

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE**



REZUMAT

**TEHNICI ANALITICE INSTRUMENTALE
UTILIZATE ÎN CERCETAREA MODERNĂ A
COMPUȘILOR DE INTERES FARMACEUTIC**

Prof. univ. dr. LEDEȚI ADRIANA-VIOLETA

**Timișoara
2026**

REZUMAT

Teza de abilitare „TEHNICI ANALITICE INSTRUMENTALE UTILIZATE ÎN CERCETAREA MODERNĂ A COMPUȘILOR DE INTERES FARMACEUTIC” prezintă, pe scurt, direcțiile de cercetare și rezultatele științifice obținute ulterior dobândirii titlului științific de doctor, din anul 2010.

Teza este structurată în patru capitole, după cum urmează: Activitatea științifică, Realizări academice, Realizări profesionale și Perspective de dezvoltare a carierei academice.

Activitatea de cercetare științifică prezintă cele trei direcții principale de cercetare în care am activat, fiind în stransă legătură cu domeniul postului în care activez, și anume Chimia analitică și analiza instrumentală.

Prima direcție de cercetare este o continuare a cercetărilor realizate pe perioada stagiului doctoral și vizează determinarea profilului de stabilitate termic și a mecanismelor de termoliză a unor ingrediente farmaceutice active, prelucrarea datelor de analiză termică s-a realizat conform protocoalelor internaționale, discutate în cadrul comisiilor de specialitate întrunite la conferințe internaționale și standardizate și publicate de comitetul ICTAC în reviste din fluxul ISI. Studiile cinetice au fost utilizate în patru direcții de cercetare distincte, și anume: (i) determinarea mecanismelor de degradare ale IFA pure în atmosferă dinamică oxidativă și/sau inertă, cu generarea tripletei cinetice caracteristice și evaluarea complexității procesului de degradare (existența unor procese paralele sau successive); (ii) realizarea unor corelații structură chimică – reactivitate – mecanisme de termoliză în studiul stabilității termice a unor compuși congeneri; (iii) indentificarea compatibilității substanței active cu diferiți excipienți, studiu realizat pe baza comparării valorilor energiilor de activare obținute pentru IFA pur vs. IFA în amestecuri binare cu excipienți ; (iv) identiicarea efectului de matrice analitică asupra modificării mecanismului de degradare al IFA încorporat în FF solide vs. IFA pur – în acest caz s-au analizat FF comerciale ca atare, FF comerciale îmbogățite în IFA sau FF dezvoltate în cadrul grupului nostru de cercetare.

Metodele cinetice utilizate au fost metode izoconversionale diferențiale -Friedman (Fr) și integrale - Kissinger–Akahira–Sunose (KAS) și Flynn–Wall–Ozawa (FWO),

implementate pe date colectate în regim neizoterm cu scopul de a determina tripleta cinetică, iar ca metodă cinetică preliminară, în anumite studii a fost utilizată metoda ASTM E698. Metodele cinetice au fost alese, așa cum am menționat anterior, conform recomandărilor ICTAC, deoarece folosesc un număr minim de aproximații, metoda NPK prezentând cel mai ridicat grad de încredere, fiindcă nu folosește nicio aproximație.

Cea de-a doua direcție de cercetare a fost reprezentată de studiile privind obținerea și caracterizarea fizico-chimică a unor aducți binari de tip sare/cocrystal cu conținut de ingredient farmaceutic activ, domeniu de cercetare dezvoltat preponderent în cadrul studiilor postdoctorale, în perioada mai 2014-octombrie 2015 (17 luni), când am beneficiat de o bursă PSODRU (contract POSDRU/159/1.5/S/136893), având tematica de cercetare „Synthesis and physicochemical characterization of new pharmaceutical co-crystals”, având-o drept mentor pe prof.univ.dr. Codruța Șoica.. Aducții binari de interes farmaceutic de tip sare sau cocristale sunt sisteme bi/multi componente, în care cel puțin o componentă este un IFA, iar celelalte sunt substanțe auxiliare care joacă rol de coformator de cristal. Cocrystalizarea unei substanțe medicamentoase cu un coformator este o abordare promițătoare și emergentă pentru îmbunătățirea performanței produselor farmaceutice, cum ar fi solubilitatea, profilul de dizolvare, farmacocinetica și stabilitatea fizică și chimică a formelor farmaceutice.

A treia direcție de cercetare a vizat designul și caracterizarea fizico-chimică a unor aducți supramoleculare de tip gazdă:ospete – ciclodextrină:IFA. Această tematică de cercetare a fost abordată o dată cu angajarea mea în cadrul Facultății de farmacie, când am început să colaborez cu cadre didactice din cadrul altor discipline (Chimie farmaceutică, Analiza medicamentului), a căror tematică de cercetare viza îmbunătățirea profilului de solubilitate al unor IFA din clasa BCS II – lisinopril și zofenopril, fosinopril, oxicami, aripiprazol, risperidonă, olmesartan, itraconazol, dar și a unor compuși de proveniență naturală și/sau semisinteză, cu (potențială) activitate biologică: extract de *Capsicum annuum*, artemisinină, acid betulonic, artesunat, publicând până în prezent 18 articole în fluxul ISI, la cele mai multe având calitatea de autor principal.

La momentul redactării tezei, activitatea de cercetare postdoctorală s-a concretizat în publicarea a 132 lucrări științifice *in extenso* în jurnale ISI cu factor de impact, și peste 150 de rezumate publicate în volumele manifestărilor științifice naționale și internaționale

relevante. Factorul de impact cumulat al lucrărilor publicate în calitate de autor principal este 213,763. În perioada postdoctorală am fost implicată în șase proiecte de cercetare-dezvoltare pe domeniul tezei de abilitare. Recunoașterea realizărilor științifice la nivel național și internațional s-a materializat prin citările care au determinat un indice Hirsch 25 (1344 de citări, fără autocitări) conform ISI Web of Science Core Collection, Thomson Reuters, prin invitația de a fi referent științific pentru articolele trimise spre publicare în jurnale valoroase (Pharmaceutics, Molecules, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry etc.) și, de asemenea, prin premiarea publicațiilor științifice la nivel național.

Următoarele două secțiuni ale tezei prezintă evoluția carierei mele academice și profesionale. Acestea includ detalii despre parcursul meu academic, cu toate etapele ierarhice și responsabilitățile asumate, activitățile desfășurate cu studenții, activitățile didactice postuniversitare (inclusiv cu studenți masteranzi și cursuri postuniversitare) și implicarea în activități administrativ-manageriale (participare în comisii și calitatea de șef disciplină din 2015). Pe parcursul carierei, am contribuit la realizarea a 12 materiale didactice (9 dintre ele ca prim-autor) și am coordonat 84 de lucrări de licență.

Capitolul trei este dedicat activității mele profesionale. Sunt absolventă a specializării Chimie din cadrul Facultății de Chimie-Biologie-Geografie a Universității de Vest din Timișoara (șef de promoție), cu studii de master și doctorat în aceeași instituție. În acest capitol sunt descrise activitățile profesionale desfășurate ca cercetător științific în cadrul Institutului de Chimie al Academiei Române, filiala Timișoara.

Cea de-a patra secțiune a tezei se concentrează pe perspectivele de dezvoltare a carierei mele academice, incluzând planurile didactice, științifice și profesionale. Rezultatele obținute până în prezent reprezintă un stimulent pentru a continua activitatea de cercetare în domeniile deja investigate, în același timp având în vedere extinderea acestora prin explorarea unor noi direcții de cercetare, în acord cu progresul științei și tehnologiei. În ceea ce privește activitatea didactică, obiectivul meu este de a îmbunătăți constant conținuturile și metodele de predare, promovând învățarea continuă pe tot parcursul vieții.

În încheiere, sunt incluse referințele bibliografice relevante pentru conținutul tezei de abilitare, precum și lista celor 10 lucrări in extenso care susțin această lucrare.

**"VICTOR BABEȘ" UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY TIMIȘOARA
DOCTORAL SCHOOL
PHARMACY DOMAIN**



ABSTRACT

INSTRUMENTAL ANALYTICAL TECHNIQUES USED IN MODERN RESEARCH OF PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

Professor PhD. LEDEȚI ADRIANA-VIOLETA

**Timișoara
2026**

ABSTRACT

The habilitation thesis "INSTRUMENTAL ANALYTICAL TECHNIQUES USED IN MODERN RESEARCH OF PHARMACEUTICAL COMPOUNDS" briefly presents the research directions and scientific results obtained after earning the doctoral title in 2010.

The thesis is structured into four chapters as follows: Scientific Activity, Academic Achievements, Professional Achievements, and Perspectives for the Development of the Academic Career.

The scientific research activity highlights the three main research directions I have pursued, closely related to the field of my current position, namely Analytical Chemistry and Instrumental Analysis.

The first research direction is a continuation of the studies conducted during my doctoral stage, focusing on determining the thermal stability profile and the thermolysis mechanisms of active pharmaceutical ingredients (APIs). The thermal analysis data were processed according to international protocols, discussed within specialized committees at international conferences and standardized and published by the ICTAC committee in ISI journals. Kinetic studies were used in four distinct research directions: (i) determination of degradation mechanisms of pure APIs in oxidative and/or inert dynamic atmospheres, generating the characteristic kinetic triplet and evaluating the complexity of the degradation process (existence of parallel or successive processes); (ii) correlation of chemical structure – reactivity – thermolysis mechanisms in the study of the thermal stability of congeners; (iii) identification of the compatibility of the active substance with various excipients, based on a comparison of activation energy values obtained for pure APIs vs. APIs in binary mixtures with excipients; (iv) identification of the matrix effect on the degradation mechanism of API incorporated in solid dosage forms (FF) vs. pure API – in this case, commercial FF were analyzed as such, commercial FF enriched with API, or FF developed within our research group.

The kinetic methods used were differential isoconversional methods – Friedman (Fr) and integral methods – Kissinger–Akahira–Sunose (KAS) and Flynn–Wall–Ozawa (FWO), implemented on data collected under non-isothermal conditions to determine the

kinetic triplet. As a preliminary kinetic method, the ASTM E698 method was used in some studies. These kinetic methods were chosen, as mentioned before, according to ICTAC recommendations, because they use a minimal number of approximations, with the NPK method being the most reliable, as it does not use any approximations.

The second research direction focused on the synthesis and physicochemical characterization of binary adducts of the salt/cocrystal type containing active pharmaceutical ingredients, a research field primarily developed during postdoctoral studies, from May 2014 to October 2015 (17 months), when I was awarded a PSODRU scholarship (contract POSDRU/159/1.5/S/136893) with the research topic "Synthesis and physicochemical characterization of new pharmaceutical co-crystals," mentored by Prof. Codruța Șoica. Pharmaceutical binary adducts of the salt or cocrystal type are bi/multicomponent systems in which at least one component is an API, while the others are auxiliary substances acting as crystal cofomers. Cocrystallization of a pharmaceutical substance with a cofomer is a promising and emerging approach to improve the performance of pharmaceutical products, such as solubility, dissolution profile, pharmacokinetics, and physical and chemical stability of pharmaceutical forms.

The third research direction focused on the design and physicochemical characterization of supramolecular host-guest adducts – cyclodextrin:API. This research topic was introduced when I started working at the Faculty of Pharmacy, collaborating with faculty members from other disciplines (Pharmaceutical Chemistry, Drug Analysis), whose research focused on improving the solubility profile of APIs from BCS Class II – lisinopril and zofenopril, fosinopril, oxicams, aripiprazole, risperidone, olmesartan, itraconazole, as well as compounds of natural origin and/or semisynthesis, with (potential) biological activity: *Capsicum annuum* extract, artemisinin, betulinic acid, artesunate. To date, I have published 18 articles in ISI journals, most of them as the principal author.

As of the time of writing the thesis, my postdoctoral research activity has resulted in the publication of 132 full-text scientific papers in high-impact ISI journals, and over 150 abstracts published in the proceedings of relevant national and international scientific events. The cumulative impact factor of the papers published as principal author is 213,763. During the postdoctoral period, I was involved in six research and development projects related to the thesis topic. Recognition of my scientific achievements at national

and international levels is reflected in citations, leading to a Hirsch index of 25 (1344 citations, excluding self-citations), according to ISI Web of Science Core Collection, Thomson Reuters. This recognition also includes invitations to serve as a scientific reviewer for articles submitted for publication in prestigious journals (Pharmaceutics, Molecules, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, etc.) and awards for scientific publications at the national level.

The following two sections of the thesis describe the evolution of my academic and professional career. They provide details about my academic path, including all hierarchical stages and responsibilities assumed, activities with students, postgraduate teaching activities (including with master's students and postgraduate courses), and involvement in administrative-managerial activities (participation in committees and as head of discipline since 2015). Throughout my career, I have contributed to the development of 12 teaching materials (9 as the principal author) and have coordinated 84 bachelor's theses.

Chapter three is dedicated to my professional activity. I graduated with a degree in Chemistry from the Faculty of Chemistry-Biology-Geography at the West University of Timișoara (class valedictorian), with master's and doctoral studies in the same institution. This chapter describes the professional activities carried out as a scientific researcher at the Institute of Chemistry of the Romanian Academy, Timișoara branch.

The fourth section of the thesis focuses on the perspectives for the development of my academic career, including plans for teaching, scientific research, and professional growth. The results obtained so far motivate me to continue research in the domains I have already explored while aiming to extend them by investigating new research directions, in line with scientific and technological advancements. Regarding teaching activities, my goal is to continuously improve the content and teaching methods, while promoting lifelong learning.

Finally, the thesis includes the relevant bibliographical references associated with the content of the habilitation thesis, as well as a list of the 10 full-text works that support this document.