate acestea, solubilitatea sa relativ scăzută în medii apoase limitează absorbția sa în tractul gastrointestinal, ceea ce duce la o biodisponibilitate imprevizibilă și la o performanță terapeutică variabilă și, din acest motiv, este clasificat ca medicament din clasa II în Sistemul de Clasificare Biofarmaceutică (BCS) [3, 4].

Prin urmare, creșterea solubilității rivaroxabanului este esențială pentru optimizarea eficienței sale terapeutice și pentru asigurarea unei biodisponibilități adecvate.

Obiectivul principal al tezei de doctorat constă în creșterea solubilității rivaroxabanului prin încorporarea sa în noi compuși identificați și caracterizați utilizând tehnologii moderne, urmată de includerea acestora utilizând procedeul de comprimare directă în comprimate cu cedare rapidă.

În prima parte a studiului, am urmărit includerea RIV în cavitatea diferitelor beta-ciclodextrine pentru a mări solubilitatea rivaroxabanului și a-i crește capacitatea de încorporare în comprimate cu cedare rapidă fără a fi necesară adăugarea unor surfactanți sintetici. Pentru a complexa RIV, am selectat trei beta-ciclodextrine diferite: β -ciclodextrina (β -CD), hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) și metil- β -ciclodextrina (Me- β -CD), datorită faptului că dimensiunile moleculare ale ingredientului activ sunt adecvate încapsulării în cavitatea acestora, putând forma complecși de incluziune, în timp ce cavitatea γ -ciclodextrinelor este prea mare, iar a α -ciclodextrinelor prea mică și nu pot crea complecși stabili cu acesta.

Acest studiu își propune să evalueze potențialul mai multor derivați de ciclodextrină, cum ar fi β -ciclodextrina (β -CD), metil- β -ciclodextrina (Me- β -CD) și hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD), în îmbunătățirea profilului de solubilitate și dizolvare al rivaroxabanului prin formarea de complecși de incluziune prin tehnica liofilizării. Scopul prezentei cercetări este de a investiga proprietățile fizico-chimice ale acestor trei complecși de incluziune utilizând tehnici analitice diferite și complementare, inclusiv spectroscopia în infraroșu cu transformare Fourier (FTIR), microscopia electronică de scanare (SEM), difracția de raze X (XRD) și analiza termogravimetrică (TGA). Aceste tehnici oferă informații despre interacțiunile moleculare,

modificările structurale și stabilitatea complexilor de incluziune obținuți. Noutatea acestui studiu constă în compararea cuprinzătoare a mai multor derivați de ciclodextrină în formularea complexilor de incluziune a rivaroxabanului. Prin explorarea modului în care fiecare derivat de ciclodextrină influențează solubilitatea, viteza de dizolvare și stabilitatea rivaroxabanului, studiul oferă o înțelegere mai detaliată a potențialului lor în formularea medicamentelor.

În cea de-a doua parte a studiului, am urmărit sintetizarea și caracterizarea unor cocristale de rivaroxaban-niacinamidă preparate în două raporturi molare diferite (raporturi molare 1:1 și 1:2).

Cocristalele farmaceutice sunt solide cristaline supramoleculare compuse dintr-un ingredient farmaceutic activ și un formator neutru acceptabil farmaceutic [5] sau un coformator [6], ambele fiind în formă solidă la temperatura ambientală [7].

Printre diverși coformatori, niacinamida (NIA) sau piridin-3-carboxamida (o formă solubilă în apă a vitaminei B3), cunoscută și sub denumirea de nicotinamidă, este utilizată în mod obișnuit ca și coformator farmaceutic datorită profilului său excelent de siguranță, biocompatibilității, capacității puternice de donor/acceptor de legături de hidrogen, greutatea moleculară redusă și capacității de a îmbunătăți profilurile farmacocinetice și solubilitatea crescută în apă a medicamentelor coformulate în comparație cu ingredientul activ singur [8,9].

Au fost preparate două tipuri de cocristale RIV-NIA, variind raportul molar dintre cele două componente. Prin investigarea proprietăților structurale, termice și morfologice ale cocristalelor rezultate, a fost evaluat modul în care raportul molar influențează natura formelor solide și potențialele lor avantaje farmaceutice. Tehnici analitice avansate, inclusiv spectroscopia FT-IR, microscopia electronică de scanare (SEM), difracția cu raze X în pulbere (XRD) și analiza termică (TG-DTA), au fost utilizate pentru a elucida profilul fizico-chimic al fiecărui sistem de cocristale. Noutatea acestei cercetări constă în investigarea comparativă a două raporturi molare diferite (1:1 și 1:2) de rivaroxaban și niacinamidă pentru a forma cocristale farmaceutice. Obiectivul acestui studiu este de a proiecta, sintetiza și caracteriza cocristale rivaroxaban-niacinamidă la raporturi molare de 1:1 și 1:2 utilizând metoda „evaporării solventului”.

În cadrul studiilor de preformulare, toți compușii obținuți, dar și pulberile pentru comprimarea directă au fost analizate pentru proprietățile farmacotehnice precum dimensiunea

particulelor, conținutul de umiditate, curgerea, densitățile în vrac și tasate și indicele de compresibilitate.

Utilizând procedeul comprimării directe, au fost obținute zece serii diferite de comprimate ce au fost supuse controlului cantitativ și calitativ. În final, s-au efectuat studii de dizolvare *in vitro* în două medii gastrointestinale simulate diferite pentru a compara profilurile de dizolvare ale comprimatelor obținute cu rivaroxabanului pur și cu produsul comercial original existent pe piața farmaceutică.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Profilul farmaceutic al rivaroxabanului

1.1.Contextul terapeutic al rivaroxabanului

Rivaroxabanul (RIV) este primul inhibitor direct, non-cofactor-dependent, al factorului Xa specific, aprobat ca medicament pentru uz uman [10].

Rivaroxabanul a fost brevetat de Bayer HealthCare în 2007 și este primul anticoagulant oral sintetic care se leagă selectiv de situsul activ al factorului Xa și îl inhibă reversibil [11]. A fost aprobat în 2008 de Comisia Europeană și Health Canada, sub denumirea sa originală Xarelto, pentru utilizare clinică în prevenirea TEV, TVP și EP după înlocuirea electivă a șoldului sau genunchiului. A fost aprobat pentru prima dată de FDA în 2011, așa că nu a fost disponibil ca medicament generic până în 2024 [12]. Datorită eficacității și popularității sale, este inclus în lista medicamentelor esențiale a Organizației Mondiale a Sănătății [13].

1.2.Profilul farmacologic

Rivaroxabanul este un anticoagulant direct oral (DOAC) [14]. În plus, rivaroxabanul este un inhibitor oral, direct, reversibil, competitiv, rapid și dependent de doză al factorului Xa [15]. Având în vedere mecanismul său de acțiune, rivaroxabanul provoacă, prin urmare, inhibarea generării de trombină și prelungirea timpului de protrombină [16].

Datorită farmacocineticii și farmacodinamicii sale previzibile, efectul farmacologic al rivaroxabanului este strâns legat de concentrațiile plasmatice la voluntarii sănătoși [17], prin urmare, rivaroxabanul este un inhibitor eficient, bine tolerat [18], sigur și specific al factorului Xa.

1.3.Proprietățile fizico-chimice ale rivaroxabanului

Rivaroxabanul este 5-cloro-N-[[[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofen-2-carboxamidă. Formula sa chimică este $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ și are o greutate

moleculară de 435,9. Rivaroxabanul este o pulbere albă sau gălbuie [19]. Este inclus în clasa II conform Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică (BCS), ceea ce înseamnă că dizolvarea sa este etapa limitatoare a vitezei de absorbție [20].

1.4. Metode pentru îmbunătățirea solubilității în apă a rivaroxabanului

Rivaroxabanul a fost formulat în mai multe moduri pentru a-i optimiza solubilitatea în apă, în special pentru a crește biodisponibilitatea, menținând în același timp un profil constant de eficacitate și siguranță.

Grupurile funcționale precum inelele carbonilice și aromatice conferă rivaroxabanului, o substanță hidrofobă cu solubilitate apoasă limitată, hidrofobicitatea sa și tendința sa de a interacționa cu alte molecule [21].

1.5. Forme farmaceutice de dozare pentru rivaroxaban

Conform datelor furnizate de Agenția Europeană pentru Medicamente, rivaroxabanul este disponibil sub formă de comprimate filmate. Fiecare comprimat conține rivaroxaban micronizat în doze variabile, mai precis, niveluri de 2,5 mg, 10 mg, 15 mg și 20 mg. În plus, rivaroxabanul este disponibil sub formă de suspensie orală, pentru uz pediatric sau pentru persoane cu disfagie [22].

Pentru a obține o performanță *in vivo* adecvată, alegerea excipienților este crucială. Diverse studii de cercetare s-au concentrat pe fabricarea diferitelor forme farmaceutice orale care conțin rivaroxaban.

2. Tehnici de aducere în soluție a substanțelor medicamentoase puțin sau greu solubile în apă

Creșterea solubilității și biodisponibilității ingredientelor farmaceutice active (API) care se dizolvă greu în apă este crucială pentru dezvoltarea medicamentelor, fie inovative, fie generice. Această îmbunătățire este vitală pentru a garanta eficacitatea și siguranța tratamentelor, precum și pentru a optimiza modul în care API-ul este eliberat, absorbit și își exercită efectele farmacologice.

II. CONTRIBUȚII PROPRII PRIVIND OBTINEREA ȘI EVALUAREA UNOR SISTEME FARMACEUTICE INOVATOARE PENTRU ASIGURAREA UNEI CEDĂRI OPTIME A RIVAROXABANULUI DIN COMPRIMATE

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Studiul tezei de doctorat are la bază utilizarea a două tehnologii diferite cunoscute a induce creșterea solubilității în apă a substanțelor greu solubile, aplicate pentru rivaroxaban.

- Prima dintre metode se bazează pe încorporarea rivaroxabanului în cavitatea a trei beta-ciclodextrine (β -CD, Me- β -CD și HP- β -CD) în raport molar de 1:1.
- Cea de-a doua metodă are la bază formarea co-cristalelor de rivaroxaban cu niacinamida în două rapoarte molare diferite (1:1 și 1:2).

Obiectivele generale urmărite au fost:

1. Obținerea compușilor de incluziune a rivaroxabanului în β -CD, Me- β -CD și HP- β -CD, în raport molar de 1:1
2. Obținerea cocrisalelor de rivaroxaban cu niacinamida în două rapoarte molare diferite 1:1 și 1:2
3. Identificarea și caracterizarea fizico-chimică și farmacotehnică a compușilor de incluziune și a cocrisalelor
4. Studii de preformulare a comprimatelor ce conțin toți compușii sintetizați
5. Formularea și fabricația comprimatelor utilizând metoda comprimării directe
6. Controlul calitativ și cantitativ al comprimatelor obținute
7. Evaluarea performanței de cedare *in vitro* a rivaroxabanului din toate comprimatele preparate, în două medii de simulare biorelevante și comparația cu produsul comercial disponibil pe piața farmaceutică

4. Metodologia generală a cercetării

4.1. Materiale

Labormed-Pharma SA a donat cu RIV micronizat (Forma I) produs de Neuland Laboratories Limited, iar Fagron, Grecia, a donat niacinamida (NIA). Global Holding Group Co., Ltd. (Ningbo, China) a furnizat cele trei ciclodextrine (β -CD, HP- β -CD și Me- β -CD), iar Avicel® PH 102 a fost achiziționat de la International Flavors and Fragrances Inc. IFF, SUA, iar Flowlac® 100 a fost furnizat de la Meggle GmbH & Co. KG, Germania. EXPLOTAB® este produs de JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Rosenberg, Germania, iar LIGAMED® MF-2-V de Peter Graven NV, Olanda.

4.2. Studiile de solubilitate

Pe baza diagramelor de fază-solubilitate Higuchi și Connors [23], constanta aparentă de stabilitate (K_{st}) a fost calculată presupunând formarea unui complex de incluziune stoichiometric 1:1, utilizând următoarea ecuație:

$$K_{st} = \frac{\text{panta}}{S_0 (1 - \text{panta})} \quad (1)$$

Unde :

- K_{st} = constanta aparentă de stabilitate a complexului de incluziune format în raport molar de 1 : 1;
- S_0 = solubilitatea intrinsecă a rivaroxabanului în absența CD.

4.3. Obținerea și caracterizarea sistemelor binare

4.3.1. Prepararea compușilor RIVA-CD

Șase sisteme binare diferite au fost preparate, menținând același raport molar de 1:1 între RIV și CD. Trei dintre acestea au fost complecși de incluziune ale RIV în cavitățile β -CD, HP- β -CD și Me- β -CD, iar celelalte trei au fost amestecuri fizice simple care au servit ca referințe pentru studiile de caracterizare a compușilor oaspete-gază.

4.3.2. Prepararea sistemelor RIV-NIA

Au fost preparate patru sisteme diferite: două au fost cocristale formate prin RIV cu NIA în două raporturi molare diferite de 1:1 și 1:2 (RIV:NIA), și două au fost amestecuri fizice simple utilizate ca probe de referință pentru studiile de caracterizare a cocristalelor.

4.3.3. Măsurătorile spectroscopice în infraroșu (FT-IR)

Măsurătorile spectroscopice în infraroșu (FTIR) au fost efectuate utilizând un spectrofotometru NICOLET 6700 FT-IR (Thermo Electron Corporation), utilizând spectroscopia în infraroșu cu transformare Fourier (FT-IR), în mod de transmisie. Spectrele au fost colectate în intervalul 4000–400 cm^{-1} , utilizând o rezoluție de 4 cm^{-1} .

4.3.4. Analiza termică

Analiza termică a fost efectuată utilizând un instrument NETZSCH STA 449 F3 Jupiter (Selb, Germania), pe un interval de temperatură de 25–600°C.

4.3.5. Difracția cu raze X

Măsurătorile de difracție de raze X (XRD) la temperatura camerei au fost efectuate pe un difractometru Bruker D8 Advance, utilizând radiații Cu-K α filtrate cu Ni ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Tubul de raze X a funcționat la 40 kV și 40 mA.

4.3.6. Analiza morfologică (SEM)

Analiza morfologică (SEM) a materiilor prime și a compuşilor rezultați a fost efectuată utilizând un microscop electronic cu scanare Tescan Vega LMU (Brno, Republica Cehă), operat în mod de vid scăzut (20 Pa) la o tensiune de accelerare de 10 kV.

4.4. Studii de preformulare a comprimatelor pe baza compuşilor rivaroxabanului

4.4.1. Formularea pulberilor pentru comprimare directă

Cantitățile din fiecare ingredient au fost calculate pentru a obține comprimate cu o masă totală de 200 mg, corespunzătoare unei concentrații de 10 mg RIV. Au fost preparate zece serii de pulberi compuse, dintre care trei conțin complexii de incluziune ca ingrediente active, trei amestecuri fizice simple dintre RIV și cele trei CD, două conțin compușii de co-cristalizare dintre RIV și NIA în diferite raporturi molare (1:1 și 1:2), în timp ce ultimele două conțin amestecurile fizice simple dintre RIV și NIA. Tabelul 1. prezintă formulările care au fost selectate pentru fiecare sistem binar.

Tabel 1. – Formulările pulberilor compuse pentru comprimare directă

<i>Ingredient</i>	<i>Formularea/ Cantitatea (%)</i>									
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
RIV-β-CD (complex de incluziune liofilizat)	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RIV-β-CD (amestec fizic)	-	18	-	-	-	-	-	-	-	-
RIV-HP-β-CD (complex de incluziune liofilizat)	-	-	22,50	-	-	-	-	-	-	-
RIV-HP-β-CD (amestec fizic)	-	-	-	22,50	-	-	-	-	-	-
RIV-Me-β-CD (complex de incluziune liofilizat)	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-
RIV-Me-β-CD	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-

(amestec fizic)										
RIV-NIA (1:1 compus de cocrystalizare)	-	-	-	-	-	-	6,5	-	-	-
RIV-NIA (1:1 amestec fizic)	-	-	-	-	-	-	-	6,5	-	-
RIV-NIA (1:2 compus de cocrystalizare)	-	-	-	-	-	-	-	-	8	-
RIV-NIA (1:2 amestec fizic)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8
Avicel® PH 102 –celuloză microcristalină	40	40	37,75	37,75	39	39	45,75	45,75	45	45
Flowlac® 100 – lactoză uscată prin sprayere	40	40	37,75	37,75	39	39	45,75	45,75	45	45
EXPLOTAB® - Amidon glicolat de sodiu	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
LIGAMED® MF-2-V – Stearat de magneziu	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

4.4.2. Prepararea amestecurilor pentru comprimarea directă

Într-un mixer cub CMP 12 din plexiglas de la Pharmag GmbH, Klipphausen, Germania, toate ingredientele (cu excepția stearatului de magneziu) au fost amestecate la o viteză de 30 rpm timp de 20 de minute la temperatura camerei. În final, s-a adăugat stearatul de magneziu în aceleași condiții și s-a mai amestecat timp de încă două minute.

4.4.3. Analiza farmacotehnică a pulberilor compuse

Toate analizele au fost efectuate pentru toate sistemele binare (complexi de incluziune, compuși de co-cristalizare și amestecuri fizice) și pentru toate materialele pentru comprimarea directă. S-au analizat dimensiunea particulelor, conținutul de umiditate, curgerea și compresibilitatea.

4.5.Dezvoltarea și obținerea comprimatelor

4.5.1. Formularea comprimatelor cu rivaroxaban

Pe baza rezultatelor studiilor de preformulare, toate cele zece materiale concepute pentru comprimare directă au prezentat proprietăți farmaceutice adecvate pentru procesarea în comprimate.

4.5.2. Fabricația comprimatelor cu rivaroxaban

Într-o mașină de comprimat cu excentric cu un singur post, Erweka EP-1 de la Erweka, Germania, materialele obținute anterior au fost comprimate cu diferite forțe de compresie, după cum era necesar (5 kN pentru F1, F4-F6; 9 kN pentru F2; 6 kN pentru F3 și F8; 10 kN pentru F7 și F9, și 8,5 kN pentru F10).

4.6. Controlul calității comprimatelor obținute

Controlul calității a vizat controlul organoleptic, dimensiunile (înălțimea și diametrul), uniformitatea masei, duritatea, friabilitatea și timpul de dezagregare.

4.7. Cedarea *in vitro*

Profilurile de eliberare pentru comprimatele de rivaroxaban de 10 mg au fost evaluate utilizând un tester de dizolvare Vi-sion G2 Classic 6 (Teledyne Hanson, Chatsworth, CA, SUA), configurat cu aparatul USP II (palete). Dizolvările au fost efectuate la $37,0 \pm 0,5$ °C și 75 rpm, în conformitate cu ghidurile USP pentru comprimatele de rivaroxaban [192]. Fiecare vas conține 900 ml de mediu de dizolvare și au fost evaluate două medii diferite: tampon acetat de sodiu 0,022 M la pH 4,5 conținând 0,2% dodecil sulfat de sodiu (mediul compendial recomandat pentru comprimatele de rivaroxaban de 10 mg) și un tampon fosfat 0,05 M la pH 6,8 fără surfactanți.

4.8. Analiza HPLC

Determinarea cantitativă a rivaroxabanului a urmat o procedură HPLC în fază inversă validată, adaptată dintr-o metodă raportată anterior [24].

5. Caracterizarea fizico-chimică a sistemelor binare preparate

5.1. Studiile de solubilitate

Pe baza clasificării stabilite de Higuchi și Connors, diagramele de fază-solubilitate obținute pentru sistemele rivaroxaban- β -CD, rivaroxaban-Me- β -CD și rivaroxaban-HP- β -CD au prezentat un profil de tip A_L pentru toți cei trei compuși, indicând formarea de complecși de incluziune solubili în apă. Diagramele de tip A_L sunt caracterizate printr-o creștere liniară a

solubilității aparente a ingredientului farmaceutic activ odată cu creșterea concentrației de ciclodextrină pe întregul interval studiat.

5.2. Analiza FT-IR

Dispariția sau reducerea semnificativă a benzilor caracteristice rivaroxabanului în spectrele FTIR ale complexilor RIV- β -CD, RIV-Me- β -CD și RIV-HP- β -CD obținuți prin metoda liofilizării sugerează interacțiuni puternice între rivaroxaban și compușii ciclodextrinei, indicând o posibilă complexare prin includerea medicamentului în cavitatea ciclodextrinei.

Deplasările pozițiilor numărului de undă către zona cu număr de undă ridicat pentru RIV și zona cu număr de undă scăzut pentru NIA indică faptul că noile interacțiuni moleculare ale RIV-NIA influențează semnificativ pozițiile grupului funcțional, datorită interacțiunilor intermoleculare ale fiecărui cocrystal.

5.3. Difrakția cu raze X

Absența vârfurilor de difracție caracteristice ale rivaroxabanului în diagrama XRD indică o interacțiune puternică între medicament și ciclodextrine, susținând formarea unui complex de incluziune, așa cum a fost confirmat prin analiza FTIR.

Difractogramele XRD ale celor două cocristale RIV-NIA prezintă vârfuri caracteristice cu intensitate redusă, arătând clar un model distinctiv obținut prin simpla suprapunere a celor două materii prime, ceea ce indică formarea unei noi faze cristaline solide.

5.4. Analiza SEM

Imaginea SEM a complexilor de incluziune obținuți prin liofilizare relevă o morfologie amorfă care indică formarea unei noi faze solide, pentru toți complexii.

Morfologiile ambelor cocristale RIV-NIA (raporturi molare 1:1 și 1:2) au fost complet diferite de cele ale RIV și NIA, ceea ce a indicat în continuare că compușii de co-cristalizare obținuți au avut o nouă stare cristalină sub efectul metodei de evaporare cu solvent.

5.5. Analiza termică

Dispariția punctului de topire al rivaroxabanului în toți cei trei complexi de incluziune sugerează formarea unei noi faze.

Deplasarea evenimentelor endotermice în compușii de co-cristalizare este o proprietate termodinamică a acestora, ceea ce indică faptul că RIV-NIA ar trebui să se afle într-o nouă fază cristalină solidă în loc de un amestec.

6. Studii de preformulare a comprimatelor pe baza compușilor rivaroxabanului

6.1.Determinarea dimensiunii particulelor

În ceea ce privește compușii de incluziune, toți au prezentat un procent mai mare de particule cu o dimensiune de 125-160 μm , în timp ce în amestecurile fizice, majoritatea particulelor s-au aflat în clasa granulometrică 160-250 μm . Pentru F1-F6, se poate observa o modificare semnificativă a distribuției dimensiunii particulelor în comparație cu sistemele binare, cu o creștere esențială importantă a dimensiunii particulelor. În aceste cazuri, s-au observat particule mai mari de 250 μm .

Comparând compușii de co-cristalizare RIV-NIA cu amestecurile fizice RIV-NIA, lățimile distribuțiilor sunt destul de similare, majoritatea particulelor având un diametru în cadrul fracției de 125-250 μm . Printre materialele direct compresibile, formulările care conțin RIV-NIA într-un raport molar de 1:1 au avut cea mai mare fracție de particule groasere în intervalul 160-250 μm (73,19% pentru F1 și 74,52% pentru F8).

6.2.Caracteristicile farmacotehnice ale pulberilor

Caracteristicile farmacotehnice ale probelor pe bază de RIV-CD sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2.- Parametrii farmacotehnici ai probelor pe bază de RIV-CD

<i>Formulare</i>	<i>Parameteru</i>							
	<i>Conținutul de umiditate (%)</i>	<i>Timpul de curgere (sec)</i>	<i>Unghiul de repaus (θ grade)</i>	<i>Viteza de curgere (g/s)</i>	<i>Densitatea în vrac (g/ml)</i>	<i>Densitatea la tasare (g/ml)</i>	<i>Indicele Carr (CI) (%)</i>	<i>Raportul Hausner (HR)</i>
RIV-β-CD (complex de incluziune)	4,03 $\pm$ 0,94	-*	-*	-*	0,258	0,427	39,57	1,65
RIV-β-CD (amestec fizic)	2,14 $\pm$ 0,55	23,8 $\pm$ 0,27*	36,14 $\pm$ 2,45*	2,521*	0,385	0,520	25,96	1,35
RIV-HP-β-CD (complex de incluziune)	4,25 $\pm$ 0,79	-*	-*	-*	0,233	0,375	37,86	1,60
RIV-HP-β-CD (amestec fizic)	2,63 $\pm$ 0,81	24,6 $\pm$ 0,38*	37,27 $\pm$ 2,16*	2,439*	0,341	0,498	31,52	1,46
RIV-Me-β-CD (complex de incluziune)	4,78 $\pm$ 0,83	-*	-*	-*	0,222	0,384	42,18	1,72

RIV-Me-β-CD (amestec fizic)	2,97 ± 0,66	28,4 ± 0,15*	39,09 ± 2,75*	2,112*	0,316	0,463	31,74	1,47
F1	1,86 ± 0,43	17,2 ± 0,25**	29,11 ± 1,86**	3,488**	0,461	0,577	20,10	1,25
F2	1,47 ± 0,52	16,9 ± 0,47**	28,82 ± 1,39**	3,550**	0,554	0,681	18,64	1,22
F3	2,39 ± 0,88	15,4 ± 0,28**	27,66 ± 1,02**	3,896**	0,453	0,542	16,42	1,19
F4	1,98 ± 0,84	14,8 ± 0,31**	27,08 ± 0,84**	4,054**	0,446	0,521	14,39	1,16
F5	2,61 ± 0,76	18,8 ± 0,23**	30,15 ± 2,28**	3,191**	0,457	0,596	23,32	1,30
F6	2,14 ± 0,65	18,1 ± 0,44**	29,79 ± 2,12**	3,314**	0,494	0,617	19,93	1,24

*Amestecare: 25 rpm stirring, Duză: 25 mm

**Fără amestecare, Duză: 15 mm

Așa cum era de așteptat, complexii de incluziune obținuți prin liofilizare conțin cea mai mare cantitate de umiditate, variind de la 4,03% pentru complexul de incluziune RIV-β-CD la 4,78% pentru complexul de incluziune RIV-MeβCD.

Toate cele șase formulări de pulbere pentru comprimare directă au demonstrat o performanță de curgere mult îmbunătățită, toate curgând prin duza de 15 mm fără a fi nevoie de agitare. Cu toate acestea, niciuna dintre probe nu are un comportament de curgere excelent conform criteriilor Farmacopeei Europene [25], dar toate au un comportament de curgere adecvat pentru procesul de comprimare directă.

Conform specificațiilor Farmacopeei Europene, doar F4, care conține amestecul fizic RIV-HP-β-CD, are „curgere bună”, în timp ce F5, care conține complexul de incluziune RIV-Me-β-CD, are doar „curgere acceptabilă”. Celelalte pulberi complexe au o curgere „satisfăcătoare”, dar, în general, toate amestecurile pot fi procesate sub formă de comprimate prin comprimare directă [26].

Caracteristicile farmacotehnice ale probelor pe bază de RIV-NIA sunt prezentate în Tabel 3.

Tabelul 3.-Parametrii farmacotehnici ai probelor pe bază de RIV-NIA

<i>Formulare</i>	<i>Parameteru</i>							
	<i>Conținutul de umiditate (%)</i>	<i>Timpul de curgere (sec)</i>	<i>Unghiul de repaus (θ grade)</i>	<i>Viteza de curgere (g/s)</i>	<i>Densitatea în vrac (g/ml)</i>	<i>Densitatea la tasare (g/ml)</i>	<i>Indicele Carr (CI) (%)</i>	<i>Raportul Hausner (HR)</i>

RIV-NIA (1:1 compus de cocristalizare)	5,22 ± 0,86	31,04 ± 0,17	44,15 ± 2,01	1,932	0,308	0,481	36,96	1,56
RIV-NIA (1:1 amestec fizic)	2,81 ± 0,67	26,43 ± 0,25	35,24 ± 1,86	2,270	0,287	0,416	31,01	1,44
RIV-NIA (1:2 compus de cocristalizare)	5,66 ± 0,73	30,12 ± 0,46	42,73 ± 2,33	1,992	0,340	0,502	32,27	1,47
RIV-NIA (1:2 amestec fizic)	3,03 ± 0,34	25,08 ± 0,19	32,16 ± 1,41	2,392	0,315	0,477	33,96	1,51
F7	2,14 ± 0,33	18,36 ± 0,14	28,54 ± 1,04	3,267	0,521	0,673	22,58	1,29
F8	1,90 ± 0,15	17,27 ± 0,33	27,16 ± 1,58	3,474	0,494	0,655	24,58	1,32
F9	2,48 ± 0,65	16,85 ± 0,29	27,11 ± 1,22	3,560	0,530	0,692	23,41	1,30
F10	1,95 ± 0,70	14,12 ± 0,12	25,14 ± 2,38	4,249	0,517	0,668	22,60	1,29

*Amestecare: 25 rpm stirring, Duză: 15 mm

Conținutul relativ de umiditate scade la jumătate din valorile înregistrate pentru sistemele binare, ceea ce dovedește influența excipienților direct compresibili asupra acestui parametru și, ulterior, asupra celorlalte proprietăți fizice influențate de acesta.

Curgerea s-a îmbunătățit considerabil după amestecarea sistemelor binare cu excipienții selectați, ceea ce a dus la o creștere a vitezei. Cu toate acestea, materialele care conțin compuși de co-cristalizare au prezentat o performanță de curgere ușor mai mică în comparație cu materialele bazate pe amestecuri fizice.

Toate cele patru sisteme binare au prezentat o curgere slabă ($HR > 1,44$) și o compresibilitate ridicată ($CI > 31$), cu diferențe detectabile între ele. Este interesant de observat că materialele care conțin ingredientele active cu cele mai scăzute calități de curgere (F7 și F10) au prezentat cea mai bună îmbunătățire, iar densitățile lor în vrac și la tasare înregistrate au devenit în cele din urmă cele mai mari dintre toate probele [27].

7. Evaluarea comprimatelor obținute

7.1. Controlul calității comprimatelor

Caracteristicile farmacotehnice ale celor șase loturi de comprimate cu compuși RIV-CD sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabel 4. - Caracteristicile calitative ale comprimatelor cu compuși RIV-CD

<i>Parametru</i>	<i>Formulare</i>					
	<i>F1</i>	<i>F2</i>	<i>F3</i>	<i>F4</i>	<i>F5</i>	<i>F6</i>
Înălțime (mm)	2,71 ± 0,09	2,67 ± 0,11	2,70 ± 0,23	2,71 ± 0,34	2,69 ± 0,14	2,69 ± 0,36
Diametru (mm)	10 ± 0,25	10 ± 0,82	10 ± 0,19	10 ± 0,44	10 ± 0,30	10 ± 0,41
Uniformitatea masei (mg)	200 ± 1,68	199 ± 2,07	201 ± 1,05	200 ± 2,73	199 ± 1,54	200 ± 2,30
Duritate (N)	70 ± 2,85	86 ± 3,18	84 ± 3,67	67 ± 2,04	78 ± 3,09	85 ± 3,77
Friabilitate (%)	0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,03	0,07 ± 0,04	0,04 ± 0,02	0,10 ± 0,04	0,11 ± 0,03
Timpul de dezagregare <i>in vitro</i> (secunde)	35	40	88	97	123	145

În toate cele șase formulări, tabletele au o greutate de aproximativ 200 mg, un diametru de 10 mm și o înălțime de aproximativ 2,70 mm. Duritatea variază între 67 N și 86 N și există, de asemenea, o variație puternică între loturile aceluiași sistem RIV-CD. Friabilitatea comprimatelor este mai uniformă între loturi, dar toate valorile se încadrează în limita compendială (<1,0%). Este clar că toate formulările care conțin complecșii de incluziune necesită un timp de dezagregare mai scurt decât comprimatele care conțin amestecul fizic corespunzător.

Proprietățile comprimatelor cu RIV-NIA din cele patru loturi sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabel 5.- Proprietățile calitative ale comprimatelor cu RIV-NIA

<i>Parametru</i>	<i>Formulare</i>			
	<i>F7</i>	<i>F8</i>	<i>F9</i>	<i>F10</i>
Înălțime (mm)	2,55 ± 0,06	2,52 ± 0,07	2,56 ± 0,03	2,59 ± 0,18
Diametru (mm)	10 ± 0,14	10 ± 0,21	10 ± 0,11	10 ± 0,19
Uniformitatea masei (mg)	200 ± 1,45	200 ± 2,32	200 ± 1,78	201 ± 2,94
Duritate (N)	8 ± 2,36	89 ± 2,88	1 ± 2,56	90 ± 2,15
Friabilitate (%)	0,02 ± 0,01	0,05 ± 0,03	0,03 ± 0,02	0,06 ± 0,01
Timpul de dezagregare <i>in vitro</i> (secunde)	40	36	58	41

Comprimatele din fiecare dintre cele patru formulări cântăresc aproximativ 200 mg, au un diametru de 10 mm și o înălțime de 2,52-2,59 mm. Duritatea variază de la 71 N la 90 N, iar loturile cu același raport molar de RIV și NIA diferă semnificativ unele de altele. Friabilitatea

tabletelor nu variază în mod esențial și toate valorile se încadrează în limita Farmacopeei Europene. În mod surprinzător, timpul de dezagregare al formulărilor investigate depinde în mare măsură de raportul molar dintre RIV și NIA și nu de duritate. Cu toate acestea, diferențele nu sunt atât de mari și, per total, toate cele patru loturi au prezentat o dezagregare excelentă, cu o dezintegrare completă în mai puțin de un minut.

7.2. Profilul de dizolvare *in vitro*

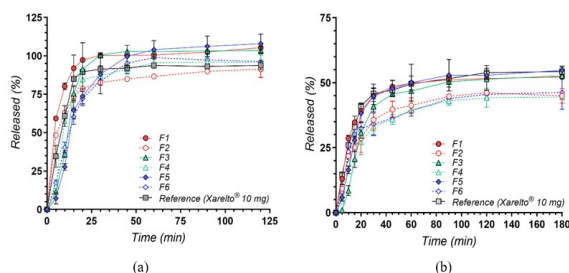


Figura 1. Profilurile de dizolvare *in vitro* ale rivaroxabanului din formulările testate (F1–F6) comparativ cu produsul de referință (Xarelto® 10 mg) în (a) tampon acetat de sodiu pH 4,5 cu SDS 0,2% și (b) tampon fosfat pH 6,8.

Printre produsele pe bază de ciclodextrină, complexii (F1, F3, F5) au obținut în mod constant o eliberare mai mare sau mai rapidă în comparație cu amestecurile lor fizice corespunzătoare (F2, F4, F6), demonstrând avantajul complexșilor de incluziune preformate în promovarea umectabilității medicamentului și reducerea cristalinității. Prin examinarea ambelor configurații de dizolvare, devine evident că formulările pe bază de ciclodextrină oferă un avantaj distinct în solubilizarea rivaroxabanului, în special atunci când surfactanții exogeni sunt absenți.

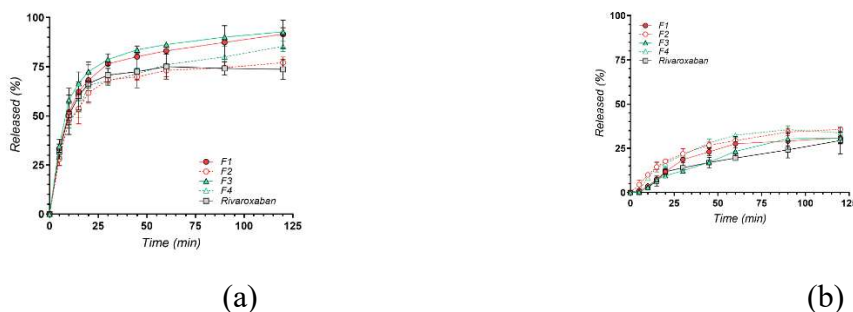


Fig.2-. Profilurile de dizolvare ale rivaroxabanului din formulări cocrystaline (F7 și F9) și amestecuri fizice (F8 și F10) cu nicotinamidă, comparativ cu rivaroxaban pur, în două medii

diferite: (a) pH 4,5 cu Tween 80 0,2% și (b) tampon fosfat pH 6,8. Fiecare punct reprezintă media $\pm$ deviația standard ($n = 3$).

Per total, prepararea cu succes a cocristalelor rivaroxaban-nicotinamidă a condus la profiluri de dizolvare semnificativ îmbunătățite în medii acide, susținând potențialul lor de a spori biodisponibilitatea orală a rivaroxabanului.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

În prezenta teză de doctorat am urmărit creșterea solubilității rivaroxabanului din comprimate orale prin includerea sa în diferite sisteme binare, complecși de incluziune în trei ciclodextrine (beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina și metil-beta-ciclodextrina) și compuși de cocrystalizare cu niacinamida. Sistemele binare au fost caracterizate din punct de vedere fizico-chimic și farmacotehnic, apoi au fost incorporate ca ingredient active în comprimate convenționale utilizând tehnologia comprimării directe. Dezvoltarea formelor farmaceutice solide a fost realizată prin ample studii de preformulare și formulare, iar în final au fost supuse controlului calitativ și cantitativ.

Pentru stabilirea performanțelor de dizolvare, au fost utilizate două medii de testare: tampon acetat de sodiu cu pH 4,5, conținând 0,2% dodecil sulfat de sodiu (SDS) - condiția compendială pentru comprimatele RIV de 10 mg, ceea ce înseamnă că sunt îndeplinite condițiile sink conform recomandărilor compendiale pentru analiză - și tampon fosfat cu pH 6,8, fără surfactanți, conceput pentru a imita medii intestinale aproape neutre. Acest al doilea mediu nu se află în condiții sink, dar are o biorelevanță ridicată pentru comportamentul și performanța medicamentului la nivel gastrointestinal.

Printre produsele pe bază de ciclodextrină, complecșii (F1, F3, F5) au obținut în mod constant o eliberare mai mare sau mai rapidă în comparație cu amestecurile lor fizice corespunzătoare (F2, F4, F6), demonstrând avantajul complecșilor de incluziune preformate în promovarea umectabilității medicamentului și reducerea cristalinității.

La tampon aproape neutru cu pH 6,8, fără surfactant, sunt evidențiate diferențe mai pronunțate în performanța formulării, corelând condițiile de repaus alimentar din intestinul subțire. Aici, influența complexării ciclodextrinei asupra eliberării medicamentului devine mai pronunțată: cei trei complecși (F1, F3, F5) au menținut rate și extensii de dizolvare vizibil mai mari decât omologii lor din amestecul fizic (F2, F4, F6).

Profilurile de dizolvare ale rivaroxabanului din formulări cocristaline și amestecuri fizice cu nicotinamidă au fost evaluate comparativ cu rivaroxabanul pur în două medii de dizolvare diferite (pH 4,5 și pH 6,8). Au fost evidente diferențe marcante în performanța dizolvării, influențate atât de abordarea formulării, cât și de condițiile de pH ale mediului.

La pH 4,5, ambele formulări de cocristalizare – F7 (raport molar 1:1) și F9 (raport molar 1:2) - au demonstrat o dizolvare semnificativ îmbunătățită în comparație cu amestecurile fizice corespunzătoare (F8 și F10) și rivaroxabanul pur.

În schimb, la pH 6,8, s-a observat o inversare notabilă a performanței de dizolvare. În acest mediu aproape neutru, amestecurile fizice (F8 și F10) au prezentat în mod neașteptat rate de dizolvare mai mari decât cocristalele corespunzătoare (F7 și F9).

Per total, prepararea cu succes a cocristalelor rivaroxaban-nicotinamidă a condus la profiluri de dizolvare semnificativ îmbunătățite în medii acide, susținând potențialul lor de a spori biodisponibilitatea orală a rivaroxabanului.

Dezvoltarea cu succes a formelor solide care prezintă o dizolvare îmbunătățită în aceste condiții fiziologice relevante susține investigarea lor ulterioară ca forme farmaceutice orale promițătoare pentru terapia tromboembolică.

Aceste descoperiri susțin explorarea continuă a abordărilor pe bază de ciclodextrină pentru a spori biodisponibilitatea comprimatelor de rivaroxaban și pot ghida optimizarea ulterioară a parametrilor de formulare care vizează obținerea atât a unei eliberări rapide, cât și a unei eliberări fiabile a medicamentului în condiții relevante din punct de vedere fiziologic.

Formulele care conțin CD au prezentat profiluri de eliberare comparabile cu Xarelto® 10 mg, atingând performanțe de dizolvare similare fără a fi nevoie de SLS în compoziția tabletei, oferind astfel un profil de siguranță potențial îmbunătățit.

BIBLIOGRAFIE

1. Dawwas, G.K., Cuker, A. Comparative effectiveness and safety of rivaroxaban with other oral anticoagulants in older adults with nonvalvular atrial fibrillation: Population-based analysis in response to updated Beers Criteria. *J. Thrombosis Haemostasis*, 2025, 23(2), 546-555. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.10.009>.
2. Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014, 53(1), 1-16. doi: 10.1007/s40262-013-0100-7.

3. Bhalani, D.V.; Nutan, B.; Kumar, A.; Singh Chandel, A.K. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines* 2022, *10*, 2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>.
4. Dobesh, P.P., Volkl, A.A., Pap, Á.F., Damaraju, C.V.; Levitan, B.; Yuan, Z.; Amin, A.N. Benefit–Risk Assessment of Rivaroxaban in Older Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism. *Drugs Aging*, 2025. <https://doi.org/10.1007/s40266-025-01192-7>
5. M. L. Cheney, D. R. Weyna, N. Shan; M. Hanna; L. Wojtas; M. J. Zaworotko. Coformer Selection in Pharmaceutical Cocrystal Development: a Case Study of a Meloxicam Aspirin Cocrystal That Exhibits Enhanced Solubility and Pharmacokinetics, *J. Pharm. Sci.*, 2011, *100*(6), 2172 – 2181
6. P. Cerreia Vioglio, M. R. Chierotti, R. Gobetto, Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterisation challenges, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2017, *117*, 86-110
7. Guo M, Sun X, Chen J, Cai T. Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications. *Acta Pharm Sin B*. 2021, *11*(8), 2537-2564. doi: 10.1016/j.apsb.2021.03.030.
8. A. Shayanfar, S. Velaga, A. Jouyban, Solubility of carbamazepine, nicotinamide and carbamazepine–nicotinamide cocrystal in ethanol–water mixtures, *Fluid Phase Equilibria*, 2014, *363*, 97-105
9. L.-Y. Wang, M.-Y. Zhao, F.-Z. Bu, Y.-Y. Niu, Y.-M. Yu, Y.-T. Li, C.-W. Yan, Z.-Y. Wu, S. Ramalingam, S. Periandy, M. Govindarajan, S. Mohan, FT-IR and FT-Raman vibrational spectra and molecular structure investigation of nicotinamide: A combined experimental and theoretical study, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2010, *75*(5), 1552-1558
10. Kearon C, Dose-response study of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J. Thromb. Haemost.*, 2005; *3*: 962–968.
11. Mueck W, Agnelli G, Buller H, Rivaroxaban Has Predictable Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) When Given Once or Twice Daily for the Treatment of Acute, Proximal Deep Vein Thrombosis (DVT). *Blood*, 2007; *110* (11): 1880.

12. Singh AK, Noronha V, Gupta A, Singh D, Singh P, Singh A, Rivaroxaban: Drug review. *Cancer Res Stat Treat.*, 2020; 3 (2): 264–269.
13. *World Health Organisation, World Health Organization model list of essential medicines: 23rd list. Geneva: World Health Organisation, 2023; WHO/MHP/HPS/EML/2023.02.*
14. Olie RH, Winckers K, Rocca B, Ten Cate H, Oral Anticoagulants Beyond Warfarin. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 2024; 64: 551-575.
15. Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA, Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm.*, 2008; 65(16): 1520-1529.
16. Hindley B, Lip GYH, McCloskey AP, Penson PE, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 2023; 19(12): 911-923.
17. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitza D, Mueck W, Laux V, Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2010; 30(3): 376-381.
18. Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlendorf M, Wensing G, Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther.*, 2005; 78(4): 412-421.
19. Rivaroxaban Tablets. In USP-NF, Rockville, MD: May 1, 2023, https://doi.org/10.31003/USPNF_M7232_02_01.
20. Kushwah V, Arora S, Tamás Katona M, Modhave D, Fröhlich E, Paudel A, On Absorption Modeling and Food Effect Prediction of Rivaroxaban, a BCS II Drug Orally Administered as an Immediate-Release Tablet. *Pharmaceutics*, 2021; 13(2): 283.
21. Solomon C., Niță D.T., Ozon E.A., Fița A.C., Viziteu H.M., Musuc A.M., Sârbu I., Mitu M.A. An overview of the pharmaceutical profile of rivaroxaban. *Farmacia*, 2025; 73 (1): 1-8, IF 1,6, https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-01-Solomon_Ozon_Mitu_1-8.pdf; <https://doi.org/10.31925/farmacia.2025.1.1>
22. European Medicines Agency, Xarelto: EPAR – Medicine overview, reference number: EMA/617633/2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/xarelto-epar-medicine-overview_en.pdf (last accessed on 2024 May 25).
23. E. Budura, D. Lupuleasa, C. Aramă, M. Nițulescu, T. Balaci, Preparation and characterisation of inclusion complexes formed between simvastatin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin, *Farmacia*, 2011, vol. 59 (4): 512 – 530

24. Nica, M.-A.; Anuța, V.; Nicolae, C.A.; Popa, L.; Ghica, M.V.; Cocos, F.-I.; Dinu-Pîrvu, C.-E. Exploring Deep Eutectic Solvents as Pharmaceutical Excipients: Enhancing the Solubility of Ibuprofen and Mefenamic Acid. *Pharmaceuticals* 2024, 17, doi:10.3390/ph17101316
25. Council of Europe. European Pharmacopoeia, 10th ed.; EDQM, Council of Europe: Strasbourg, France, 2019
26. Solomon C., Anuța V., Sârbu I., Ozon E.A., Musuc A.M., Bratan V., Rusu A., Surdu V.A., Croitoru C., Chandak A., Gavriloaia R.M., Balaci T.D., Niță D.T., Mitu M.A. Enhancing the Drug Release and Physicochemical Properties of Rivaroxaban via Cyclodextrin Complexation: A Comprehensive Analytical Approach. *Pharmaceuticals MDPI*, 2025; 18,
27. Solomon C., Sârbu I., Anuța V., Ozon E.A., Musuc A.M., Fița A.C., Mitu M.A. Preformulation studies of tablets containing rivaroxaban – niacinamide cocrystallization compounds. *Farmacia*, 2025; 73 (3): 1-7, IF 1,6, <https://doi.org/10.31925/farmacia.2025.3.17>