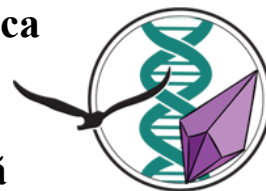




Universitatea „Babeș - Bolyai” Cluj-Napoca

Facultatea de Biologie și Geologie

Școala Doctorală de Biologie Integrativă



**Creșterea potențialului terapeutic al medicamentului
febuxostat prin dezvoltarea de noi formulări cu solubilitate și
biodisponibilitate îmbunătățite**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific:

Prof. Dr. Manuela BANCIU

Doctorand:

Doriana-Timeea UNGUR

Co-îndrumător științific:

Prof. Dr. Alice MIJA

Universitatea Côte d'Azur

Cluj-Napoca,

2025

Cuprins

PREFAȚĂ	3
LISTĂ ABREVIERI	4
SCHEMA TEZEI	6
CAPITOL I.....	9
Introducere	9
1.1. Febuxostat – aspecte generale	10
1.2. Strategii pentru creșterea solubilității și biodisponibilității medicamentelor	12
1.3. Ingineria cristalină și tehnicile de cristalizare	16
1.3.1. Strategii pentru îmbunătățirea solubilității: aplicații la febuxostat	17
1.4. Mecanism de acțiune și eficacitate clinică a febuxostatului în tratamentul gutei	21
1.4.1. Febuxostat vs. Alopurinol: diferențe mecanism de acțiune.....	22
1.4.2. Mecanismul de acțiune al FEB.....	23
1.4.3. Profilul farmacocinetic al FEB.....	25
1.4.4. Dozaj și administrare recomandate	26
Referințe	29
SCOPUL ȘI OBIECTIVELE TEZEI	36
CAPITOL II	39
Structura cristalină a polimorfului comercializat de febuxostat determinată prin difracție de electroni și întărită prin cristalografie cu raze X.....	39
1. Introducere	41
2. Materiale și metode	44
3. Rezultate și discuții	50
4. Concluzii	59
Referințe.....	60
CAPITOL III	63
Febuxostat–Acidul <i>p</i> -Toluensulfonic formă solidă multi-component: caracterizare, creștere cristalină și elucidarea naturii sării/co-cristalului	63
1. Introducere	65
2. Materiale și metode	67
3. Rezultate și discuții	72
4. Concluzii	81
Referințe.....	83
CAPITOLUL IV	85
Integrarea ingineriei cristaline cu conjugarea PEG6000 pentru a formula dispersii solide avansate de febuxostat pentru gestionarea gutei	85
1. Introducere	88
2. Materiale și metode	89
3. Rezultate.....	101
3. Discuții	124
4. Concluzii	128

Referințe.....	129
CAPITOL V	135
Concluzii generale	136
Originalitatea și noutatea lucrării.....	137
Perspective de viitor.....	140
Informații suplimentare ale tezei	143
1. Informații suplimentare pentru capitolul II	144
2. Informații suplimentare pentru capitolul III	147
3. Informații suplimentare pentru capitolul IV.....	151
INFORMAȚII ADIȚIONALE	157
LISTA PUBLICAȚILOR INCLUSE ÎN TEZĂ.....	158
LISTA PUBLICAȚILOR NEINCLUSE ÎN TEZĂ	159
PARTICIPAREA LA CONFERINȚE INTERNAȚIONALE	160
PREGĂTIREA ȘTIINȚIFICĂ ȘI MOBILITATE INTERNAȚIONALĂ ÎN TIMPUL DOCTORULUI.	161
MULȚUMIRI.....	163

SCHIȚA TEZEI

Prezenta teză de doctorat este organizată în cinci capitole principale, precedate de definirea scopurilor și obiectivelor cercetării și urmate de reflecții finale, informații suplimentare și documentație privind diseminarea științifică. Lucrarea se concentrează pe proiectarea rațională, pregătirea și caracterizarea formelor inovative de febuxostat în stare solidă, având ca scop îmbunătățirea solubilității, biodisponibilității și a potențialului terapeutic global. Structura tezei este descrisă mai jos:

Capitolul I – oferă o prezentare generală a febuxostatului, subliniind proprietățile sale fizico-chimice și farmacologice, utilizările terapeutice și provocările legate de solubilitatea scăzută în apă și biodisponibilitatea acestuia. Sunt revizuite strategii precum formarea sărurilor, co-cristalizarea și dispersiile solide amorfe, alături de principiile ingineriei cristaline și ale sistemelor multi-component. Capitolul include, de asemenea, mecanismul de acțiune al febuxostatului și profilul său clinic în comparație cu alopurinolul, stabilind contextul științific al cercetării.

Capitolul II – raportează prima determinare structurală a Formei A, a compusului febuxostatului, polimorul comercializat, utilizând difracția electronică 3D și difracția cu raze X pe cristale unice. S-au comparat rezultatele cristalografice obținute din ambele tehnici și au fost incluse analize termice și ale analize energiei rețelei cristaline, oferind o perspectivă critică asupra comportamentului solid al febuxostatului și stabilind un punct de referință pentru dezvoltarea unor noi forme.

Capitolul III – descrie sinteza și caracterizarea în stare solidă a unei forme multi-component de febuxostat–acid *p*-toluensulfonic (Tos1), utilizând tehnici precum XRPD, DSC, TGA, FT-IR și SC-XRD. Studiul clarifică natura de sare *versus* co-cristal a sistemului și subliniază îmbunătățirea solubilității și dizolvării în apă a formei Tos1, susținând potențialul acesteia ca o alternativă superioară față de febuxostatul cristalin.

Capitolul IV – explorează dezvoltarea și caracterizarea unor noi formulări de febuxostat, incluzând săruri, un co-cristal cu acridină (Acd1) și dispersii solide amorfe cu PEG6000. Aceste sisteme au fost evaluate utilizând tehnici analitice în stare solidă și testate *in vitro* pe celule hepatice HepG2 pentru citotoxicitate și pe macrofage murine RAW 264.7 pentru efectele antiinflamatorii în condiții de stres oxidativ.

Capitolul V – rezumă principalele constatări și contribuții ale acestei teze, oferind o perspectivă integrată asupra strategiilor de formulare dezvoltate pentru a îmbunătăți solubilitatea și performanța terapeutică a febuxostatului. Această cercetare furnizează informații structurale și farmaceutice despre noile forme de sare, co-cristal și dispersii solide amorfe ale medicamentului, demonstrând potențialul abordărilor de inginerie cristalină și dispersiile solide amorfe în depășirea limitărilor legate de solubilitate. În mod notabil, elucidarea structurală a polimorfului comercializat (Forma A), dezvoltarea unui co-cristal febuxostat–acridină cu proprietăți de eliberare prelungită și generarea unor sisteme amorfe pe bază de PEG6000 reprezintă rezultate cheie originale ale acestei lucrări. Aceste sisteme au fost evaluate utilizând tehnici analitice în stare solidă și testate *in vitro* pe celule hepatice HepG2 pentru citotoxicitate și pe macrofage murine RAW 264.7 pentru efectele antiinflamatorii în condiții de stres oxidativ. Un brevet național a fost publicat pentru co-cristal, evidențiind potențialul său de inovație.

În perspectiva viitoare, concluziile acestei teze deschid calea pentru aplicarea mai largă a acestor strategii de formulare la alți compuși greu solubili și susțin eforturile viitoare de evaluare preclinică și clinică a celor mai promițători candidați.

CAPITOLUL I: Introducere

Capitolul I constituie fundația tezei de doctorat, abordând contextul științific și motivația din spatele dezvoltării noilor formulări de febuxostat. Capitolul începe prin evidențierea caracteristicilor generale ale febuxostatului, un medicament utilizat în tratamentul gutei, și a provocărilor legate de solubilitatea și biodisponibilitatea scăzută ale acestuia. Acestea reprezintă principalul motiv pentru necesitatea explorării și dezvoltării unor strategii inovative de formulare care să îmbunătățească potențialul terapeutic al medicamentului.

Capitolul explorează diverse metode destinate îmbunătățirii solubilității și biodisponibilității medicamentului, cum ar fi formarea sărurilor, co-cristalizarea și dispersiile solide amorfe. Aceste strategii sunt esențiale pentru depășirea barierelor legate de solubilitatea scăzută în apă și absorbția variabilă, care limitează eficacitatea clinică a febuxostatului. Se pune un accent special pe tehnicile de inginerie cristalină, care sunt critice pentru îmbunătățirea proprietăților fizice ale medicamentului și optimizarea biodisponibilității acestuia.

Mecanismul de acțiune al febuxostatului este, de asemenea, analizat în detaliu, inclusiv o comparație amănunțită cu alopurinolul, tratamentul standard pentru gută. Eficacitatea clinică a febuxostatului este discutată, punându-se accent pe capacitatea acestuia de a inhiba xantina oxidază și de a reduce nivelurile de acid uric la pacienții cu hiperuricemie, care reprezintă cauza de bază a gutei. Profilul farmacocinetic al febuxostatului, doza recomandată și calea de administrare sunt factori care contribuie la utilizarea terapeutică a acestuia.

În ansamblu, Capitolul I stabilește contextul științific pentru teza de doctorat, subliniind necesitatea unor noi strategii de formulare pentru a îmbunătăți solubilitatea și biodisponibilitatea febuxostatului, ceea ce, la rândul său, ar putea crește eficacitatea terapeutică a acestuia în tratamentul gutei. Cercetarea prezentată în această teză și-a propus să abordeze aceste provocări, oferind soluții inovative pentru aplicarea clinică viitoare a febuxostatului.

CAPITOLUL II: Structura cristalină a polimorfului comercializat de febuxostat determinată prin difracție de electroni și întărită prin cristalografie cu raze X

Capitolul II se concentrează pe studiul cristalografic al febuxostatului, în special al polimorfismului său al formei comerciale (Forma A), structură care nu a fost determinată până la această lucrare. Capitolul subliniază utilizarea difracției electronice (ED) și difracției cu raze X pe cristale individuale (SC-XRD) ca tehnici complementare pentru rezolvarea structurii cristaline a acestui polimorf. Necesitatea unor astfel de studii provine din complexitatea formelor solide ale febuxostatului, un medicament utilizat în tratamentul gutei, care prezintă multiple forme polimorfice. Deși este disponibilă comercial, structura polimorfului formei comerciale (Forma A) rămânea necunoscută, ridicând provocări pentru optimizarea ulterioară a procesului de dezvoltare a medicamentului.

Capitolul discută determinarea cu succes a structurii cristaline a Formei A, obținută printr-o combinație de ED pe nanocristale și SC-XRD pe cristale mai mari, obținute accidental în timpul unui experiment destinat co-cristalizării febuxostatului cu acid benzoic. Rezultatele demonstrează că ED este un instrument fiabil și eficient pentru rezolvarea structurilor complexe ale ingredientelor farmaceutice active (API), oferind o alternativă la cristalografia tradițională cu raze X, în special pentru cristale mici. Această lucrare subliniază importanța ED în cercetarea farmaceutică, oferind o abordare mai rapidă și mai eficientă din punct de vedere al resurselor pentru analiza structurală.

Mai mult, studiul pune accent pe relevanța înțelegerii sistemelor polimorfe în dezvoltarea medicamentelor, deoarece structura cristalului joacă un rol crucial în determinarea stabilității, solubilității și biodisponibilității medicamentului. Capitolul se încheie prin consolidarea potențialului ED în cercetarea și dezvoltarea farmaceutică, poziționându-l ca un instrument valoros pentru depășirea provocărilor legate de caracterizarea formelor solide și contribuind la procesele de dezvoltare mai eficiente și mai rentabile ale medicamentelor.

CAPITOLUL III: Febuxostat–Acidul *p*-Toluensulfonic formeii solide multi-component: caracterizare, creștere cristalină și elucidarea naturii sării/co-cristalului

Capitolul III prezintă sinteza și caracterizarea unei forme solide multi-componente de febuxostat cu acid *p*-toluensulfonic (Tos1). Această nouă formulare a fost dezvoltată folosind tehnici de măcinare cu picături de solvent și cristalizare prin evaporare, iar proprietățile sale au fost evaluate amănunțit printr-o gamă largă de tehnici analitice în stare solidă, inclusiv difracția cu raze X pe pudră (XRPD), termogravimetria (TGA), calorimetria diferențială de scanare (DSC) și spectroscopia în infraroșu (FT-IR). Noua formă solidă multi-componentă a arătat o îmbunătățire semnificativă a solubilității în apă, cu o creștere de cinci ori a solubilității comparativ cu febuxostatul pur, făcând-o un candidat promițător pentru o eficiență terapeutică îmbunătățită.

Capitolul subliniază stabilitatea acestei forme solide multi-componente în condiții de temperatură și umiditate ridicate, sugerând potențialul său de utilizare în formulările farmaceutice. În plus, studiile de dizolvare au indicat un potențial de îmbunătățire a absorbției medicamentului în stomacul inferior, datorită unei scăderi a pH-ului în timpul dizolvării, ceea ce ar putea facilita biodisponibilitatea febuxostatului.

Un aspect cheie al capitolului a fost elucidarea naturii sării/co-cristalului formulării. Studiul a combinat dezvoltarea procesului de cristalizare cu difracția cu raze X pe cristale individuale și analiza FT-IR pentru a confirma natura sării compusului. În ciuda bazicității slabe a febuxostatului, protonul din acidul *p*-toluensulfonic a fost transferat la atomul de azot 1,3-tiazol din medicament, formând o sare tosilat. Această înțelegere structurală este crucială pentru înțelegerea interacțiunilor dintre componentele cristalului multi-component și pentru îndeplinirea cerințelor reglementare în dezvoltarea medicamentelor.

Capitolul se încheie prin sublinierea importanței cunoașterii structurii cristaline în înțelegerea interacțiunilor din cadrul sistemelor multi-componente și pune în evidență potențialul sării Tos1 pentru îmbunătățirea solubilității și biodisponibilității febuxostatului, aspecte esențiale pentru creșterea potențialului său terapeutic în tratamentul gutei.

CAPITOLUL IV: Integrarea ingineriei cristaline cu conjugarea PEG6000 pentru a formula dispersii solide avansate de febuxostat pentru gestionarea gutei

Capitolul IV a explorat dezvoltarea unor noi formulări de febuxostat pentru a spori solubilitatea, biodisponibilitatea și eficacitatea terapeutică a acestuia, cu un accent deosebit pe evaluarea biologică. FEB, un inhibitor selectiv al xantinei oxidazei utilizat în tratamentul gutei și al hiperuricemiei, suferă de solubilitate limitată, ceea ce îi împiedică eficiența în atingerea concentrațiilor plasmatice terapeutice.

Studiul a investigat mai multe forme noi de FEB, inclusiv trei săruri (Tos1, Tro1, Nmg1), un co-cristal (Acd1) și dispersii solide amorfe cu PEG6000. Aceste formulări au fost testate pentru solubilitatea lor și comportamentul de dizolvare în apă și mediu biorelevant.

Pe lângă evaluările fizico-chimice, eficacitatea biologică a acestor formulări a fost evaluată prin teste de citotoxicitate pe celule hepatice HepG2 pentru a evalua hepatotoxicitatea și studii pe macrofage pentru a evalua efectele antiinflamatorii, în special în contextul fiziopatologiei gutei. Rezultatele au arătat că sarea Tos1, împreună cu dispersia sa solidă amorfă folosind PEG6000, a îmbunătățit semnificativ solubilitatea în apă și în Fluidele Simulate Intestinale în Stare de Post (FaSSIF). Aceste formulări nu au crescut citotoxicitatea, confirmând profilul lor de siguranță.

Mai mult, formulările noi au prezentat o activitate antioxidantă crescută, reducând semnificativ markerii de stres oxidativ, cum ar fi malondialdehida. Formularea Tos1 + PEG6000 a scăzut și nivelurile intracelulare de acid uric, demonstrând potențialul său de a îmbunătăți gestionarea gutei. Acest studiu indică faptul că combinația de inginerie cristalină și dispersii pe bază de polimeri poate îmbunătăți sinergic solubilitatea, activitatea biologică și eficacitatea terapeutică a febuxostatului fără a compromite siguranța, oferind opțiuni de tratament promițătoare pentru pacienții cu gută și hiperuricemie.

Rezultatele sugerează că astfel de formulări noi, în special cele care încorporează PEG6000, oferă o strategie eficientă pentru optimizarea răspunsului farmacologic al febuxostatului și ar putea avea implicații clinice semnificative.

CAPITOLUL V: Concluzii generale, originalitatea lucrării și perspective de viitor

Concluzii generale

Această teză de doctorat s-a concentrat pe creșterea potențialului terapeutic al febuxostatului prin dezvoltarea unor noi formulări cu solubilitate și biodisponibilitate îmbunătățite, având ca scop optimizarea tratamentului gutei și hiperuricemiei. Studiul a abordat limitările solubilității și biodisponibilității febuxostatului și a explorat mai multe strategii inovative de formulare. Cercetarea a fost structurată în trei componente principale (Capitolele II, III și IV).

Obiectivul 1:

Structura cristalină a febuxostatului în polimorful său comercial (Forma A) a fost determinată cu succes folosind difracția de electroni (ED) și difracția de raze X pe cristal unic (SC-XRD). Pentru prima dată, structura cristalină a Formei A a fost elucidată prin ED pe nanocristale obținute dintr-un proces controlat de cristalizare, cu confirmare din partea SC-XRD pe cristale mai mari crescute accidental în timpul unui experiment de co-cristalizare. Aceste rezultate subliniază fiabilitatea și eficiența ED ca tehnică pentru rezolvarea structurilor cristaline complexe, în special pentru cristale mici care nu sunt adecvate pentru difracția convențională de raze X. Precizia ED, comparabilă cu SC-XRD, evidențiază potențialul său în cercetarea farmaceutică, în special în caracterizarea polimorfismului. Determinarea structurii cristaline a Formei A îmbunătățește semnificativ înțelegerea comportamentului polimorfic al febuxostatului, ceea ce este esențial pentru optimizarea formulărilor sale.

Obiectivul 2:

Formele și formulările noi de febuxostat, inclusiv săruri cu acid *p*-toluensulfonic, trometamină și N-metil-D-glucamină, un co-cristal cu acridină și dispersii solide amorfe cu PEG6000, au fost dezvoltate și caracterizate cu succes. Forma solidă multi-component al febuxostatului cu acid *p*-toluensulfonic, sintetizat în Capitolul III, a demonstrat o creștere de cinci ori a solubilității în apă comparativ cu febuxostatul pur, evidențiind potențialul său de a îmbunătăți

biodisponibilitatea. Lucrarea ulterioară din Capitolul IV s-a concentrat pe dezvoltarea unor săruri și co-cristale suplimentare de febuxostat și pe încorporarea lor în dispersii solide amorfe. Aceste formulări au arătat îmbunătățiri semnificative ale solubilității, stabilității și ratei de dizolvare, sarea Tos1 combinată cu PEG6000 prezentând o solubilitate crescută atât în apă, cât și în FaSSIF. Aceste descoperiri subliniază aplicarea cu succes a tehnicilor avansate de inginerie cristalină pentru crearea unor forme de febuxostat cu proprietăți fizico-chimice îmbunătățite, oferind alternative promițătoare pentru optimizarea formulărilor de febuxostat pentru a depăși limitările sale de solubilitate și a spori eficacitatea terapeutică.

Obiectivul 3:

Evaluarea citotoxicității, siguranței biologice și eficacității terapeutice a noilor formulări de febuxostat a confirmat profile favorabile de siguranță și eficacitate ale acestor formulări. Testele de citotoxicitate efectuate pe celule hepatice HepG2 au arătat că formulările, în special sarea Tos1 și dispersia sa solidă cu PEG6000 (Tos1+PEG6000), nu au crescut semnificativ citotoxicitatea, indicând un profil de siguranță acceptabil. Acest aspect este esențial pentru a asigura că formulările nu prezintă riscuri legate de ficat. În modelele pe bază de macrofage, formularea Tos1+PEG6000 a prezentat o activitate antioxidantă crescută și a redus semnificativ markerii de stres oxidativ, cum ar fi malondialdehida, comparativ cu febuxostatul pur. De asemenea, a demonstrat o reducere a nivelurilor intracelulare de acid uric, sugerând un potențial beneficiu terapeutic în gestionarea gutei și hiperuricemiei. Aceste descoperiri demonstrează că formularea Tos1+PEG6000 îmbunătățește solubilitatea, biodisponibilitatea și eficacitatea terapeutică, menținând în același timp un profil favorabil de siguranță. Noile formulări reprezintă alternative promițătoare la febuxostatul convențional, cu beneficii potențiale în tratamentul gutei și hiperuricemiei, având scopul de a îmbunătăți rezultatele tratamentului pacienților, reducând în același timp efectele secundare.

Originalitatea și noutatea lucrării

Originalitatea și noutatea acestei cercetări rezidă în abordările inovative pentru depășirea provocărilor de lungă durată asociate cu solubilitatea și biodisponibilitatea febuxostatului, un compus care a demonstrat un potențial terapeutic semnificativ în tratamentul gutei și al hiperuricemiei. Această lucrare introduce formulări și strategii inovative care oferă soluții promițătoare pentru optimizarea profilului farmacologic al medicamentului, concentrându-se pe îmbunătățirea solubilității, a vitezei de dizolvare și a eficacității terapeutice.

Inovațiile cheie ale acestei cercetări includ:

✓ **Descoperirea și caracterizarea structurii cristaline a polimorfului formeii comerciale a compusului febuxostat (Forma A):** Acest studiu prezintă prima analiză a structurii cristaline a polimorfului formeii comerciale de febuxostat (Forma A), un pas important, având în vedere că acest polimorf nu fusese raportat anterior (Capitolul II). Această descoperire adaugă nu doar date structurale valoroase în domeniul farmaceutic, dar și oferă înțelegerea fundamentală necesară pentru modificările ulterioare ale formelor cristaline ale moleculei. Înțelegerea proprietăților acestui polimorf ajută la optimizarea strategiilor de formulare pentru îmbunătățirea biodisponibilității și stabilității medicamentului, asigurând astfel eficacitatea sa mai mare la administrare.

✓ **Dezvoltarea de săruri noi, co-cristale și dispersii solide amorfe:** Această cercetare marchează designul și sinteza cu succes a mai multor forme solide noi de febuxostat, inclusiv săruri (cu acid *p*-toluenesulfonic, trometamină și N-metil-D-glucamină), co-cristale (cu acridină) și dispersii solide amorfe cu PEG6000. Aceste formulări au fost concepute folosind tehnici avansate de inginerie cristalină pentru a îmbunătăți proprietățile fizico-chimice ale febuxostatului. Sărurile și co-cristalele noi au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a solubilității, ceea ce reprezenta un obstacol major în biodisponibilitatea orală a febuxostatului. Mai mult, dispersiile solide amorfe preparate cu PEG6000 au oferit un avantaj unic în prevenirea recristalizării și menținerea stabilității în condiții de mediu accelerate, îmbunătățind astfel solubilitatea și rata de dizolvare (Capitolele III și IV).

✓ **Sinteza și caracterizarea pentru prima dată a co-cristalului de febuxostat-acridină cu proprietăți de eliberare prelungită:** Sinteza co-cristalului de febuxostat-acridină

reprezintă o realizare pionieră în domeniu. Acest co-cristal a demonstrat proprietăți de eliberare prelungită, o abordare nouă și promițătoare pentru îmbunătățirea biodisponibilității medicamentelor slab solubile, cum este febuxostatul. Profilul de eliberare prelungită al acestei formulări de co-cristal oferă mai multe avantaje, inclusiv efecte terapeutice prelungite, reducerea frecvenței administrării și îmbunătățirea conformității pacienților. Această formulare nu doar că reprezintă o metodă nouă de îmbunătățire a potențialului terapeutic al febuxostatului, dar oferă și un nou tipar pentru îmbunătățirea farmacocineticii altor medicamente cu provocări similare de solubilitate (**Capitolul IV**). Inovația acestei cercetări este consolidată de publicarea brevetului pentru co-cristalul de febuxostat-acridină cu proprietăți de eliberare prelungită. Brevetul, intitulat "*Co-cristal Febuxostat-Acridină cu eliberare prelungită pentru tratamentul gutei și procedee de obținere a acestuia*" (A2023/00737), marchează o etapă semnificativă în dezvoltarea farmaceutică. Acest brevet prezintă atât co-cristalul în sine, cât și noile metode utilizate pentru prepararea sa, oferind o nouă cale pentru tratamentul gutei și al hiperuricemiei. Combinația unică a febuxostatului cu acridină deschide noi posibilități pentru optimizarea performanței sale farmacologice, oferind o opțiune de tratament mai eficientă și mai sigură pentru pacienții care suferă de aceste afecțiuni.

✓ **Abordare inovatoare în formularea medicamentului:** Pe lângă noile formulări și caracterizarea acestora, această cercetare introduce și o abordare inovativă pentru îmbunătățirea potențialului terapeutic al febuxostatului. Combinarea tehnicilor avansate de cristalizare (inclusiv măcianrea mediata de picături de solvent și cristalizarea prin răcire treptată și evaporare) cu sisteme pe bază de polimeri (precum PEG6000) creează un efect sinergic care nu doar că îmbunătățește solubilitatea, dar optimizează și rata de dizolvare și stabilitatea medicamentului. Explorarea efectelor sinergice dintre săruri și co-cristale, în special în combinație cu proprietăți de eliberare prelungită, prezintă o nouă strategie pentru a aborda provocările complexe ale livrării medicamentului și biodisponibilității (**Capitolul IV**).

✓ **Implicații pentru dezvoltarea farmaceutică viitoare:** Această lucrare deschide calea pentru studii viitoare în dezvoltarea farmaceutică, în special în designul cristalelor multi-component și dispersiilor solide care pot îmbunătăți solubilitatea și biodisponibilitatea medicamentelor slab solubile. Strategiile dezvoltate în această cercetare oferă noi perspective pentru optimizarea medicamentelor existente, precum și pentru dezvoltarea de noi terapeutice în diverse domenii terapeutice. Combinarea strategiilor avansate de formulare cu evaluările biologice

complete asigură că aceste noi formulări au un potențial semnificativ de îmbunătățire a rezultatelor pacientului, în special în tratamentul gutei și al hiperuricemiei.

✓ **Evaluarea completă a citotoxicității, siguranței biologice și eficacității terapeutice a noilor formulări de febuxostat:** Originalitatea și noutatea acestei cercetări sunt subliniate de evaluarea completă a citotoxicității, siguranței biologice și eficacității terapeutice a noilor formulări de febuxostat, așa cum este detaliat în **Capitolul IV**. Acest studiu introduce un sistem inovativ de evaluare *in vitro*, utilizând modele de celule hepatice HepG2 pentru a evalua potențialul hepatotoxicității, ceea ce este esențial pentru înțelegerea rolului ficatului în metabolismul medicamentelor. Mai mult, utilizarea modelelor pe bază de macrofage pentru evaluarea efectelor antiinflamatorii oferă o abordare nouă pentru examinarea potențialului terapeutic al febuxostatului în contextul gutei și al hiperuricemiei. Prin evaluarea impactului formulărilor asupra nivelurilor de acid uric, solubilității și ratei de dizolvare, această cercetare abordează atât preocupările legate de siguranță, cât și necesitatea unei eficacități terapeutice îmbunătățite, contribuind semnificativ la dezvoltarea unor tratamente mai sigure și mai eficiente pentru aceste afecțiuni.

În concluzie, această cercetare reprezintă o schimbare de paradigmă în dezvoltarea formulărilor de febuxostat, marcând progrese semnificative în tehnologia farmaceutică. Prin crearea de săruri, co-cristale și dispersii solide amorfe noi, precum și prin pionieratul sintezei co-cristalului de febuxostat-acridină cu proprietăți de eliberare prelungită, această lucrare demonstrează o abordare inovatoare pentru îmbunătățirea solubilității, biodisponibilității și eficacității terapeutice a febuxostatului. În plus, evaluarea completă a potențialului terapeutic și a siguranței biologice a acestor formulări, combinând strategii avansate de cristalizare cu teste biologice detaliate, asigură că aceste noi abordări nu doar că îmbunătățesc solubilitatea și biodisponibilitatea, dar oferă și opțiuni de tratament mai sigure și mai eficiente pentru gută și hiperuricemie.

Lista publicațiilor incluse în teză

Capitolul II

Ungur, D. T., Lanza, A., Stam, D., Guguta, C., Iordache, C., Fruth, V., ... & Pop, M. M. (2024). Crystal structure of Febuxostat marketed polymorph determined by electron diffraction and reinforced by X-ray crystallography. *CrystEngComm*, 26(32), 4295-4304.
<https://doi.org/10.1039/D4CE00518J>

Capitolul III

Ungur, D. T., Santiso-Quinones, G., Pop, M. M., Tămaș, T. L., Guguta, C., Stam, D., ... & Iordache, C. A. (2023). Febuxostat-*p*-Toluenesulfonic Acid Multi-Component Crystal: Characterization, Crystal Growth and Elucidation of the Salt/Co-Crystal Nature. *Crystals*, 13(5), 836.
<https://doi.org/10.3390/cryst13050836>

Capitolul IV

Ungur, D. T., Pătraș L., Pop, M. M., Iordache, C. A., Tămaș, T. L., Mija, A., Banciu, M. (2025). Integrarea ingineriei cristaline cu conjugarea PEG6000 pentru a formula dispersii solide avansate de febuxostat pentru gestionarea gutei.

→ **Manuscris în curs de pregătire**

Lista publicațiilor neincluse în teză

1. Ungur, D. T., Iordache, C. A., Brăilă, C. A., Pop, D. A., David, M. C., Pandelescu, J., ... & Pop, M. M. (2025). Structural Insights into the Resveratrol-Piperazine Cocrystal Forms Enabling the Cocrystallization Process Development from Solution. *Crystal Growth & Design*, 25(5), 1330–1343.
<https://doi.org/10.1021/acs.cgd.4c01113>
2. Ungur, D. T., Codrea C. I., Mitran R.-A., Pandelescu J., Fruth Oprisan V., Pop M.M., Iordache C.A. (2023): Co-cristal Febuxostat-Acridină cu eliberare prelungită pentru tratamentul gutei și procedee de obținere a acestuia (cerere de brevet A2023/00737), Romania.

Participarea la conferințe internaționale

Pe parcursul studiilor doctorale, am participat activ la patru conferințe internaționale, prezentând postere cu următoarele ocazii:

1. Prezentare poster la *Conferința Internațională Processes in Isotopes and Molecules (PIM)*, ediția a 13-a, 21-23 septembrie 2021, Cluj, România. “D. T. Ungur, C. A. Brăilă, M. C. David, D. A. Pop, T. L. Tămaș, I. Kacso, X. Filip, M. M. Pop (2021). Crystallization process development of Febuxostat most stable polymorph and of a soluble salt thereof. Cartea de rezumate PIM Poster T2-35, pp 55” – PREMIUL CEL MAI BUN POSTER.
2. Participare la *International Conference on Crystal Growth of Organic Materials (CGOM14)*, Ediția a 14-a, 11-14 septembrie 2022, Bruxelles, Belgia.
3. Prezentare poster la *a 12-a Convenție de la Bologna privind formele cristaline*, 10-12 septembrie 2023 (Bologna, Italia).”D. T. Ungur, M. M. Pop, T. L. Tămaș, M. Banciu, A. Mija (2023). Boosting the solubility of febuxostat salt and co-crystal forms by polymeric solid dispersions. Cartea de rezumate, Poster 20, pp 13”.
4. Prezentare poster la *From Molecules to Materials: 1st Workshop on Benchmarking Solid State Properties, COST Action BEST-CSP*, 9-11 septembrie 2024, Varșovia (Polonia). “D. T. Ungur, D. A. Pop, C. A. Brăilă, M. C. David, A. Lanza, C. Iordache, V. Fruth, D. Stam, G. Santiso-Quinones, M. M. Pop (2024). Crystallographic insights into Febuxostat solid forms based on single-crystal and electron diffraction analysis. Cartea de rezumate BEST-CSP, pp 19”.

Pregătire științifică și mobilitate internațională în perioada doctoratului

1. Programul de stagiul Erasmus⁺

Tip de program: Erasmus⁺ Mobility for Traineeship

Perioada: 3 martie – 30 iunie 2023

Instituția gazdă: Universitatea Côte d’Azur, Nisa, Franța

Supraveghetor științific: Prof. Dr. Alice Mija

Titlul stagiului: *Creșterea potențialului terapeutic al medicamentului Febuxostat prin dezvoltarea de noi formulări cu solubilitate și biodisponibilitate îmbunătățite.*

2. Proiectul european COST, BEST-CSP

Din noiembrie 2023, sunt implicat în Proiectul european COST (Cooperare Europeană în Știință și Tehnologie) CA22107 (COST OC-2022-1-25740) - *Bringing Experiment and Simulation Together in Crystal Structure Prediction (BEST-CSP)*. Sunt următorul compusului **Febuxostat**, care este studiat în cadrul proiectului la nivel internațional.

Referințe bibliografice

- [1] Aitipamula, S., Banerjee, R., Bansal, A. K., Biradha, K., Cheney, M. L., Choudhury, A. R., ... & Zaworotko, M. J. (2012). Polymorphs, salts, and cocrystals: what's in a name?. *Crystal growth & design*, 12(5), 2147-2152. <https://doi.org/10.1021/cg3002948>
- [2] Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3), 413-420. <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>
- [3] Avena-Woods, C., & Hilas, O. (2010). Febuxostat (Uloric), a new treatment option for gout. *Pharmacy and Therapeutics*, 35(2), 82. <https://pmc/articles/PMC2827920/>
- [4] Battelli, M. G., Bolognesi, A., & Polito, L. (2014). Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842(9), 1502-1517. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.022>
- [5] Bauer, J., Spanton, S., Henry, R., Quick, J., Dziki, W., Porter, W., & Morris, J. (2001). Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharmaceutical research*, 18, 859-866. <https://doi.org/10.1023/A:1011052932607>
- [6] Becker, M. A., Schumacher Jr, H. R., Wortmann, R. L., MacDonald, P. A., Eustace, D., Palo, W. A., ... & Joseph-Ridge, N. (2005). Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *New England Journal of Medicine*, 353(23), 2450-2461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050373>
- [7] Bernstein, J. (2020). *Polymorphism in molecular crystals* (Vol. 30, 2nd edition). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oso/9780199655441.001.0001>
- [8] Bhalani, D. V., Nutan, B., Kumar, A., & Singh Chandel, A. K. (2022). Bioavailability enhancement techniques for poorly aqueous soluble drugs and therapeutics. *Biomedicines*, 10(9), 2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>
- [9] Bhujbal, S. V., Mitra, B., Jain, U., Gong, Y., Agrawal, A., Karki, S., ... & Zhou, Q. T. (2021). Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2505-2536. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.014>
- [10] Blagden, N., de Matas, M., Gavan, P. T., & York, P. (2007). Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Advanced drug delivery reviews*, 59(7), 617-630. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.011>
- [11] Braga, D., Grepioni, F., Maini, L., & Polito, M. (2009). Crystal polymorphism and multiple crystal forms. *Molecular networks*, 87-95. https://doi.org/10.1007/978-3-642-01367-6_7
- [12] Bruce, S. P. (2006). Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. *Annals of Pharmacotherapy*, 40(12), 2187-2194. <https://doi.org/10.1345/aph.1H12>
- [13] Burns, C. M., & Wortmann, R. L. (2012). Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Therapeutic advances in chronic disease*, 3(6), 271-286. <https://doi.org/10.1177/2040622312462056>
- [14] Censi, R., & Di Martino, P. (2015). Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs. *Molecules*, 20(10), 18759-18776. <https://doi.org/10.3390/molecules201018759>
- [15] Day, R. O., Graham, G. G., Hicks, M., McLachlan, A. J., Stocker, S. L., & Williams, K. M. (2007). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clinical pharmacokinetics*, 46, 623-644. <https://doi.org/10.2165/00003088-200746080-00001>
- [16] Dinarello, C. A. (2011). Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 117(14), 3720-3732. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-273417>
- [17] Dong, B., & Hadinoto, K. (2021). Assessing the impact of counterion types on the sustained release characteristics of high-payload drug-ion complex: A case study on tetracycline hydrochloride. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 161, 105787. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105787>
- [18] Du, L., Zong, Y., Li, H., Wang, Q., Xie, L., Yang, B., ... & Gao, J. (2024). Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 212. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01916-y>
- [19] Dunitz, J. D., & Bernstein, J. (1995). Disappearing polymorphs. *Accounts of chemical research*, 28(4), 193-200. <https://doi.org/10.1021/ar00052a005>
- [20] Edwards, N. L. (2009). Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout. *Rheumatology*, 48(suppl_2), ii15-ii19. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep088>

- [21] Gaffo, A. L., & Saag, K. G. (2009). Febuxostat: the evidence for its use in the treatment of hyperuricemia and gout. *Core evidence*, 25-36. <https://doi.org/10.2147/CE.S5999>
- [22] Gao, L., Zhang, X. R., Chen, Y. F., Liao, Z. L., Wang, Y. Q., & Zou, X. Y. (2019). A new febuxostat imidazolium salt hydrate: Synthesis, crystal structure, solubility, and dissolution study. *Journal of Molecular Structure*, 1176, 633-640. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.08.098>
- [23] Grabowski, B. A., Khosravan, R., Vernillet, L., & Mulford, D. J. (2011). Metabolism and excretion of [¹⁴C] febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, in healthy male subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 51(2), 189-201. <https://doi.org/10.1177/0091270010365549>
- [24] Grothe, E., Meekes, H., Vlieg, E., ter Horst, J. H., & de Gelder, R. D. (2016). Solvates, salts, and cocrystals: a proposal for a feasible classification system. *Crystal growth & design*, 16(6), 3237-3243. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00200>
- [25] Gunawardhana, L., Becker, M. A., Whelton, A., Hunt, B., Castillo, M., & Saag, K. (2018). Efficacy and safety of febuxostat extended release and immediate release in patients with gout and moderate renal impairment: phase II placebo-controlled study. *Arthritis research & therapy*, 20, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1593-0>
- [26] Gupta, D., Bhatia, D., Dave, V., Sutariya, V., & Varghese Gupta, S. (2018). Salts of therapeutic agents: chemical, physicochemical, and biological considerations. *Molecules*, 23(7), 1719. <https://doi.org/10.3390/molecules23071719>
- [27] Habib, B. A., Abd El-Samiae, A. S., El-Houssieny, B. M., & Tag, R. (2021). Formulation, characterization, optimization, and in-vivo performance of febuxostat self-nano-emulsifying system loaded sublingual films. *Drug delivery*, 28(1), 1321-1333. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1927247>
- [28] Hall, J., Gillen, M., Yang, X., & Shen, Z. (2019). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of concomitant administration of verinurad and febuxostat in healthy male volunteers. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 8(2), 179-187. <https://doi.org/10.1002/cpdd.463>
- [29] Han, X., Qi, W., Dong, W., Guo, M., Ma, P., & Wang, J. (2016). Preparation, optimization and *in vitro-in vivo* investigation for capsules of the choline salt of febuxostat. *asian journal of pharmaceutical sciences*, 11(6), 715-721. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.05.009>
- [30] Herdiana, Y., Wardhana, Y. W., Kurniawansyah, I. S., Gozali, D., Wathoni, N., & Sofian, F. F. (2025). Current Status of Gout Arthritis: Current Approaches to Gout Arthritis Treatment: Nanoparticles Delivery Systems Approach. *Pharmaceutics*, 17(1), 102. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17010102>
- [31] Hille, R. (2023). Xanthine oxidase—a personal history. *Molecules*, 28(4), 1921. <https://doi.org/10.3390/molecules28041921>
- [32] Hsu, Y. S. O., Wu, I. W., Chang, S. H., Lee, C. C., Tsai, C. Y., Lin, C. Y., ... & Yang, H. Y. (2020). Comparative renoprotective effect of febuxostat and allopurinol in predialysis stage 5 chronic kidney disease patients: a nationwide database analysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 107(5), 1159-1169. <https://doi.org/10.1002/cpt.1697>
- [33] Hu, M., & Tomlinson, B. (2008). Febuxostat in the management of hyperuricemia and chronic gout: a review. *Therapeutics and clinical risk management*, 4(6), 1209-1220. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3310>
- [34] Jagia, M., Kale, D. P., Bansal, A. K., & Patel, S. (2022). Novel co-crystals and eutectics of febuxostat: Characterization, mechanism of formation, and improved dissolution. *AAPS PharmSciTech*, 23, 1-17. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02182-9>
- [35] Jayant, V., & Yusuf, M. (2024). Insights into polymorphism and inclusion properties in organic compounds. *Discover Chemistry*, 1(1), 52. <https://doi.org/10.1007/s44371-024-00054-2>
- [36] Kamel, B., Graham, G. G., Williams, K. M., Pile, K. D., & Day, R. O. (2017). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat. *Clinical pharmacokinetics*, 56(5), 459-475. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0466-4>
- [37] Kamel, B., Graham, G. G., Stocker, S. L., Liu, Z., Williams, K. M., Carland, J. E., ... & Day, R. O. (2020). A pharmacokinetic-pharmacodynamic study of a single dose of febuxostat in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(12), 2486-2496. <https://doi.org/10.1111/bcp.14357>
- [38] Karagianni, A., Malamatari, M., & Kachrimanis, K. (2018). Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs. *Pharmaceutics*, 10(1), 18. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010018>

- [39] Kelley, E. E., Khoo, N. K., Hundley, N. J., Malik, U. Z., Freeman, B. A., & Tarpey, M. M. (2010). Hydrogen peroxide is the major oxidant product of xanthine oxidase. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(4), 493-498. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.012>
- [40] Kelly, V. M., & Krishnan, E. (2011). Febuxostat for the treatment of hyperuricemia in patients with gout. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 6(5), 485. <https://doi.org/10.2217/ijr.11.46>
- [41] Kempf, D. J., Marsh, K. C., Denissen, J. F., McDonald, E., Vasavanonda, S., Flentge, C. A., ... & Kong, X. P. (1995). ABT-538 is a potent inhibitor of human immunodeficiency virus protease and has high oral bioavailability in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(7), 2484-2488. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.7.2484>
- [42] Khosravan, R., Grabowski, B. A., Wu, J. T., Joseph-Ridge, N., & Vernillet, L. (2006). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clinical pharmacokinetics*, 45, 821-841. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645080-00005>
- [43] Khosravan, R., Grabowski, B., Wu, J. T., Joseph-Ridge, N., & Vernillet, L. (2008). Effect of food or antacid on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*, 65(3), 355-363. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03016.x>
- [44] Kim, S. K. (2022). The mechanism of the NLRP3 inflammasome activation and pathogenic implication in the pathogenesis of gout. *Journal of rheumatic diseases*, 29(3), 140-153. <https://doi.org/10.4078/jrd.2022.29.3.140>
- [45] Kraev, K. I., Geneva-Popova, M. G., Hristov, B. K., Uchikov, P. A., Popova-Belova, S. D., Kraeva, M. I., ... & Mitkova-Hristova, V. T. (2023). Celebrating versatility: febuxostat's multifaceted therapeutic application. *Life*, 13(11), 2199. <https://doi.org/10.3390/life13112199>
- [46] Ku, M. S. (2008). Use of the biopharmaceutical classification system in early drug development. *The AAPS journal*, 10, 208-212. <https://doi.org/10.1208/s12248-008-9020-0>
- [47] Kumar, G. P., & Kumar, S. K. (2011). Drug Dissolution Enhancement by Salt Formation: Current Prospects. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology*, 3(6), 251-259.
- [48] Kumar, K. K., Srinivas, L., Kishore, V. S., & Basha, S. N. (2014). Formulation and evaluation of poorly soluble febuxostat orodispersable tablet. *AjaddCoUk*, 2, 191-202.
- [49] Kumar, S., & Nanda, A. (2018). Approaches to design of pharmaceutical cocrystals: A review. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 667(1), 54-77. <https://doi.org/10.1080/15421406.2019.1577462>
- [50] Kuo, C. F., Grainge, M. J., Zhang, W., & Doherty, M. (2015). Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nature reviews rheumatology*, 11(11), 649-662. ; <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>
- [51] Li, L. Y., Du, R. K., Du, Y. L., Zhang, C. J., Guan, S., Dong, C. Z., & Zhang, L. (2018). Febuxostat-minoxidil salt solvates: Crystal structures, characterization, interconversion and solubility performance. *Crystals*, 8(2), 85. <https://doi.org/10.3390/cryst8020085>
- [52] Li, L., Zhang, Y., & Zeng, C. (2020). Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *American journal of translational research*, 12(7), 3167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32774692/>
- [53] Lu, J. X., Tupper, C., Gutierrez, A. V., & Murray, J. (2022). Biochemistry, dissolution and solubility. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- [54] Maddileti, D., Jayabun, S. K., & Nangia, A. (2013). Soluble cocrystals of the xanthine oxidase inhibitor febuxostat. *Crystal growth & design*, 13(7), 3188-3196. <https://doi.org/10.1021/cg400583z>
- [55] Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., & Mollace, V. (2016). Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International journal of cardiology*, 213, 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
- [56] Miroshnyk, I., Mirza, S., & Sandler, N. (2009). Pharmaceutical co-crystals—an opportunity for drug product enhancement. *Expert opinion on drug delivery*, 6(4), 333-341. <https://doi.org/10.1517/17425240902828304>
- [57] Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & redox signaling*, 20(7), 1126-1167. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>
- [58] Mudie, D. M., Amidon, G. L., & Amidon, G. E. (2010). Physiological parameters for oral delivery and *in vitro* testing. *Molecular pharmaceutics*, 7(5), 1388-1405. <https://doi.org/10.1021/mp100149j>

- [59] Naik, H., Wu, J. T., Palmer, R., & McLean, L. (2012). The effects of febuxostat on the pharmacokinetic parameters of rosiglitazone, a CYP2C8 substrate. *British journal of clinical pharmacology*, 74(2), 327-335. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04182.x>
- [60] Tayar, J. H., Lopez-Olivo, M. A., & Suarez-Almazor, M. E. (2012). Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008653.pub2>
- [61] Teja, V., Devi, A. G., Chowdary, G. S., Bhavya, K., Sreenidhi, K. P., Supraja, K., ... & Rao, N. R. (2021). Bioavailability enhancement of ritonavir by solid dispersion technique. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 11(5), 52-56. <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v11i5.4983>
- [62] Tsao, H. M., Lai, T. S., Chang, Y. C., Hsiung, C. N., Chou, Y. H., Wu, V. C., ... & Chen, Y. M. (2023). Serum urate and risk of chronic kidney disease: A mendelian randomization study using Taiwan biobank. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 98, No. 4, pp. 513-521). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.01.004>
- [63] Tsume, Y., Mudie, D. M., Langguth, P., Amidon, G. E., & Amidon, G. L. (2014). The Biopharmaceutics Classification System: subclasses for *in vivo* predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 152-163. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.01.009>
- [64] U.S. FDA, Uloric (Febuxostat) Tablets, Company: Takeda Pharmaceutical Inc, Approval date:13/02/2009, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021856s000toc.cfm
- [65] Van den Mooter, G. (2012). The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. *Drug Discovery Today: Technologies*, 9(2), e79-e85. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2011.10.002>
- [66] Varshosaz, J., Ghassami, E., & Ahmadipour, S. (2018). Crystal engineering for enhanced solubility and bioavailability of poorly soluble drugs. *Current pharmaceutical design*, 24(21), 2473-2496. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180712104447>
- [67] Yadav, S., Gupta, P. C., Sharma, N., & Kumar, J. (2015). Cocrystals: an alternative approach to modify physicochemical properties of drugs. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences*, 5(2).
- [68] Yang, N., & Cao, B. (2022). Low-dose febuxostat exhibits a superior renal-protective effect and non-inferior safety profile compared to allopurinol in chronic kidney disease patients complicated with hyperuricemia: A double-centre, randomized, controlled study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 47(12), 2214-2222. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13794>
- [69] Yang, M., Gong, W., Wang, Y., Shan, L., Li, Y., & Gao, C. (2016). Bioavailability improvement strategies for poorly water-soluble drugs based on the supersaturation mechanism: an update. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 19(2), 208-225. <https://doi.org/10.18433/J3W904>
- [70] Yang, N., Sun, R., Liao, X., Aa, J., & Wang, G. (2017). UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) and their related metabolic cross-talk with internal homeostasis: A systematic review of UGT isoforms for precision medicine. *Pharmacological research*, 121, 169-183. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.001>
- [71] Yang, Y., Xian, W., Wu, D., Huo, Z., Hong, S., Li, Y., & Xiao, H. (2022). The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in gout: A Mendelian randomization study. *Frontiers in endocrinology*, 13, 917056. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917056>
- [72] Yip, K., Cohen, R. E., & Pillinger, M. H. (2020). Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic?. *Current opinion in rheumatology*, 32(1), 71-79. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000679>
- [73] Yu, K. H. (2007). Febuxostat: a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in gout. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 1(1), 69-75. <https://doi.org/10.2174/187221307779815020>
- [74] Yu, J. E., You, B. H., Bae, M., Han, S. Y., Jung, K., & Choi, Y. H. (2023). Evaluation of Pharmacokinetic Feasibility of Febuxostat/L-pyroglutamic Acid Cocrystals in Rats and Mice. *Pharmaceutics*, 15(8), 2167. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082167>
- [75] Waller, A., & Jordan, K. M. (2017). Use of febuxostat in the management of gout in the United Kingdom. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 9(2), 55-64. <https://doi.org/10.1177/1759720X1668201>
- [76] Zhang, X. R., & Zhang, L. (2017). Simultaneous enhancements of solubility and dissolution rate of poorly water-soluble febuxostat via salts. *Journal of Molecular Structure*, 1137, 328-334. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.02.052>