

**CONTRIBUȚII LA STUDIUL
COMPATIBILITĂȚII
ȘI STABILITĂȚII TERMICE
A UNOR MEDICAMENTE DIN
CLASA ANTIINFLAMATOARELOR
NESTEROIDIENE (AINS).
SINTEZA UNOR COMPLECȘI
AI ACESTORA**

Teză destinată obținerii
titlului științific de doctor
la

Universitatea "Politehnica" din Timișoara
în domeniul CHIMIE
de către

Farm. Ion Bogdan Tița

Conducător științific: prof.univ.dr.chim. Mircea Ștefănescu
Referenți științifici: cercetător științific gradul I dr.chim. Petru Budrugeac
prof.univ.dr. Robert Săndulescu
prof.univ.dr.ing. Cornelia Păcurariu

Ziua susținerii tezei: 21.10.2011

Seriile Teze de doctorat ale UPT sunt:

- | | |
|---|--|
| 1. Automatică | 8. Inginerie Industrială |
| 2. Chimie | 9. Inginerie Mecanică |
| 3. Energetică | 10. Știința Calculatoarelor |
| 4. Ingineria Chimică | 11. Știința și Ingineria Materialelor |
| 5. Inginerie Civilă | 12. Ingineria sistemelor |
| 6. Inginerie Electrică | 13. Inginerie energetică |
| 7. Inginerie Electronică și Telecomunicații | 14. Calculatoare și tehnologia informației |

Universitatea „Politehnica” din Timișoara a inițiat seriile de mai sus în scopul diseminării expertizei, cunoștințelor și rezultatelor cercetărilor întreprinse în cadrul școlii doctorale a universității. Seriile conțin, potrivit H.B.Ex.S Nr. 14 / 14.07.2006, tezele de doctorat susținute în universitate începând cu 1 octombrie 2006.

Copyright © Editura Politehnica – Timișoara, 2011

Această publicație este supusă prevederilor legii dreptului de autor. Multiplicarea acestei publicații, în mod integral sau în parte, traducerea, tipărirea, reutilizarea ilustrațiilor, expunerea, radiodifuzarea, reproducerea pe microfilme sau în orice altă formă este permisă numai cu respectarea prevederilor Legii române a dreptului de autor în vigoare și permisiunea pentru utilizare obținută în scris din partea Universității „Politehnica” din Timișoara. Toate încălcările acestor drepturi vor fi penalizate potrivit Legii române a drepturilor de autor.

România, 300159 Timișoara, Bd. Republicii 9,
tel. 0256 403823, fax. 0256 403221
e-mail: editura@edipol.upt.ro

Cuvânt înainte

Tema luată în studiu este de mare importanță teoretică și practică.

Teza de doctorat se înscrie într-un domeniu de mare actualitate al cercetării științifice din domeniul farmaceutic, în continuă și constantă efervescență. Conform unor reglementări legale, medicamentele trebuie să satisfacă anumite cerințe, printre care se numără un anumit nivel de stabilitate, siguranță și eficiență bine definite.

Uneori, nivelul de stabilitate dorit este dificil de atins din cauza posibilelor degradări chimice și/sau fizice, astfel încât se modifică efectele farmacologice. Din acest motiv, stabilitatea medicamentelor, care asigură eficacitatea și siguranța acestora în scop terapeutic, trebuie menținută în diverse condiții, atât în timpul fabricării, cât și ulterior, până în momentul administrării sau expirării.

În locul testului clasic de verificare a stabilității, care durează luni sau ani, tot mai mult se folosește așa-zisul test de stres termic, baza pe analiza termică, în cadrul căreia se urmărește comportarea medicamentelor, încălzite la o anumită temperatură.

Alegerea clasei de medicamente s-a făcut pe baza faptului că acestea sunt printre cele mai des folosite ca inhibitori ai enzimei ciclooxygenaza, responsabilă de transformarea acidului arachidonic în prostaglandine, care sunt mediatori ai procesului inflamator.

Obiectivul tezei de doctorat a fost orientat spre trei direcții distincte, una mai importantă decât alta, și anume:

- evaluarea stabilității medicamentelor studiate: ibuprofen, ketoprofen, piroxicam, indometacin, diclofenac sodic și acid acetilsalicilic sau aspirină, bazată atât pe comportarea termică a acestora (temperatura de topire, domeniu de stabilitate termică), cât și pe baza studiului cinetic, ai căror parametri permit determinarea timpilor (duratelor) de viață, de reducere la jumătate a activității biologice sau de reducere cu sau la un anumit procent;

- evaluarea medicamentelor menționate cu diverși excipienți (11), posibila interacțiune a acestora fiind principalul factor de degradare a stabilității medicamentelor. Evaluarea s-a făcut, în special, pe baza analizei termice, dar și a spectroscopiei FT-IR și difracției de raze X;

- sinteza complexilor metalici ai ibuprofenului și piroxicamului cu zinc și cupru, știind că de regulă complexii rezultați prezintă activitate biologică. Pentru caracterizare s-au folosit metodele menționate anterior, plus analiza chimică elementală și microscopia electronică de baleiaj.

Tița, Ion Bogdan

Contribuții la studiul compatibilității și stabilității termice a unor medicamente din clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS). Sinteza unor complecși ai acestora

Teze de doctorat ale UPT, Seria 2, Nr. 15, Editura Politehnica, 2011, 296 pagini, 299 figuri, 66 tabele.

ISSN: 1842-8444

ISBN: 978-606-554-368-3

Cuvinte cheie: stabilitate, stabilitate termică, compatibilitate, ibuprofen, ketoprofen, piroxicam, indometacin, diclofenac sodic, acid acetilsalicilic, complecși metalici, activitate biologică, analiză termică.

Rezumat,

Lucrarea prezintă contribuțiile teoretice, practice și originale referitoare la stabilitatea termică și compatibilitatea cu diverși excipienți farmaceutici a unor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene ca: ibuprofen, ketoprofen, piroxicam, indometacin, diclofenac sodic și acid acetilsalicilic, împreună cu sinteza complecșilor metalici ai ibuprofenului și piroxicamului cu zinc și cupru. Pentru efectuarea studiilor s-a folosit o gamă largă de metode fizico-chimice de caracterizare și determinare.

CUPRINS

Introducere	8
1. Stabilitatea medicamentelor. Compatibilitatea acestora cu excipienți farmaceutici	10
1.1. Introducere	10
1.2. Stabilitatea chimică a substanțelor medicamentoase	11
1.2.1. Căile degradării chimice	12
1.2.1.1. Hidroliza	12
1.2.1.2. Decarboxilarea și eliminarea	13
1.2.1.3. Oxidarea	13
1.2.1.4. Fotodegradarea	14
1.2.2. Factori care afectează stabilitatea chimică	14
1.2.2.1. Ecuații de viteză și modele cinetice	14
1.2.2.2. Temperatura	15
1.2.2.3. Starea cristalină și polimorfismul în S.M. solide	15
1.2.2.4. Efectul umidității asupra S.M. solide și semisolide	16
1.3. Stabilitatea fizică a substanțelor medicamentoase	16
1.3.1. Degradarea fizică	16
1.3.1.1. Cristalizarea substanțelor medicamentoase amorfe	17
1.3.1.2. Tranziții în stările cristaline	17
1.3.1.3. Adsorbția umidității	17
1.4. Interacțiuni ale substanței medicamentoase cu excipienții. Compatibilitatea acestora.	17
1.4.1. Excipienți	18
1.4.2. Natura interacțiunilor SM-excipient.	19
1.4.2.1. Interacțiuni fizice	19
1.4.2.2. Interacțiuni chimice	20
1.5. Interacțiuni ale substanțelor medicamentoase între ele	21
1.5.1. Reacții de transesterificare	21
1.5.2. Alte interacțiuni	22
1.6. Metode de evaluare a stabilității medicamentelor	22
1.6.1. Studiul interacțiunii SM-excipient cu ajutorul metodei termice de analiză	22
1.6.1.1. Utilizarea calorimetriei cu scanare diferențială la studiul compatibilității	23
1.6.1.2. Alte metode termice de studiu a compatibilității	24
2. Metode de evaluare a stabilității termice a medicamentelor	26
2.1. Introducere	26
2.2. Evaluarea stabilității termice pe baza comportării la încălzire	27
2.2.1. Principalele metode termice de analiză	27
2.2.1.1. Analiza termogravimetrică(TG sau TGA) și termogravimetria derivată (DTG)	28
2.2.1.2. Analiza termică diferențială(DTA); calorimetria cu scanare diferențială(DSC)	30
2.2.2. Aplicații ale metodelor termice prezentate	31
2.2.3. Factori care influențează rezultatele analizei termice	31
2.2.3.1. Viteza de încălzire.	31

6 Cuprins

2.2.3.2. Atmosfera cuptorului	31
2.2.3.3. Masa (cantitatea) de probă.	31
2.3. Evaluarea stabilității termice pe baza studiului cinetic	32
2.3.1. Analiza cinetică. Scop. Metode	32
2.3.2. Cinetica reacțiilor în fază solidă	33
2.3.2.1. Metode de determinare a parametrilor cinetici din curba $\alpha = f(T)$	36
2.3.2.2. Metode liniare izoconversionale	38
2.3.2.3. Metoda parametrilor cinetici invariabili (metoda IKP)	40
3. Complecși și implicațiile biomedicale ale acestora	43
3.1. Generalități cu privire la implicațiile biomedicale ale complecșilor	43
3.2. Combinații complexe chelate	44
3.3. Capacitatea cationilor de a forma complecși	45
3.4. Capacitatea liganzilor de a forma complecși	45
3.5. Clasificarea cationilor și liganzilor după Pearson	46
3.6. Liganzi, combinații complexe și chelate în biologie și medicină	47
3.7. Rolul biologic al ionilor metalici	48
4. Medicamente și excipienți studiați. Caracterizarea termică, spectroscopică și difractometrică a excipienților	50
4.1. Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene	50
4.2. Complecși metalici ai medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene	52
4.3. Caracterizarea termică, spectroscopică și difractometrică a excipienților	54
4.4. Concluzii	62
5. Stabilitatea termică a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene studiate	64
5.1. Comportarea termică	64
5.1.1. Ibuprofen	64
5.1.2. Ketoprofen	67
5.1.3. Piroxicam	69
5.1.4. Indometacin	70
5.1.5. Diclofenac	73
5.1.6. Acid acetilsalicilic	75
5.1.7. Influența vitezei de încălzire și a masei probei	78
5.2. Studiul cinetic	79
5.2.1. Cinetica izotermă	80
5.2.1.1. Ibuprofen	90
5.2.1.2. Ketoprofen	84
5.2.1.3. Piroxicam	87
5.2.1.4. Indometacin	91
5.2.1.5. Diclofenac	94
5.2.2. Cinetica neizotermă	97
5.2.2.1. Ibuprofen	97
5.2.2.2. Ketoprofen	99
5.2.2.3. Piroxicam	103
5.2.2.4. Indometacin	108
5.2.2.5. Diclofenac	112
5.2.2.6. Acid acetilsalicilic	113
5.3. Calculul timpilor de stabilitate pe baza parametrilor cinetici	114

5.4. Concluzii	115
6. Compatibilitatea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene studiate cu diverși excipienți farmaceutici	117
6.1. Principiile și caracteristicile studiului	117
6.2. Compatibilitatea ibuprofenului	118
6.3. Compatibilitatea ketoprofenului	135
6.4. Compatibilitatea piroxicamului	145
6.5. Compatibilitatea indometacinului	159
6.6. Compatibilitatea diclofenacului sodic	170
6.7. Compatibilitatea acidului acetilsalicilic	188
6.8. Concluzii	198
7. Complecși cu Zn(II) și Cu(II) ai Ibuprofenului și Piroxicamului	200
7.1. Introducere	200
7.2. Sinteza complexilor	200
7.2.1. Sinteza complexilor IB și PX cu Zn(II)	200
7.2.2. Sinteza complexilor IB și PX cu Cu(II)	201
7.3. Caracterizarea complexilor sintetizați	202
7.3.1. Analiza chimică elementală	202
7.3.2. Spectroscopia FT-IR	203
7.3.3. Difrakția de raze X	206
7.3.4. Microscopia electronică de baleiaj	209
7.3.5. Analiza termică	211
7.4. Concluzii	215
Concluzii	216
Bibliografie	220
Anexa 1 – Spectrele FT-IR ale substanțelor medicamentoase și excipienților studiați	231
Anexa 2 – Spectrele difrakției de raze X ale substanțelor medicamentoase și excipienților studiați	240
Anexa 3 – Spectrele FT-IR ale amestecurilor binare care nu prezintă interacțiune	249
Anexa 4 – Spectrele difrakției de raze X ale amestecurilor binare care nu prezintă interacțiune	272

INTRODUCERE

Conform reglementărilor prevăzute de lege, medicamentele trebuie să satisfacă anumite specificații, printre care se numără un anumit nivel de stabilitate, siguranță și eficiență bine definite.

Câteodată, nivelul de stabilitate dorit este dificil de atins din cauza degradării chimice sau fizice, respectiv interacțiunilor componentelor medicamentului, astfel încât se modifică efectele lor farmacologice, ceea ce va afecta eficacitatea terapeutică.

Ținând cont de faptul că medicamentele sunt folosite în scop terapeutic pe baza eficacității și siguranței acestora, ele trebuie să fie stabile și să-și mențină calitatea în diverse condiții care sunt întâlnite în timpul fabricării, și ulterior acesteia, până în momentul administrării sau expirării.

În mod uzual, evaluarea stabilității se face prin *testul clasic de stabilitate*, corespunzător căruia substanța medicamentoasă (SM) este determinată cu metode clasice de analiză, la anumite intervale de timp (zile, săptămâni, luni sau chiar ani), din medicamentele ținute în diverse condiții.

Testul clasic necesită un timp îndelungat și o muncă laborioasă, astfel încât în ultimii ani, tot mai multe studii s-au axat pe instituirea unor metode rapide, nespecifice, de evaluare a stabilității. Aceste metode sunt bazate pe analiza termică.

Aplicațiile numeroase ale analizei termice în domeniul farmaceutic vor fi menționate în cadrul diferitor capitole din teză, iar în ceea ce privește stabilitatea, acestea se bazează pe așa zisul *test de stres termic*. În cadrul acestui test se urmărește comportarea medicamentului în urma încălzirii la o anumită temperatură.

Pe lângă multiplele informații pe care le oferă această comportare, importantă este cea referitoare la stabilitate, bazată în special pe valoarea temperaturii de topire și domeniul de stabilitate termică. De asemenea, cu ajutorul studiului cinetic, printre altele, se pot determina timpii de viață, de reducere la jumătate a activității biologice sau de reducere cu/sau la un anumit procent.

Dintre diverșii factori care influențează stabilitatea medicamentelor, în cadrul cărora temperatura joacă un rol important, mai important este cel cu privire la interacțiunea substanțelor medicamentoase cu diverși excipienți, adică compatibilitatea acestora.

Actualmente, metodele cel mai des folosite pentru evaluarea compatibilității sau incompatibilității medicamentelor sunt metodele termice de analiză, dintre care metoda calorimetriei cu scanare diferențială (DSC) este cel mai des folosită, deoarece ea furnizează informațiile cele mai complete.

Metoda DSC se prezintă ca o tehnică de lucru simplă, rapidă și sensibilă, astfel încât ea constituie un instrument de lucru foarte util în investigarea și prevederea incompatibilității SM-excipienti, încă din etapa preformulării.

Tematica tezei de doctorat a rezultat din cercetările efectuate cu ocazia lucrării de licență, și continuate ulterior datorită faptului că medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt printre cele mai des folosite ca inhibitori ai enzimei ciclooxygenază, responsabilă de transformarea acidului arachidonic în prostaglandine, care sunt mediatori ai procesului inflamator.

Studiile de stabilitate au fost efectuate pe baza comportării la încălzire, respectiv pe baza analizei cinetice.

În ceea ce privește studiile de compatibilitate cu diverși excipienți, ne-am axat pe analiza termică, în special tehnica DSC, în completare cu spectroscopia FT-IR și difracția de raze X.

Principiul de efectuare a acestor studii a constat în compararea rezultatelor obținute pentru amestecurile binare (SM-excipient) în raport de 1:1, cu cele ale componentelor individuali (SM, excipient). Raportul 1:1 a fost ales pentru a maximiza posibilele interacții.

S-au folosit 11 excipienți, dintre cei mai des întâlniți în formulările corespunzătoare celor 6 SM.

În cadrul studiilor efectuate s-a urmărit și sinteza unor complecși cu metale tranziționale a unora dintre cele 6 SM. Acest aspect s-a bazat pe faptul că este mai ușor de sintetizat complecși ai SM, care pot să prezinte activitate biologică, decât să fie sintetizat un nou medicament.

Au fost preparați 4 complecși ai Zn(II) și Cu(II) cu liganzi: ibuprofen și piroxicam. Alegerea celor două elemente tranziționale s-a făcut pe baza faptului că acestea au rol biologic important, prezintă disponibilitate pentru a forma complecși cu SM, iar aceștia prezintă în mod curent activitate biologică.

Caracterizarea complecșilor s-a făcut cu metode specifice precum analiza chimică elementală, spectroscopia FT-IR, difracția de raze X, microscopia electronică de baleiaj și nu în ultimul rând, dar printre cele mai importante, analiza termică.

1. STABILITATEA MEDICAMENTELOR. COMPATIBILITATEA ACESTORA CU EXCIPIENȚI FARMACEUTICI

1.1. Introducere

Medicamentele sunt constituite din substanțe medicamentoase, având efecte farmacologice, încorporate în forme farmaceutice și sunt folosite în scop terapeutic. Substanțele medicamentoase folosite în prezent sunt variate, de la compuși chimici cu masă moleculară mică până la polimeri cum ar fi proteinele. În viitor, vor fi incluși, de asemenea, și produșii derivați din cercetarea genomică.

Medicamentele trebuie să satisfacă cu strictețe anumite specificații, prevăzute adesea în normativele legislative în vigoare. Pentru a fi aprobată, o formulare farmaceutică trebuie să garanteze niveluri de stabilitate, siguranță și eficiență bine definite. Uneori, nivelul de stabilitate dorit este dificil de atins, deoarece substanța medicamentoasă (S.M.) sau celelalte materiale auxiliare, în special excipienții (Excip), pot suferi anumite degradări sau pot interacționa.

Unele substanțe medicamentoase sunt susceptibile la degradare chimică în diferite condiții, din cauza sensibilității lor, datorată structurii lor moleculare, în timp ce altele suferă în principal modificări din cauza unei degradări fizice.

Degradarea chimică și/sau fizică a substanțelor medicamentoase poate modifica efectele lor farmacologice, având drept rezultat alterarea eficacității terapeutice, precum și consecințe toxicologice. Deoarece medicamentele sau produsele farmaceutice sunt folosite în scop terapeutic pe baza eficacității și siguranței, ele ar trebui să fie stabile și să-și mențină calitatea pe toată perioada de utilizare sau până la data de expirare. Calitatea trebuie menținută în diverse condiții care sunt întâlnite în timpul fabricării, depozitării, transportului și stocării în spitale și farmacii publice, precum și în casă. Prin urmare, se impune înțelegerea factorilor care alterează stabilitatea medicamentelor și identificarea căilor de garantare a stabilității lor [1,2].

Medicamentele sunt amestecuri complexe ale substanței medicamentoase cu excipienții, și ca atare, cineticile lor de stabilitate chimică și fizică sunt complexe. Stabilitatea chimică și fizică a acestor forme complexe de dozare trebuie evaluată în etapa de **preformulare**, în etapele de **formulare și fabricare**, precum și pentru produsul finit, incluzând și efectul condiționării asupra stabilității. Formularea însăși joacă un rol decisiv în monitorizarea acțiunii medicamentului în organism: de exemplu acțiune rapidă, acțiune lungă sau locul acțiunii.

De asemenea, sunt necesare informații asupra stabilității noului medicament, din punct de vedere al sistemelor de transport, precum microsferile degradabile. Prin urmare, se impune clarificarea următoarelor aspecte: problema asigurării calității, estimarea timpului de viață și cerințele asupra regulilor importante. Din cauza complexității produselor farmaceutice și a multitudinii de probleme pe care acestea le implică, uneori este dificilă caracterizarea stabilității lor chimice și fizice, mai ales în cazul medicamentelor obținute pe baza noilor biotehnologii. Din acest motiv se impune folosirea mai multor metodologii de studiu [3-5].

Premisele prezentate evidențiază clar cele două faze principale în cadrul dezvoltării unui medicament și anume etapa de preformulare, respectiv de formulare, fiecare dintre acestea presupunând anumite faze intermediare, care sunt prezentate în figura 1.1.

1.2. Stabilitatea chimică a substanțelor medicamentoase

Preformularea este o fază critică în procesul de fabricare a medicamentului, în cadrul căreia se determină profilul fizico-chimic al substanței medicamentoase și excipienților, precum și conceperea prototipului formulărilor.

Performanța unei forme farmaceutice dozate solide este dependentă de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor menționate. În acest stadiu, care precede faza formulării clinice, este esențial să fie identificați excipienții potriviți. Concomitent cu alegerea excipienților se face o evaluare completă a interacțiunii S.M.-excipient și a compatibilității. Scopul este acela de a preveni eventuale schimbări inutile și foarte costisitoare, implicând timp și cheltuieli suplimentare în etapele ulterioare dezvoltării medicamentului. Administrația alimentului și medicamentului din SUA (*Food and Drug Administration*, abrev. *FDA*) recomandă acest proces ca parte a calității din proiectare (calitatea este creată în cadrul produsului și nu adăugată). Obiectivul fundamental este de a identifica proprietățile critice, care sunt considerate importante în formularea unui sistem medicamentos sigur, efice și stabil.

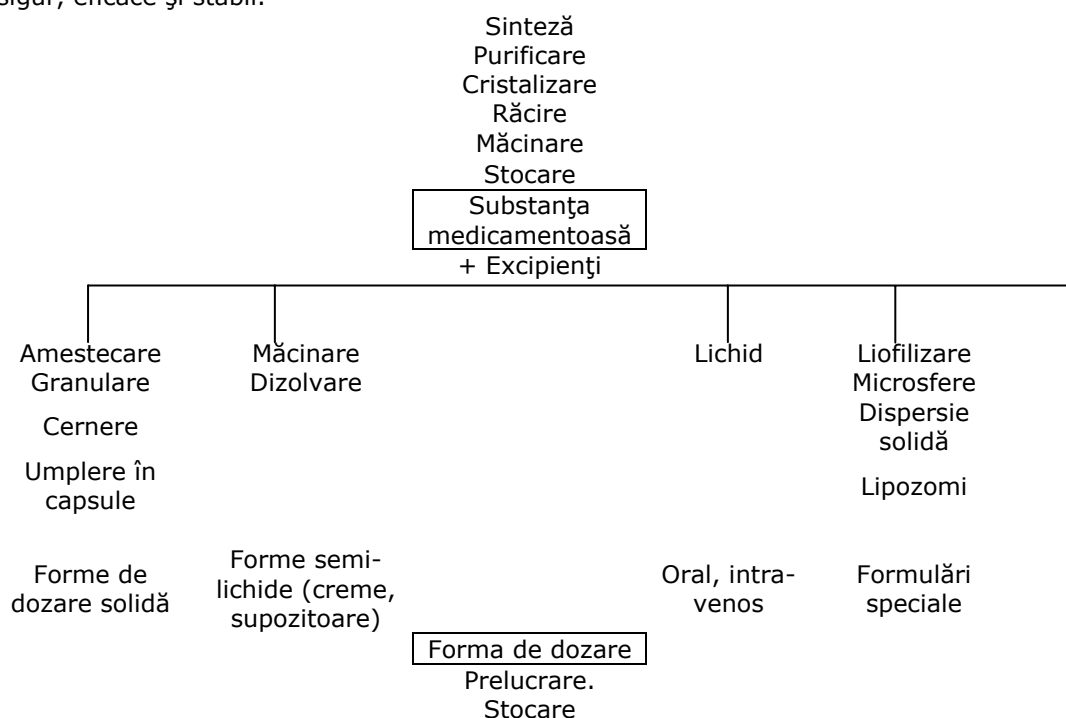


Fig. 1.1. Etapele obținerii unui medicament

Cel mai ușor de înțeles și cea mai studiată formă a instabilității S.M. este descompunerea parțială sau totală a acesteia printr-o reacție chimică, având drept

rezultat o reducere a eficacității medicamentului. Pierderea/reducerea de eficacității este o bine cunoscută cauză a unei slabe calități a produsului. Totuși, prin pierderea eficacității însăși prin diverse căi este numai una dintr-o mulțime de cauze posibile privind pierderea cantitativă a S.M. Identificarea produșilor formați prevede o înțelegere mai bună a mecanismelor acestor reacții chimice, precum și alte informații valoroase. Alte cauze pentru pierderea cantitativă a S.M. includ următoarele:

1. Substanța medicamentoasă se poate degrada generând o substanță toxică. Prin urmare, este important a se determina cât S.M. s-a pierdut în timp, dar și care sunt compușii rezultați. Aceștia pot fi de toxicitate cunoscută sau necunoscută. Uneori, se formează compuși reactivi intermediari, care sunt cunoscuți sau suspecțați a fi toxici.

2. Degradarea S.M. poate face produsul inacceptabil din punct de vedere estetic. Se presupune produsele sunt falsificate dacă în timp unele dintre caracteristicile lor (ex. culoarea sau mirosul) au suferit modificări semnificative ce afectează complianța pacientului. De exemplu, un medicament care se degradează, chiar în măsură redusă, prin volatilizare la un compus conținând sulf și producând miros inacceptabil este greu acceptat sau deloc la administrare pe cale nazală sub formă de spray.

3. Chiar dacă o S.M. poate fi stabilizată în formularea dorită, formulatorul trebuie să arate că S.M. este de asemenea stabilă în condițiile de pH găsite în tractul gastrointestinal, dacă medicamentul este destinat uzului oral. Majoritatea substanțelor medicamentoase sunt destul de stabile la valori neutre ale pH-ului existente în intestinul subțire (nesocotind degradarea enzimatică), dar pot fi instabile la valori ale pH-ului găsite în stomac.

1.2.1. Căile degradării chimice

Substanțele medicamentoase au diverse structuri și sunt, prin urmare, susceptibile la multe și variate căi de degradare. Posibilele căi de degradare a S.M. includ: hidroliza, deshidratarea, izomerizarea și racemizarea, eliminarea (de gaze), oxidarea, fotodegradarea și interacțiuni complexe cu excipienți și alte substanțe medicamentoase. Predicția instabilității chimice a S.M. pe baza structurii sale moleculare ar fi foarte utilă, facilitând selectarea testelor de stabilitate, cât și identificarea, în cele mai timpurii stadii de dezvoltare a medicamentului, căilor prin care S.M. problematice pot fi formulate astfel încât să sufere o degradare chimică minimă. Imensa literatură chimică și farmaceutică este probabil insuficient utilizată ca și sursă a unei asemenea informații. Mai mult, se preconizează dezvoltarea de sisteme expert pentru precizarea stabilității.

În continuare vor fi prezentate câteva dintre fenomenele care conduc la degradare chimică a S.M.

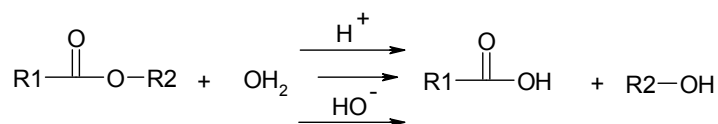
1.2.1.1. Hidroliza

În cazul majorității produselor parenterale, S.M. intră în contact cu apa, chiar și în formele dozate solide, astfel încât umiditatea este deseori prezentă, fie și în cantități mici. În consecință, hidroliza este una dintre cele mai comune reacții de degradare care poate avea loc în produsele farmaceutice. Mulți cercetători au abordat pe larg tema hidrolizei substanțelor medicamentoase. Începând cu 1950, au fost prezentate studii privind hidroliza procainei [6], aspirinei [7], cloramfenicolului [8], atropinei [9], chiar în lipsa unui randament ridicat al tehnicilor analitice.

Hidroliza este, adesea, principala cale de degradare a substanțelor medicamentoase care au grupări funcționale de ester și amidă în cadrul structurii lor.

Esteri

Multe S.M. conțin o legătură esterică, iar în alte cazuri aceasta ia naștere prin reacție dintre diverși acizi și alcooli. Reacția de hidroliză decurge conform schemei 1.1.

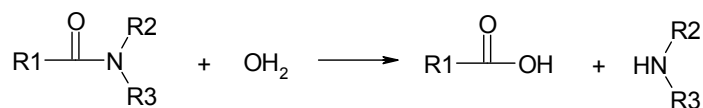


Schema 1.1. Hidroliza esterului unui acid carboxilic

Viteza de degradare a esterului depinde de substituenții R_1 și R_2 : grupările restrictive de electroni intensifică hidroliza, în timp ce grupările donoare de electroni inhibă hidroliza.

Amide

Legături amidice se găsesc în mod curent în moleculele S.M., dar acestea participa în măsură mai mică decât legăturile esterice la reacția de hidroliză, deoarece carbonul carbonilic al legăturii amidice este mai puțin electrophil. (schema 1.2)



Schema 1.2. Hidroliza amidelor

De regulă, astfel de amide ca: acetaminofenul[10], indometacinul [11] sulfacetamida[12] etc. formează prin hidroliză o amină și un acid.

Antibioticele β -lactamice precum penicilinele și cefalosporinele [13,14], care sunt amide ciclice sau lactame, suferă prin hidroliză deschiderea rapidă a inelului.

Reactivitatea acestor amide față de hidroliză depinde de substituenții R_1 , R_2 și R_3 .

1.2.1.2. Decarboxilarea și eliminarea

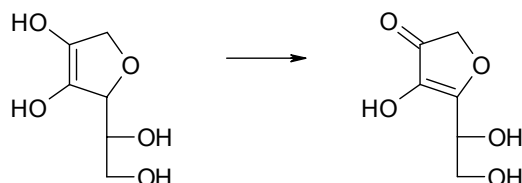
Substanțele medicamentoase care au o grupare acidă carboxilică sunt câteodată susceptibile la decarboxilare.

În alte cazuri reacțiile de eliminare decurg cu formare de diverși compuși ca: formaldehida; N_2 , Cl_2 , I_2 , CS_2 etc. [15,16].

1.2.1.3. Oxidarea

Oxidarea este o bine cunoscută cale de degradare chimică a substanțelor medicamentoase. Oxigenul, care participă în majoritatea reacțiilor de oxidare, se găsește din abundență în mediul în care medicamentele sunt expuse, fie în timpul procesării, fie în timpul stocării pe termen lung. Oxidarea acidului ascorbic (schema 1.3) a fost relatată printre primele descompuneri oxidative, fiind studiați numeroși factori care influențează favorabil sau nu stabilitatea acidului ascorbic, inclusiv rolul ionilor metalici [17,18].

Mecanismele de oxidare a S.M., respectiv compușii formați, depind de structura sa chimică și de prezența unor specii de oxigen reactiv sau alți oxidanți.



Schema 1.3. Oxidarea acidului ascorbic

1.2.1.4. Fotodegradarea

O serie de S.M. suferă procesul de fotodegradare. Mecanismele acestor reacții sunt în general complexe și conduc la formarea de diverși produși. Adeseori în prezența oxifenului fotodegradarea este urmată de oxidare [19,20].

Posibilele interacțiuni pe care le prezintă S.M. cu excipienți sau interacțiunile de altă natură constituie unele dintre principalele căi de degradare chimică și vor fi prezentate ulterior, în mod distinct.

1.2.2. Factori care afectează stabilitatea chimică

Factorii determinanți ai stabilității chimice a S.M. includ factori intrinseci precum structura moleculară a S.M. și factori de mediu, ca temperatura, pH-ul, sistemele tampon, tăria ionică, lumina, oxigenul, umiditatea, aditivii și excipienții. Fiecare dintre aceștia prezintă o importanță mai mică sau mai mare.

În cazul degradării stării solide, proprietățile stării solide ale S.M. precum punctul de topire, cristalinitatea și higroscopicitatea sunt foarte importante. În plus, forțe mecanice ca presiunea și mărunțirea aplicate S.M. pot afecta stabilitatea lor chimică, precum și pe cea fizică.

Prin aplicarea conceptelor cinetice cunoscute este posibil atât cuantificarea rolului pe care fiecare parametru îl poate avea în modificarea cineticilor de degradare, dar și furnizarea de informații valoroase privind mecanismele degradării.

1.2.2.1. Ecuații de viteză și modele cinetice

Substanțele medicamentoase pot suferi degradări chimice prin diverse căi și mecanisme, depinzând de structura lor chimică. Viteza degradării chimice este determinată de diferiți parametri ai ecuației de viteză. Inhibarea degradării și implicit, stabilizarea substanțelor medicamentoase se poate realiza prin controlul acestor factori.

Metodele de descriere a degradării chimice se bazează pe analiza cinetică, în cadrul căreia se observă curba degradării în condiții experimentale specifice pentru a se obține constantele de viteză, iar pe baza acestor informații se pot stabili vitezele de degradare în condiții alternative,.

Pentru asigurarea inocuității unui medicament, datele privind degradarea necesită conceperea și validarea unui test de evaluare a stabilității. După inițierea unui studiu de stabilitate, se încearcă să se folosească un set de condiții care permite obținerea rapidă a unui parametru, cum ar fi constanta de viteză, obținută prin analiza cinetică a curbei de degradare versus timp, în condiții specifice și controlate. Se alege un model cinetic pentru a descrie curba de degradare și se calculează constanta de viteză prin verificarea curbei de degradare cu o ecuație de viteză corespunzătoare, conform modelului asumat.

Modele cinetice care descriu degradarea chimică a substanței medicamentoase în starea solidă

Spre deosebire de degradarea în soluție, degradarea în stare solidă sau într-un sistem eterogen este mult mai complexă din cauza diverșilor compuși existenți și a căror stare fizică variază în timp. În consecință ecuațiile de viteză caracteristice sunt mai complexe [21-23].

O constantă de viteză definitorie pentru degradarea în stare solidă poate fi obținută îndată ce ecuația de viteză teoretică a fost aleasă și datele au fost testate pentru a vedea dacă se potrivesc modelului propus. Totuși, pentru degradarea în stare solidă, în care factorii ce afectează mecanismul de degradare nu au fost elucidați, din cauza complexității, se utilizează frecvent o constantă(e) aparentă(e) obținută prin fitarea (verificarea) curbei de degradare la o ecuație empirică. Asemenea constante și relații empirice pot fi utilizate uneori în scopul estimării stabilității.

1.2.2.2. Temperatura

Temperatura este unul dintre factorii principali care afectează stabilitatea S.M. Relația constantă de viteză (k)/temperatură (T ; k) este descrisă de cunoscuta ecuație a lui Arrhénius,

$$k = A \cdot \exp(-E/RT) \quad (1.1)$$

unde E este energia de activare, iar A este factorul preexponențial. Deoarece reprezentarea grafică a lui k vs. $1/T$ conduce la o dreaptă (grafic Arrhénius), E și A sunt considerați ca și independenți de temperatură, iar E este folosită ca măsură a dependenței constantei de viteză de temperatură. O condiție esențială pentru aplicarea ecuației (1.1) este aceea că mecanismul degradării nu se modifică în domeniul de temperatură cercetat. Pentru o serie de S.M. reprezentative ca: ampicilină, oxazolam, procaină, diazepam, atropină, acetaminofen, oxazepam, cefadroxil, furosemid, cloramfenicol, cocaină valorile lui E variază între cca. 10-30 kcal/mol (40-130 kJ/mol).

Evident, temperatura este un parametru important, pentru că cele mai multe reacții decurg mai rapid la temperaturi ridicate, decât la temperaturi mai scăzute. Termenii E și ΔH (entalpia) constituie o măsură a sensibilității vitezei de degradare a S.M., față de schimbările de temperatură.

Estimarea unei viteze sau constante de viteză potrivite pentru degradarea S.M. constituie o etapă importantă în prezicerea stabilității medicamentelor. Cunoscând modul în care viteza sau k se modifică cantitativ cu variația temperaturii, se poate estima stabilitatea la alte temperaturi [24-26].

Ecuația Arrhénius este valabilă în domeniul de temperatură unde E și A sunt constanți. Modificări ale mecanismului degradării cu temperatura conduc la grafice Arrhénius neliniare.

1.2.2.3. Starea cristalină și polimorfismul în S.M. solide

Stabilitatea chimică a S.M. solide este afectată de starea cristalină a acestora. Substanțele medicamentoase în stare cristalină au mai puțină energie liberă (ΔG) în starea de bază, deci o reactivitate scăzută.

Numeroase S.M. prezintă polimorfism. Fiecare stare cristalină are un nivel de energie liberă diferit în starea de bază și o reactivitate chimică diferită [27-30]. Stabilitatea S.M. în starea amorfă este în general mai mică decât cea în stare cristalină, din cauza nivelului de energie liberă mai înalt al stării amorfe. Relația dintre viteza de degradare și cristalinitate, determinată din căldurile de dizolvare

pentru antibiotice β -lactam, cum ar fi cefazolina sodică, indică faptul că o S.M. cu cristalinitate scăzută tinde să aibă o stabilitate chimică redusă.

Descrescerea stabilității chimice a S.M. solide, provocată prin stres mecanic cum ar fi mojararea, se datorează unei modificări a stării cristaline. De asemenea, stabilitatea chimică este influențată de către aria suprafeței de contact, care crește cu scăderea cristalinității, și implicit reactivitatea crește odată cu mărirea suprafeței de contact.

1.2.2.4. Efectul umidității asupra S.M. solide și semisolide

Degradarea S.M. în sisteme eterogene precum stările solide și semisolide este afectată și de umiditate. Efectul umidității asupra cineticilor de degradare a diferitelor S.M. a fost pus în evidență pentru diverse substanțe medicamentoase.

Umiditatea îndeplinește două roluri importante în catalizarea degradării chimice:

1. apa participă în procesul de degradare a S.M. ca și reactant, conducând la hidroliză, hidratare, izomerizare sau alte reacții chimice bimoleculare. În aceste cazuri, viteza de degradare este direct afectată de concentrația apei sau a ionilor de hidroniu, respectiv hidroxil.

2. apa este adsorbită pe suprafața S.M. și formează un strat umed în care S.M. este dizolvată și degradată. Adsorbția apei poate modifica, de asemenea, starea fizică a S.M., afectând reactivitatea acestora.

Aceste efecte ale apei se explică prin mecanisme complicate, determinate de starea fizică a moleculelor de apă. De exemplu, pentru S.M. care formează hidrați, apa de cristalizare este fixată în cristale și, în general, nu poate participa la reacții chimice. Apa de cristalizare poate participa la degradarea S.M. numai atunci când este eliberată din starea cristalină prin acțiuni precum triturarea.

Efectul umidității asupra degradării S.M. a fost de asemenea studiat, pentru diverse medicamente în prezența excipienților, aspect ce va fi descris ulterior [31-33].

Selectarea excipienților și implicit interacțiunea sau compatibilitatea acestora cu substanța medicamentoasă reprezintă o etapă foarte importantă în procesul de obținere a medicamentului, motiv pentru care va fi discutat ulterior, în mod distinct.

1.3. Stabilitatea fizică a substanțelor medicamentoase

Starea fizică a unei S.M. determină proprietățile sale fizice (ex. solubilitatea), care pot afecta eficacitatea și inocuitatea S.M. De aceea, se impune determinarea modificărilor în starea fizică a S.M. În mod tradițional, aceste modificări sunt evaluate prin calorimetria cu scanare diferențială (DSC) și analiza difracției de raze X (X-ray). În plus, modificări în stările fizice ale excipienților sau agenților auxiliari în forma de dozare pot afecta stabilitatea medicamentelor.

1.3.1. Degradarea fizică

Componentele medicamentelor (substanțe medicamentoase și excipienți) există în diverse stări fizice microscopice (ex. amorfă și cristalină; hidratată și solvatată), cu diferite grade de mărime. În timp, S.M. sau excipientul poate trece dintr-o stare instabilă (metastabilă), la o stare mai stabilă termodinamic. Această transformare va depinde de diferența între energiile libere ale celor două stări și bariera energetică corespunzătoare.

1.3.1.1. Cristalizarea substanțelor medicamentoase amorfe

Frecvent se încearcă formularea S.M. în stare amorfă, puțin solubilă în apă, deoarece solubilitatea formelor amorfe este în general mai mare decât cea a formelor cristaline. Totuși, din cauza energiei libere mai scăzute a stării cristaline, substanțele amorfe prezintă în timp tendința de a trece în starea cristalină, mai stabilă termodinamic. Prin urmare, cristalizarea S.M. amorfe poate decurge în timpul stocării pe termen lung și poate conduce la modificări drastice sau chiar la pierderea unor caracteristici ale S.M., ceea ce determină modificări în comportarea sa clinică și toxicologică. De asemenea, în timpul stocării medicamentelor se poate produce și cristalizarea excipienților amorfi.

1.3.1.2. Tranziții în stările cristaline

Substanțele polimorfe sunt forme cristaline diferite ale aceleiași S.M. Deoarece aceste forme au energie liberă sau potențiale chimice diferite, depinzând de condiții de temperatură, pot avea loc tranziții între acestea [34,35]. Tranzițiile polimorfe în timpul stocării pot altera în mod critic proprietățile S.M., deoarece solubilitatea și viteza de dizolvare a S.M. variază în general cu modificările în forma cristalină. Din perspectiva stocării, temperatura și umiditatea afectează tranzițiile polimorfe.

1.3.1.3. Adsorbția umidității

Adsorbția umidității este observată în general la medicamentele în stare solidă. Adsorbția umidității în timpul stocării poate afecta stabilitatea fizică a medicamentelor, conducând la modificări, cum ar fi începutul dizolvării. Adsorbția umidității este generată de către proprietăți fizice ale S.M. și excipienților.

Factorii care afectează stabilitatea fizică a S.M. sunt în cea mai mare parte aceiași care afectează și stabilitatea chimică.

Alături de S.M., excipienții sunt componenți de bază ai unui medicament și la fel ca acestea ei pot suferi același gen de degradări fizice sau chimice, însă prezența simultană a acestora poate conduce la degradare în urma unor posibile interacțiuni care au loc.

1.4. Interacțiuni ale substanței medicamentoase cu excipienții. Compatibilitatea acestora.

Interacțiunea substanță medicamentoasă – excipient este una dintre cei mai importanți factori de care se ține seama în dezvoltarea formelor farmaceutice dozate solide și în programele de descoperire a S.M. Acesta este un parametru obținut din etapa de preformulare, care include cunoașterea caracteristicilor fundamentale ale S.M. și excipienților, cum ar fi natura spectrală a componenților, solubilitatea, distribuția mărimii particulei (mărime și formă), coeficient de partiție și punct de topire.

Importanța unui studiu serios al interacțiunii SM-excipient în etapa preformulării este subliniată atunci când consecințele necorespunzătoare ale studiului sunt privite critic. Astfel de consecințe includ formarea de noi impurități, bilanțul de masă incomplet, distrugerea formei de dozare, multiplicarea inutilă a formulărilor prototip, modificări ale proprietăților fizico-chimice (stabilitate, solubilitate, profilul dizolvării, grad de cristalinitate, higroscopicitate) și inabilitatea de a obține înregistrarea unei S.M. reușite [36-38].

Evaluarea compatibilității SM-excipient este bazată pe proprietățile excipienților. Excipienții sunt substanțe auxiliare, inerte din punct de vedere farmacologic, care se utilizează în proporții mari formelor farmaceutice solide cu rolul de a dilua substanța medicamentoasă, de a permite transformarea acesteia într-o formă farmaceutică, dozarea și administrarea sa, de a îmbunătăți absorbția și stabilitatea S.M., precum și caracteristicile organoleptice ale preparatului. Definiția bazată pe funcționalitățile declarate pare a fi contradictorie; prin urmare, excipienții nu sunt cu adevărat inerti și pot fi definiți ca și „permisivi”.

1.4.1. Excipienți

Deși, în mod obișnuit, excipienții sunt prezenți în formulare în proporții variind între 10% și 99%, ei nu sunt corespunzător caracterizați, în comparație cu S.M. Cu toate că peste 1000 de excipienți sunt folosiți în mod curent în diferitele forme farmaceutice dozate solide, numai aproximativ 200 sunt de obicei utilizați în dezvoltarea formei de dozare [39-42]. Majoritatea excipienților sunt clasificați pe baza funcționalității lor, astfel:

Clasificarea excipienților utilizați în formularea comprimatelor după funcția principală pe care o îndeplinesc la comprimare.

Grupa de excipienți	Exemple
<i>Diluanti</i>	Substanțe insolubile: sulfatul de calciu dihidrat, fosfatul de calciu, amidon, amidon modificat, celuloză microcristalină (diverse sorturi), lactoză (anhidă și hidratată), hidroxipropil metilceluloză. Substanțe solubile: dextroză, glucoză, maltoză, manitol.
<i>Lianți (aglutinanți)</i>	Polimeri naturali: amidon, amidon pregelatinizat etc. Polimeri semisintetici: metil- și etilceluloză, hidroxipropilceluloză etc. Polimeri sintetici: polivinilpirolidonă (povidonă) – diferite sorturi.
<i>Dezagreganți (dezintegranți)</i>	Amidonuri, derivați de celuloză (metilceluloza, carboximetilceluloza), alginat de sodiu, amestecuri efervescente, enzime.
<i>Lubrifianți</i> - <i>lubrifianți propriu-zisi</i> - <i>glisanți</i> - <i>antiaderenți</i>	Stearați de magneziu, respectiv calciu, talc, dioxid de siliciu coloidal, acid stearic, uleiuri hidrogenate ale unor plante și diverse tipuri de ceară rezistentă la căldură.

Funcționalitatea unui excipient este adesea modificată, neintenționat, datorită interacțiunilor SM-excipient, și chiar SM-SM sau excipient-excipient. Prin urmare, se impune alegerea potrivită a unui anumit excipient dintr-o anumită categorie.

Alegerea excipienților în cadrul formulării este determinată de numeroși factori, ca: origine și sursă, funcționalitate, calitate și puritate, măsura caracterizării, consistența numerică a proprietăților de bază, compatibilitate cu materiale active și de ambalare, toxicitate și situația reglementării.

Dacă selecția rațională a excipientului se realizează în faza preclinică, programul de dezvoltare al medicamentului poate fi accelerat reducându-se considerabil timpul și costurile [43].

1.4.2. Natura interacțiunilor SM-excipient.

Înțelegerea interacțiunilor SM-excipient este bazată pe cunoașterea reactivității fizice sau chimice a excipientului în prezența SM, a altor componente sau a factorilor de mediu.

Reactivitatea poate fi pozitivă sau negativă în termenii efectului pe care îl are asupra performanței formei farmaceutice. De exemplu, pulverizarea poate cauza modificări polimorfe sau o modificare în starea cristalină, care ar putea mări solubilitatea dar, afectează în mod negativ fluiditatea, stabilitatea, compactibilitatea sau compresibilitatea pulberii în timpul comprimării. Deoarece, de cele mai multe ori, S.M. nu poate fi modificată cu ușurință, formulatorul trebuie să identifice un excipient sau un grup de excipienți care vor fi compatibili cu S.M., reactivitatea acestora stând la baza alegerii raționale a excipientului(-lor) care permit realizarea unei formulări robuste și stabile.

În continuare vor fi prezentate câteva dintre diferitele tipuri de interacțiuni fizice și chimice S.M. – excipient.

1.4.2.1. Interacțiuni fizice

Reactivitatea între SM și excipient poate fi inițiată prin pulverizare, transformări de fază, adsorbție.

Prin **pulverizare** crește aria suprafeței și a cantității de produs amorf [44], odată cu crearea de defecte (goluri) în solid, ceea ce face ca sistemul să devină mai sensibil la presiune, fiind susținută și degradarea chimică printr-o reacție de tip Maillard.

Efectul **comprimării** [45] cu privire la reactivitatea relativă față de reacția Maillard se manifestă în mod diferit în unele cazuri viteza de reacție crescând odată cu creșterea presiunii de comprimare.

Adsorbția solid pe solid se referă la interacțiunea unor excipienți cu diverse S.M. în timpul procesului de amestecare. Printre primele relații de acest fel se numără cele referitoare la interacțiunea unor excipienți ca stearat de magneziu, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă etc. cu diverse SM [46-48].

Numărul cazurilor de interacțiuni SM – excipient relatat în literatura de specialitate, a crescut foarte mult, în special în ultima perioadă. O parte dintre acestea vor fi prezentate ulterior, la descrierea principalei metode de punere în evidență a acestora, și anume calorimetria cu scanare diferențială (DSC).

Adsorbția lichid pe solid. Rolul umidității.

Prezența apei într-o formă sau alta în cadrul procesului de preparare a medicamentelor constituie unul dintre cei mai importanți factori, care conduce la interacțiuni SM – excipient.

Interacțiunea cauzată de prezența umidității se poate datora adsorbției acestora pe solide cristaline, ceea ce ar conduce la formare de hidrați, delicvescență și condensare capilară. În locul adsorbției, apa poate fi încorporată în rețeaua cristalină a unui vechi hidrat, prin legături de hidrogen sau legături covalent-coordinative cu alte molecule de apă și/sau molecule al S.M. Acest fapt este posibil datorită dimensiunii mici a moleculei de apă și abilității sale de a acționa, prin legături de hidrogen, ca donor sau acceptor, stabilizând prin urmare structurile hidratate [49,50].

Interacțiunea apei cu o cantitate de solid poate conduce la modificări semnificative ale majorității proprietăților solidului. Cantitatea de umiditate absorbită depinde de distribuția mărimii particulelor solidului, aria suprafeței specifice, natura adsorbantului, porozitatea solidului și delicvescență.

Efectul cantității de umiditate prezentă în excipienți

Excipienții pot afecta stabilitatea S.M. fiind o sursă de umiditate. O serie dintre aceștia conțin apă în cantitate mai mare sau mai mică ceea ce conduce la interacțiuni.

Efectele umidității din excipienți asupra vitezei de degradare a SM sunt destul de dificil de interpretat, totuși de cele mai multe ori aceasta crește odată cu creșterea conținutului de apă. Astfel, este cazul unor excipienți ca: polivinilpirolidonă, stearat de magneziu, acid stearic, celuloză microcristalină, lactoză monohidrat etc [51,52].

Efectul stării fizice a moleculelor de apă din excipienți

Contribuția apei la degradarea chimică a substanțelor medicamentoase este determinată de starea fizică a apei. Acesta este și cazul amestecurilor SM-excipient, iar apa prezentă în excipienți poate fi slab sau puternic adsorbită de aceștia. Excipienții care au abilități crescute de a reține apa tind să inhibe degradarea SM proces care trebuie corelat cu timpul necesar atingerii echilibrului umiditate-adsorbție [53,54].

Ca și în cazul S.M. hidratate, excipienții care pot forma hidrați accentuează degradarea SM, prin cedarea apei lor de cristalizare în timpul triturării (pulverizării).

Transformări de fază

Conform celor arătate anterior, transformarea care rezultă din adsorbția sau absorbția apei adsorbită sau absorbită este reprezentată de formarea unui hidrat prin legături de hidrogen sau legături covalent-coordinative, ceea ce presupune o transformare de fază [55,56].

Transformarea de fază este datorată unui proces complex, care implică dizolvarea parțială a S.M., modificând astfel procesul de hidratare al formei în stare solidă la o transformare mediată de soluție.

Se poate spune că:

- Anumiți excipienți pot interacționa la suprafață cu particulele S.M., cresc numărul de defecte, cresc numărul de defecte, facilitează deshidratarea, sau acționează ca și deshidranți moleculari.

- Transformarea de fază poate avea loc în timpul comprimării unor amestecuri de formulare, ce conțin posibili hidrați.

1.4.2.2. Interacțiuni chimice

Interacțiunile chimice se produc în amestecuri S.M.-excipient sau diferite formulări. După cum s-a stabilit anterior, natura interacțiunii chimice depinde de factori ca: natura S.M. și a excipientului, raportul relativ SM-excipient, care poate cauza instabilitate, umiditatea, căldura, pH-ul mediului, lumina, metoda de preparare. Cunoașterea naturii chimice a SM și a reactivității acesteia, precum și cea a excipienților, este imperios necesară în stabilirea interacțiunii SM-excipient sau incompatibilității. Dacă o SM este instabilă (de ex. prezintă sensibilitate la umiditate, căldură sau lumină), prezența acesteia într-o formulare determină interacțiune.

Reacții acido-bazice

Multe substanțe medicamentoase sunt acizi slabi sau baze slabe; 75% dintre acestea sunt baze slabe, în timp ce 20% sunt acizi slabi [57,58]. În jur de 45-50% dintre substanțele medicamentoase comercializate sunt săruri, iar majoritatea dintre acestea au fie caracter slab acid, fie slab bazic. Reacțiile acido-bazice sunt un tip frecvent de interacțiuni SM-excipient, iar o mulțime dintre acestea decurg în starea

solidă. Radiografierea acestora este esențială în vederea evitării unor consecințe neașteptate, care rezultă în urma incompatibilității. Monitorizarea reacțiilor acido-bazice necesită tehnici analitice care nu implică extracția de solvenți, deoarece forma liberă și forma de sare a analitului pot avea solubilități diferite într-un solvent dat, în special un solvent organic. Prin urmare, va fi inaplicabil și imposibil de a evita transferul de protoni din excipientul cu caracter acid sau bazic, în timpul preparării probei. Umiditatea reziduală dintr-un solvent poate determina, de asemenea, transfer de protoni. În plus, extracția de solvenți poate perturba interacțiunea fizică produsă când o astfel de reacție are loc în starea solidă, modificând astfel rezultatele. Mai mult, cele două forme (ionizată și liberă) vor fi dificil de analizat prin HPLC.

Interacțiunea de sarcină

Este o interacțiune SM-excipient frecventă, care decurge între excipienți și substanțe medicamentoase cu grupări ionizabile, precum acid carboxilic și aminoacizi, care pot genera anioni și cationi corespunzători. Interacțiunea este dependentă de pH-ul mediului. Dacă în formulare un excipient încărcat este asociat cu o S.M. ionizabilă, încărcată cu sarcini electrice de semn contrar, poate avea loc o interacțiune ionică, rezultând un complex insolubil. Astfel, S.M. poate fi reținută de excipient, ceea ce generează probleme de solubilitate, descompunere, dizolvare și biodisponibilitate. Măsura interacțiunii este dependentă de proprietățile inerente ale SM și excipientului, raportul componentelor în formulare și tăria interacțiunii [59,60].

Reacția Maillard

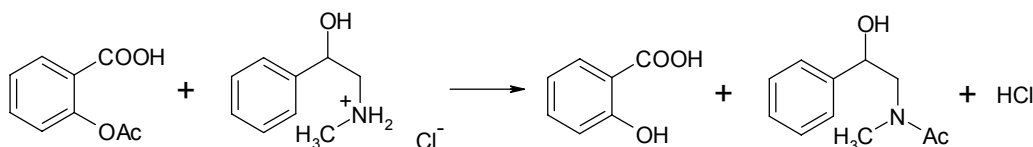
Reacția Maillard, relatată de peste 80 de ani de către Louis Maillard, implică reacția de reducere a carbohidraților și unor amine, pentru a produce pigmenți maro. Reducerea zaharurilor precum glucoza, maltoza și lactoza, constituie subiectul reacției Maillard, deoarece tautomerii lor ciclici sunt în echilibru cu formele lor aldehidice, mult mai reactive. Pe de altă parte, zaharurile nereducătoare ca, manitol, sucroză și trehaloză nu suferă reacția Maillard. În domeniul farmaceutic, aceste reacții ar putea deveni critice în funcționalitatea excipienților, stabilitatea produselor și în performanța *in vivo* a medicamentului [61].

1.5. Interacțiuni ale substanțelor medicamentoase între ele

În afara cazurilor curente de formulare a unei SM cu diverși excipienți, în același produs pot fi asociate uneori două SM, alături de excipienți. Ca și în cazul clasic, când SM poate interacționa (reacționa) cu excipienți, și SM-ele din aceeași formulare pot reacționa (interacționa) între ele.

1.5.1. Reacții de transesterificare

Comprimatele care conțin aspirină (acid acetilsalicilic) sau SM cu funcțiuni acilate, reacționează și formează compuși acilați și acid salicilic. Troup și Mitchner [62] au relatat reacția dintre acid acetilsalicilic și fenilefrin, conform schemei 1.4.



Schema 1.4. Reacția aspirinei cu hidroclorură de fenilefrin

De asemenea aspirina prezintă reacție de acilare cu acetaminofen [63,64].

1.5.2. Alte interacțiuni

Chiar dacă în număr limitat, au fost prezentate câteva cazuri de interacțiune a două sau mai multe S.M. Astfel:

- Kenawi și colab [65] au arătat că cetirizina dihidroclorică interacționează puternic cu diclofenacul sodic;
- aceeași autori [66] au investigat posibila interacțiune între diclofenac (1), cetirizină (2) și ranitidină (3);
- Freire și colab [67] au studiat amestecul izoniazidei cu rifampicină;
- Arayne și colab [68] au relatat interacțiunea *in vitro* a metforminului cu diverse medicamente din clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS), precum: diclofenacul sodic, ibuprofen, flurbiprofen, acid mefenamic, meloxicam și acid tiaprofenic.

1.6. Metode de evaluare a stabilității medicamentelor

Ca și S.M. sau excipienți, medicamentul poate să sufere degradare fizică sau chimică datorate aceluiași factori. De aceea, se impune existența unor metode care să evalueze cât mai rapid stabilitatea acestuia.

Printre tehnicile de analiză utilizate în mod curent se numără variantele de cromatografie, cuplate de regulă cu spectrometria de masă sau diverși detectori specifici, încât se pot obține rezultate calitative și cantitative valoroase.

Alte tehnici și proceduri, care sunt utilizate în special pentru formele dozate complexe, sunt **analiza termică**, spectroscopia de reflexie difuză (DRS), diverse metode complementare (RMN și FT-IR) etc.

1.6.1. Studiul interacțiunii SM-excipient cu ajutorul metodelor termice de analiză

În ciuda importanței pe care o prezintă evaluarea interacțiunii SM-excipient sau compatibilității acestora, nu există un protocol universal acceptat sau agenții de reglementare în acest sens.

Tradiționalele studii de compatibilitate constau în prepararea amestecurilor SM cu excipienți și ținerea acestora în diverse condiții de stabilitate. Aceste amestecuri, sunt periodic testate în privința SM, iar compatibilitatea este evaluată pentru timpul de stocare corespunzător. Asemenea metode convenționale sunt specifice SM și permit ca produșii de degradare să fie ușor identificați, într-un stadiu timpuriu al dezvoltării formulării. Totuși, aceste metode sunt limitate, necesită un timp îndelungat și presupun o muncă laborioasă, datorită numărului mare de variabile care sunt implicate în astfel de studii.

În acest context, un număr tot mai mare de studii, în special în ultimii ani, s-a axat pe dezvoltarea unor metode rapide nespecifice, pentru evaluarea compatibilității într-un stadiu cât mai timpuriu al procesului de dezvoltare. Aceste tehnici analitice rapide, sunt bazate pe analiza termică [69-73].

Analiza termică este folosită în industria farmaceutică ca și o tehnică rapidă și credibilă pentru studierea și evaluarea stabilității produselor farmaceutice, controlul calității și pentru dezvoltarea de noi compuși farmaceutici. Aceasta poate fi aplicată cu succes pentru a investiga diferite materiale în starea solidă sau semi-solidă, care au relevanță farmaceutică. Tehnica este folosită pentru determinarea purității, studii de stabilitate pe baza comportării termice și a analizei cinetice,

evaluarea polimorfismului sau pseudo-polimorfismului etc. În ultimul timp, analiza termică se folosește tot mai mult pentru studiul compatibilității SM cu excipienți, datorită avantajelor pe care le oferă față de metodele clasice. Totuși, pentru obținerea unor rezultate sigure, de cele mai multe ori, analiza termică este aplicată împreună cu alte tehnici de analiză, precum: spectroscopia UV(-VIS) și FT-IR, microscopia cu scanare electronică (SEM), difracția de raze X, spectroscopia de masă etc [74-79].

1.6.1.1. Utilizarea calorimetriei cu scanare diferențială la studiul compatibilității

Termogravimetria (TG), termogravimetria derivată (DTG) și calorimetria cu scanare diferențială (DSC) sunt tehnici termoanalitice foarte mult folosite în prefigurarea formulării, deoarece modificările calorimetrice și cele de masă, datorate degradării fizice și chimice a substanțelor medicamentoase, pot fi rapid detectate.

Dintre acestea, metoda DSC este cel mai des folosită, în special pentru studii de compatibilitate, deoarece ea furnizează informațiile cele mai complete, dar interpretarea acestora se face mai ușor, atunci când este folosită și metoda TG.

Metoda DSC se prezintă ca o tehnică de lucru simplă, rapidă și sensibilă, folosită în experimente de rutină. Ea constituie un instrument de lucru important în prima etapa a studiilor de preformulare, pentru investigarea și prevederea incompatibilității fizico-chimice, între o SM și excipienți farmaceutici [80-87]. De fapt, aceasta permite evaluarea rapidă a posibilelor interacțiuni între componentii formulării pe baza apariției, modificării sau dispariției picurilor endoterme sau exoterme și/sau variații în valorile relevante ale entalpiei, obținute din curbele termice ale amestecurilor SM-excipient. Totuși, actualmente, studiile de compatibilitate prin metoda DSC sunt efectuate, în general, prin compararea curbelor termice al SM pură, respectiv excipientului, cu cele corespunzând amestecurilor binare, în raport 1:1. Amestecurile sunt preparate în mod curent în proporție de 1:1 (m/m) cu fiecare excipient, pentru a maximiza posibilele interacțiuni.

Este important să se țină cont de faptul că diferitele tehnici folosite pentru prepararea amestecurilor SM-excipient pot afecta proprietățile materialelor, și în consecință se impune fie simpla amestecare, fie mojararea.

De asemenea, o limitare importantă a amestecurilor menționate, mai exact a raportului de amestecare, o constituie faptul că în formulările reale toți excipienții și SM se află împreună, în același timp, în rapoarte de masă, de regulă, diferite de 1:1. Motivul utilizării curente a acestui raport a fost menționat anterior. În aceste condiții, informația obținută poate fi înșelătoare și are o valoare predictivă limitată, deoarece ea nu reflectă situația reală. De fapt, este evident că efectul unui excipient într-un amestec binar depinde mult de cantitatea acestuia în amestec. Mai mult, acesta poate fi foarte diferit de cel dintr-un amestec multicomponent, unde pot avea loc multiple interacțiuni, cu atât mai mult în urma tratamentelor mecanice din timpul procesului de fabricare. Rezultatul îl constituie posibila alterare a compatibilității excipienților cu SM.

Totuși, interacțiunile fizice sau chimice între SM și excipienți nu indică în mod automat incompatibilitate, dar, în general, autorii agreează ideea că o modificare în curba DSC constituie o evidență netăgăduită a interacțiunii. În anumite cazuri, astfel de interacțiuni pot fi avantajoase producerii sistemului medicamentos. Totuși, când interacțiunile nu sunt presupuse (așteptate), acestea pot afecta în mod contrar biodisponibilitatea unui medicament [88-92].

Prin urmare, constatările DSC trebuie privite cu precauție, iar în cazul unor modificări substanțiale în alura curbelor DSC, comparativ cu cea a substanței medicamentoase pure, se impune utilizarea unor tehnici analitice complementare, pentru a valida interpretarea rezultatelor DSC [].

O problemă importantă rezolvată cu ajutorul metodelor termice de analiză, în special metoda DSC, este rolul pe care apa îl joacă în interacțiunea SM-excipient.

Conform celor prezentate anterior, cel mai adesea, efectele negative ale interacțiunii SM-excipient în starea solidă sunt mediate de apă și intensificate de o temperatură crescută. De fapt, vaporii (de apă) eliberați de către excipient pot fi adsorbiți/absorbiți de către SM sau apa legată la excipient poate susține o reacție la interfața excipient-SM. În primul caz (mecanism mediat de vapori) efectele vor fi cu atât mai importante cu cât concentrația excipientului este mai mare. În cel de-al doilea caz, adeseori are loc o solvatare parțială în aria interfaței și chiar urme de apă pot juca un rol major în degradarea SM solubile în apă, printr-o mobilitate crescută a sistemului SM-excipient, ceea ce intensifică reactivitatea lor.

Prin urmare, apa conținută sau datorată umidității afectează stabilitatea componentelor activi, excipienților și produșilor finali, precum și proprietățile de tabletare ale formulărilor farmaceutice. De fapt, tabletele fie se sfărâmă, fie nu pot fi obținute, indiferent dacă conținutul de apă este prea mic sau prea mare.

După cum s-a menționat anterior, utilizarea metodelor termice în general, respectiv a metodei DSC în special, la rezolvarea unor probleme din domeniul farmaceutic este tot mai des întâlnită în literatura de specialitate [93-143]. În acest context, se va face o trecere în revistă a câtorva dintre medicamentele studiate cu ajutorul tehnicii DSC, în ceea ce privește compatibilitatea acestora cu diverși excipienți: norfloxacin [110], omeprazol [135], captopril [134], β-lapacon [136], glipizid [137], primachină [113], acetaminofen [138], olanzapin [114], prednicarbat [115], haloperidol [117], clorpropamid [119], glibencamid [139], acid lipoic [144], aciclovir [109], aceclofenac [121], atenolol [142], meloxicam [132], nitroimidazol [105] etc.

1.6.1.2. Alte metode termice de studiu a compatibilității

Comportarea amestecurilor SM-excipient în anumite condiții de stres sau metoda *testării izoterme la stres (IST)* a fost aplicată de către mai mulți autori [144,145]. Metoda IST pune în evidență deopotrivă, interacțiunea SM-excipient și compatibilitatea. Aceasta implică stocarea amestecurilor SM-excipient, cu sau fără umiditate, la temperatură ridicată pentru o perioadă specifică de timp (normal 3-4 săptămâni), pentru a accelera eventualele modificări SM și interacțiunea cu excipienți. Probele sunt observate vizual, iar conținutul în SM este determinat prin metoda HPLC. Deși mult mai aplicabilă, dezavantajul acesteia este că necesită timp, precum și o metodă de analiză cantitativă (HPLC). Ideal, tehnicile DSC și IST pot fi folosite împreună pentru a evalua compatibilitatea SM cu excipienți selectați. Un astfel de studiu poate fi efectuat în două stadii:

1. Stadiul I. Testarea compatibilității SM cu diluanți și lubrifianți. Jelul este de a identifica câte un diluant, respectiv lubrifiant fundamental.

2. Stadiul II. Testarea compatibilității amestecului SM-diluant-lubrifiant cu alți excipienți, precum lianți și dezagreganți.

În cazurile suspecte de incompatibilitate, spectrul FT-IR al SM pură va fi comparat cu cel al amestecului SM-excipient, precum și cu cel la excipientului pur.

Microcalorimetria izotermă (IMC) este una dintre metodele analitice de evaluare rapidă a compatibilității excipientului cu SM [146,147]. Metoda IMC poate fi

utilizată singură sau împreună cu metoda DSC, față de care are avantajul că prezintă o sensibilitate mult mai mare. Metoda se folosește în special la monitorizarea reacțiilor extrem de lente, în condiții izoterme și la temperaturi coborâte, permițând detectarea imediată (într-o clipă) a căldurii termice. Descompunerea SM, cauzată de incompatibilitatea dintre SM și excipient, dezvoltă imediat căldură (de o clipă). Prin urmare, microcalorimetria are potențialul de a determina căldura de descompunerea unei SM, datorită incompatibilității acesteia cu un excipient.

O variantă îmbunătățită a metodei DSC o constituie calorimetria cu scanare diferențială de înaltă sensibilitate (HSDSC), care operează într-un mod similar tehnicii DSC, dar cu îmbunătățirea parametrilor precum: sensibilitate, exactitate și limită de detecție [116,148,149]. Astfel, sensibilitatea crește de 10-100 ori, față de DSC clasic, ceea ce permite detectarea și măsurarea unor tranziții subtile (mici), care nu pot fi observate cu metoda standard.

HSDSC este cunoscută și ca MicroDSC. Câțiva autori au arătat că metoda HSDSC izotermă în trepte poate fi folosită ca o metodă simplă și rapidă de examinare a compatibilității SM cu excipienți tradiționali.

2. METODE DE EVALUARE A STABILITĂȚII TERMICE A MEDICAMENTELOR

2.1. Introducere

Datorită unor mecanisme noi de acțiune, molecule și tehnologii noi, medicamentele joacă un rol important în îmbunătățirea sănătății. Fabricarea medicamentelor implică în general, două etape distincte:

- fabricarea moleculei active sau SM (ingredient activ);
- fabricarea formulării (medicament sau forma de dozare sau produs farmaceutic), care este dat bolnavului.

Formularea însăși joacă un rol decisiv în monitorizarea acțiunii în corp, ca de exemplu: acțiune rapidă, timp de acțiune, locul acțiunii. Conform necesităților medicale, medicamentul poate fi utilizat sub diverse forme. Aceste formulări necesită substanțe auxiliare (excipienți) și tehnologii potrivite pentru fabricarea produsului medicament. Pentru bolnav este obligatoriu ca produsul să rămână identic pentru tot lotul și de-a lungul vieții sale, pentru a-și menține acțiunea la timpul dorit; fără efecte secundare neașteptate. Acest lucru se realizează prin controlul corespunzător al substanțelor medicamentoase și excipienților, indiferent de proveniența lor, precum și prin monitorizarea procesării și stocării medicamentului.

Compușii singuri pot fi caracterizați prin măsurători de călduri și temperaturi, tranziții vitrase, topire, fierbere, sublimare, controlul calității și purității, izomerizare sau călduri de dizolvare, polimorfism, stare amorfă, apă de cristalizare, absorbția sau adsorbția apei, descompuneri etc.

Pentru amestecuri de câțiva componenți, se urmărește în special, posibilele interacțiuni SM-excipient și excipient-excipient. O interacțiune în starea solidă poate rezulta din formarea unei soluții solide, cu miscibilitate parțială sau totală, în urma formării unui complex sau a unei reacții chimice. În cazul hidraților sau solvaților topirea acestor noi compuși poate fi potrivită sau nu. Medicamentele pot fi studiate și în mediu apos.

Conform celor discutate în capitolul 1 cu privire la stabilitatea medicamentelor, atât caracterizarea acestora, precum și monitorizarea ulterioară, prin testul clasic de stabilitate, necesită mult timp (săptămâni sau luni). Din acest motiv se apelează tot mai mult la analiza termică, care a devenit o tehnică de rutină pentru analiza medicamentelor și a substanțelor de interes farmaceutic [70,72,73,150-152].

De exemplu, în ceea ce privește determinarea timpului de stocare, care în mod uzual necesită săptămâni sau luni, cu ajutorul analizei cinetice se pot obține anumite date mult mai rapid, prin încălzirea probei și grăbirea procesului de descompunere al acesteia.

Deși această tehnică nu poate înlocui complet procedeul clasic de stabilitate, care presupune timp lung de observație, ea poate prevedea de timpuriu asupra problemelor nedorite care decurg la temperatură ridicată și poate indica cele mai favorabile direcții care trebuiesc urmate, în vederea unei formulări de succes.

De fapt, este bine cunoscut că la temperatură ridicată reactivitatea chimică a SM, componenți activi, atât în stare pură cât și în amestec, se poate modifica, conducând astfel la reacții necontrolabile, cu situații ulterioare dăunătoare.

Datorită unor astfel de situații, reiese necesitatea de a determina **stabilitatea termică**, adică domeniul de temperatură peste care o substanță nu se descompune cu o viteză apreciabilă.

2.2. Evaluarea stabilității termice pe baza comportării la încălzire

Stabilitatea medicamentelor față de căldură, umiditate, oxidare și expunere la lumină reprezintă o chestiune de mare interes practic, dar de o considerabilă complexitate. Evaluarea stabilității medicamentului sau a oricărei substanțe în stare solidă se face, de regulă, prin analizarea descompunerii sale în condiții izoterme sau neizoterme. În mod obișnuit aceasta decurge tot timpul cu pierdere de masă într-un mod ireversibil.

Se poate spune că o primă, și cea mai simplă, evaluare a stabilității termice a medicamentelor se face prin urmărirea comportării termice a acestora.

Reacțiile de descompunere ale medicamentelor prezintă atât semnificație practică, cât și științifică. Astfel, aceste reacții fac posibilă cunoașterea comportarea substanțelor medicamentoase la diferite temperaturi, iar cea cunoaștere este importantă pentru predicția condițiilor de stocare ale formulărilor, adică medicamentului în sine. De asemenea, ele permit obținerea de informații despre temperaturi la care SM poate fi supusă procesului tehnologic fără pierderea proprietăților sale specifice, fizico-chimice și farmacologice. Reacțiile de descompunere sunt realizate de asemenea, pentru obținerea de compuși solizi, care sunt caracterizați prin compoziția și activitatea corespunzătoare, în vederea unor posibile aplicații tehnologice viitoare.

Înainte de aplicarea analizei termice la compuși de profil farmaceutic trebuie făcute următoarele considerații:

- analiza chimică a structurii compusului este capabilă să ofere perspective utile asupra stabilității sale;
- prezența unui atom de oxigen în structura compusului face posibilă descompunerea acestuia, în absența aerului;
- prezența unui proces exoterm notabil, la o temperatură joasă, necesită cunoașterea vitezei de descompunere, mecanismul corespunzător și valorile energiei de activare la diverse temperaturi.

Înțelegerea răspunsului SM și a formulărilor lor la „presiunile” termice constituie o parte interesantă a dezvoltării produșilor medicinali stabili. Astfel, metodele termice analitice au devenit astfel instrumente importante pentru dezvoltarea medicinei moderne. Acestea sunt tehnici precise și exacte, cu cerințe mici de probă, și pot prevedea informații detaliate despre noile entități chimice, chiar în stadiile incipiente de descoperire și dezvoltare ale noilor compoziții și medicamente.

2.2.1. Principalele metode termice de analiză

Prin **analiza termică** se înțelege un grup de tehnici, în care o proprietate fizico-chimică a probei investigate este măsurată în funcție de timp sau temperatură, în timp ce temperatura probei, într-o atmosferă specifică, este încălzită sau răcită cu o viteză stabilită de modificare a temperaturii, sau este menținută la o temperatură constantă.

În funcție de parametrul măsurat, în tabelul 2.1 se prezintă principalele tehnici de analiză termică, cu terminologia recomandată de International Confederation of Thermal Analysis and Calorimetry (ICTAC) [153,154].

Tabelul 2.1. Principalele tehnici de analiză termică

Proprietatea	Tehnica	Abrevierea
Masa	Termogravimetrie Termogravimetrie derivată	TG (TGA) DTG
Temperatura	Analiza termică diferențială	DTA
Entalpia	Calorimetria cu scanare diferențială	DSC
Dimensiuni	Termodilatometrie	TD
Proprietăți mecanice	Analiza termomecanică Analiza mecanică dinamică	TMA DMA
Evoluția gazului degajat	Analiza gazelor emanate Detectia gazelor emanate	EGA EGD
Proprietăți optice	Termoptometrie sau termomicroscopie	-
Proprietăți magnetice*	Termomagnetometrie*	TM
Proprietăți electrice*	Termoelectrometrie*	-
Proprietăți acustice*	Termosonimetrie și termoacustimetrie*	TS
Evoluția gazului radioactiv*	Analiza termică de emanație*	ETA

* Tehnici mai puțin cunoscute (utilizate)

Cel mai frecvent utilizate sunt tehnicile TG, DTA și DSC.

2.2.1.1. Analiza termogravimetrică (TG sau TGA) și termogravimetria derivată (DTG)

Termogravimetria constă în înregistrarea masei probei în funcție de temperatură sau de timp ($m = f(T)$; $m = f(t)$), pe măsură ce temperatura probei crește liniar cu timpul. Reprezentarea grafică a masei sau procentului masic în funcție de temperatură sau de timp constituie curba termogravimetrică (TG), de piroliză sau termogramă.

Prin urmare, în TG se măsoară continuu masa probei introdusă într-un creuzet, încălzit într-un cuptor, în regim programat de temperatură, într-o atmosferă care poate fi controlată sau stabilită prin introducerea unui gaz. Măsurătorile de masă se fac cu ajutorul unei balanțe (analitice) inclusă într-un aparat de analiză termogravimetrică.

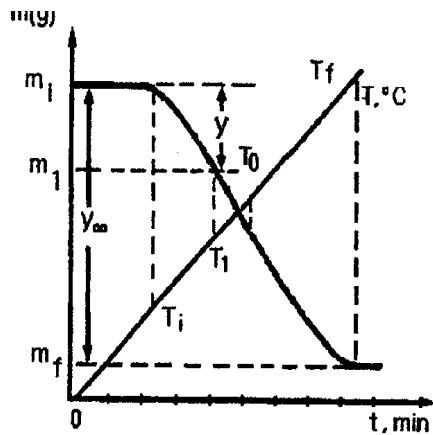


Fig. 2.1. Curba TG în regim neizoterm

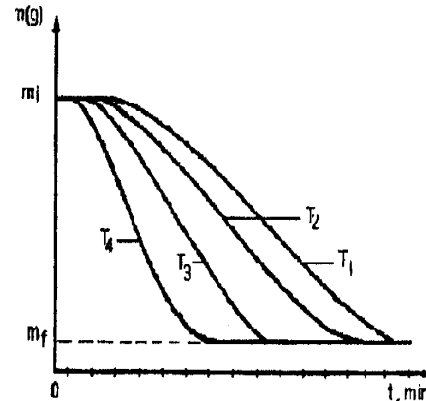


Fig. 2.2. Curba TG în regim izoterm

În funcție de modul în care se programează variația parametrului temperatură se disting:

a) tehnica dinamică sau neizotermă care urmărește variația masei în condițiile dependenței temperaturii de timp, $T = f(t)$, după o anumită lege (cel mai frecvent se utilizează programe liniare de temperatură, când proba se încălzește sau se răcește cu viteză constantă, figura 2.1);

b) tehnica statică sau izotermă în care temperatura se menține constantă, iar variația masei probei se înregistrează în funcție de timp, figura 2.2.

Forma tipică a unei curbe TG înregistrată în regim dinamic prezintă următoarele caracteristici (figura 2.1):

T_i –temperatura inițială la care se înregistrează o variație decelabilă a masei probei;

T_f –temperatura finală la care masa probei devine constantă;

$T_{opt}(T_{max})$ –temperatura optimă (maximă) care corespunde pantei maxime a curbei.

Ordonata 'y' a curbei TG este proporțională cu masa componentei sau componentelor volatile eliminate de la începerea reacției până în momentul considerat, iar 'y_∞' reprezintă variația totală a masei în decursul reacției.

Se definește **gradul de descompunere** sau **de conversie** prin raportul:

$$\alpha = \frac{y}{y_{\infty}}, \quad \text{unde } 0 \leq y \leq y_{\infty}; \quad 0 \leq \alpha \leq 1$$

Cunoașterea gradului de descompunere (transformare) permite efectuarea de studii cantitative referitoare la stoechiometria și cinetica reacției.

Compușii care prin descompunere conduc la eliminarea succesivă a mai multor componente volatile prezintă curbe TG caracterizate prin tot atâtea paliere intermediare.

Aparatele de analiză TG trasează simultan și curba termogravimetrica derivată (DTG), de obicei în coordonatele $dm/dt = f(T)$.

Efectele termice care sunt înregistrate pe curba DTG indică mai exact temperaturile de începere (T_i) și sfârșit (T_f) a procesului termic, precum și temperatura la care variația de masă decurge cu viteză maximă, respectiv temperatura corespunzătoare vârfului picului dat de efectul termic (T_{max}), figura 2.3.

Pe curba TG, variațiile succesive de masă, care au loc în intervale de temperatură (foarte) apropiate nu pot fi delimitate cu suficientă precizie, părănd a exista un singur proces. Acest lucru se rezolvă cu ajutorul curbei DTG,

înregistrându-se picurile corespunzătoare tuturor proceselor, din care se determină temperaturile caracteristice.

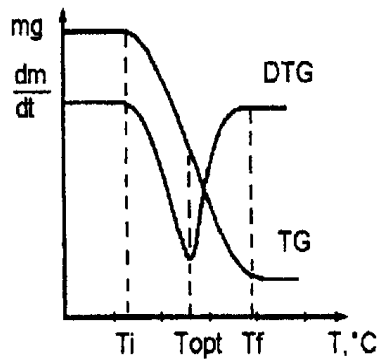


Fig.2.3. Compararea curbelor TG și DTG

De asemenea curba DTG redă direct valoarea vitezei de reacție (dm/dt sau $d\alpha/dt$), parametru folosit în analiza cinetică.

2.2.1.2. Analiza termică diferențială (DTA) și calorimetria cu scanare diferențială (DSC)

Principiul metodei **DTA** constă în măsurarea, în timpul încălzirii sau răcirii, a diferenței de temperatură (ΔT) dintre temperatura probei analizate (T_p) și temperatura unei substanțe (material) de referință (etalon) (T_r), pe parcursul unui tratament termic.

Curba obținută prin înregistrarea parametrului $\Delta T = T_p - T_r$, în funcție de timp, sau de temperatură, se numește curbă de analiză termică diferențială (DTA). Forma generală (idealizată) a unei astfel de curbe este prezentată în figura 2.4.

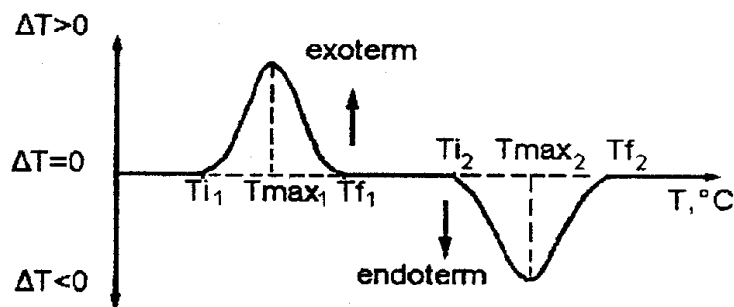


Fig.2.4. Forma idealizată a unei curbe DTA

Aria picului „exoterm” sau „endoterm” este proporțională cu variația entalpiei ΔH a procesului termic respectiv.

Tehnica DSC este similară tehnicii DTA, implicit curbele termice corespunzătoare, cu menționarea faptului că în locul diferenței de temperatură se măsoară diferența de entalpie sau flux termic.

2.2.2. Aplicații ale metodelor termice prezentate

Fiecare dintre curbele TG și DTA sau DSC este caracteristică substanței analizate.

Cele mai importante aplicații ale analizei TG se referă la:

- determinarea stabilității termice relative;
- determinarea conținutului de apă sau alți componenți volatili;
- analiza cantitativă a diferitor compuși sau amestecuri de compuși;
- studiul reactivității diferitor compuși.

În ceea ce privește aplicațiile tehnicilor DTA și DSC, acestea sunt atât de natură fizică, cât și chimică.

Principalele fenomene de natură fizică, respectiv chimică care pot fi detectate cu aceste tehnici sunt: topire, cristalizare, vaporizare, sublimare, tranziții vitroase, tranziții cristaline, respectiv: deshidratare, descompunere, degradare oxidativă, reacții în fază solidă, combustie.

În domeniul farmaceutic, tehnica DSC este cea mai utilizată dintre metodele termice de analiză, datorită sensibilității mari pe care o prezintă, ceea ce permite cuantificarea modificărilor de entalpie a unor compuși puri sau rezultați dintr-o descompunere. Tehnica DSC constituie un instrument de lucru valoros pentru analiza și controlul medicamentelor, în special datorită capacității mari de detecție a tranzițiilor, respectiv a transformărilor subtile, nesensibile altfel și a „umerilor” în interiorul picului endotermic de topire. Acest lucru îi permite să determine cu siguranță puritatea unei SM sau produs farmaceutic, sau contaminarea acestuia în diverse faze ale procesării sau stocării [28,83,84,88,155].

2.2.3. Factori care influențează rezultatele analizei termice

Natura, precizia și acuratețea rezultatelor metodelor termice de studiu sunt influențate de o serie de factori legați de condițiile în care se desfășoară determinările experimentale. Acești factori pot fi clasificați în două categorii: *factori instrumentali* și *factori caracteristici probei*.

Dintre factorii instrumentali cei mai importanți sunt viteza de încălzire și atmosfera cuptorului, iar dintre cei caracteristici probei, masa acesteia

2.2.3.1. Viteza de încălzire. Creșterea acesteia se manifestă astfel: deplasarea proceselor termice (implicit a curbelor termice) spre temperaturi mai mari (în special T_f), suprapunerea efectelor termice apropiate (pe curba TG variația masei nu are loc distinct), iar pe curba DTA (DSC) vârfurile picurilor sunt mai înguste, ceea ce favorizează separarea unor procese apropiate. În funcție de natura și succesiunea proceselor care au loc există o viteză optimă de determinare [156,157].

2.2.3.2. Atmosfera cuptorului, dinamică sau statică influențează procesele datorită faptului că acestea presupun prezența uneia sau mai multor faze gazoase. În funcție de caracterul inert, oxidant sau reducător al atmosferei, unele procese se desfășoară sau nu. Creșterea presiunii gazului conduce la deplasarea temperaturilor spre temperaturi mai mari, implicit curbele termice se deplasează. În atmosferă de vacuum, procesele și implicit curbele se deplasează spre temperaturi mai mici, datorită scăderii presiunii parțiale a componentei gazoase [158,159].

2.2.3.3. Masa (cantitatea) de probă. Datorită transferului de căldură care are loc și difuziei produșilor volatili, creșterea masei probei conduce la scăderea

rezoluției, iar intervalele de temperatură în care se desfășoară procesele cresc, în special prin creșterea lui T_f , evident pe curbele termice. De asemenea, aria picurilor DTA și DSC crește, deoarece aceasta este proporțională cu masa componentei active din probă.

Prezentarea și interpretarea curbelor TG, DTG, DTA și DSC este lipsită de semnificație dacă nu se indică și condițiile în care au fost obținute acestea, cu referire în special la masa probei, viteza de încălzire și atmosfera cuptorului [160,161].

2.3. Evaluarea stabilității termice pe baza studiului cinetic

2.3.1. Analiza cinetică. Scop. Metode

Stabilitatea termică a unei substanțe poate fi caracterizată și pe baza studiului cinetic, care a devenit o chestiune esențială în analiza termică, tot mai mulți investigatori abordând astfel de studii. Interesul este complet justificat. Pe de o altă parte, datele cinetice sunt esențiale pentru descrierea oricărui gen de mecanism, în care descompunerea termică are loc; pe de altă parte, analiza cinetică este în legătură directă cu mecanismul de descompunere. Cunoașterea mecanismului permite a presupune ecuațiile cinetice sau invers, iar analiza cinetică constituie punctul de plecare pentru a presupune mecanismele descompunerii termice [162-164].

Cunoașterea parametrilor cinetici ai ecuației lui Arrhenius constituie una din căile de a determina mecanismul reacțiilor în stare solidă.

Ca și aplicabilitate concretă a studiului cinetic la stabilitatea medicamentelor, pe lângă stabilitatea timpului și condițiilor de stocare (prezentate deja, anterior) pe baza valorilor parametrilor cinetici se pot determina timpii de stabilitate ai medicamentelor:

- timpul de viață (life time) (intervalul de timp pentru care un medicament își conservă activitatea);
- timpul de înjumătățire (half-life time) (intervalul de timp în care se descompune izoterm jumătate din medicament);
- timp de viață prestabilit (shelf-life time) (intervalul de timp în care se descompune izoterm o cantitate mică de produs, prestabilită).

Determinarea timpilor menționați anterior se face prin încălzirea probei și grăbirea procesului de descompunere, astfel încât valorile acestora trebuie interpretate cu precauție pentru temperatura camerei.

Cunoașterea valorilor parametrilor cinetici pentru SM pure și asocierile acestora cu alți componenți (excipienți) este de asemenea semnificativă pentru a elucida miscibilitatea/ compatibilitatea și efectele acesteia asupra stabilității termice [165-169].

În ceea ce privește evaluarea parametrilor cinetici există două opțiuni:

- parametrii cinetici au un înțeles fizic și pot fi folosiți pentru a ajuta la elucidarea mecanismelor reacțiilor în stare solidă;
- parametrii cinetici nu au un înțeles fizic, dar pot ajuta în prezicerea vitezei procesului în condiții drastice, ca de exemplu temperatura înaltă.

Pare a fi acceptabil faptul că determinarea parametrilor cinetici nu poate constitui cel mai eficient mijloc de determinare a mecanismului unei reacții, totuși acest lucru poate fi util pentru tragerea concluziilor rezonabile, cu privire la un mecanism [170-173].

Termogravimetria (TG) este o metodă utilă și convenabilă pentru studiul unei mari varietăți de procese de descompunere ale medicamentelor sau compușilor de interes farmaceutic. Adesea, datele cinetice sunt obținute din reprezentarea grafică a masei pierdute vs. timp sau temperatură. Informații demne de încredere pot fi obținute pentru procesele care au loc într-o singură etapă, bine definită, în care evoluția unui produs sau produși gazoși bine caracterizați reflectă viteza de descompunere. Deseori, procesele de descompunere decurg în etape multiple, care au viteze diferite, având loc o suprapunere a proceselor (reacțiilor). În aceste cazuri, datele cinetice obținute nu sunt caracteristice numai procesului fundamental, având valoare limitată.

Pentru evaluarea parametrilor cinetici pot fi utilizate atât experimente izoterme, cât și neizoterme [174-180]. Fiecare dintre acestea prezintă avantaje și dezavantaje. Metodele izoterme și analiza termică cu viteză controlată pot ajuta la separarea parțială a suprapunerii. Cea mai potrivită cale de a obține date cinetice credibile este de a monitoriza pierderea de masă vs. timp, pentru a obține constantele de viteză, la câteva temperaturi diferite. Câteva repetări la fiecare temperatură prevăd o bună reflectare a nesiguranței în valorile constantelor de viteză, obținute.

Metodele propuse pentru studiul cinetic al descompunerii termice sunt clasificate de obicei în metode model-fitting și model-free [181-188]. În fiecare caz pot fi utilizate date din experimente izoterme și/sau neizoterme.

Metodele model-fitting presupun fitarea (verificarea) diferitor modele cinetice la curbele α -temperatură și determinarea simultană a energiei de activare și a factorului pre-exponențial. Practica uzuală constă în porțiuni de fitare ale curbelor TG care conțin suprafața ce interesează, și nu toată curba. Se consideră că metodele cu viteze de încălzire multiple sunt mai potrivite pentru obținerea parametrilor cinetici, decât cele cu o singură viteză de încălzire.

Metodele model-free sau metodele izoconversionale sunt considerate ca fiind cele mai de încredere. Ele nu necesită cunoașterea modelului cinetic de reacție și determină energia de activare în funcție de mărimea conversiei, ceea ce reprezintă un interes specific când descompunerea termică decurge în mai multe etape. Practic, pe baza acestei dependențe se consideră ca se poate face diferențierea între reacțiile care au loc într-o etapă sau în etape multiple. În același timp se poate face o delimitare a reacțiilor suprapuse, dar problema separării proceselor rămâne nerezolvată.

2.3.2. Cinetica reacțiilor în fază solidă

Pentru o reacție cu participarea a cel puțin unei faze solide sau reacții în sisteme eterogene, de forma:



se definește gradul de conversie sau transformare, astfel:

$$\alpha = (m_i - m_t) / (m_i - m_f) \quad (2.2)$$

unde: m_i , m_f și m_t sunt masa probei inițiale, finale și la momentul t .

În general, ecuația cinetică a unui astfel de proces poate fi descrisă astfel:

$$d\alpha/dt = K(T) \cdot f(\alpha) \quad (2.3)$$

adică viteza de reacție ($d\alpha/dt$) depinde de temperatură și gradul de conversie, iar, $K(T)$ este constanta de viteză, pe când $f(\alpha)$ este funcția de conversie diferențială.

Conform ecuației lui Arrhenius:

$$K(T) = A \cdot \exp(-E/RT) \quad (2.4)$$

unde: A este factorul pre-exponențial, E este energia de activare, T este temperatura absolută, iar R este constanta gazelor ($8,314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1} \text{ K} = 2 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1} \text{ K}$).

Înlocuind ecuația (2.4) în ecuația (2.3) se obține:

$$d\alpha/dt = A \cdot \exp(-E/RT) \cdot f(\alpha) \quad (2.5)$$

O serie de lucrări consideră că pentru **condiții izoterme**, funcția de conversie diferențială are expresia corespunzătoare legii acțiunii maselor:

$$f(\alpha) = (1-\alpha)^n \quad (2.6)$$

unde n este ordinul de reacție, iar expresia în sine corespunde modelului de reacție.

Înlocuind relația (2.5) în relația vitezei de reacție (ecuația (2.3)) rezultă:

$$d\alpha/dt = k \cdot (1-\alpha)^n \quad (2.7)$$

care prin integrare, conduce la următoarele ecuații cinetice integrale:

$$g(\alpha) = [1-(1-\alpha)^{1-n}]/(1-n) = kt \quad \text{pentru } n \neq 1 \quad (2.8)$$

$$g(\alpha) = -\ln(1-\alpha) = kt \quad \text{pentru } n = 1$$

și $g(\alpha) = \int_0^\alpha d\alpha / f(\alpha)$ este funcție de conversie integrală.

Tabelul 2.2 Modele matematice pentru studiul cinetic al reacțiilor în stare solidă

Mecanism	Simbol	$f(\alpha)$	$g(\alpha)$
Modelul ordinului de reacție	F_n^*	$(1-\alpha)^n$	
Nucleație și creșterea germenilor (Ecuația Avrami-Erofeev)	An	$n(1-\alpha)^n [-\ln(1-\alpha)]^{(1-1/n)}$	$[-\ln(1-\alpha)]^{1/n}$
Difuzie unidimensională (legea parabolică)	D1	$\frac{1}{2\alpha}$	α^2
Difuzie bidimensională (ecuația Valensi)	D2	$\frac{1}{[-\ln(1-\alpha)]}$	$(1-\alpha)\ln(1-\alpha) + \alpha$
Difuzie tridimensională într-o sferă (ecuația Jander)	D3	$\frac{3(1-\alpha)^{2/3}}{2[1-(1-\alpha)^{1/3}]}$	$[1-(1-\alpha)^{1/3}]^2$
Difuzie tridimensională (ecuația Ginstein-Brouhnstein)	D4	$\frac{3}{2[(1-\alpha)^{-1/3} - 1]}$	$\left(1 - \frac{2\alpha}{3}\right) - (1-\alpha)^{2/3}$
Ecuația Prout-Tompkins	B1	$\alpha(1-\alpha)$	$\ln \frac{\alpha}{1-\alpha}$
Legea puterii	P_n	$n(\alpha)^{(n-1)/n}$	$\alpha^{1/n}$
Legea exponențială	E1	α	$\ln \alpha$

* n = 1/2 corespunde la deplasarea bidimensională a interfeței și n = 2/3 la deplasarea tridimensională a interfeței

Spre deosebire de cinetica omogenă în care ecuațiile (2.7) și (2.8) sunt riguros valabile, în cinetica eterogenă se verifică și alte expresii ale lui $f(\alpha)$,

respectiv $g(\alpha)$. Tabelul 2.2 include principalele expresii ale funcțiilor de conversie. De fapt, expresiile lui $f(\alpha)$, sub forma generalizată, corespund ecuației lui Sestak-Berggren [189]:

$$f(\alpha) = \alpha^n(1-\alpha)^m[-\ln(1-\alpha)]^p \quad (2.9)$$

unde n, m și p sunt parametri constanți.

Gorbachev [190] a arătat că numai doi dintre cei trei parametri sunt suficienți pentru descrierea cinetică a unei reacții care are loc într-un sistem eterogen.

În **condiții neizoterme**, când temperatura crește cu o viteză de încălzire, β , constantă:

$$\beta = dT/dt = \text{const.} \quad (2.10)$$

se obține:

$$\begin{aligned} d\alpha/dt &= \beta \cdot d\alpha/dT = A \cdot \exp(-E/RT) \cdot f(\alpha) \\ \text{sau} \quad d\alpha/dT &= (A/\beta) \cdot \exp(-E/RT) \cdot f(\alpha) \end{aligned} \quad (2.11)$$

care, prin separarea variabilelor devine:

$$d\alpha/f(\alpha) = (A/\beta) \cdot \exp(-E/RT) \cdot dT \quad (2.12)$$

Integrarea ecuației diferențiale (2.12) conduce la:

$$g(\alpha) = \int_0^\alpha d\alpha / f(\alpha) = \frac{A}{\beta} \int_{T_i}^T [\exp(-E/RT)] \cdot dT \quad (2.13)$$

unde, T_i este temperatura la care începe procesul investigat.

Cum $g(\alpha) = \frac{A}{\beta} \int_0^{T_i} [\exp(-E/RT)] \cdot dT \approx 0$, în ecuația (2.13) se poate pune ca

limită inferioară 0, astfel încât:

$$g(\alpha) = \int_0^\alpha d\alpha / f(\alpha) = \frac{A}{\beta} \int_0^T [\exp(-E/RT)] \cdot dT \quad (2.14)$$

Descrierea cinetică completă a unui sistem în care are loc o reacție chimică presupune cunoașterea așa numitei *triplete cinetice*: E , A și $f(\alpha)$.

Pentru aplicarea metodelor integrale este necesară evaluarea integralei de temperatură, care nu poate fi calculată exact astfel încât aceasta se rezolvă pe baza unor aproximații plecând de la următoarea formă a acesteia:

$$I(E, T) = \int_0^T [\exp(-E/RT)] \cdot dT = \frac{E}{R} p(x) \quad (2.15)$$

unde $x = E/RT$.

De-a lungul timpului, numărul lucrărilor care au abordat rezolvarea integralei de temperatură a crescut, ceea ce a condus la diverse clasificări ale metodelor de determinare a parametrilor cinetici. Una dintre cele mai adecvate clasificări, propusă de Flynn și Wall [191], se regăsește și în cartea lui Segal și Fătu [192], fiind următoarea:

- metode diferențiale, bazate pe ecuația (2.11);
- metode care utilizează diferențe de diferențiale și au la bază aceeași ecuație;
- metode integrale bazate pe ecuația (2.14);

– metode speciale.

În urma progreselor din domeniul cineticii neizoterme s-a ajuns la următoarea clasificare:

1. metode care utilizează o singură curbă $\alpha = f(T)$, înregistrată la o singură viteză de încălzire;
2. metode liniare, izoconversionale, care utilizează curbe $\alpha = f(T)$, înregistrate la mai multe viteze de încălzire;
3. metode neliniare de evaluare a energiei de activare;
4. metoda parametrilor cinetici invariante (IKP) bazată pe efectul de compensare a parametrilor de activare (factor pre-exponențial și energie de activare) și metoda cinetică non-parametrică (NPK).

În continuare vor fi prezentate succint câteva dintre metodele care sunt des întâlnite în literatura de specialitate și pe care le-am folosit în cadrul studiilor cinetice efectuate.

2.3.2.1. Metode de determinare a parametrilor cinetici din curba $\alpha = f(T)$

La baza metodelor de evaluare a parametrilor cinetici, în regim neizoterm stau ecuațiile diferențială, respectiv integrală:

$$\beta(d\alpha/dT) = A \cdot f(\alpha) \cdot \exp(-E/RT) \quad (2.16)$$

$$g(\alpha) = \int_0^\alpha d\alpha / f(\alpha) = \frac{A}{\beta} \int_0^T [\exp(-E/RT)] \cdot dT = \frac{A \cdot E}{\beta \cdot R} \cdot p(x) \quad (2.17)$$

unde $x = E/RT$.

Utilizând curba TG ($m = f(T)$) se trasează curba $\alpha = f(T)$, iar prin derivarea acesteia curba $d\alpha/dT = f(T)$.

În mod analog se acționează în cazul curbelor DTA sau DSC, știind că $\alpha = a_T/A$, unde a_T este aria parțială până la temperatura T , iar A este aria totală.

A. Metoda diferențială Chang

Prin logaritmare a ecuației vitezei de reacție (2.16) se obține ecuația:

$$\ln \beta(d\alpha/dT) - \ln f(\alpha) = \ln A - E/RT \quad (2.18)$$

care stă la baza metodei diferențiale atribuită lui Chang [193].

Reprezentarea grafică $\ln \beta(d\alpha/dT) - \ln f(\alpha)$ în funcție de $1/T$, pentru o formă analitică dată a lui $f(\alpha)$ va da o linie dreaptă ai cărei parametri sunt $\ln A$ și $(-E/R)$. Din ordonata la origine și panta acestei drepte se determină A și E , alături de n la verificarea lui $f(\alpha)$.

B. Metoda Freeman-Carroll (F-C)

Procedeul general al acestei metode, care utilizează diferențe de diferențiale, a fost elaborat de Freeman și Carroll [194] și utilizează cea mai simplă funcție de conversie, corespunzătoare modelului ordinului de reacție, $f(\alpha) = (1-\alpha)^n$.

În acest caz, expresia vitezei de reacție sub formă logaritmică va fi:

$$\ln(d\alpha/dt) = n \cdot \ln(1-\alpha) + \ln A - \frac{E}{R} \cdot \frac{1}{T} \quad (2.19)$$

Prin aplicarea operatorului Δ ecuației (2.19) se obține:

$$\Delta \ln(d\alpha/dt) = n \cdot \Delta \ln(1-\alpha) - E/R \cdot \Delta(1/T) \quad (2.20)$$

ecuație care, prin împărțire cu $\Delta \ln(1-\alpha)$ sau $\Delta(1/T)$, conduce la ecuațiile:

$$\frac{\Delta \ln(d\alpha/dt)}{\Delta \ln(1-\alpha)} = \frac{\Delta \ln \beta(d\alpha/dT)}{\Delta \ln(1-\alpha)} = n - \frac{E}{R} \cdot \frac{\Delta(1/T)}{\Delta \ln(1-\alpha)} \quad (2.21)$$

respectiv:

$$\frac{\Delta \ln(d\alpha/dt)}{\Delta(1/T)} = \frac{\Delta \ln \beta(d\alpha/dT)}{\Delta(1/T)} = n \cdot \frac{\Delta \ln(1-\alpha)}{\Delta(1/T)} - \frac{E}{R} \quad (2.22)$$

Fiecare dintre cele două relații reprezintă ecuația unei drepte, având ordonata la origine egală cu n , iar panta dreptei permite calculul lui E . Metoda poate fi aplicată pentru o singură viteză de încălzire.

C. Metoda Coats-Redfern (C-R)

Una dintre metodele integrale folosită în mod curent în cinetica neizotermă a fost instituită de Coats și Redfern [195] și se bazează pe ecuația vitezei de reacție

(2.17), în care $p(x) = \frac{\exp(-x)}{x^2}$, iar logaritmare devine:

$$\ln \left[\frac{g(\alpha)}{T^2} \right] = \ln \left[\frac{AR}{\beta E} \left(1 - \frac{2RT}{E} \right) \right] - \frac{E}{RT} \approx \ln \frac{AR}{\beta E} - \frac{E}{RT} \quad (2.23)$$

Valoarea ordinului de reacție se stabilește prin încercări ale formei funcției $g(\alpha)$, astfel încât reprezentarea grafică $\ln[g(\alpha)/T^2]$ vs. $1/T$ să fie liniară. Din panta și ordonata la origine a dreptei astfel obținute, se pot evalua cu ușurință E și A . S-a arătat [196] că pentru $E/R > 5$, această metodă conduce la valori ale lui E cu eroare mai mică decât 4%.

D. Metoda Madhusudanan

Metoda instituită de Madhusudanan-Krishnan-Ninan [197] este similară metodei Coats-Redfern:

$$\ln \left[\frac{g(\alpha)}{T^{1,9206}} \right] = \ln \frac{A \cdot R}{\beta \cdot E} + 3,7678 - 1,9206 \cdot \ln \frac{E}{R} - 0,1204 \cdot \frac{E}{R \cdot T} \quad (2.24)$$

E. Metoda Flynn-Wall, pentru o viteză de încălzire

Această metodă [191,198] integrală folosește ecuația vitezei de reacție (2.17) sub formă logaritmică și aproximația lui Doyle [199] pentru $p(x)$:

$$\ln p(x) = -5,331 - 1,052 \cdot x$$

astfel încât ,

$$\ln g(\alpha) = \ln \frac{A \cdot E}{R \cdot \beta} - 5,331 - 1,052 \cdot E/RT \quad (2.25)$$

Procedura de aplicare a metodei este analoagă metodei Chang.

Metodele prezentate și care se bazează pe o singură determinare folosesc un set de funcții de conversie pentru alegerea celei mai probabile, nereușindu-se totdeauna o discriminare corespunzătoare între acestea.

De asemenea, se consideră că energia de activare nu depinde de gradul de conversie, aspect valabil pentru reacțiile în fază omogenă, dar infirmat în multe cazuri pentru reacțiile în fază eterogenă.

Din acest motiv, în cele mai multe cazuri se apelează la metodele izoconversionale.

2.3.2.2. Metode liniare izoconversionale

Față de metodele anterioare, metodele izoconversionale nu necesită cunoașterea funcției de conversie (modelul cinetic) și folosesc curbele $\square = f(T)$ obținute pentru diferite viteze de încălzire, considerându-se că valorile parametrilor cinetici nu depind de viteza de încălzire.

Metodele izoconversionale pot fi clasificate în *liniare* și *neliniare*. În cazul celor liniare se determină E din panta unei drepte, precum și dependența lui E de \square , pe când în cel de-al doilea caz E se determină dintr-o condiție de minim.

Fiecare dintre cele două categorii cuprinde *metode diferențiale* (bazate pe ecuația vitezei de reacție), respectiv *metode integrale* (utilizează expresia integrată a ecuației vitezei de reacție și o aproximație a integralei de temperatură).

Principalele metode vor fi prezentate în continuare, cât mai pe scurt.

A. Metoda Friedman (Fd)

Metoda izoconversională diferențială Friedman [200] se bazează pe ecuația generală a vitezei de reacție (2.16), care prin logaritmare devine:

$$\ln\left(\beta \frac{d\alpha}{dT}\right) = \ln A + \ln f(\alpha) - E/RT \quad (2.26)$$

Pentru $\square = \text{const.}$ și folosind diferite viteze de încălzire (β), reprezentarea grafică a $\ln\left(\beta \frac{d\alpha}{dT}\right)$ în funcție de $1/T$ conduce la drepte, din a căror pantă se determină E . Pentru diverse valori ale lui α se obține o serie de drepte, ce constituie diagrama Friedman. În unele cazuri reprezentările grafice nu conduc la drepte, ceea ce se întâmplă în cazul în care odată cu creșterea vitezei de încălzire intervine o modificare a mecanismului de reacție sau a etapei determinante de viteză.

B. Metoda Flynn-Wall-Ozawa (F-W-O)

Metoda izoconversională integrală instituită separat de Flynn și Wall [191] respectiv Ozawa [198] se bazează pe ecuația integrală a vitezei de reacție (2.17) și aproximația Doyle pentru $p(x)$:

$$\ln p(x) = -5,331 - 1,052 \cdot x$$

Prin logaritmare se obține:

$$\ln \beta = \ln \frac{A \cdot E}{R \cdot g(\alpha)} - 5,331 - 1,052 \cdot \frac{E}{RT} \quad (2.27)$$

Pentru $\square = \text{const.}$ Reprezentarea grafică a lui $\ln \beta$ în funcție de $1/T$ ar trebui să conducă la o dreaptă, din a cărei pantă se determină E . Pentru diverse valori ale lui α se obține o familie de drepte. Acest lucru nu se întâmplă atunci când, odată cu creșterea vitezei de încălzire intervine o modificare a mecanismului de reacție sau a etapei determinante de viteză.

C. Metoda Kissinger-Akahira-Sunose (KAS)

Metoda izoconversională-integrală KAS [201], una dintre cele mai des utilizate și eficiente, se bazează pe ecuația integrală a vitezei de reacție (2.17) și aproximația C-R [195]:

$$p(x) = \frac{\exp(-x)}{x^2}$$

Prin logaritmare se obține:

$$\ln \frac{\beta}{T^2} = \ln \frac{A \cdot R}{E \cdot g(\alpha)} - \frac{E}{RT} \quad (2.28)$$

Pentru $\square = \text{const.}$, reprezentarea grafică a lui $\ln(\beta/T^2)$ în funcție de $1/T$ ar trebui să conducă la o dreaptă din a cărei pantă se determină E . Pentru diverse valori ale lui α se obține o familie de drepte. Pentru $x \equiv E/RT < 20$, aproximația Doyle conduce la erori mai mari decât 10%. Pentru a corecta aceste erori este indicat a se utiliza metoda lui Flynn [191].

D. Metoda Li-Tang

Recent Li și Tang [202] au sugerat o metodă izoconversională integrală bazată pe ecuația integrală a vitezei de reacție și care utilizează aproximația:

$$\ln p(x) = -0,3777 - 1,8947 \ln x - 1,0015 x$$

Prin logaritmare și multiplicare cu $d\alpha$, în urma integrării se obține:

$$\int_{\alpha_0}^{\alpha} \left(\ln \beta \cdot \frac{d\alpha}{dT} \right) \cdot d\alpha = -\frac{E}{R} \int_{\alpha_0}^{\alpha} \left(\frac{1}{T} \right) \cdot d\alpha + G(\alpha, \alpha_0) \quad (2.29)$$

unde: $G(\alpha, \alpha_0) = (\alpha - \alpha_0) \ln A + \int_{\alpha_0}^{\alpha} (\ln f(\alpha)) \cdot d\alpha$

Reprezentarea lui $I_2 \equiv \int_{\alpha_0}^{\alpha} \left(\ln \beta \cdot \frac{d\alpha}{dT} \right) \cdot d\alpha$ vs. $I_1 \equiv \int_{\alpha_0}^{\alpha} \left(\frac{1}{T} \right) \cdot d\alpha$, la un α dat

pentru un set de β , va da o linie dreaptă a cărei pantă E/R .

E. Metoda Starink

Metoda instituită de Starink [203] este analoagă metodelor FWO, KAS și

Tang, dar cu $p(x) = \exp \frac{-1,0008x - 0,312}{x^{1,92}}$, ceea ce conduce la:

$$\ln \frac{\beta}{T^{1,92}} = -1,0008 \frac{E}{RT} + C \quad (2.30)$$

Principiul de aplicare este același ca și în cazul metodelor menționate anterior.

F. Metoda Kissinger

Metoda Kissinger [204] este una dintre cele mai vechi metode de determinare a lui E , care practic folosește aceeași ecuație ca și metoda KAS (dezvoltată din metoda Kissinger), dar care lucrează cu temperatura maximului vitezei de reacție:

$$\ln \frac{\beta}{T_{\max}^2} = \ln \frac{A \cdot R}{E \cdot g(\alpha)} - \frac{E}{RT_{\max}} \quad (2.31)$$

Determinarea energiei de activare se face din panta dreptei obținute prin reprezentarea grafică a $\ln(\beta/T_{\max}^2)$ vs. $(1/T_{\max})$.

Dacă gradul de conversie corespunzător maximului curbei ($d\alpha/dT$) funcție de T este dependent de viteza de încălzire, atunci procesul investigat este unul complex (reacții consecutive, paralele etc.).

G. Procedura neliniară Vyazovkin [205] (metoda neliniară V)

Această metodă integrală este bazată pe următoarea condiție de minim ce este obținută din forma integrală a ecuației generale:

$$\sum_i^n \sum_{j \neq i}^n \left[\frac{I(E_{\alpha}, T_{\alpha,i}) \cdot \beta_j}{I(E_{\alpha}, T_{\alpha,j}) \cdot \beta_i} \right] = \min. \quad (2.32)$$

unde: $I(E, T) = (E/R) \cdot p(x)$ ($p(x)$ este integrala de temperatură și n este numărul de viteze de încălzire pentru care curbele $\alpha = \alpha(T)$ au fost determinate)

Se consideră un anumit domeniu a lui E cu o etapă dată. Valoarea E_{α} corespunde valorii minime a sumei duble (ecuație).

Față de metodele integrale FWO și KAS, metoda integrală Vyazovkin permite utilizarea unei aproximări mai exacte a integralei de temperatură. În mod curent se utilizează cea de a patra expresie rațională a lui Senum și Yang [206].

$$p(x) \approx \frac{e^{-x}}{x} \left(\frac{x^3 + 18x^2 + 88x + 96}{x^4 + 20x^3 + 120x^2 + 240x + 120} \right) \quad (2.33)$$

2.3.2.3. Metoda parametrilor cinetici invariabili [207] (metoda IKP)

Metoda IKP este bazată pe observația [179] că aceeași curbă experimentală $\alpha = \alpha(T)$ poate fi descrisă relativ corect prin câteva funcții de conversie și pentru o singură curbă TG, valorile parametrilor cinetici, obținute pentru diverse forme analitice ale lui $f(\alpha)$ sunt corelate prin relația efectului de compensare.

În vederea aplicării acestei metode pentru o reacție eterogenă dată se vor înregistra curbele $\alpha = \alpha(T)$ pentru câteva viteze de încălzire (β_v , $v = 1, 2, 3, \dots$). De asemenea, se consideră un set de funcții de conversie, f_j , $j = 1, 2, 3, \dots$. Pentru fiecare viteză de încălzire, β_v , folosind o metodă integrală sau diferențială se determină perechile $(A_{v,j}, E_{v,j})$, caracteristice fiecărei funcții de conversie. Utilizând relația efectului de compensare, se determină parametrii de compensare (α_v^* , β_v^*). Liniile drepte $\ln A_v$ vs. E_v pentru câteva viteze de încălzire, se vor intersecta într-un punct care corespunde valorilor adevărate ale lui A și E. Aceștia au fost numiți de către Lesnikovich și Levchik [207], parametrii de activare invariabili (A_{inv} , E_{inv}). Anumite variații ale condițiilor experimentale determină efectiv o regiune de intersecție în spațiul A, E. Aceasta este rațiunea pentru evaluarea parametrilor cinetici realizată prin folosirea relației:

$$\ln A_{inv} = \alpha_v^* + \beta_v^* \cdot E_{inv} \quad (2.34)$$

care conduce la relația de *super corelare*:

$$\alpha_v^* = \ln A_{inv} - \beta_v^* \cdot E_{inv} \quad (2.35)$$

Astfel reprezentarea α_v^* vs. β_v^* conduce la o linie dreaptă ai cărei parametri permit evaluarea parametrilor de activare invariabili.

Pe lângă determinarea parametrilor cinetici, o altă problemă importantă o reprezintă determinarea lui $f(\alpha)$, model cinetic.

Pentru a găsi $f(\alpha)$ din date neizoterme, au fost sugerate următoarele proceduri:

(1) Funcția $f(\alpha)$ poate avea aceeași formă analitică ca și funcția corespunzătoare obținută din date izoterme [208].

(2) Analiza cinetică combinată a datelor experimentale obținute pentru orice mod de încălzire (izoterm, viteză constantă de încălzire, CRTA) [209].

(3) Forma analitică a lui $f(\alpha)$ este una ce conduce la aceeași valoare a factorului preexponențial pentru diverse viteze de încălzire [209].

(4) Forma analitică a lui $f(\alpha)$ poate fi sugerată din panta curbei DTG [210].

(5) Modelul cinetic real corespunde unui bun acord între energia de activare obținută cu ajutorul unei metode izoconversionale și cea obținută cu ajutorul unei metode diferențiale sau integrale, pentru fiecare curbă obținută la o viteză de încălzire dată [211].

(6) Modelul cinetic real corespunde unui acord perfect de simulare (reconstrucție) a curbei α vs. T cu una experimentală [212].

(7) Procedura sugerată de Malek [213] conform căreia pantele funcțiilor

$$y(\alpha) = \beta(d\alpha/dT)\exp(E/RT) \equiv Af(\alpha) \quad \text{și}$$

$$z(\alpha) = \pi(E/RT)T(d\alpha/dT) \equiv f(\alpha)g(\alpha), \quad \pi(E/RT) \quad \text{fiind integrala de}$$

temperatură și $g(\alpha) = \int_0^\alpha \frac{d\alpha}{f(\alpha)}$ funcția de conversie integrală, sunt folosite ca și

ghid pentru a selecta modelul cinetic.

(8) Metoda parametrilor cinetici invariabili (IKP) sugerată de Lesnikovich și Levchik [207].

Principalul dezavantaj al primei proceduri constă în timpul lung necesar experimentelor izoterme.

Procedurile (2) - (7) presupun alegerea lui $f(\alpha)$ dintr-un set. În aceleași condiții este posibil ca expresia reală a lui $f(\alpha)$ să nu fie inclusă în setul considerat.

Procedura (6), a fost recomandată pentru analiza cinetică a datelor TG corespunzând degradării polimerilor. Procedura se aplică pentru date simulate care spre deosebire de datele experimentale nu sunt afectate de zgomote. Totuși este dificil dacă nu imposibil de a aplica această procedură pentru datele experimentale, care sunt determinate cu ceva erori inerente.

Când procedura (7) este aplicată panta lui $y(\alpha)$ este puternic afectată de către erorile în evaluare lui E. Când metoda diferențial-izoconversională Friedman este folosită, $y(\alpha)$ este determinat direct din ordonata corespunzătoare liniei drepte. Din păcate când metoda Friedman este aplicată pentru date simulate, deviații standard mici ale lui $\ln A \cdot f(\alpha)$ cauzează deviații standard mari ale lui $A \cdot f(\alpha)$. Se așteaptă erori mari când procedura este aplicată datelor experimentale. Acesta este motivul pentru care, atunci când se aplică procedura (7), sunt folosite valorile lui $d\alpha/dT$ obținute din curbe α vs. T, și valoarea medie a lui E, determinată cu ajutorul unei metode izoconversionale.

Spre deosebire de procedurile (2) - (6), metoda IKP nu presupune alegerea lui $f(\alpha)$ dintr-un set prestabilit. Pentru a aplica această metodă pentru o reacție heterogenă dată, trebuie înregistrate curbele α vs. T la mai multe viteze de încălzire. Având în vedere un set de funcții de conversie, care nu este obligatoriu să conțină un modelul cinetic adevărat, pentru fiecare viteză de încălzire, sunt determinați

parametrii de compensare (α_v^*, β_v^*) ($\ln A = \alpha^* + \beta^* \cdot E$). Parametrii de activare invariabili sunt obținuți cu ajutorul relației de supercorelare (2.35).

Utilizând valorile lui A_{inv} și E_{inv} și viteza ecuație, s-a realizat evaluarea numerică a lui $f(\alpha)$. A fost subliniat faptul că valorile lui $f_{inv}(\alpha)$ sunt afectate în special de erorile din determinarea lui A_{inv} . În consecință, valorile lui $f_{inv}(\alpha)$ sunt proporționale cu valorile adevărate (reale) ale lui $f(\alpha)$. Pentru a discrimina un model cinetic, trebuia comparată forma curbei $f_{inv}(\alpha)$ vs. α cu formele curbelor $f(\alpha)$ vs. α ale unor modele cinetice cunoscute. Un model cinetic adevărat poate fi obținut prin aplicarea succesivă a metodei IKP și criteriului independenței parametrilor cinetici față de viteza de încălzire (procedura (3)).

3. COMPLECȘI ȘI IMPLICAȚIILE BIOMEDICALE ALE ACESTORA

3.1. Generalități cu privire la implicațiile medicale ale complexelor

De la an la an combinațiile complexe prezintă un interes și o importanță tot mai mare, în special cele de tip chelatic, datorită implicării acestora în procesele medicale.

Ionii metalici din organism, care îndeplinesc anumite funcții sau manifestă diferite acțiuni, se găsesc de regulă, sau acționează, sub formă de complexi sau prin formare de complexi (chelați) în care ionul generator de complex este implicat în formarea ciclurilor chelate. Participarea ionilor metalici la procesele biologice constă în contribuția lor la formarea și ruperea legăturilor chimice, la transferul de sarcină și de oxigen, la fixarea azotului, în fotosinteză, la menținerea balanței osmotice în sistemele multifazice, la reacții enzimatică [214]. Rolul specific ca și selectivitatea ionilor metalici, sunt determinate de capacitatea lor de a forma complexi cu diversele specii chimice chelatoformatoare, care există în țesut și care pot forma complexi chelați cu ioni metalici. Astfel de specii sunt: aminoacizii, peptidele, proteinele, acizii carboxilici, fosfații etc.

Complexii unui ion metalic cu diferiți liganzi se deosebesc prin stabilitatea lor, astfel că în țesut există practic o competiție de formare a complexului cel mai stabil. Dintre complexii chelați, cei mai importanți sunt cei ai metalelor tranzitionale, deoarece aceștia sunt implicați într-o mai mare măsură în procesele biologice [215].

Cunoașterea implicațiilor medicale ale combinațiilor complexe, și mai ales ale chelaților metalici, este strâns legată de dezvoltarea bioanorganicii. *Bioanorganica* este o știință de graniță, care se bazează în mare măsură pe cele mai noi date ale fizicii, chimiei (mai ales a celei coordinative) și corelează cunoștințe de chimie anorganică, organică, biochimie, biologie etc.

Bioanorganica se ocupă practic cu studiul complex al ionilor metalici în organismele vii, cu modul lor de acțiune, ceea ce implică cunoașterea naturii legăturilor chimice ale acestora cu liganzii biologici. Totodată, bioanorganica studiază și unii complexi metalici artificiali care pot servi ca modele pentru sistemele biologice naturale [216,217], modele prin care se caută a se desluși complexitatea acțiunilor la care participă complexii naturali în cadrul proceselor care au loc în organismele vii.

Cu tot rolul important pe care îl îndeplinesc în organismele vii, trebuie subliniat că depășirea limitelor lor fiziologice normale de concentrație, determină intoxicații (otrăviri), adesea grave, care afectează considerabil procesele metabolice. Intoxicațiile cu metale grele se tratează cu ajutorul unor agenți chelatanți, care trebuie să formeze cu ionii metalici incriminați complexi mai stabili decât chelații lor cu liganzii biologici. Pe de altă parte, terapia intoxicațiilor cu metale grele trebuie să conducă la formarea unor chelați cât mai solubili în apă (deci și în medii biologice), pentru a putea fi transportați în organism și excretați prin rinichi. În sfârșit, chelații formați de agenții chelatanți terapeutic activi, trebuie să aibă o toxicitate cât mai redusă [218].

Un alt domeniu în care intervin chelații metalici este acela al terapiei antimicrobiene, care se bazează pe aptitudinea unor substanțe medicamentoase de a fixa unii ioni metalici esențiali pentru bacterii cum sunt Fe(II), Cu(II), Mg(II) etc. Acțiunea diuretică și antidepresivă a unor substanțe medicamentoase se explică prin capacitatea acestora de a complexa prin chelatare unii ioni metalici ca Zn(II), respectiv Cu(II). De asemenea, un alt domeniu de mare interes al chelaților este în terapia bacteriostatică, deschizând perspective promițătoare în medicină, prin efectele antitumorale ale unor combinații complexe ale platinei în special, aplicate cu succes în chimioterapia cancerului la om.

Trebuie avut însă în vedere că terapia prin chelatare poate duce la o scădere a concentrației ionilor metalici sub limitele fiziologice normale, ceea ce determină dereglări considerabile ale proceselor biologice normale, ca urmare a scăderii activității enzimatică [219].

Pe de altă parte, în cazul deficitului de ioni metalici consecutiv unor cauze patologice, se impune terapia prin aport de metale esențiale. Administrarea microelementelor esențiale se face sub formă de chelați solubili, a căror structură și stabilitate au o însemnătate deosebită. Stabilitatea acestora trebuie să fie suficient de mare pentru ca ei să fie condiționați în forme farmaceutice, dar în același timp suficient de mică pentru a putea ceda ionii metalici receptorilor specifici din organism.

Pentru o bună funcționare a organismului se consideră că cca 32 de elemente ale sistemului periodic sunt esențiale sau benefice vieții.

Elementele necesare unei sănătăți bune provenite practic din alimente sunt: H, C, N, O, S, Na, Mg, P, Cl, K și Ca ca elemente majore și V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Se, Mo, B, F, Si și I ca specii minore. Elemente în urme, care pot avea un rol asupra sănătății sunt: Sr, Ba, W, Cd, Sn, As și Br.

Având în vedere numeroasele implicații și aplicații ale combinațiilor complexe (mai ales a celor chelate) în domeniul biomedical, se impune cunoașterea unor aspecte cu privire la natura lor, stabilitatea lor, la factorii care guvernează formarea și stabilitatea lor, pentru a înțelege modul lor de acțiune în procesele biologice.

3.2. Combinații complexe chelate

În general, combinațiile chimice se împart în combinații de ordinul I, în care coeficienții atomici ai elementelor componente sunt determinați de valența lor (exemplu NaCl, H₂O, NH₃, H₂S etc), și combinații de ordin superior sau complexe, în care raportul de combinare al componentelor nu mai corespunde valenței normale ale acestora.

Combinațiile complexe sunt foarte numeroase și variate, datorită pe de o parte numărului mare de cationi generatori de complecși, iar pe de altă parte, datorită numărului mare de liganzi anorganici, dar mai ales organici. De aceea o clasificare riguroasă a complecșilor trebuie să țină seama de natura ionului metalic generator de complex, de natura liganzilor, de posibilitatea formării complecșilor micști, de structura chimică și spațială a complecșilor, de influența diferiților factori asupra stabilității lor (pH, ioni sau liganzi perturbatori, temperatură). În plus, la complecșii pe care-i formează ionii metalici cu diferitele tipuri de liganzi, se adaugă alte clase de complecși, cum sunt cei macromoleculari, de incluziune etc. Având în vedere multitudinea de factori de care trebuie să se țină seama, este firească marea varietate de grupe de complecși. Se poate totuși face o clasificare mai generală a

acestora în complecși metalici, complecși moleculari și de incluziune și complecși de schimb ionic [220].

3.3. Capacitatea cationilor de a forma complecși

Diverși ioni metalici, manifestă o capacitate diferită de a forma complecși, datorită numeroșilor factori implicați în acest proces. Stabilitatea combinațiilor complexe este determinată de anumite proprietăți ale ionilor metalici și ale liganzilor, de care depind și interacțiunile dintre ei.

Forțele de valență sunt de natură electrostatică și, prin urmare, dimensiunile și sarcinile ionilor metalici și ale liganzilor sunt factori importanți în procesul de formare a complecșilor. Dacă ligandul este o moleculă neutră, dipolmomentul său are o importanță mare, preponderentă pentru formarea complecșilor [221].

Însă, formarea unui complex nu se poate limita numai la simpla atracție între cationi și liganzi, ci trebuie să se țină seama de modificarea structurii electronice a acestora sub acțiunea câmpurilor electrice reciproce, sau a altor câmpuri electrice. Deci trebuie să se țină seama de acțiunea deformantă și deformabilitatea cationilor (care crește cu numărul electronilor din substraturi), ca și deformabilitatea liganzilor, care crește cu scăderea sarcinii.

Există diverse clasificări ale cationilor cu privire la capacitatea lor de a forma complecși. De regulă, acestea au la bază structura electronică a cationilor, dintre care se disting în mod curent cationii corespunzători elementelor tranziționale.

3.4. Capacitatea liganzilor de a forma complecși

În general, în analiza chimică și în controlul medicamentelor interesează mai ales liganzii cu mare capacitate de complexare, capabili să formeze complecși stabili, necesari pentru mascare și pentru determinări cantitative. Dintre liganzii care conțin numai atomi donori de azot se pot aminti 2,2'-dipiridilul (pentru Cd, Fe, Ag, Mo), 1,10-fenantrolina și derivații acesteia (pentru Fe, Cu etc.). Unii dintre acești liganzi au fost utilizați pentru determinarea cantitativă a unor ioni metalici în medii sau în materiale biologice sau apă. Atomul de azot se află în acești liganzi sub forma grupelor amino primare, secundare și terțiare, a grupelor nitrozo, nitro, azo, diazo, nitril și carboxamidă.

O altă clasă de liganzi frecvent utilizați cuprinde substanțe ce conțin numai atomi donori de oxigen, conținuți sub forma grupelor hidroxil (alcoolice sau enolice), carbonil, carboxil sau oxigen eteric. Printre cei mai importanți și mai sensibili se numără acidul cloranic (pentru Ca(II), Mo(VI) etc), acetilacetona (pentru Be(II), Fe(III) etc.), alizarin-S și chinalirazina (pentru Be(II), Mg(II), B(III), Al(III) etc.), murexidul (pentru Ca(II) și alți ioni) etc. Unii dintre acești liganzi sunt utilizați și la determinarea cantitativă a unor ioni metalici ai fierului, calciului din medii sau materiale biologice.

Dintre liganzii care conțin numai atomi donori de sulf, printre cei mai utilizați și studiați, se numără dietilditiocarbamatul de sodiu, de argint și de dietilamoniu, precum și toluen-3,4-ditiolul. Acești liganzi se utilizează pentru determinarea ionilor Cu(II), Bi(III), Ag(I), Tl(I), Sb(III), As(III) etc. Atomii de sulf sunt conținuți în acești liganzi sub formă de grupe tiolice, tioetere, tiocetonă, disulfură sau tiocarboxilat.

Mult mai numeroși sunt liganzii cu atomi donori de azot și de oxigen. Dintre aceștia se pot aminti albastrul variamin, cupferona, difenilcarbazida, acidul etilendiaminotetraacetic și derivații sau compuși similari și unele oxime.

Dintre liganzii cu atomi donori de azot și sulf, cei mai importanți sunt acidul rubeanic, ditizonă, tioureea.

Cea mai mare capacitate de complexare o au liganzii bi și polidentanți, față de ionii cu numere de coordinare 4,6, cu care pot forma cicluri chelate de cinci și de șase atomi, foarte stabile. Iar dintre aceștia cei mai buni agenți chelatanți sunt liganzii polidentanți. Trebuie precizat însă că în cazul cationilor cu număr de coordinare mic (de exemplu, în cazul argintului), complecșii cu liganzi monodentați sunt cei mai stabili (deci mai stabili decât chelații).

Dintre liganzii bi- sau tridentanți, cu atomi donori de oxigen și azot, mai bine studiate sunt bazele Schiff, care conțin grupe azometin ($C=N$) și grupe hidroxil, ambele coordinativ active. Spre exemplu, salicilaldiminele formează complecși ce prezintă izomerie geometrică cis-trans, cu configurație plan-pătratică sau tetraedrică, în funcție de natura substituentului X.

În afara liganzilor menționați, există tot mai mulți liganzi organici, care formează complecși cu proprietăți biologice.

Marea majoritate a substanțelor medicamentoase conțin grupe funcționale, care pot fi considerate ca grupe funcționale analitice și analitice active și prin urmare pot concura în organism la formarea unor complecși chelați datorită atomilor donori de azot, oxigen și sulf, pe care-i conțin. Pentru exemplificare se pot aminti unii aminoacizi, glicocolul, acidul p-aminobenzoic și derivații săi (exemplu novocaina), acidul p-aminosalicilic etc., care pot forma cu ionul $Cu(II)$ complecși chelați. Se pot aminti de asemenea unii hidroxiacizi cum sunt acizii tartric și citric, care pot chelata ionii $Fe(III)$, $Al(III)$, $Cr(III)$, derivații acidului nicotinic (HIN, nicotinamida, vitamina PP, dietilnicotinamida etc.) care pot chelata ionul $Cu(II)$, barbituricele, care coordonează cu ionii $Cu(II)$ și $Co(II)$, penicilinele, care coordonează cu $Fe(III)$, pirazolonele, fenazona, aminofenazona, noramonofenazona etc.) care complexează de asemenea $Fe(III)$ etc. Pe lângă medicamentele menționate de la an la an crește numărul celor implicate în prepararea de complecși biologic activi [222-232].

3.5. Clasificarea cationilor și liganzilor după Pearson

Această clasificare ține seama de preferința de complexare a cationilor și a liganzilor, preferință care stă la baza discutării tăriei legăturii metal-ligand și deci a probabilității de formare a complecșilor. Astfel, ionii metalici sunt considerați acizi și se împart în acizi duri și moi, dar există și acizi cu comportare intermediară, iar liganzii sunt considerați baze și se împart de asemenea în dure și moi, dar există și baze cu comportare intermediară [233].

Acizii duri sunt ioni metalici care au o sarcină mare și volum mic și nu dispun de electroni ușor excitabili, iar acizii moi sunt ioni metalici cu sarcină mică, volum mare și care au mulți electroni ușor excitabili.

Bazele dure sunt acei liganzi care conțin atomi donori cu polarizabilitate scăzută, cu electronegativitate mare, ai căror orbitali moleculari neocupați au energie mare și deci, nu sunt accesibili, acești liganzi oxidându-se greu. Bazele moi sunt liganzi ai căror atomi donori au polarizabilitate mare, electronegativitate mică și se oxidează ușor, deoarece orbitalii moleculari neocupați au energie mică, iar electronii de valență se pot îndepărta ca urmare a deformării pronunțate a orbitalilor lor. Clasificarea ionilor metalici este dată în tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Clasificarea cationilor după Pearson

Ioni metalici acizi duri (H ⁺)										
Li ⁺	Be ²⁺									
Na ⁺	Mg ²⁺	Al ³⁺	Si ⁴⁺							
K ⁺	Ca ²⁺	Sc ³⁺	Ti ⁴⁺	VO ²⁺	Cr ³⁺		Mn ²⁺	Fe ³⁺	Co ³⁺	Ga ³⁺
Rb ⁺	Sr ²⁺	Y ³⁺	Zr ⁴⁺		MoO ³⁺					In ³⁺
Cs ⁺	Ba ²⁺	La ³⁺	Hf ⁴⁺							As ³⁺
			Th ⁴⁺							
			U ⁴⁺	UO ₂ ²⁺	ionii lantanidelor					
Ionii metalici intermediari										
			Fe ²⁺	Co ²⁺	Ni ²⁺	Cu ²⁺	Zn ²⁺			
			Ru ²⁺	Rh ³⁺					Sn ²⁺	Sb ³⁺
			Os ²⁺	Ir ³⁺					Pb ²⁺	Bi ³⁺
Ioni metalici acizi moi										
			Cu ⁺							
	Pd ²⁺	Ag ⁺	Cd ²⁺						Te ⁴⁺	
Pt ²⁺	Pt ⁴⁺	Au ⁺	Hg ⁺	Hg ²⁺	Tl ⁺	Tl ³⁺				

Clasificarea liganzilor în baze dure și moi este dată în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Clasificarea liganzilor în baze dure și moi după Pearson

Liganzi baze dure										
H ₂ O	HO ⁻	RCO ₂ ⁻	PO ₄ ³⁻	SO ₄ ²⁻	CO ₃ ²⁻	NO ₃ ⁻	ROH	RO ⁻	R ₂ O	F ⁻ Cl ⁻
Liganzi baze intermediare										
NH ₃	RNH ₂	N ₂ H ₄								
Br ⁻	N ₃ ⁻	NO ₂ ⁻	SO ₃ ²⁻	piridina	anilina					
Liganzi baze moi										
R ₂ S	RSH	RS ⁻	SCN ⁻	S ₂ O ₃ ²⁻						
R ₃ P	(RO) ₃ P									
I ⁻	CN ⁻									

Clasificarea lui Pearson este de fapt o generalizare a clasificărilor anterioare și concordă și cu definiția lui Lewis, potrivit căreia bazele sunt substanțe capabile de a dona o pereche de electroni pentru formarea unei legături coordinative, iar acizii sunt substanțe care pot accepta o pereche de electroni. Deci ionii metalici sunt acizi Lewis, iar liganzii sunt baze Lewis.

3.6. Liganzi, combinații complexe și chelate în biologie și medicină

Studiul structurii și rolul biologic al combinațiilor complexe și al chelaților metalici au dus la intensificarea cercetărilor în direcția utilizării unor substanțe organice medicamentoase ca liganzi în chimia coordinativă, în vederea aplicării lor în biologie și medicină. Moleculile neutre sau anionii mono- sau poliatomicare dispun de una sau mai multe perechi de electroni neparticipanți, pot funcționa ca liganzi mono- sau polidentanți, ultimii făcând complecși cu structură ciclică, cunoscuți sub denumirea de chelați.

În general, toate moleculele care conțin grupări cu legături mai bazice decât legătura C-H pot funcționa ca donori de electroni. Multe substanțe, componente de bază ale organismelor vii pot funcționa ca liganzi conținând în moleculele lor ca

atomi donori de electroni atomii de azot, oxigen, fosfor, sulf, seleniu, arsen, stibiu, fluor, clor, brom, iod sau chiar carbon.

Un număr însemnat de substanțe medicamentoase se comportă în vitro sau în vivo ca liganzi, formatori de chelați.

Liganzii medicamentoși își manifestă acțiunea lor chelatizantă în afara sau în interiorul celulelor. Prima grupă de liganzi se referă la cei utilizați ca antidoturi în intoxicații cu ioni metalici. Liganzii care acționează în interiorul celulelor trebuie să dispună de un grad oarecare de liposolubilitate necesar traversării membranei celulare.

In vivo, liganzii intră în competiție pentru un anumit ion metalic cu o gamă largă de alți liganzi, din care cauză extrapolarea în vivo a comportării lor în vitro, trebuie făcută cu discernământ. Pe de altă parte acțiunea lor farmacologică poate fi uneori atribuită inhibiției enzimatică ca urmare a fixării ionului metalic esențial enzimei, sub formă de compus chelat cu stabilitate superioară.

Conformația moleculei liganzilor medicamentoși și capacitatea lor de a se combina cu receptorii influențează, în mare măsură, efectul terapeutic. În general, prezența liganzilor favorizează solubilitatea și trecerea compusului prin membrana celulară, deoarece ionul metalic încărcat electric devine prin chelatare o specie fără sarcină electrică, care traversează mai ușor biomembranele.

Utilizarea unor liganzi, agenți de chelatare sau combinații complexe în medicină și biologie vizează mai multe scopuri, dintre care menționăm:

- antidoturi în intoxicații cu ioni metalici sau cu acid cianhidric sau cianuri;
- introducerea în organisme vii a unor ioni metalici esențiali deficitari;
- privarea bacteriilor, virusurilor sau a sistemelor enzimatică microbiene de

microelemente esențiale activității lor sau furnizarea de metale toxice agenților patogeni.

3.7. Rolul biologic al ionilor metalici

Materia vie este, potrivit cercetărilor și cunoștințelor actuale, rezultatul modificărilor continue ale materiei anorganice, modificări suferite de-a lungul mai multor etape. Dealtfel, acest ciclu este parcurs, așa cum este și feresc, de la simplu la complex, de la elemente la compuși anorganici simpli și apoi la compuși organici.

Substanțele anorganice simple necesare vieții sunt apa, dioxidul de carbon, amoniacul, acidul fosforic (ionul fosfat) și ionul sulfat. Dintre acești compuși anorganici simpli iau naștere compuși organici, cu compoziție și structură complicată. Procesele care stau la baza formării compușilor organici, se petrec mai ales în regnul vegetal, deoarece organismul animal nu are facultatea de a sintetiza orice substanță organică din compuși anorganici simpli (așanumitele substanțe primare).

Deși elementele principale care stau la baza edificiului materiei organice vii, sunt elemente cu caracter nemetalic (carbonul, hidrogenul, oxigenul, azotul, fosforul și sulful), un rol important în organizarea, mișcarea și funcționarea materiei vii și legat de aceste aspecte, în desfășurarea reacțiilor biochimice, extrem de complicate și fine care au loc în organism, îl au și ionii metalici. Dintre aceștia se pot menționa unii ioni ai metalelor ușoare (sodiu, potasiu, magneziu și calciu).

Fără a minimaliza rolul biologic al celor patru ioni ai metalelor ușoare menționate anterior, trebuie subliniat că nu se pot concepe reacții biochimice în absența unor ioni ai metalelor mai grele, respectiv ai metalelor tranzitionale, situate în perioadele mari ale sistemului periodic. Unele dintre însușirile fundamentale ale acestor ioni, printre care dimensiunile lor mici (volum și rază), structura electronică

complicată (datorită numărului mare de electroni), masă atomică mare, sarcina mare și variabilă, potențialele redox etc., explică indispensabilitatea lor pentru procesele biologice, respectiv importanța covârșitoare a acestor ioni în procesele fundamentale ce stau la baza vieții.

Acești ioni se găsesc în organismul animal în cantități foarte mici (concentrații de 10^{-6} – 10^{-9} /g/, în concentrații mari fiind toxici), motiv pentru care se numesc *microelemente esențiale*. Dar aceste elemente nu se găsesc în organism în stare liberă, ci sub forma unor complecși chelați, organizați în cadrul unor edificii adesea gigantice, numite curent macromolecule (sau sisteme macrociclice), cum sunt porfirinele, proteinele, glucidele, lipidele etc.

În general, complecșii biologic activi ai acestor microelemente esențiale sunt implicați în:

- sinteza și degradarea moleculelor biologice fundamentale;
- blocarea sau substituirea unor grupări funcționale;
- transportul oxigenului la țesuturi;
- reacții redox celulare etc.

Trebuie menționat faptul că modificarea concentrației unui microelement, ca rezultat al interacțiunii mai multor factori (alimentație, mediu înconjurător, resorbție activă sau pasivă, depozitare etc.) poate constitui cauza sau efectul unei îmbolnăviri. De exemplu, s-au înregistrat concentrații crescute de ioni de cupru și scăzute de ioni de zinc în ser în cazul infarctului miocardic, aterosclerozei, hipertensiunii, cirozei hepatice, leucemiei etc.

4. MEDICAMENTE ȘI EXCIPIENȚI STUDIAȚI. CARACTERIZAREA TERMICĂ, SPECTROSCOPICĂ ȘI DIFRACTOMETRICĂ A EXCIPIENȚILOR.

4.1. Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Studiul stabilității termice a medicamentelor a fost abordat în anul 2004, cu ocazia pregătirii lucrării de licență. Astfel, a fost evaluată comportarea termică a unor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) ca: aspirina, diclofenacul sodic, piroxicamul și indometacinul, respectiv a următoarelor benzodiazepine: diazepam, nitrazepam și oxazepam. În acest context, s-a urmărit comportarea termică a substanțelor cu acțiune farmaceutică și a formelor galenice corespunzătoare. În plus, s-a efectuat și analiza cinetică pentru indometacin și piroxicam, dar printr-un număr de metode cinetice totuși, limitat. De asemenea, într-o formă mai simplă s-a urmărit și influența vitezei de încălzire, respectiv a masei probei asupra curbelor termice, implicit asupra rezultatelor analizei termice.

În cadrul colectivului disciplinei, începând cu anul 2006 au fost reluate și completate studiile termice privind cele trei benzodiazepine, în paralel cu studiul termic al unor antibiotice. Rezultatele obținute au fost valorificate prin publicarea unor lucrări în reviste de specialitate [234-244].

Ulterior atenția a fost îndreptată înspre clasa medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Pe lângă cele 4 substanțe medicamentoase menționate anterior, au fost incluse încă două, ibuprofenul și ketoprofenul. Se poate considera că alegerea AINS pentru cercetare se datorează mai multor factori, însă de departe unul dintre ei este cel mai important, iar acest lucru va reieși din ceea ce va fi expus în continuare.

Deși medicamentele AINS au fost folosite într-o formă sau alta, de foarte mulți ani, ele continuă să surprindă datorită efectelor lor. Ele sunt cele mai uzuale medicamente folosite în întreaga lume pentru tratamentul durerii, inflamației și febrei, deoarece acestea însumează proprietăți *analgezice*, *antipiretice* și *antiinflamatoare*. Actualmente, se acordă o atenție specială unei posibile legături între utilizarea acestor medicamente și evenimentele trombotice, în particular infarctul miocardic și atacurile de cord [245-248].

Activitatea antiinflamatoare este în legătură cu inhibiția transformării acidului arahidonic în prostaglandine, care sunt mediatori ai procesului inflamator.

Transformarea menționată anterior se datorează acțiunii ciclooxigenazei, o enzimă care este ținta cea mai comună a acțiunii medicamentelor din tot timpul. Inhibitorii acestei enzime se utilizează mai bine de 3500 de ani, iar după anii '90 cercetările în domeniu s-au dezvoltat foarte mult. Prin urmare, antiinflamatoarele nesteroidiene sunt inhibitori considerabili ai ciclooxigenazei *in vitro* și *in vivo*, scăzând prin urmare sinteza prostaglandinelor, prostaciclinelor și produșilor tromboxan. La ora actuală există peste 70 de medicamente antiinflamatoare originale, de structura nesteroidală.

Cercetările de după anul 1990 au stabilit că ciclooxigenaza se prezintă sub forma a doi izomeri Cox-1 și Cox-2. Inhibarea celor două forme conduce la efecte farmacologice foarte diferite. Ciclooxigenaza Cox-1 este prezentă și activă în toate țesuturile. Același lucru este valabil pentru Cox-2, dar numai în rinichi, creier și ovare. În timpul procesului inflamator crește concentrația Cox-2 în țesuturile

afectate, și în consecință, crește și producerea de prostaglandine, care mediază durerea. În acest context, unii autori au numit pe Cox-1 drept ciclooxigenaza bună, în timp ce pe Cox-2 au numit-o ciclooxigenaza rea. De aici interesul tot mai mare pentru sinteza unor medicamente inhibitoare ale Cox-2, numite în general *coxibi*. Trebuie menționat faptul că aceste medicamente nu trebuie să inhibe ciclooxigenaza Cox-1, cauzând astfel iritări gastrointestinale și afectând rinichii, deoarece enzima este implicată în funcționarea fiziologică de protecție a mucoasei gastrice [249-256].

Relativ recent s-a reușit descrierea celei de-a treia izoenzime a ciclooxigenazei numită Cox-3. Aceasta se găsește cu precădere în creier și mai puțin în țesuturile periferice și este inhibată cu mare specificitate de unele medicamente, de altfel foarte vechi, cum este paracetamolul sau metamizolul. Faptul că cele două inhibă Cox-3 de la nivel cerebral explică efectul analgezic și antipiretic al acestora. În schimb, faptul că aceste medicamente nu inhibă Cox-1 explică de ce medicamentele în discuție nu produc decât foarte puțin semnificativ reacții adverse digestive, iar faptul că aceste medicamente nu inhibă Cox-2 explică de ce acestea au un foarte slab efect antiinflamator.

Numeroase studii experimentale, epidemiologice și clinice sugerează AINS sunt medicamente promițătoare împotriva cancerului. De exemplu, s-a arătat că consumul regulat de AINS reduce riscul cancerului de colon cu aproximativ 50%. Pe de altă parte, mai multe studii au arătat că AINS (de ex. acid acetilsalicilic, sulindac, piroxicam, ibuprofen și indometacin) sunt agenți chemopreventivi eficienți, împotriva cancerului indus și geneza cancerului de colon la animalele modificate genetic. Mai mult, câteva studii au furnizat dovada ca AINS pot fi de asemenea asociate cu reducerea riscului de apariție a cancerului vezicii urinare, de sân, esofag, plămâni, ovar, prostată, stomac, ficat, pancreas, limbă și glioblastom multiform [257-261].

Mecanismul responsabil pentru activitatea antitumorală a AINS este încă necunoscut. Acesta este atribuit în mod uzual inhibiției sintezei prostaglandinei, astfel inhibând formarea izoenzimei ciclooxigenazei Cox-2, care este prezentă în cantități considerabile în multe tumori epiteliale (de ex. tumoarea de colon). Dar, efectele antineoplazice ale AINS pot de asemenea include activarea apoptozei, inhibarea angiogenezei sau inhibarea directă a creșterii numărului de celule canceroase, prin blocarea căilor de transmitere a semnalului responsabil de proliferarea celulelor.

Deși prostaglandinele sunt implicate în inflamație și apariția durerii, ele au un rol fundamental în mecanismul care protejează mucoasa gastrică de conținutul intestinal. Deci, inhibiția sintezei prostaglandinelor cauzează toxicitate gastrointestinală care este efectul secundar cel mai frecvent întâlnit, datorat utilizării de AINS, determinând astfel preocupări considerabile în acest sens.

În vederea reducerii efectelor secundare nedorite, au fost indicate mai multe posibilități, precum folosirea de AINS selective pentru Cox-2 sau forme de dozare cu eliberare modificată, ale AINS, ca de pildă formulări cu protecție gastrică sau cu eliberare prelungită.

Din păcate, unele dintre acestea au arătat, de asemenea, că au efecte secundare nedorite sau nu au condus la reducerea riscului. Prin urmare, au fost propuse noi căi de administrare, ca de pildă administrarea transdermică sau sisteme de eliberare a medicamentului prin mucoasa bucală, evitând astfel toxicitatea gastrointestinală. Pe de altă parte, chemoprevenția actuală a cancerului prin AINS constituie o concepție promițătoare, în vederea reducerii toxicității [262-266].

Prin urmare, în ciuda entuziasmului despre potențiala utilitate a AINS ca inhibitori selectivi remarcabili ai Cox-2, precum și ca agenți anticancerigeni, încă

există anumite aspecte fundamentale cu privire la siguranța, eficacitatea, mecanismul de acțiune, regimul optim de tratament și contraindicații pentru terapia preventivă și/sau cronică. În consecință, încă sunt necesare studii *in vitro* și/sau *in vivo* cu privire la activitatea antitumorală a diferitor AINS. O atenție specială ar trebui să fie îndreptată asupra proiectării și sintezei de noi sisteme de administrare a medicamentelor, ceea ce ar putea diminua efectele secundare nedorite, ale terapilor cronice.

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene studiate sunt următoarele:

Acidul acetilsalicilic, cunoscut îndeosebi sub denumirea de **aspirină**, este esterul acidului acetic cu acidul salicilic (la gruparea -OH a acestuia), făcând parte deci din familia *salicilaților*. El prezintă toate cele trei efecte de intensitate moderată, cu predominanța efectelor analgezic și antipiretic pentru dozele mici și evidențierea efectului antiinflamator pentru dozele mari.

Indometacinul este un derivat al acidului indolacetic, *foarte activ ca antiinflamator*. Prin potența sa mare se situează pe primele locuri între medicamentele antiinflamatorii în combaterea diferitelor tipuri de inflamații congestiv-exsudative experimentale (eritem prin ultraviolete). De asemenea, este inhibitor activ al inflamației granulomatoase. *Efectul analgezic* este de intensitate moderată, dar potența este mare în comparație cu alte medicamente antiinflamatorii. Potența *efectului antipiretic* este de asemenea mare.

Ibuprofenul este un derivat al acizilor arilpropionici. Prezintă toate cele trei proprietăți, cu o potență mai mare decât cea a acidului acetilsalicilic, în condiții experimentale. Eficacitatea în cazul fenomenelor inflamatorii este asemănătoare acidului acetic și inferioară indometacinului. Dozele mai mici au efect analgezic evident și efect antiinflamator slab.

Ketoprofenul, de asemenea, un derivat al acizilor arilpropionici, are *efecte antiinflamatorii și antipiretice marcante*, cu o potență superioară indometacinului (experimental). Efectul analgezic este relativ slab.

Diclofenacul, un derivat al acizilor arilacetici, este un *antiinflamator deosebit de eficace* experimental. Potența efectului inhibitor asupra edemului carrageeninic și asupra artritei prin adjuvant Freund este de circa 2 ori mai mare decât cea a indometacinului. Este de asemenea un *analgezic și antipiretic* cu potență mare, apropiată de cea a indometacinului. De obicei, *diclofenacul* se prezintă și se administrează sub *forma sării de sodiu* a acestuia.

Piroxicamul face parte din familia *oxicamilor*. Are *proprietăți antiinflamatorii marcante*; față de edemul carrageeninic potența este asemănătoare indometacinului. De asemenea este un *analgezic și antipiretic activ*.

O clasificare mai simplă a celor șase medicamente ar conduce la aceea că primele cinci AINS fac parte din familia acizilor carboxilici, iar piroxicamul din familia oxicamilor.

4.2. Complecși metalici ai medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene

Conform celor prezentate în paragraful 4.1. există tot mai multe studii care au drept obiectiv obținerea de noi compuși cu activitate biologică. Acest lucru poate fi realizat fie prin sinteza de noi compuși, ceea ce este mult mai dificil, fie prin sinteza unor complecși metalici. Varianta din urmă se practică tot mai mult, atât prin utilizarea ca liganzi a unor compuși organici, în general de tip carboxilați cu atomi de O și/sau N donori, dar și prin utilizarea de medicamente, care de regulă au astfel de atomi donori, chiar și atomi de S [257-263].

Sinteza și studiul complecșilor metalici cu medicamente antiinflamatoare ca și liganzi constituie un domeniu de cercetare de interes considerabil pentru chimia farmaceutică. De aceea i s-a acordat tot mai multă atenție, scopul în sine fiind considerat drept o concepție de a dezvolta noi medicamente. Obiectivul este acela de a prepara compuși noi, cu profil farmacologic mai bun sau diferit de cel al ligandului liber. Datorită prezenței în moleculă a atomilor de tipul celor menționați, AINS participă în mod curent la sinteza de complecși metalici, iar numărul acestora crește de la an la an [264-275].

Este bine știut că ionii metalici joacă un rol important în sistemele biologice [1]. Prezența unor medicamente care pot concura cu alte molecule biologice pentru ioni metalici, modificând distribuția acestor ioni în plasma sanguină și alte fluide. Pe de altă parte, prezența acestor ioni metalici poate afecta biodisponibilitatea acestor medicamente. Cunoașterea speciilor formate prin combinarea unui ion metalic cu un medicament furnizează informații utile pentru modul de abordare a mecanismului de acțiune al medicamentului în cazul unei boli sub tratament și, în final, aceasta poate diminua efectele colaterale și crește eficiența medicamentului părinte.

Din lucrările de profil existente reiese că diferite elemente metalice, precum zincul, cuprul, cobaltul, nichelul, fierul sau manganul, dar nu numai, pot participa în diverse funcțiuni și structuri, în cadrul sistemelor biologice. Este cunoscut că mai multe AINS acționează prin chelatare sau prin inhibarea activității metalo-enzimelor, dar pentru cele mai multe dintre acestea, precum diclofenacul, nu este cunoscut cum legarea elementului metalic influențează activitatea lor.

S-a constatat că, complecșii obținuți prin interacțiunea grupării carboxil a acizilor carboxilici cu metale care pot avea efect sinergetic sau antagonic la activitatea biologică, prezintă activitate antiinflamatorie și antibacteriană mai mare decât cea a acizilor carboxilici părinte. Pe lângă asta, efectul antibacterian al unor medicamente poate fi crescut, atunci când ele sunt chelatare la un metal.

În acest context se poate încadra și interesul nostru pentru interacțiunea acizilor carboxilici cu *zinc*, care este un element esențial și folositor în creștere. Acest element este cunoscut a regla activitatea a peste 300 de enzime metalice și el este un component al proteinelor speciale, numit "deget de zinc", care participă în transferul sigur al informației genetice. Zincul și compușii săi au activitate antibacteriană și antivirală, iar efectul de vindecare al unei răni, cu alifie ce conține zinc, este cunoscut de secole. Zincul poate fi folosit ca agent terapeutic, poate acționa ca agent împotriva îmbolnăvirii și joacă un rol însemnat în prevenirea crizelor de durere din anemia cu celule în seceră. Zincul a fost folosit cu succes în tratamentul acrodermatitei enteropatie. Complexul acetatului de zinc(II) cu eritromicină este folosit în medicina clinică pentru terapia acneei. Există o serie de lucrări care descriu proprietățile fizico-chimice, structura cristalină și activitatea biologică a diverși complecși ai Zn(II) cu liganzi care conțin O și N donori [276-282].

Un alt element important este *cuprul*, care se bucură de o atenție considerabilă în ceea ce privește prezența sa în plasma sanguină normală și componenții serului. S-a stabilit că enzimele dependente de cupru sunt necesare pentru majoritatea funcțiilor importante ale organismului uman.

Efectele benefice ale cuprului în minimizarea inflamației au fost specificate încă din anul 1940, cu încercările de stabilire a eficienței complecșilor Cu(II), pentru tratamentul artritelor.

Relatările abundă în literatură privind rolul activ al complecșilor cuprului în controlul bolilor inflamatorii. În mare măsură, se cunoaște rolul complexării cuprului în îmbunătățirea profilului farmacologic al activității AINS și reducerii toxicității gastrointestinale, comparată cu cea a medicamentului singur. Alte activități

farmacologice ale complexilor Cu(II) și potențialul lor ca medicamente antiaritmice, antiulceroase, anticanceroase, antidiabetice și antiepileptice au fost relatate [283-301].

Numărul lucrărilor cu privire la complexii Cu(II) cu diverși liganzi, compuși organici și medicamente, inclusiv AINS, este în creștere, de la an la an. Complexul binuclear al Cu(II) [301] cu diclofenac are un profil antiinflamator superior diclofenacului.

Asocierea metal-ligand pare juca un rol specific, astfel încât complexii cuprului sunt considerați forma activă a acestor medicamente. În acești complexi, fiecare dintre cei doi liganzi se comportă ca un cărăuș ce aduce ionul metalic la țintă (indiferent de interacțiunile ulterioare cu liganzi endogeni) sau complexul, prin interferență cu procesul inflamator, poate acționa ca un catalizator.

Cele prezentate, și nu numai, cu privire la rolul cuprului și al complexilor acestuia în sistemele biologice, au constituit un motiv în plus pentru prepararea unor complecși cu AINS.

4.3. Caracterizarea termică, spectroscopică și difractometrică a excipienților

Alături de substanțele medicamentoase, prezente într-o formulare medicamentoasă, de regulă în proporție majoritară, se găsesc și diverși excipienți, uneori chiar în proporții mai mult sau mai puțin însemnate.

Conform celor prezentate în capitolul 1, toți componenții unei formulări trebuie să fie caracterizați, ceea ce se va face în continuare.

Excipienții folosiți pentru posibile interacțiuni ale acestora cu cele 6 substanțe medicamentoase prezentate succint în paragraful 4.1. sunt aceiași, motiv pentru care se face caracterizarea lor înainte de a se discuta despre posibilele interacțiuni.

Au fost testați toți excipienții pentru cele 6 serii de SM, deoarece în unele medicamente mai mult de 50% dintre aceștia sunt prezenți, și totodată pentru același medicament, produs de firme diferite există diferențe în ceea ce privește natura excipienților prezenți.

Caracterizarea s-a făcut în primul rând din punct de vedere termic, deoarece în capitolul 1 s-a specificat că analiza termică în general, respectiv metoda DSC în special, este cea care poate stabili în proporție considerabilă posibilele interacțiuni. În acest context, s-a studiat comportarea termică a fiecărui excipient, pentru a putea stabili ulterior eventualele interacțiuni.

Caracterizarea termică s-a făcut cu ajutorul metodelor termice de analiză, utilizând în acest scop tehnicile termogravimetrică (TG), termogravimetrică derivată (DTG) și analiza termică diferențială (DTA).

Condițiile de efectuare a analizei termice

Excipienții au fost procurați ca și compuși puri, capabili de a fi folosiți în scop medical. Aceștia au fost procurați după cum urmează: amidon de porumb hidratat de la Roquette Freres, Franța, (lot:E1209); celuloză microcristalină PH102 (MCM-102-Avicel) și PH-101 (MCM-101-Avicel) de la J. Rettenmaier & Sohne GmbH, Germania (lot:6610173917 și 5610273320); dioxid de siliciu coloidal (CSD-Aerosil 200) de la Degussa AG, Germania (lot:3157040314); lactoză monohidrat (α -lactoză) și lactoză anhidră (β -lactoză) de la Friesland Foods Domo, Olanda (lot:620831 și 620214); polivinilpirolidonă K30 (PVP K30 sau PVP) de la BASF Aktiengesellschaft, Germania (lot:95658675LO); stearat de magneziu (MS) de la Undesa, Spania (lot:48493) și talc de la Luzenac Val Chisone, Italia (lot:S1094/06);

acid stearic (Ac. St.) de la Euro OTC Pharma GmbH, Bonn, Germania (lot:2040);
manitol (Mn) de la Merk, Germania.

Curbele termice au fost înregistrate cu un aparat Netzsch-STA 449 TG/DTA, produs de firma Netzsch Gerätebau GmbH, Germania, în următoarele condiții:

- domeniul de temperatură 20 – 500 °C;
- viteza de încălzire (β): 10 °C·min⁻¹
- creuzet de platină
- masa probelor: în domeniul 22,008 – 22,089 mg; excepție pentru CSD: 9,817 mg;

- atmosferă: curent de azot cu debitul de 20 mL·min⁻¹.

Comportarea termică a fiecăruia dintre excipienții studiați va fi prezentată în continuare.

1. Amidon

Curbele termoanalitice ale amidonului sunt prezentate în fig. 4.1.

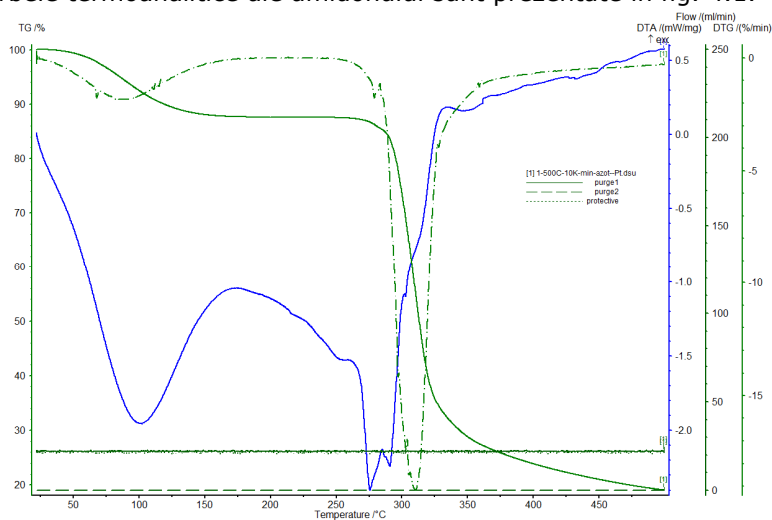


Fig. 4.1. Curbele TG/DTG și DTA ale amidonului

Amidonul face parte din categoria excipienților de tip dezentegranti și se prezintă sub formă hidratată. Deshidratarea are loc în intervalul 37 – 150 °C ($\Delta m = 11,5\%$; $T_{\text{peak DTG}} = 87$ °C), după cum urmează descompunerea între 259 – 500 °C ($\Delta m = 70\%$; $T_{\text{peak DTG}} = 311$ °C). Reziduul $\approx 19\%$ este carbonul rezultat în urma descompunerii. Atât deshidratarea, cât și descompunerea sunt procese de natură endotermă, puse în evidență pe curba DTA, cu $T_{\text{peak DTA}} = 100$ °C, respectiv 289 °C [113,122,125,126,136,139].

2. Celuloză microcristalină (PH-102-Avicel)

3. Celuloză microcristalină (PH-101-Avicel)

Celuloza microcristalină este utilizată în formulările farmaceutice (tablete și capsule) ca și diluant. Practic, este vorba despre aceeași substanță, dar cu granulozitate diferită a particulelor poroase, de culoare albă și fără miros. În consecință, comportarea la încălzire este practic aceeași. Curbele termice din figurile 4.2 și 4.3 confirmă cele spuse.

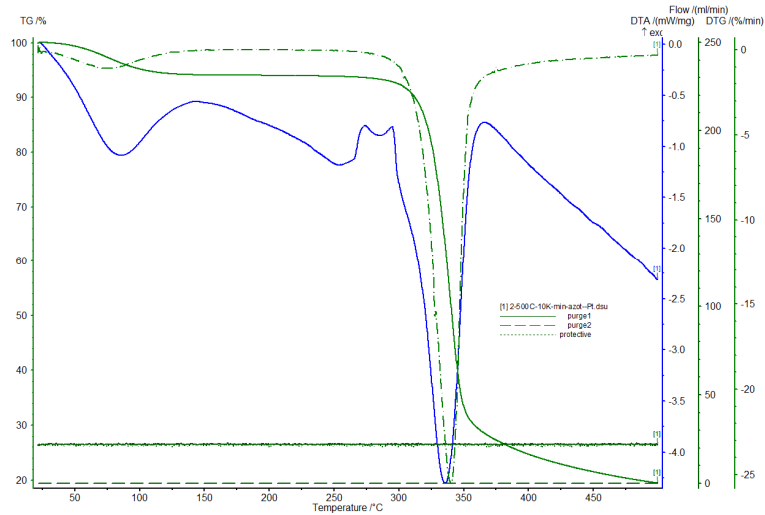


Fig. 4.2. Curbele TG/DTG și DTA ale celulozei microcristaline PH-102-Avicel

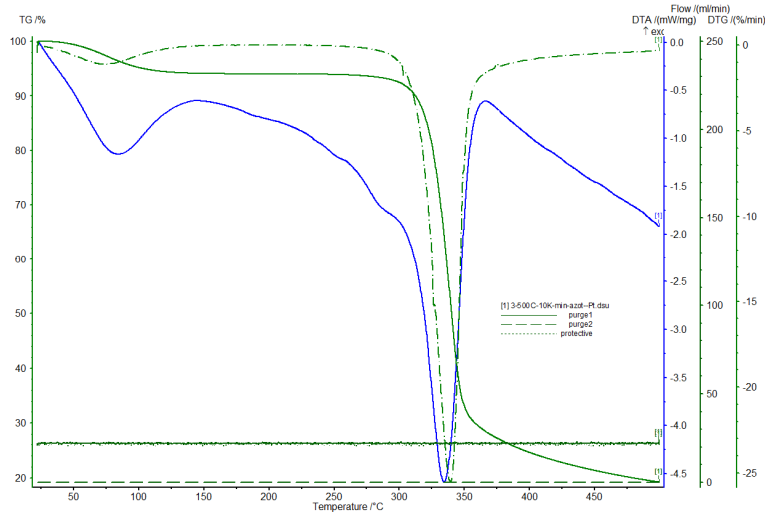


Fig. 4.3. Curbele TG/DTG și DTA ale celulozei microcristaline PH-101-Avicel

Apa adsorbită (cca 5%) este pierdută mai jos de 120 °C, între 35 și 120 °C, practic într-o singură etapă, fiind însoțită de un proces endoterm pe curba DTA și cu temperaturile caracteristice ($T_{\text{peak DTG}} = 36 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{peak DTA}} = 84 \text{ }^{\circ}\text{C}$). Niciun fenomen termic nu mai are loc înainte de a începe descompunerea, proces care are loc între 275 - 500 °C ($\Delta m = 75\%$). Descompunerea este de natură endotermă, iar reziduul rezultat este C ($\approx 19\%$). Temperaturile corespunzătoare picurilor sunt: $T_{\text{peak DTG}} = 344 \text{ }^{\circ}\text{C}$ și $T_{\text{peak DTA}} = 338 \text{ }^{\circ}\text{C}$ [34,39,55,110,111,136].

4. Dioxid de siliciu coloidal (CSD)

Dioxidul de siliciu coloidal este utilizat în mare măsură, în produsele farmaceutice, ca agent glisant. Datorită mărimii mici a particulelor și ariei suprafeței specifice mari, acesta furnizează fluiditatea datorită granulelor tabletelor sau a materialelor pulbere.

Curbele termice caracteristice sunt prezentate în figura 4.4.

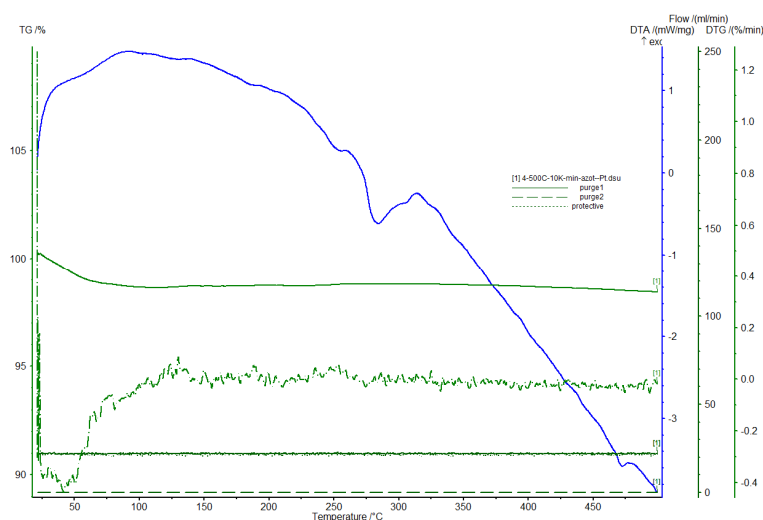


Fig. 4.4. Curbele TG/DTG și DTA ale CSD

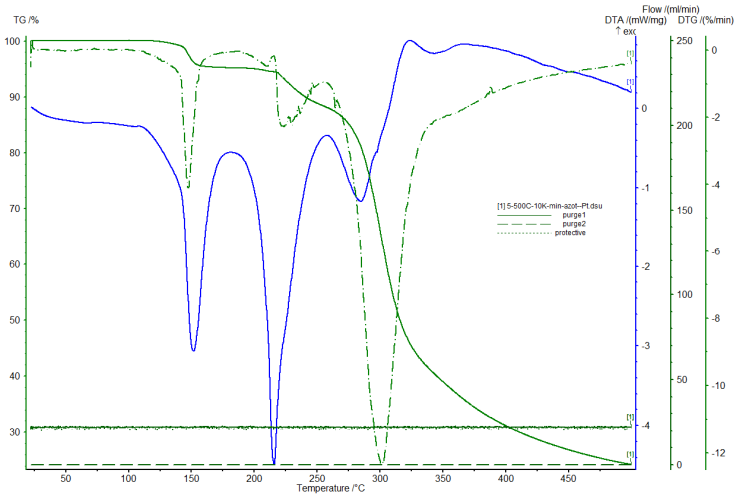
În afara unei probabile și posibile umidități adsorbite, în special datorită ariei suprafeței specifice mari, și care este eliminată până la cca 75 °C ($\Delta m = 1\%$), în rest curbele termice nu indică vreun fenomen termic [111,113,125,130,134].

5. Lactoză monohidrat (α -lactoză)

Lactoza monohidrat se prezintă sub formă de granule cu formă și mărime neregulată și este folosită ca diluant în procesele de formulare.

Forma amorfă (100%) a lactozei poate fi identificată cu ajutorul analizei termice, mai exact pe baza tehnicii DSC, a cărei curbă prezintă un pic exotermic la 167 °C, care reprezintă transformarea formei amorphe în forma cristalină. Acesta este urmat de către două picuri endotermice unul la 210 și altul (mic) la 216 °C. Aceste picuri corespund topirii α -lactozei, respectiv β -lactozei, ceea ce înseamnă că sunt prezente cele două forme în proporții diferite.

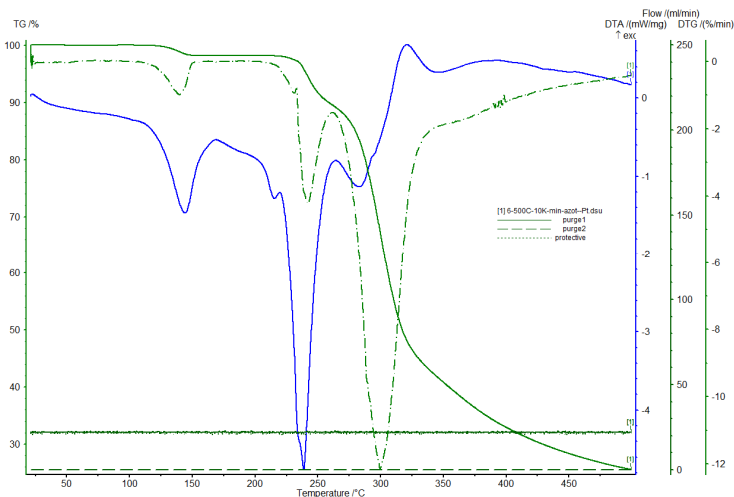
Același lucru este valabil și pentru α -lactoza cristalină (100%), aspect care este confirmat de metoda difracției de raze-X (XRPD).

Fig. 4.5. Curbele TG/DTG și DTA ale α -lactozei

Conform curbelor TG/DTG (Fig. 4.5), apa de cristalinizare (4,5%) este eliminată între 133 și 163 °C ($T_{\text{peak DTG}} = 146$ °C). Eliminarea apei este însoțită de un efect endoterm, iar picului de pe curba DTA îi corespunde temperatura de 156 °C.

Pe curba DTA urmează un puternic pic endotermic ($T_{\text{peak DTA}} = 214$ °C), care corespunde topirii α -lactozei. Imediat după topire pe curba TG are loc o pierdere de masă ($\Delta m = 6\%$), care corespunde descompunerii β -lactozei. Intervalul de temperatură corespunzător este 220 -255 °C, cu $T_{\text{peak DTG}} = 230$ °C. Descompunerea are loc în intervalul 255 - 500 °C ($\Delta m = 65\%$), cu $T_{\text{peak DTG}} = 302$ °C. Se pare că procesul de descompunere este unul relativ complex, deoarece picul endotermic ($T_{\text{peak DTA}} = 287$ °C) nu foarte pronunțat, este urmat de unul mic, exotermic ($T_{\text{peak DTA}} = 322$ °C) [110,111,114,134,136].

6. Lactoză anhidă (β -lactoză)

Fig. 4.6. Curbele TG/DTG și DTA ale β -lactozei

Curba DTA a β -lactozei (Fig. 4.6) prezintă un pic endotermic ($T_{\text{peak DTA}} = 145$ °C), cu o pierdere de masă de cca 1,5% pe curba TG, între 126 – 152 °C ($T_{\text{peak DTG}} = 141$ °C), care se datorează eliminării apei din α -lactoză care există alături de β -lactoză. În continuare, curba DSC prezintă doua picuri; primul foarte mic ($T_{\text{peak DTA}} = 213$ °C) corespunde topirii α -lactozei, pe când cel de-al doilea ($T_{\text{peak DTA}} = 239$ °C), foarte pronunțat, corespunde topirii β -lactozei. Acest proces are loc concomitent cu un proces de descompunere ($\Delta m = 9\%$), între 226 – 261 °C ($T_{\text{peak DTG}} = 239$ °C), ca și în cazul α -lactozei, iar masa pierdută până în acest moment este aceeași $\approx 10,5\%$. Fără delimitare clară pe curba TG urmează procesul de descompunere ($\Delta m = 66\%$), care decurge în același mod ca în cazul precedent. Intervalul de temperatură este 261 – 500 °C ($T_{\text{peak DTG}} = 300$ °C), iar procesul în prima parte este de natură endotermă ($T_{\text{peak DTA}} = 285$ °C), urmat de unul ușor exotermic ($T_{\text{peak DTA}} = 322$ °C) [109,113,137,139,141].

7. Polivinilpirolidonă K30 (PVP K30 = PVP)

PVP K30 este un polimer sintetic, solubil în apă și diverși solvenți organici, având o mare vâscozitate și capacitatea de a forma complecși. Pentru început, curbele termice (Fig. 4.7) indică o pierdere de masă ($\Delta m = 16,32\%$), între 40 și 137 °C ($T_{\text{peak DTG}} = 92,6$ °C), care corespunde deshidratării. Această pierdere de masă este însoțită de un fenomen endotermic ($T_{\text{peak DTA}} = 104,1$ °C). Proba elimină ușor apa, dar masa totală de apă depinde de conținutul de umiditate al atmosferei (de exemplu N_2 uscat sau umed). De asemenea, forma picului DTA (lărgimea acestuia) depinde de umiditatea relativă a atmosferei de deasupra probei. După 150 °C, curba TG prezintă o tendință de înclinare ușoară, a cărei pierdere de masă la 350 °C este de 3,00%. Acest lucru se datorează unui proces lent de descompunere, care are loc în acest interval de temperatură. După această temperatură începe descompunerea, care decurge până la ≈ 485 °C ($T_{\text{peak DTG}} = 435,2$ °C).

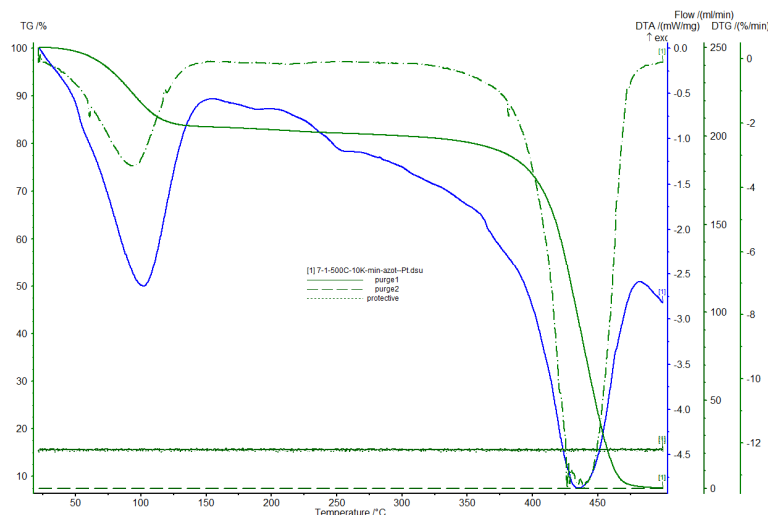


Fig. 4.7. Curbele TG/DTG și DTA ale PVP

Analiza termică împreună cu SEM și raze-X, au arătat că compusul se află într-o stare vitroasă, cu tranziția de fază în jur de 200 °C.

Procesul de descompunere termică este de natură endotermă ($T_{\text{peak DTA}} = 435,2 \text{ }^\circ\text{C}$), iar reziduu de carbon reprezintă 7,38% [108,114,118,134,140].

8. Stearatul de magneziu (MS)

Stearatul de magneziu este un excipient din clasa glisanților, folosit în mare măsură în fabricarea tabletelor deoarece acesta descrește frecarea între suprafața tabletei și peretele matriței în timpul procesului de scoatere.

MS disponibil în comerț este un amestec de stearat de magneziu și palmitat de magneziu.

Comportarea termică a acestuia este prezentată în Fig. 4.8.

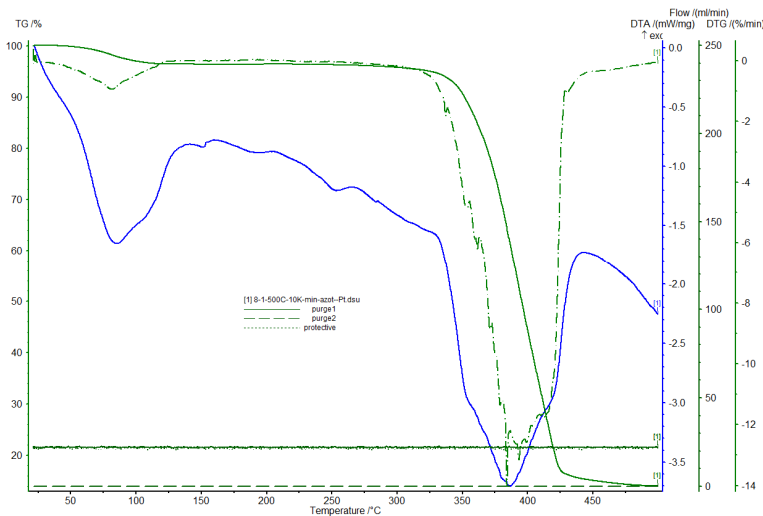


Fig. 4.8. Curbele TG/DTG și DTA ale MS

Stearatul de magneziu prezintă o pierdere de masă de 3,42%, care începe la 50 °C și se extinde până la 120 °C, atribuită deshidratării. Evident, procesul de deshidratare este de natură endotermă, iar $T_{\text{peak DTA}} = T_{\text{peak DTG}} = 81,5 \text{ }^\circ\text{C}$. Odată cu deshidratarea are loc și procesul de topire, care uneori se suprapune cu cel al deshidratării sau chiar este deplasat spre temperaturi mai mici. În cazul de față se poate vorbi de un umăr în dreapta, al picului deshidratării, pe la 110 °C.

În intervalul 150 – 250 °C, curba DTA indică trei picuri foarte mici (154; 190; 255 °C), datorate "impurităților" existente ca palmitat de magneziu și altele, cu temperaturi de topire mai ridicate. Descompunerea începe în jur de 320 °C, iar la 485 °C se ajunge la masă constantă cu reziduu de 15,75%. Procesul de descompunere este de natură endotermă ($T_{\text{peak DTA}} = 437,0 \text{ }^\circ\text{C}$), iar $T_{\text{peak DTG}} = 392,6 \text{ }^\circ\text{C}$ [122,127,141,142,145].

9. Talc

Ca și stearatul de magneziu, talcul este un excipient din clasa glisanților, al căror rol a fost menționat anterior.

Curbele termice privind comportarea talcului la încălzire sunt prezentate în Fig. 4.9.

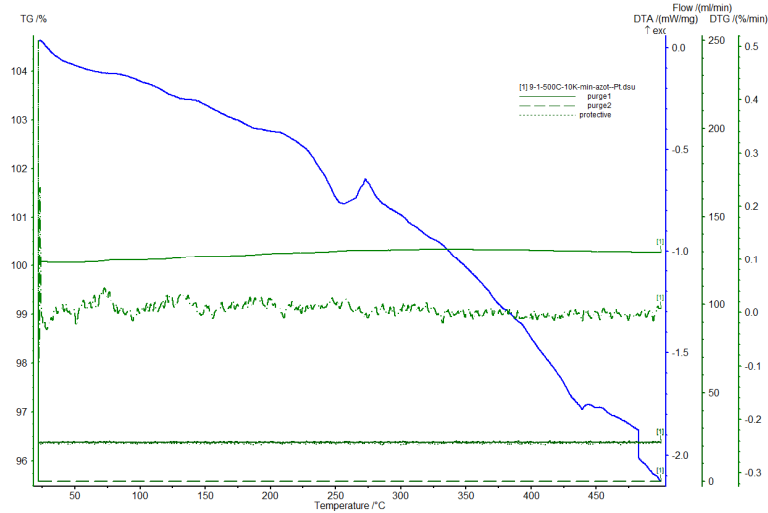


Fig. 4.9. Curbele TG/DTG și DTA ale talcului

Conform curbelor termice, supus încălzirii, în condițiile menționate, talcul nu suferă niciun proces, indiferent de natura acestuia [118,126,127,135,136].

10. Acidul stearic (Ac. St.)

Acidul stearic este utilizat ca lubrifiant (glisant) pentru a îmbunătăți proprietățile de curgere ale amestecului și a reduce frecarea în timpul comprimării.

Comportarea la încălzire a acidului stearic este caracterizată cu ajutorul analizei termice, prin intermediul curbelor termoanalitice corespunzătoare, prezentate în Fig. 4.10.

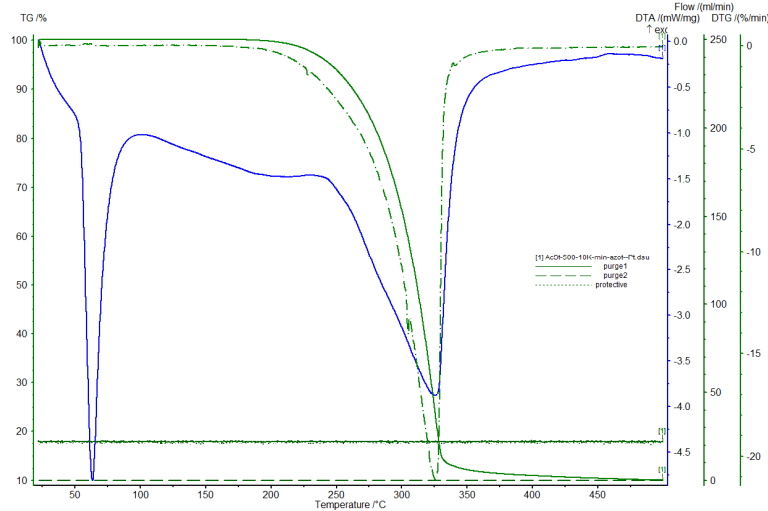


Fig. 4.10. Curbele TG/DTG și DTA ale Ac. St.

Curba DTA arată două picuri endotermice, bine distincte. Primul, care decurge fără variație de masă pe curba TG corespunde topirii, proces care are loc la temperatură relativ scăzută ($T_{\text{peak DTA}} = 63,5 \text{ } ^\circ\text{C}$).

După topire, la o temperatură comparativ mai ridicată are loc descompunerea, în intervalul de temperatură 200 – 450 $^\circ\text{C}$ cu $T_{\text{peak DTG}} = T_{\text{peak DTA}} = 325,9 \text{ } ^\circ\text{C}$. Reziduul final reprezintă 10%. [60,121,126,134,148]

11. Manitol (Mn)

Manitolul, un poliol solubil în apă, este un excipient care prezintă importanță, deoarece este cea mai populară substanță folosită în sisteme binare, pentru a crește viteza de dizolvare a unei SM într-un amestec fizic sau produs topit (dispersie solidă).

Curbele termoanalitice ale manitolului sunt prezentate în Fig. 4.11.

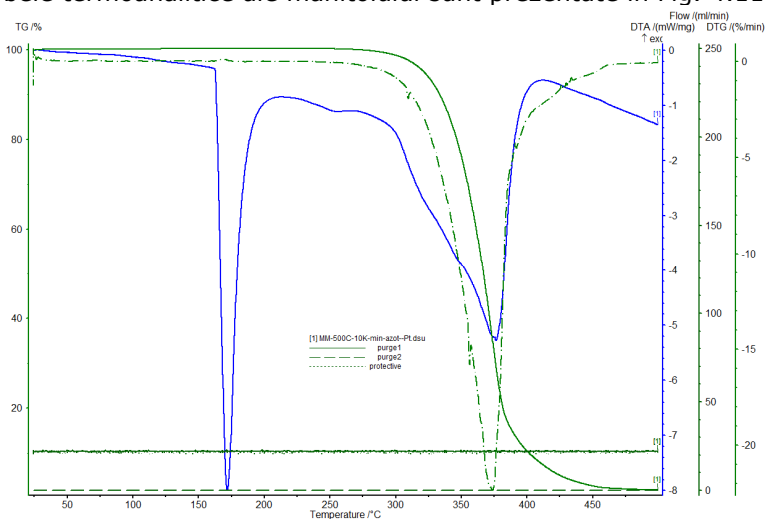


Fig. 4.11. Curbele TG/DTG și DTA ale Mn.

Manitolul este un excipient cu un profil termic bine definit, caracterizat printr-un pic de topire la 172,2 $^\circ\text{C}$, caracteristic pentru cristalinitatea și starea anhidră. După topire are loc descompunerea, în intervalul 275 – 475 $^\circ\text{C}$, cu $T_{\text{peak DTG}} = 372,2 \text{ } ^\circ\text{C}$ corespunzător acestui proces pe curba DTA se înregistrează un pic endotermic, cu $T_{\text{peak DTA}} = 375,9 \text{ } ^\circ\text{C}$ [107,127,137,138,140].

Caracterizarea excipienților ca de altfel a tuturor substanțelor sau amestecurilor studiate, s-a făcut și prin intermediul unora dintre metodele clasice de analiză, cum ar fi spectroscopia FT-IR și analiza de raze-X. Spectrele FT-IR și difractogramele de raze-X sunt prezentate în Anexa 1, respectiv Anexa 2. Acestea vor fi comentate ulterior, prin comparație cu cele ale substanțelor medicamentoase, respectiv ale amestecurilor acestora cu excipienți.

4.4. Concluzii

Studiul stabilității termice și a compatibilității medicamentelor a fost abordat datorită importanței pe care le prezintă cele două probleme menționate în procesul de fabricare a medicamentului.

O serie de probleme ale stabilității medicamentelor, inclusiv compatibilitatea acestora cu excipienți pot fi rezolvate mult mai repede cu ajutorul metodelor termice de analiză, în special tehnica DSC.

Alegerea medicamentelor din clasa AINS s-a făcut pe baza faptului că acestea sunt printre cele mai folosite, datorită numărului relativ mare al acestora, corelat cu proprietățile pe care le prezintă, precum și datorită eficienței acestora. Totodată, ele se află printre inhibitorii cei mai eficienți ai ciclooxigenazei, enzimă responsabilă de apariția multor boli.

Complecșii acestor medicamente cu ioni metalici sunt printre cei mai cercetați în ultimul timp, în vederea determinării unei posibile activități biologice a acestora.

Alegerea excipienților prezentați s-a făcut datorită faptului că aceștia sunt prezenți în diverse formulări, iar unii dintre ei sunt prezenți în majoritatea formulărilor.

5. STABILITATEA TERMICĂ A MEDICAMENTELOR ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE STUDIATE

Corespunzător celor prezentate în capitolele 1 și 2 cu privire la stabilitatea medicamentelor, studiul termic efectuat a urmărit următoarele aspecte:

- comportarea termică a celor 6 SM – AINS, comparativ cu cea a formelor galenice corespunzătoare (tablete);
- analiza cinetică, efectuată în condiții izoterme și neizoterme;
- influența unor factori ca viteza de încălzire și masa probei, asupra rezultatelor termice.

Condițiile de efectuare a analizei termice

Cele 6 substanțe medicamentoase au fost procurate ca și compuși puri, capabili de a fi folosiți în scop medical. Acestea au fost obținute, după cum urmează:

- Ibuprofen (IB) de la BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Germania, lot IB1P0741;
- Ketoprofen (KT) de la S.I.M.S., Italia, lot 138315;
- Piroxicam (PX) de la NANTONG JINGHUA PHARMACEUTICAL CO.LTD., China, lot PRX2006001
- Indometacin (IND) de la Euro OTC Pharma GmbH, Bonn, Germania, lot 700111Ch.B
- Diclofenac sodic (DC) de la HENAN DONGTAI PHARM. CO. LTD., China, lot 070412-1
- Acid acetilsalicilic (AAS) sau Aspirină (ASP) de la Euro OTC Pharma GmbH, Bonn, Germania, lot 100415Ch.B.

Curbele termoanalitice au fost înregistrate cu un aparat Netzch-STA 449 TG/DTA, produs de firma Netzch Gerätebau GMBH, Germania, în următoarele condiții:

- domeniul de temperatură 20 – 500 °C;
- viteza de încălzire (β): 2,5; 5; 7,5; 10 și 15 °C·min⁻¹ pentru cinetica neizotermă; în plus 20 °C·min⁻¹ pentru influența lui β ;
- creuzete de platină
- masa probelor pentru determinările curente în domeniul: 20,371 – 25,326 mg, iar pentru influența masei probei: 10; 25; 50; 75 și 100 mg;
- atmosferă: curent de azot cu debitul de 20 mL·min⁻¹.

Curbele TG în regim izoterm au fost înregistrate prin încălzire izotermă pas cu pas. Această abordare graduală de tip izoterm constă în încălzirea la o viteză constantă, până la o modificare a masei și apoi se menține temperatura izotermă până când modificarea de masă este completă. Această abordare are avantaje semnificative comparativ cu alte tehnici precum: momentul inițial și reacția completă pot fi foarte atent controlate. Pentru $\beta = 20$ °C·min⁻¹ nu s-au efectuat calcule cinetice.

5.1. Comportarea termică

5.1.1. Ibuprofen

Ibuprofenul, acidul α -metil-4-(2-metilpropil)benzenic, are formula structurală din Fig. 5.1.

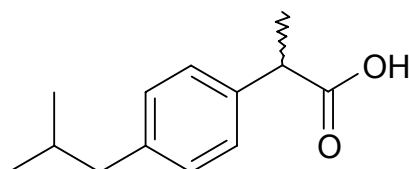
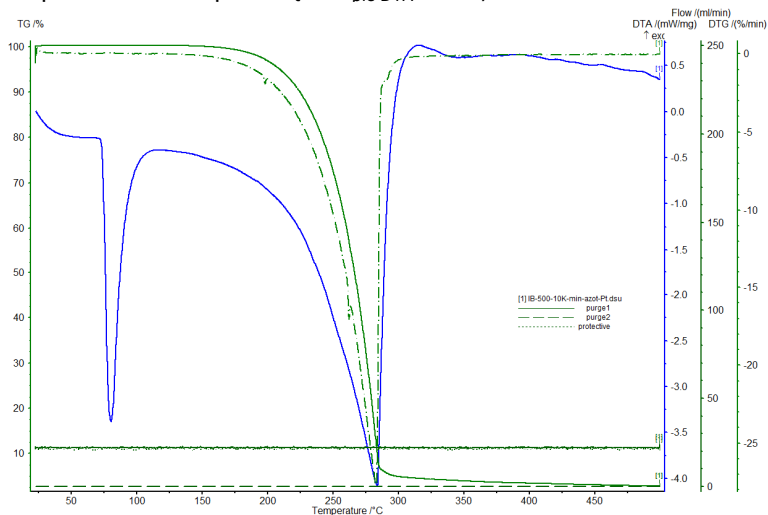


Fig. 5.1. Structura chimică a ibuprofenului

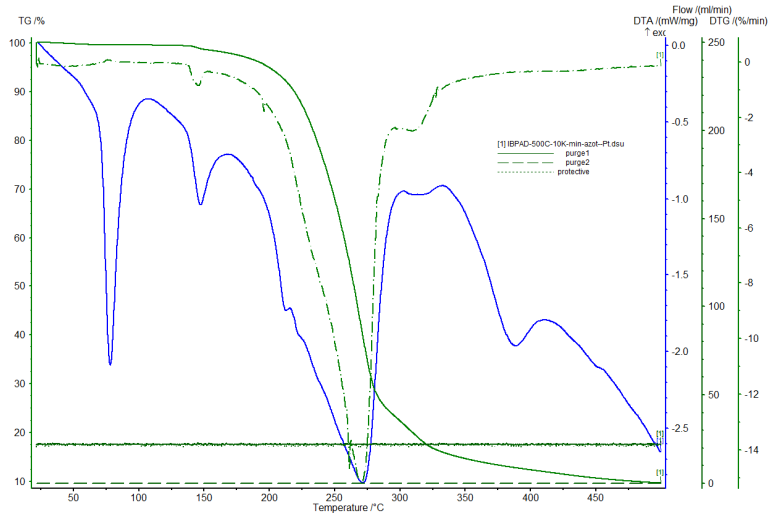
Curbele termoanalitice ale ibuprofenului, substanța medicamentoasă (SM) și tablete (medicament = M) sunt prezentate în figurile 5.2 și 5.3.

Curbele TG/DTG (Fig. 5.2.) arată că IB-SM este stabil până la 175 °C și prezintă o singură etapă de pierdere a masei între 175 și 300 °C ($\Delta m = 98\%$), iar $T_{pic\ DTG} = 282,2\text{ °C}$.

Curba DTA prezintă pic endotermic ascuțit, care corespunde topirii, urmat de alt pic endotermic de asemenea foarte pronunțat, datorat procesului de descompunere termică ($T_{pic\ DTG} = 282,2\text{ °C}$). Caracteristica procesului de topire o constituie temperatura de topire: $T_t = T_{pic\ DTA} = 78,5\text{ °C}$.

Fig. 5.2. Curbele TG/DTG și DTA ale IB-SM; $\beta = 10\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$

Temperatura de topire ($T_t = 78,5\text{ °C}$) este similară celor menționate în literatura de specialitate [302,303]: 76-79 °C. Valoarea acesteia, împreună cu acuratețea picului de topire indică o puritate înaltă a IB-SM.

Fig. 5.3. Curbele TG/DTG și DTA ale IB-M; $\beta = 10 \text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Dacă la prima vedere comportarea termică a IB-SM pare destul de simplă, nu același lucru se poate spune despre comportarea termică a IB-M.

Se poate spune că curbele TG/DTG indică o singură etapă de descompunere, dar procesul corespunzător este unul complex, după cum arată curbele TG și mai ales DTG.

Prima pierdere de masă, de 1,78%, are loc în intervalul 136 - 167 $^{\circ}\text{C}$, cu un mic pic DTG a cărui temperatură este $T_{\text{pic DTG}} = 147,4 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Descompunerea începe la 167 $^{\circ}\text{C}$ și decurge până la 480 $^{\circ}\text{C}$. Pierderea de masă este de 88,2% și este însoțită de un pic mare pe curba DTG, cu un mic pic în dreapta (un umăr mai mare). Temperaturile picurilor sunt $T_{\text{pic DTG}} = 269,3$, respectiv 314,1 $^{\circ}\text{C}$.

Curba DTA susține comportarea menționată anterior, ba chiar o amplifică. Primul pic pe curba DTA este cel corespunzător topirii, un pic ascuțit cu $T_t = T_{\text{pic DTA}} = 79,6 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Evident, procesul de topire este de natură endotermă. Următorul pic, tot de natură endotermă, este mai pronunțat decât picul DTG corespunzător, astfel încât poate fi în discuție și un proces de natură fizică $T_{\text{pic DTA}} = 153,7 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

Picul semnificativ de pe curba DTA este cel corespunzător picului DTG, care caracterizează descompunerea termică. Acesta este de natură endotermă și are $T_{\text{pic DTA}} = 269,3 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Urmează un mic pic endoterm, la 317,7 $^{\circ}\text{C}$, care corespunde picului mic DTG de la 314,1 $^{\circ}\text{C}$. Ultimul pic pe curba DTA este tot de natură endotermă, apare la 390,7 $^{\circ}\text{C}$, dar ceea ce este semnificativ, este faptul că nu are corespunzător pe curba DTG, chiar dacă curba TG indică o ușoară pierdere de masă. În acest moment, pierderea totală de masă este de cca 87%. Ar putea fi vorba de un proces de natură fizică.

Din compararea curbelor termice ale IB-SM și IB-M, se constată că domeniul de stabilitate termică, intervalele de temperatură corespunzătoare proceselor de descompunere, precum și temperaturile corespunzătoare picurilor, inclusiv temperatura de topire, se deplasează spre temperaturi mai mici în cazul IB-M. Astfel, se poate considera că IB-SM prezintă o stabilitate termică mai bună decât IB-M. Acest lucru se datorează prezenței excipienților în tablete, dar și posibilelor interacțiuni ale acestora cu SM. De regulă, prezența excipienților alături de SM se manifestă în acest fel [85,90,112,115,120,128,176].

Corelat cu cele menționate anterior cu privire la excipienți diversele medicamente care conțin aceeași SM diferă prin natura excipienților componenți. Din acest motiv comportarea termică a acestora este mai mult sau mai puțin diferită.

5.1.2. Ketoprofen

Ketoprofenul, acidul 2-(3-benzoilfenil)-propionic are formula structurală din Fig. 5.4.

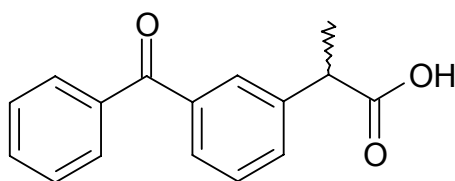


Fig. 5.4. Structura chimică a ketoprofenului

Curbele termice ale celor două substanțe, KT-SM și KT-M, obținute în condiții dinamice de temperatură ($\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$) sunt prezentate în Figurile 5.5 și 5.6.

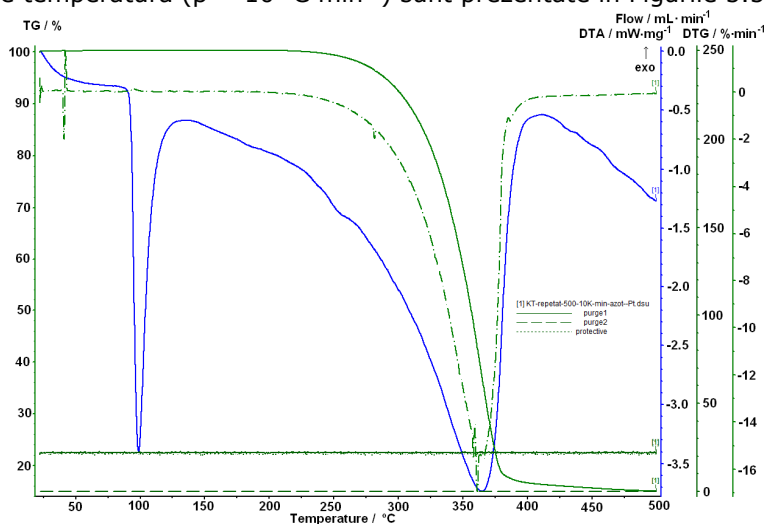


Fig. 5.5 Curbele TG/DTG și DTA ale KT-SM; $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Curba DTA a SM (Fig. 5.5) prezintă un prim pic endotermic ascuțit, între 89 și 128 $^\circ\text{C}$, indicând topirea ($T_t = T_{\text{pic DTA}} = 96,8 \text{ }^\circ\text{C}$), care corespunde valorilor indicate în literatura de specialitate (94 – 97 $^\circ\text{C}$); procesul decurge fără variație de masă pe curbele TG/DTG.

Al doilea pic, mai larg, observat în curbele DTA este de asemenea de natură endotermă și corespunde procesului de descompunere termică. Acesta este confirmat de curbele TG/DTG, care indică descompunerea termică în intervalul de temperatură: 235 – 400 $^\circ\text{C}$ și pierderea de masă $\approx 86\%$. Pentru procesul de descompunere curbele termice indică următoarele temperaturi, ale maximelor picurilor: $T_{\text{pic DTG}} = 361,2 \text{ }^\circ\text{C}$; $T_{\text{pic DTA}} = 365,3 \text{ }^\circ\text{C}$.

Datele DTA combinate cu cele TG permit evidențierea stabilității termice a KT-SM până la 235 $^\circ\text{C}$.

De asemenea, forma ascuțită a picului corespunzător topirii, împreună cu T_t , confirmă puritatea KT-SM.

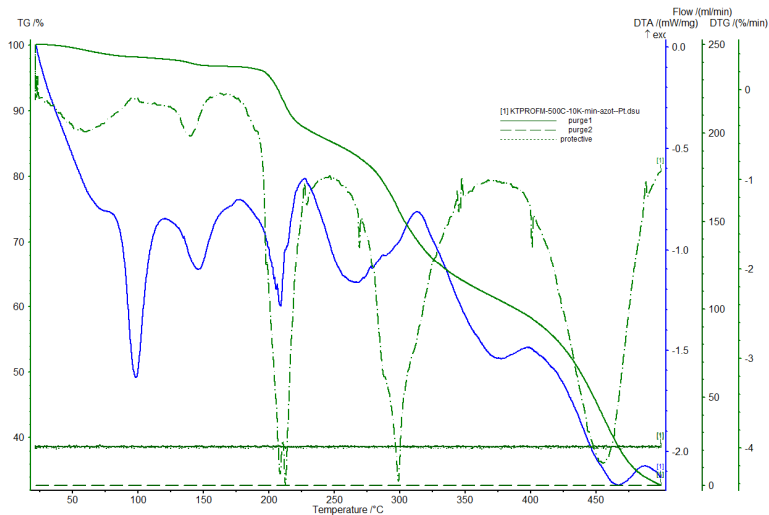


Fig. 5.6 Curbele TG/DTG și DTA ale KT-M; $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Figura 5.6 arată curbele TG/DTG și DTA ale produsului farmaceutic (tablete), comparativ cu cele ale SM. Este evident că curbele termice ale KT-M prezintă un profil termic diferit, cauzat de prezența excipienților, precum și a posibilei interacțiuni a acestora cu SM.

Curba TG indică o succesiune de procese greu de delimitat în special pentru procesul global al descompunerii termice. Pentru început au loc două procese cu pierderi de masă de 2,35%, respectiv 1,76%, în intervalele 40 – 100 și 128 – 175 $^\circ\text{C}$ cu $T_{\text{pic DTG}} = 55,2$ respectiv 147,4 $^\circ\text{C}$. Urmează procesul de descompunere, în cel puțin două etape, corespunzătoare intervalelor 193 – 250 și 250 – 475 $^\circ\text{C}$, cu pierderi de aproximativ 10,60%, respectiv 61,3%. Pentru primul dintre ele se poate considera că $T_{\text{pic DTG}} = 224,2$ $^\circ\text{C}$, respectiv 209,5 $^\circ\text{C}$ pentru un mic umăr în stânga. Curba DTG nu revine la linia de bază, continuând cu un pic larg, cel mai mare, prevăzut cu doi umeri mai pronunțați, respectiv unul mai puțin pronunțat, în dreapta. Temperaturile corespunzătoare sunt: 289,5; 322,1; 367,1 și 405,3 $^\circ\text{C}$.

Curba DTA prezintă un pic larg, corespunzător primului proces de pierdere de masă, dar aceasta nu revine la nivelul de bază, deoarece urmează un proces fără pierdere de masă, probabil de topire, la 94,8 $^\circ\text{C}$ (în interiorul intervalului 40 – 100 $^\circ\text{C}$). Picul este de natură endotermă și este urmat de încă două de aceeași natură, primul mai mic, iar al doilea mai pronunțat. Acestea însoțesc procesele menționate pe curbele TG/DTG și au $T_{\text{pic DTA}} = 147,4$, respectiv 209,5 $^\circ\text{C}$.

Pentru etapa cea mai complexă a procesului de descompunere urmează o succesiune de picuri de natură ușor endotermă, respectiv exotermă, la următoarele temperaturi: 250,0; 257,8; 277,6 și 289,5 $^\circ\text{C}$.

Peste 400 $^\circ\text{C}$, respectiv 475 $^\circ\text{C}$ curbele TG/DTG indică o ușoară și continuă pierdere de masă, cauzată de formarea carbonului elementar din etapele anterioare, ca și consecință a ruperii inelelor aromatice.

Prin compararea curbelor termice privind intervalele de temperatură ale diferitelor procese și temperaturile caracteristice diverselor picuri, inclusiv cel de topire, reiese stabilitatea mai mare a KT-SM față de KT-M, din aceleași considerente ca și la IB.

5.1.3. Piroxicam

Piroxicamul, 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, are formula structurală din Fig. 5.7.

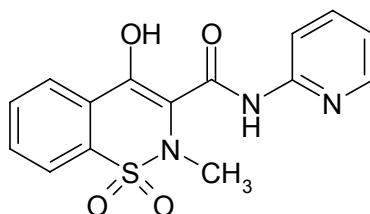


Fig. 5.7. Structura chimică a piroxicamului

Curbele termoanalitice ale celor două categorii de substanțe, PX-SM și PX-M, obținute în condiții dinamice de temperatură ($\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$) sunt prezentate în figurile 5.8 și 5.9.

Conform curbelor TG/DTG se poate spune că descompunerea termică a PX-SM are loc într-o etapă, dar printr-un proces complex, în special după pierderea a cca 30 - 35% din masă, cu reacții succesive și/sau concomitente (Fig. 5.8). Domeniul de temperatură, corespunzător descompunerii, este cuprins între 200 și 450 $^\circ\text{C}$, cu o pierdere de masă de $\approx 80\%$ și $T_{\text{pic DTG}} = 240 \text{ }^\circ\text{C}$. Peste 450 $^\circ\text{C}$, curbele TG/DTG indică o ușoară și continuă pierdere de masă, cauzată de formarea carbonului în etapa descompunerii, ca și consecință a rupturii inelelor aromatice.

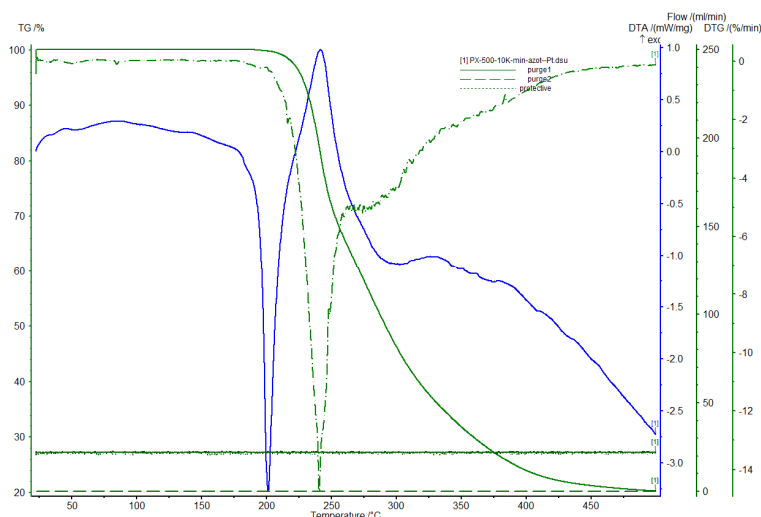


Fig. 5.8. Curbele TG/DTG și DTA ale PX-SM; $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

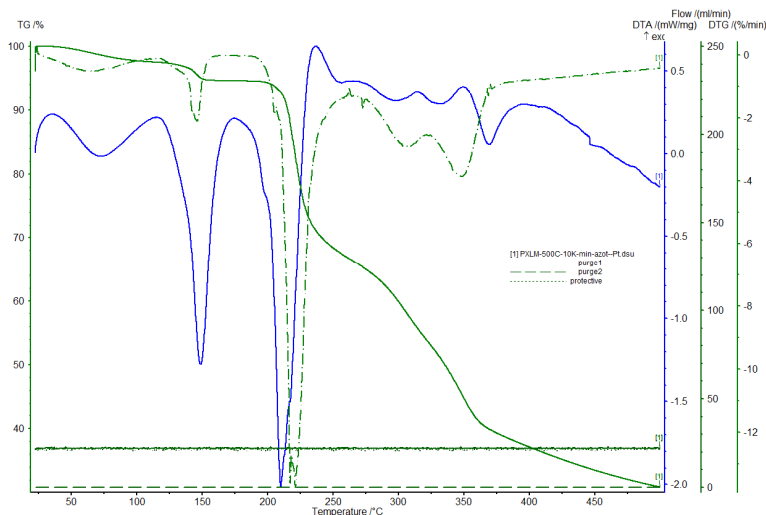


Fig. 5.9. Curbele TG/DTG și DTA ale PX-M; $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Curba DTA prezintă un prim pic ascuțit, de natură exotermă, la $200,3 \text{ }^\circ\text{C}$, indicând topirea, și care corespunde valorilor indicate în literatura de specialitate ($197 - 201 \text{ }^\circ\text{C}$). Odată cu topirea începe descompunerea, conform intervalului de temperatură menționat. Procesul de descompunere este de natură exotermă ($T_{\text{pic DTA}} = 243,5 \text{ }^\circ\text{C}$), ceea ce este explicabil ținând cont de prezența S în moleculă, alături de O.

Comportarea termică a PX-M este mult diferită de cea a PX-SM, fiind evident mult mai complexă. Curbele TG/DTG arată 4 domenii de instabilitate termică, ultimul dintre ele fiind cel mai complex. În intervalele $35 - 104 \text{ }^\circ\text{C}$, respectiv $118 - 153 \text{ }^\circ\text{C}$ au loc primele procese cu pierdere de masă de $2,92\%$, respectiv $2,08\%$, iar temperaturile picurilor DTG sunt $63,7 \text{ }^\circ\text{C}$; respectiv $147,4 \text{ }^\circ\text{C}$. Urmează un prim proces al descompunerii termice, între 200 și $265 \text{ }^\circ\text{C}$, cu un pronunțat efect pe curba DTG ($T_{\text{pic DTG}} = 218,5 \text{ }^\circ\text{C}$), iar pierderea de masă de $\approx 28\%$. Cel de-al doilea proces de descompunere poate fi considerat între $265 - 400 \text{ }^\circ\text{C}$, cu o succesiune de două picuri pe curba DTG ($T_{\text{pic DTG}} = 307,4 \text{ }^\circ\text{C}$, respectiv $350,0 \text{ }^\circ\text{C}$), chiar dacă curba DTA indică un proces mai complex. Pierderea de masă în acest interval este de cca 30% . După $400 \text{ }^\circ\text{C}$ continuă pierderea de masă, astfel încât până la $500 \text{ }^\circ\text{C}$ se mai pierde cca 6% .

Curba DTA prezintă un prim pic mai larg ($T_{\text{pic DTA}} = 72,2 \text{ }^\circ\text{C}$), urmat de unul ascuțit la $153,0 \text{ }^\circ\text{C}$. Ambele picuri sunt de natură endotermă. Următorul pic, cel mai pronunțat, de natură endotermă și cu $T_{\text{pic DTA}} = 208,9 \text{ }^\circ\text{C}$, corespunde topirii, și ca și în cazul PX-SM este urmat de un pic exoterm ($T_{\text{pic DTA}} = 234,4 \text{ }^\circ\text{C}$), care corespunde începutului descompunerii termice. Urmează o succesiune de trei picuri ușor exoterme, la $272,2$; $317,0$ și $350,0 \text{ }^\circ\text{C}$, și în final un pic de natură endotermă la $372,2 \text{ }^\circ\text{C}$.

Ca și în cazurile precedente, se constată o stabilitate mai bună a PX-SM comparativ cu PX-M, motivul fiind menționat anterior.

5.1.4. Indometacin

Indometacinul, acidul [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1-indol-3-acetic], are formula structurală din Fig. 5.10.

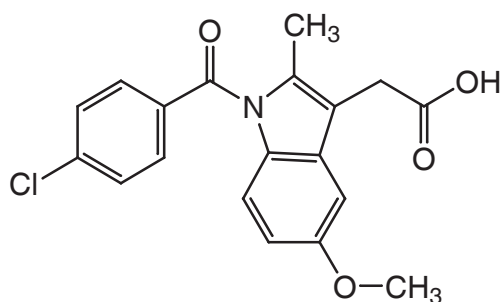
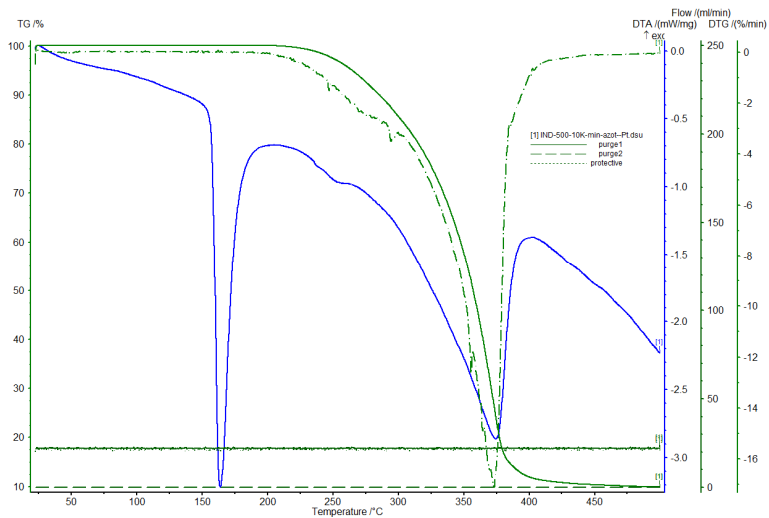
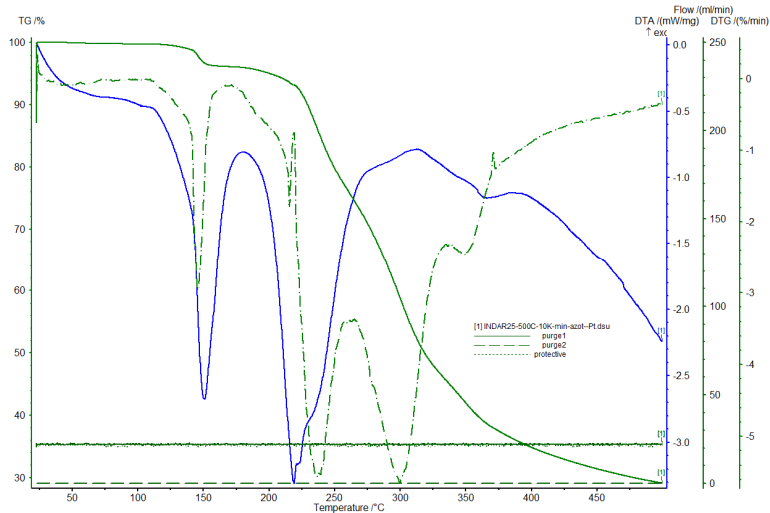


Fig. 5.10. Structura chimică a indometacinului

Fig. 5.11. Curbele TG/DTG și DTA ale IND-SM; $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Curbele termice ale celor două categorii de substanțe, IND-SM și IND-M, obținute în condiții dinamice de temperatură ($\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$) sunt prezentate în Figurile 5.11 și 5.12.

Fig. 5.12. Curbele TG/DTG și DTA ale IND-M; $\beta = 10 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Curbele termice indică faptul că IND-SM se descompune într-o singură etapă, printr-un proces unitar, în intervalul de temperatură 235 – 450 °C (Fig. 5.11), cu o pierdere de masă de $\approx 90\%$, iar $T_{\text{pic DTG}} = 373,0 \text{ } ^\circ\text{C}$.

Curba DTA prezintă două picuri endotermice, foarte bine definite. Primul cu $T_t = T_{\text{pic DTA}} = 162,7 \text{ } ^\circ\text{C}$, corespunde topirii, iar temperatura de topire corespunde celor indicate în literatura de specialitate (159 – 163 °C). Natura picului, ascuțit, foarte bine definit, împreună cu valoarea lui T_t confirmă presupusa puritate a IND-SM. Cel de-al doilea pic, mai larg, de natură endotermă, corespunde descompunerii termice, iar $T_{\text{pic DTA}} = 375,0 \text{ } ^\circ\text{C}$.

Descompunerea IND-M este mult mai complexă, decât cea a IND-SM. Astfel, curba TG indică cca 4 etape de descompunere dintre care numai prima poate fi delimitată. Aceasta decurge în intervalul 127 – 171 °C, cu $T_{\text{pic DTG}} = 144,4 \text{ } ^\circ\text{C}$ și o pierdere de masă de 3,98%. În continuare, mai exact de la cca 182 °C începe descompunerea cu un prim proces care decurge până la $\approx 261 \text{ } ^\circ\text{C}$, cu $T_{\text{pic DTG}} = 237,0 \text{ } ^\circ\text{C}$, iar pierderea de masă este de $\approx 19,6\%$. Acest pic, are un umăr pronunțat în partea stângă la $\approx 218,6 \text{ } ^\circ\text{C}$. De la 261 °C, până la $\approx 335 \text{ } ^\circ\text{C}$, se poate considera următorul proces cu $T_{\text{pic DTG}} = 300,0 \text{ } ^\circ\text{C}$, iar $\Delta m = 21,56\%$. În fine, ultimul proces, de la 335 la 500 °C, este însoțit de un pic mic pe curba DTG ($T_{\text{pic DTG}} = 350,0 \text{ } ^\circ\text{C}$), iar $\Delta m = 17,04\%$. Trebuie menționat faptul că pentru toate aceste procese de descompunere curba DTG nu revine la linia de bază, în special între primele două, ceea ce înseamnă că este vorba de un proces global complex, cu reacții succesive și/sau concomitente.

Curba DTA susține complexitatea procesului, prin numărul de picuri și chiar natura lor. Primul pic corespunde topirii ($T_{\text{pic DTA}} = 151,1 \text{ } ^\circ\text{C}$), este de natură endotermă și se suprapune cu primul proces de pierdere de masă. Urmează picul cel mai mare, corespunzător startului procesului de descompunere ($T_{\text{pic DTA}} = 218,6 \text{ } ^\circ\text{C}$), și este de natură endotermă. Cel de-al treilea pic este unul larg, cu ușoară tentă exotermă, iar $T_{\text{pic DTA}} = 314,8 \text{ } ^\circ\text{C}$. Ultimul pic, ușor endotermic, apare la 383,3 °C.

Ca și în cazurile precedente, din compararea curbelor termice, reiese stabilitatea termică mai bună a IND-SM față de IND-M, din aceleași motive, ca și în cazurile anterioare.

5.1.5. Diclofenac

Diclofenacul sodic este sarea de sodiu a acidului {2-[2,6-(diclorofenil)amino]-fenil}acetic și are formula structurală din Fig. 5.13

Curbele termice ale DC-SM și DC-M, obținute în condiții dinamice de temperatură ($\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$), sunt prezentate în Figurile 5.14 și 5.15.

Curbele TG/DTG arată că DC-SM prezintă două etape de pierdere de masă. Prima pierdere de masă decurge în domeniul de temperatură 42 – 88 $^\circ\text{C}$ și corespunde deshidratării ($\Delta m = 8,92\%$). A doua pierdere are loc în intervalul 275 – 390 $^\circ\text{C}$ ($\Delta m \approx 28\%$) și corespunde descompunerii. Pierdere de masă continuă ușor și după această temperatură.

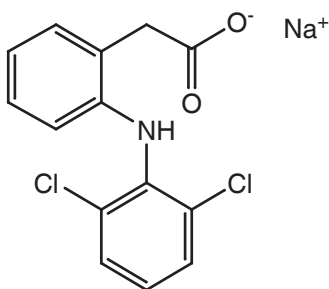


Fig. 5.13. Structura chimică a diclofenacului sodic

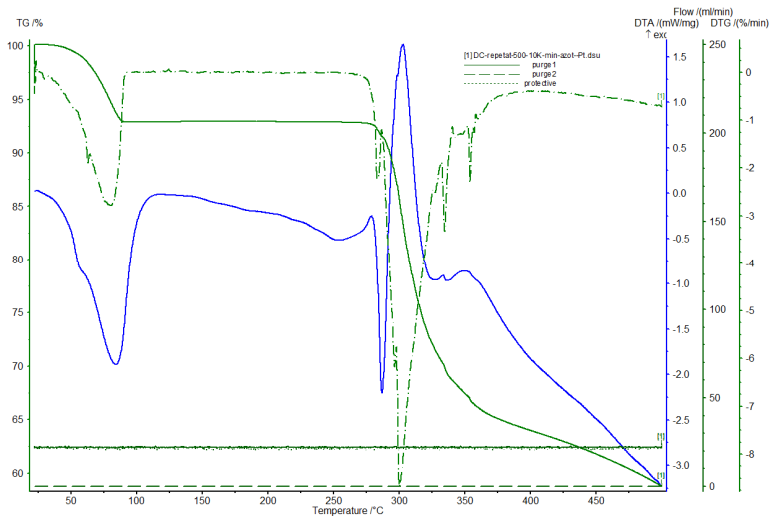
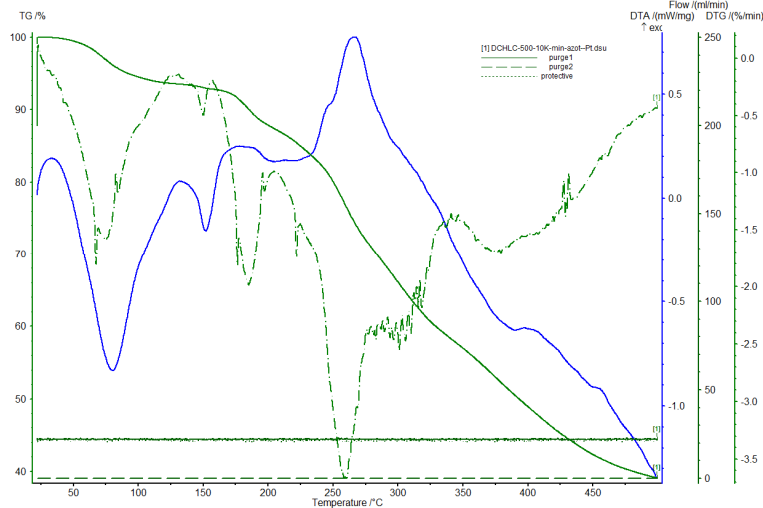


Fig. 5.14. Curbele TG/DTG și DTA ale DC-SM; $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Fig. 5.15. Curbele TG/DTG și DTA ale DC-M; $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Descompunerea termică are loc printr-un singur proces, relativ complex și greu de distins pe curba TG. Complexitatea procesului de descompunere este confirmată de forma picului DTG corespunzător.

Curba DTG este caracterizată prin două picuri endotermice (cel de-al doilea complex), la care minimumul fiecăruia corespunde vitezei maxime de degradare a fiecărui stadiu, iar temperaturile corespunzătoare sunt: $T_{\text{pic DTG}} = 78,5 \text{ }^\circ\text{C}$; $T_{\text{pic DTG}} = 300,2 \text{ }^\circ\text{C}$. Ambele picuri sunt nesimetrice. Pentru primul pic maximul este modificat spre dreapta, pe când pentru cel de-al doilea pic maximul este deplasat spre stânga.

Cel de-al doilea pic este acompaniat de unul, respectiv două picuri foarte mici (umeri), în partea stânga, respectiv partea dreaptă.

Există o mică suprapunere între acestea, deoarece curba DTG nu atinge nivelul zero în acest interval ($275 - 390 \text{ }^\circ\text{C}$), care indică că descompunerea termică decurge printr-un proces complex cu reacții simultane și/sau succesive.

Descompunerea începe practic în același timp cu topirea DC-SM. Curba DTA confirmă comportarea termică a substanței și prezintă trei picuri. Primul ($T_{\text{pic DTA}} = 84,1 \text{ }^\circ\text{C}$) și al treilea ($T_{\text{pic DTA}} = 300,2 \text{ }^\circ\text{C}$), de natură endotermă, respectiv exotermă, caracterizează cele două procese care au loc. Practic, primul este suprapus cu picul DTG, iar cel de-al treilea are aceeași formă cu picul DTG, dar de natură diferită. Al doilea pic, cu $T_{\text{pic DTA}} = 284,8 \text{ }^\circ\text{C}$, corespunde topirii. Diferența între această valoare și cea de $\approx 280 \text{ }^\circ\text{C}$ indicată în literatura de specialitate se datorează faptului că în timpul încălzirii într-o atmosferă oxidativă, DC-SM suferă un proces de descompunere, astfel încât valoare mai mică a temperaturii este rezultatul descompunerii produșilor formați la temperatură ridicată.

Acest proces, de natură endotermă, este urmat imediat de un proces exoterm marcant, respectiv un mic proces endoterm, susținând natura complexă a procesului de descompunere, ceea ce s-a menționat anterior.

Prin comparație, comportarea termică a DC-M este mult diferită de cea a DC-SM, evident fiind de o complexitate ridicată.

Curbele TG/DTG arată o succesiune de procese, care prin aproximare ar putea fi considerate ca fiind trei. Primul proces începe pe la $42 \text{ }^\circ\text{C}$ și se întinde până la $\approx 128 \text{ }^\circ\text{C}$ și are $T_{\text{pic DTG}} = 72,2 \text{ }^\circ\text{C}$. Pierderea de masă este de 6,12%, dar se

continuă ușor până la ≈ 155 °C, ajungând la 7,10% întreaga pierdere. Curba DTG prezintă un mic pic cu $T_{pic\ DTG} = 153,0$ °C. Următorul proces mai pronunțat, are loc între 155 și ≈ 207 °C, neputându-se delimita suficient de exact. Pierderea de masă este de 5,60%, iar $T_{pic\ DTG} = 187,0$ °C. Începând cu temperatura de 207 °C, până la 500 °C are loc procesul principal de descompunere, unul complex. Acest lucru este evident atât din curba TG, la care nu se pune problema vreunei delimitări, dar mai ales din curba DTG cu un maxim la 259,6 °C, însoțit în dreapta de altele două mult mai mici ($T_{pic\ DTG}$: 302,6 și 375 °C), iar în stânga un umăr la 225,8 °C. Practic, după primul proces curba DTG nu mai revine la linia de bază. Pierderea totală de masă la 500 °C este de 61,2%.

Curba DTA confirmă cele spuse anterior. Astfel, ea prezintă primele două picuri, de natură endotermă, primul pronunțat ($T_{pic\ DTA} = 79,6$ °C) și al doilea ($T_{pic\ DTA} = 153,0$ °C) destul de pronunțat dacă îl raportăm la picul DTG corespunzător și pierderea de masă de 0,90%. Acest aspect poate constitui un indiciu al unui proces de natură fizică. Următorul proces, destul de pronunțat pe curba DTG, pare să fie ușo exoterm, cu $T_{pic\ DTA} = 187,0$ °C. Un proces puternic exoterm este cel ce urmează și este corespondentul picului DTG cel mai important, iar $T_{pic\ DTA} = 264,8$ °C.

Din compararea domeniilor de stabilitate termică, a intervalelor de descompunere termică și a temperaturilor caracteristice picurilor DTG și DTA, reiese că DC-SM este mai stabilă termic, decât DC-M, motivul fiind același ca și în celelalte cazuri.

5.1.6. Acid acetilsalicilic

Acidul acetilsalicilic sau aspirina are formula din Figura 5.16

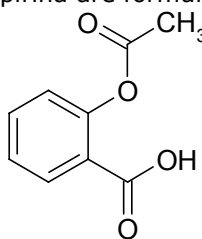
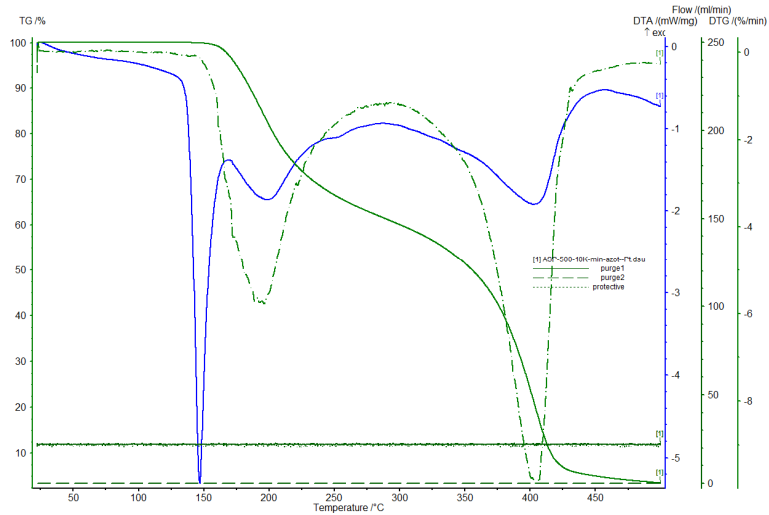
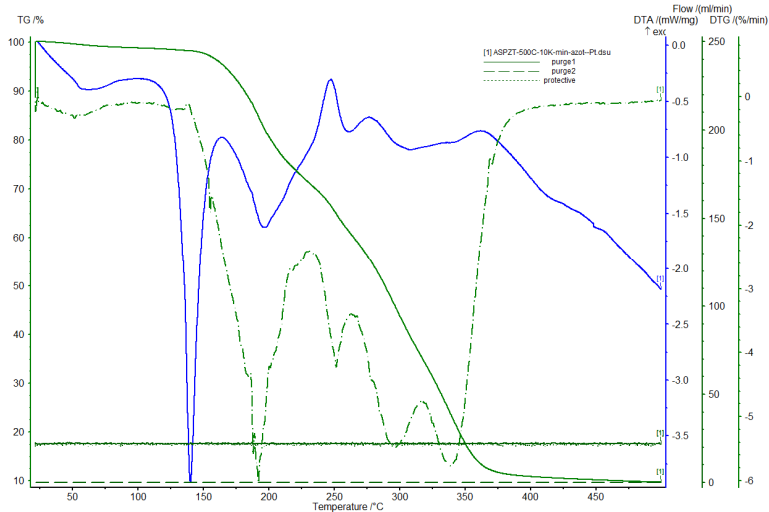


Fig. 5.16. Structura chimică a acidului acetil salicilic

Curbele termoanalitice ale Asp-SM și Asp-M, înregistrate în condiții dinamice de temperatură ($\beta = 10$ °C·min⁻¹), sunt prezentate în Figurile 5.17 și 5.18.

Fig. 5.17. Curbele TG/DTG și DTA ale Asp-SM; $\beta = 10 \text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ Fig. 5.18. Curbele TG/DTG și DTA ale Asp-M; $\beta = 10 \text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

Din curbele termice prezentate în Fig. 5.17 reiese că Asp-SM prezintă două etape distincte de descompunere. Astfel, prima etapă de descompunere are loc în domeniul de temperatură cuprins între 150 și 294 $^{\circ}\text{C}$, cu $T_{\text{pic DTG}} = 194,4 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Cea de a doua etapă se desfășoară în intervalul de temperatură 294 – 487 $^{\circ}\text{C}$, cu $T_{\text{pic DTG}} = 404,1 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

Pe curba DTA se disting trei picuri, de natură endotermă, primul dintre ele ascuțit, pe când celelalte două sunt mai mici și mai largi.

Primul pic caracterizează procesul de topire al Asp-SM, cu $T_t = T_{\text{pic DTA}} = 142,7 \text{ }^{\circ}\text{C}$, valoare mai mare decât cele indicate de literatura de specialitate 134 – 138 $^{\circ}\text{C}$. Această diferență, explicabilă, se datorează aceluiași motiv prezentat la diclofenac. Celelalte două picuri corespund proceselor de descompunere termică, și au valorile maximelor picurilor de: 198,2 $^{\circ}\text{C}$, respectiv 404,1 $^{\circ}\text{C}$.

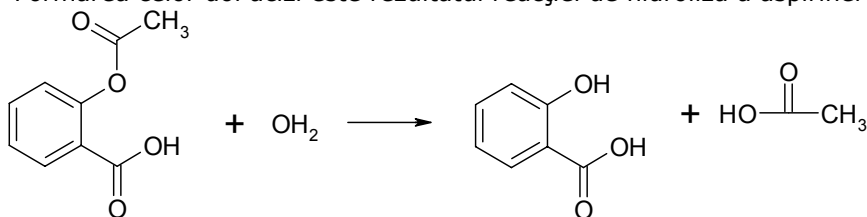
Conform celor prezentate este evident că descompunerea termică începe odată cu procesul de topire, dar spre deosebire de DC-SM, ceea ce poate conduce la un anumit grad de complexitate al procesului.

Pierderile de masă pentru cele două etape sunt de $\approx 40\%$, respectiv $\approx 56,5\%$.

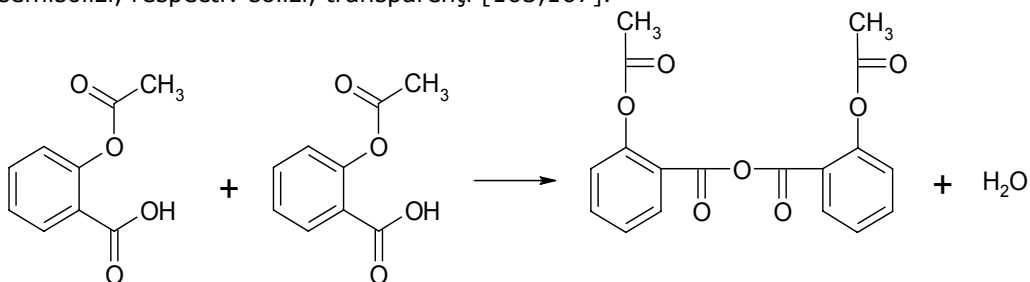
Chiar dacă prezintă o structură relativ simplă, procesul de descompunere al aspirinei nu decurge așa simplu, cum ar fi de așteptat.

Pentru prima etapă s-a constatat că descompunerea aspirinei are loc cu formare de acid acetic, ușor de depistat, precum și acid salicilic. Pentru acest proces pierderea de masă ar trebui să fie $\approx 33\%$, pe când ea este de fapt de $\approx 40\%$, ceea ce înseamnă că mai sunt formați și alți produși.

Formarea celor doi acizi este rezultatul reacției de hidroliză a aspirinei



Apa provine dintr-un proces de polimerizare (dimerizare), cu formare de ester, deoarece prin încălzire la 150 °C, respectiv 180 °C, s-au format produși semisolizi, respectiv solizi, transparenti [163,167].



Moleculele de apă formate pot reacționa cu moleculele de acid acetic salicilic nedimerizate dând acid salicilic și acid acetic sau cu dimerii formați, generând un proces de polimerizare.

În etapa a doua se descompune esterul format, împreună cu eliminarea celor doi acizi reziduali.

În ceea ce privește comportarea termică a Asp-M, aceasta este mult mai complexă, precum era de așteptat.

Curbele TG/DTG indică o ușoară pierdere de masă (cca 2%) în intervalul de temperatură 37 - 140 °C, cu $T_{pic\ DTG} = 50,0$ °C. Practic, de la 140 °C începe descompunerea, cu un prim proces, într-un interval aproximativ 140 - 233 °C, greu de delimitat pe curba TG, dar și pe curba DTG, deoarece aceasta nu revine la nivelul de bază. Pentru acest proces $T_{pic\ DTG} = 190,7$ °C, iar pierderea de masă de $\approx 24\%$. Curba TG indică o a doua etapă de descompunere, dar cu un proces foarte complex, deoarece până la așa zisul maxim al picului DTG ($T_{pic\ DTG} = 339,6$ °C) mai sunt prezentate două mai mici, ca doi umeri mai mari, cu temperaturile maximelor picurilor de 250,0 °C, respectiv 297,4 °C. Acest proces poate fi considerat că are loc în intervalul 233 - 460 °C, cu o pierdere de masă de $\approx 64\%$.

Natura complexă a întregului proces se regăsește și pe curba DTA, care se poate spune că prezintă 6 picuri, față de cele 5 pe curba DTG. Primele trei picuri, de

natură endotermă corespund, în ordine: primei pierderi de masă ($T_{pic\ DTA} = 64,8\ ^\circ C$), topirii ($T_t = T_{pic\ DTA} = 139,6\ ^\circ C$) și primului proces de descompunere ($T_{pic\ DTA} = 194,4\ ^\circ C$).

Următoarele trei picuri, primul mai pronunțat, sunt de natură exotermă, fiind corespunzătoare ultimelor 3 picuri DTG. Temperaturile la care apar aceste picuri sunt, în ordine: 246,3; 278,5 și 364,1 $^\circ C$.

Explicația comportării diferite a celor două substanțe este aceeași ca și în celelalte cazuri prezentate.

Din compararea intervalelor de descompunere și a temperaturilor corespunzătoare picurilor, reiese că în cazul Asp-M acestea sunt deplasate spre temperaturi mai mici. Astfel, se poate considera că Asp-SM prezintă o stabilitate termică mai bună decât Asp-M, în special în stadiul secund de descompunere. Motivul este același ca și în cazurile precedente.

5.1.7. Influența vitezei de încălzire și a masei probei

Rezultatele influenței celor doi parametri asupra curbelor termice (ale IB-SM) sunt incluse în Tabelul 5.1.

Influența celor doi parametri a fost urmărită și în cazul KT-SM, iar rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 5.2.

Rezultatul modificării celor doi parametri în timpul studiului termic al PX-SM este prezentat în Tabelul 5.3.

Rezultatul influenței celor doi factori pentru IND-SM se regăsește în Tabelul 5.4.

Tabelul 5.1. Caracteristicile comportării termice a IB-SM în funcție de β și m

	$\beta\ (^{\circ}C \cdot min^{-1})$						m (mg)				
	2,5	5	7,5	10	15	20	10	25	50	75	100
$T_i\ (^{\circ}C)$	131	138	150	175	180	200	160	175	200	205	
$T_f\ (^{\circ}C)$	315	320	325	350	360	370	325	350	350	360	
$T_{max\ DTG}\ (^{\circ}C)$	250	255	268	282	295	302	262	282	301	316	
$T_t\ (^{\circ}C)$	70	72	75	79	84	90	75	80	84	89	

T_i – temperatura de început a procesului

T_f – temperatura de sfârșit a procesului

$T_{max\ DTG}$ – temperatura corespunzătoare maximului picului DTG

T_t – temperatura de topire

Tabelul 5.2. Caracteristicile comportării termice a KT-SM în funcție de β și m

	$\beta\ (^{\circ}C \cdot min^{-1})$						m (mg)				
	2,5	5	7,5	10	15	20	10	25	50	75	100
$T_i\ (^{\circ}C)$	220	230	240	250	250	250	200	248	252		
$T_f\ (^{\circ}C)$	400	430	465	490	500	500	470	490	500		
$T_{max\ DTG}\ (^{\circ}C)$	352	355	358	361	369	375	326	361	380		
$T_t\ (^{\circ}C)$	96	96	97	97	99	100	97	98	100		

Tabelul 5.3. Caracteristicile comportării termice a PX-SM în funcție de β și m

	β ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$)						m (mg)				
	2,5	5	7,5	10	15	20	10	25	50	75	100
T_i ($^{\circ}\text{C}$)	200	204	210	220	225	228	210	220	225	229	
T_f ($^{\circ}\text{C}$)	450	450	450	450	450	450	450	450	450	450	
$T_{\max \text{ DTG}}$ ($^{\circ}\text{C}$)	230	235	245	240	255	260	235	240	248	249	
T_t ($^{\circ}\text{C}$)	200	200	200	200	205	205	200	202	209	212	

Tabelul 5.4. Caracteristicile comportării termice a IND-SM în funcție de β și m

	β ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$)						m (mg)				
	2,5	5	7,5	10	15	20	10	25	50	75	100
T_i ($^{\circ}\text{C}$)	200	210	225	240	250	250	225	240	248	250	250
T_f ($^{\circ}\text{C}$)	400	405	415	430	440	445	425	430	450	455	470
$T_{\max \text{ DTG}}$ ($^{\circ}\text{C}$)	325	348	355	373	375	384	345	375	387	390	394
T_t ($^{\circ}\text{C}$)	160	162	162	163	166	170	160	164	166	170	174

Din studiul datelor incluse în Tabelele 5.1. – 5.4. reies următoarele:

1. Odată cu creșterea vitezei de încălzire intervalele de temperatură, în care apar picuri endoterme și exoterme, împreună cu temperaturile maxime ale acestora, se modifică spre valori mai mari. De asemenea, picurile devin mai înalte și mai largi, în timp ce curbele TG devin mai întinse, atunci când înregistrarea se face în funcție de temperatură. Aceste modificări sunt proporționale cu viteza de absorbție (sau de degajare) a căldurii (fluxului termic) în decursul transformărilor adică cu viteza de reacție, ambele crescând odată cu creșterea vitezei de încălzire.

2. Prin creșterea masei probei înălțimea și aria picurilor DTG și în special DTA cresc, proporțional cu valoarea căldurii schimbată de probă cu exteriorul, căldură care este proporțională cu masa probei. De asemenea, are loc o ușoară deplasare a temperaturii picurilor și a lui T_f spre valori mai mari.

5.2. Studiul cinetic

Prin determinarea parametrilor cinetici se pot obține informații cu privire la stabilitatea substanței supusă analizei termice.

Procesul de descompunere a celor șase substanțe medicamentoase supuse analizei termice, împreună cu medicamentele corespunzătoare, are loc după topire sau odată cu aceasta (cazul piroxicamului și diclofenacului sodic). În aceste condiții este dificil să se specifice natura produșilor de degradare din cauza unui posibil proces de condensare între moleculele reacționate și nereacționate ale substanței, urmată de descompunerea lor.

Mecanismele proceselor în fază condensată sunt foarte des necunoscute sau prea complicate pentru a fi caracterizate printr-o singură tripletă cinetică (E, A, funcție de conversie). Ele tind a decurge în etape multiple care au viteze diferite. Pentru a descrie cineticele acestora, se folosesc deseori metode bazate pe aproximarea unei singure etape, iar parametrii cinetici globali, obținuți prin diferite metode, sunt considerați că descriu satisfăcător întregul proces de degradare.

Descompunerea acestor substanțe în stare topită evită complicațiile ce apar la descompunerea unui produs în stare solidă. În acest caz, modelul cinetic corespunde unei descompuneri omogene a fazei pure condensate [304-306].

Ținând cont de faptul că diverse medicamente care conțin aceeași SM, dar excipienți mai mult sau mai puțin diferiți, s-a considerat că efectuarea de studii cinetice pe medicamente este irelevantă, din cauza variației valorilor parametrilor cinetici într-un interval mare de valori, dar și de la un medicament la altul.

Studiul cinetic a fost efectuat atât în *condiții izoterme*, cât și *neizoterme*, scopul fiind același: determinarea parametrilor cinetici n , k , E , A și a funcției de conversie corespunzătoare unui anumit model cinetic, care caracterizează mecanismul de reacție.

5.2.1. Cinetica izotermă

5.2.1.1. Ibuprofen

Curbele izoterme au fost înregistrate la 190; 195; 200; 205 și 210 °C cu $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, până la temperatura izotermă [307].

A. Metoda izotermă a fitării modelului (MF).

Este o metodă ce se bazează pe ecuația diferențială (2.5) și care prin logaritmare devine:

$$\ln(d\alpha/dt) = \ln A \cdot f(\alpha) - E/RT \quad (5.1)$$

Pentru $\alpha = \text{const.}$, reprezentarea grafică a lui $\ln(d\alpha/dt)$ în funcție de $1/T$ se obține o dreaptă din a cărei pantă se determină E .

Metoda fitării de modele permite determinarea lui $f(\alpha)$ și astfel se pot obține și ceilalți parametrii cinetici.

Alegerea ecuației cinetice care descrie mecanismul de reacție s-a făcut după verificarea mai multor ecuații cinetice posibile, luând în considerare faptul că, în condiții izoterme, în care constanta de viteză este independentă de timpul de reacție (t), reprezentarea grafică a lui $g(\alpha)$ în funcție de t conduce o dreaptă pentru forma lui $g(\alpha)$ corect aleasă.

Conform valorilor coeficientului de corelare r^2 (Tabelul 5.5), calculat pentru diferite funcții cinetice posibile ce au fost reprezentate grafic, s-a considerat că procesul de descompunere decurge cel mai probabil ca un proces cu o cinetică de ordinal unu ($r^2=0,963$). Coeficientul de corelare a fost calculat în funcție de valorile experimentale din Fig.5.19, iar reprezentarea grafică a funcțiilor prezentate vs. timp este prezentată în Fig.5.5.

Tabelul 5.5. Valorile lui r^2 pentru diferite funcții cinetice

Notăție	Denumirea modelului cinetic	$g(\alpha) = k \cdot t$	r^2
F1	Modelul ordinului de reacție	$-\ln(1 - \alpha)$	0.963
F0.5		$-\ln(1 - \alpha)^{0.5}$	0.862
A2	Ecuațiile Avrami-Erofeev (nucleație și creștere)	$[-\ln(1 - \alpha)]^{1/2}$	0.913
A3		$[-\ln(1 - \alpha)]^{1/3}$	0.863
R2	Contractare (2D)	$1 - (1 - \alpha)^{1/2}$	0.857
D1	Controlul difuziei (1D)	α^2	0.854

D2	Controlul difuziei (2D)	$\frac{(1 - \alpha) \ln(1 - \alpha)}{\alpha}$	0.854
D3	Controlul difuziei (3D)	$[1 - (1 - \alpha)^{1/3}]^2$	0.896

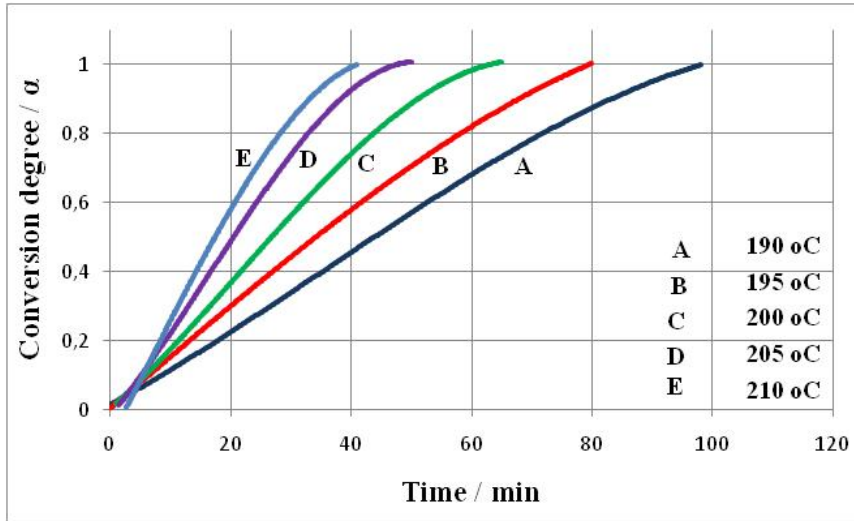


Fig.5.19. Evoluția gradului de conversie în timp, la diferite temperaturi izoterme, pentru IB

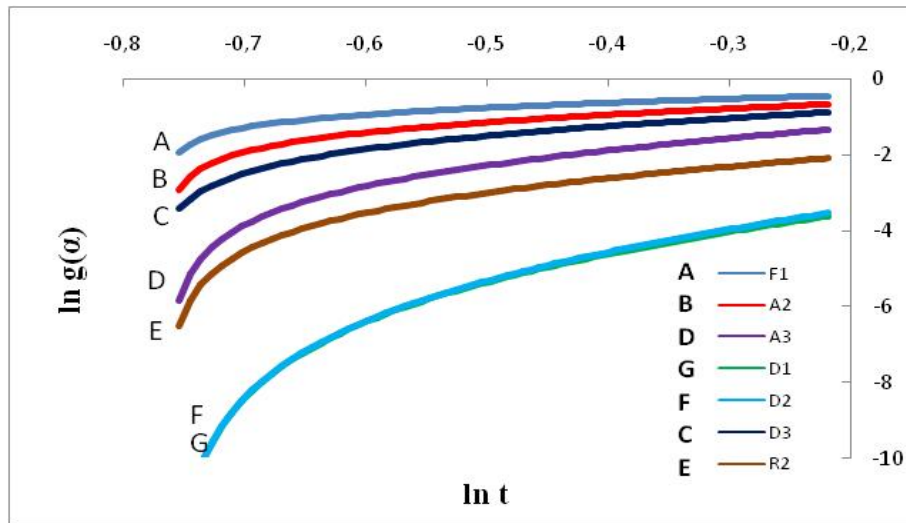


Fig.5.20. Reprezentarea grafică a $\ln g(\alpha)$ în funcție de $\ln t$

Pentru procesele de descompunere care urmează o cinetică de reacție de ordinul întâi $g(\alpha)$ este de forma (2.8), iar $f(\alpha)$ corespunde relației (2.6). Prin logritmarea relației (2.7), aceasta devine:

$$\ln(da/dt) = \ln k + n \cdot \ln(1-\alpha) \tag{5.2}$$

iar prin reprezentarea grafică a lui $\ln(da/dt)$ vs. $\ln(1-a)$ (Fig.5.21), s-au obținut valorile lui $\ln k$ și n pentru fiecare temperatură (Tabelul 5.6).

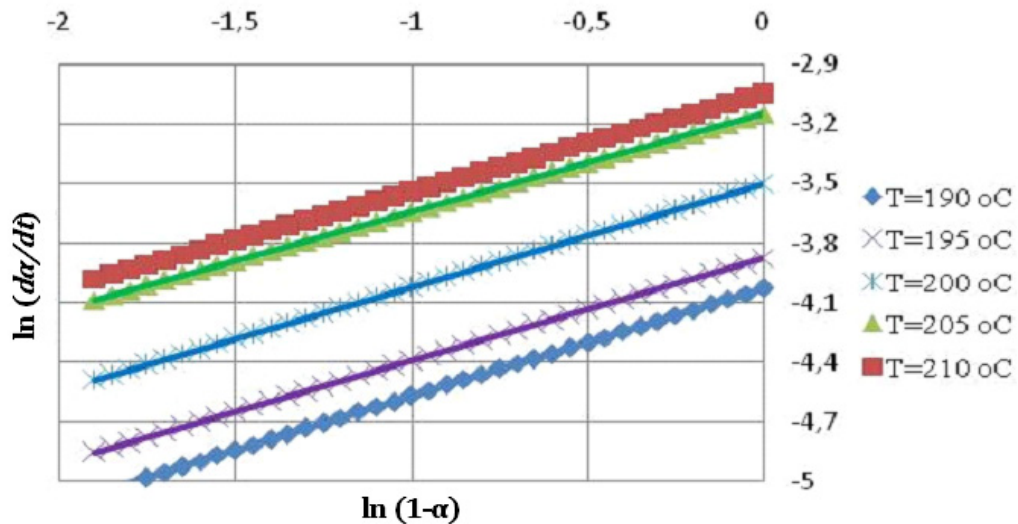


Fig.5.21. Representarea grafică a lui $\ln(da/dt)$ vs. $\ln(1-a)$

Având în vedere că dependența lui k de temperatură este una de tip Arrhenius, din reprezentarea grafică a lui $\ln k(T)$ vs. $1/T$ (Fig.5.22) s-au obținut valorile energiei de activare E și A (Tabelul 2).

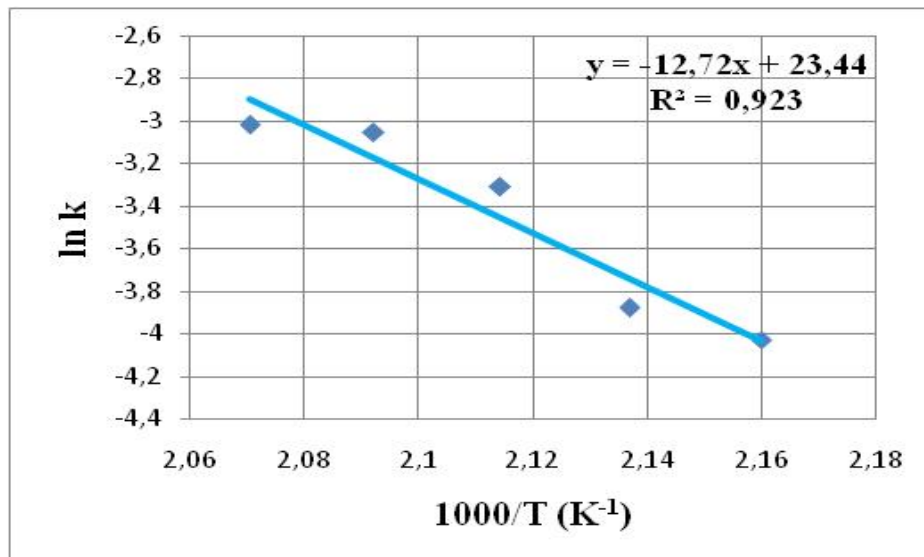


Fig.5.22. Representarea grafică a lui $\ln k$ vs. $1/T$ obținută din determinări izoterme

Tabelul 5.6. Valorile parametrilor cinetici pentru IB obținute pe baza ecuației 5.2.

IBUPROFEN	Temperatura izotermă					Valoarea medie
	190°C	195°C	200°C	205°C	210°C	
$k / s^{-1} (\cdot 10^{-2})$	1.8 ± 0.2	2.1 ± 0.3	3.6 ± 0.3	4.7 ± 0.2	4.8 ± 0.5	0.956 ± 0.031
n	0.949 ± 0.018	0.915 ± 0.010	0.987 ± 0.011	0.942 ± 0.013	0.988 ± 0.016	
$E / kJ \cdot mol^{-1}$ $\ln A / s^{-1}$	95.8 ± 7.1 19.3 ± 1.7					

Conform valorilor prezentate în tabelul 5.6, nu s-a observat o variație semnificativă a ordinului de reacție vs. temperatura reacției și, conform cu Vyazovkin [182], aceasta confirmă existența unui proces unitar, care are loc într-o singură etapă.

B. Metoda izoterm-izoconversională (IIS)

O metodă alternativă, metoda izoterm-izoconversională, a fost folosită pentru a verifica dacă valoarea lui E asociată procesului de descompunere rămâne constantă și dacă apare un singur mecanism de reacție în domeniul de temperatură cercetat.

Din curbele TG izoterme s-a obținut un set de valori pentru temperatura T și timpul t pentru valori fixe ale gradului de conversie α . Substituind k (ec. 2.4) în ecuația (2.8) se obține:

$$g(\alpha) = A \cdot \exp(-E/RT) \cdot t \quad (5.3)$$

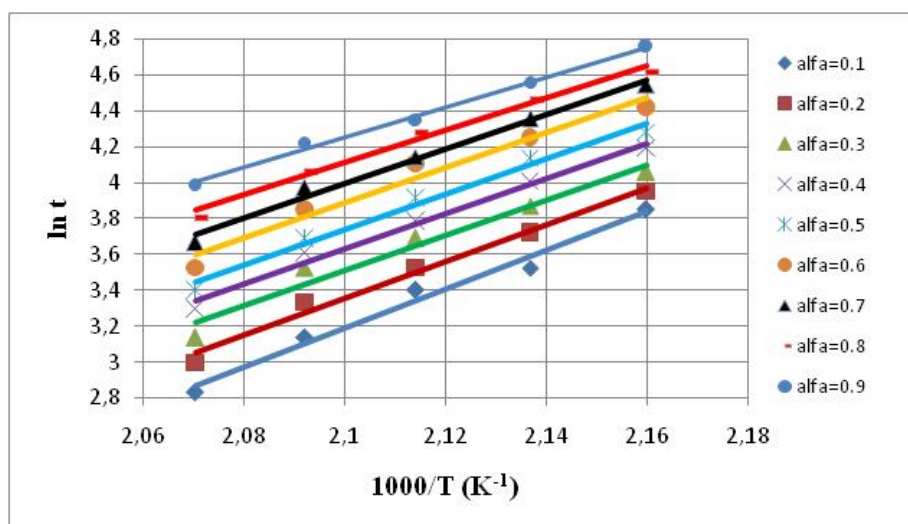
unde t și T sunt valorile pentru timp și temperatură care fac constantă funcția $g(\alpha)$. După logaritmare ecuația (5.3) poate fi scrisă astfel:

$$\ln g(\alpha) = \ln A - E/RT + \ln t \quad (5.4)$$

care, după rearanjare, devine:

$$\ln t = -\ln A + \ln g(\alpha) + E/RT \quad (5.5)$$

Pentru $\alpha = \text{const.}$, prin reprezentarea grafică a lui $\ln t$ vs. $1/T$, din panta dreptei obținute se determină E pentru fiecare valoare a lui α . (Fig.5.23). Valorile lui E sunt prezentate în tabelul 5.7.

Fig.5.23 Reprezentarea grafică a lui $\ln t$ vs. $1/T$

Tabelul 5.7. Valorile energiei de activare obținute prin metodele (IIS) și (Fd)

	Gradul de conversie, α									Valoarea medie
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	
E_{Fd} (kJ/mol)	86.1	85.4	81.5	81.1	81.8	81.0	79.7	74.9	74.0	80.6±5.2
)	±1.	±2.	±2.	±2.	±1.	±1.	±1.	±1.	±1.	
	8	1	2	3	8	9	5	3	1	
E_{IIS} (kJ/mol)	96.4	93.6	92.7	96.7	98.1	95.1	91.5	93.6	96.1	94.9±5.4
)	±1.	±1.	±1.	±2.	±1.	±1.	±1.	±2.	±2.	
	7	6	4	1	9	4	6	2	0	

Domeniul îngust de variație al lui E în funcție de α nu relevă un proces în mai multe etape.

Trebuie luat în considerare faptul că în regim izoterm reacțiile sunt foarte lente la temperaturi scăzute, astfel încât experimentele sunt limitate de perioade lungi de timp pentru finalizare și de limite de detecție scăzute, în timp ce pentru temperaturi ridicate reacțiile vor fi foarte rapide.

Aceste restricții implică ca domeniul de temperatură pentru experimentele izoterme să fie limitat; prin urmare posibilă separare a mai multor reacții cu metoda IIS depinde de această limitare. În plus, complexitatea procesului poate fi ascunsă dacă alte procese diferite au aceeași energie de activare.

C. Metoda Friedman izoterm-izoconversională (Fd)

Această metodă, tot de natură diferențială, se bazează pe ecuația (5.1) iar pentru $f(\alpha)=(1-\alpha)^n$, la o conversie constantă și cu dependența temperaturii conform ecuației lui Arrhenius, viteza de reacție este:

$$\ln(da/dt) = n \cdot \ln[A \cdot (1-\alpha)] - E/RT \quad (5.6)$$

Prin reprezentarea grafică a lui $\ln(da/dt)$ vs. $1/T$ se obține energia de activare pentru diferite grade de conversie (Tabelul 5.7).

Din variația redusă a lui E în funcție de α , se observă că procesul de descompunere este unul unitar. Totodată, se constată că energia de activare scade odată cu creșterea gradului de conversie. De asemenea există o concordanță foarte bună între valorile lui E , obținute cu metode diferențiale.

Din compararea valorilor lui E , pentru cele două metode IIS și Fd, se constată ca $E_{Fd} < E_{IIS}$ cu cca 15%, diferență nesemnificativă, totuși care se poate datora modului în care au fost deduse relațiile care stau la baza metodelor integrale.

Valoarea lui A : $\ln A = 19,3$; de unde $A = 2,4 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$, corespunde valorilor lui A : $2 \cdot 10^3 - 2 \cdot 10^{14} \text{ s}^{-1}$, pentru mecanisme corespunzătoare modelului ordinului de reacție în general, și pentru reacții de ordinul unu în special.

5.2.1.2. Ketoprofen

Ținând cont că principiile teoretice ale metodelor de determinare a parametrilor cinetici au fost descrise în paragraful 2.3.2., iar modul de aplicare al unora dintre ele a fost arătat în cazul ibuprofenului, pentru cazul de față, dar și pentru celelalte se vor prezenta numai rezultatele (figuri, tabele, discuții). Numai în cazul utilizării altor metode se va arăta procedura de aplicare a acestora.

Au fost utilizate cele trei metode de la IB, iar temperaturile de lucru au fost: 260; 265; 270; 275 și 280 °C cu $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ până la temperatură izotermă.

Datele experimentale folosite pentru prelucrare sunt prezentate în Fig. 5.24.

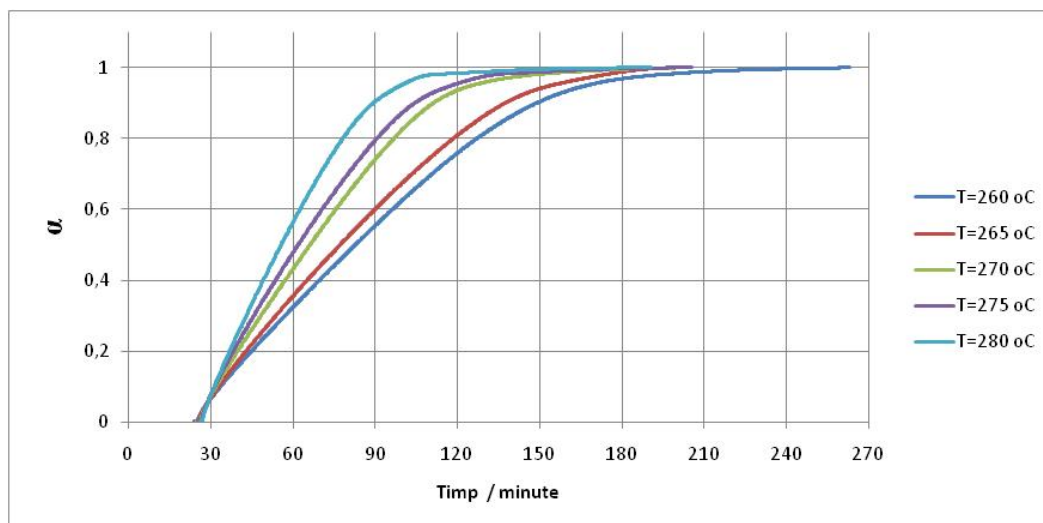


Fig. 5.24 Evoluția gradului de conversie în timp, la diferite temperaturi izoterme, pentru KT.

Rezultatele obținute se regăsesc în figurile și tabelele care urmează.

A. Metoda izotermă a fitării modelului (MF).

Tabelul 5.8. Valorile lui r^2 pentru diferite funcții cinetice

Notăție	Denumirea modelului cinetic	$g(\alpha) = k \cdot t$	r^2
F1	Modelul ordinului de reacție	$-\ln(1 - \alpha)$	0.964
F0.5		$-\ln(1 - \alpha)^{0.5}$	0.988
A2	Ecuațiile Avrami-Erofeev (nucleație și creștere)	$[-\ln(1 - \alpha)]^{1/2}$	0.976
A3		$[-\ln(1 - \alpha)]^{1/3}$	0.926
R2	Contractare (2D)	$1 - (1 - \alpha)^{1/2}$	0.932
D1	Controlul difuziei (1D)	α^2	0.886
D2	Controlul difuziei (2D)	$(1 - \alpha) \ln(1 - \alpha) + \alpha$	0.903
D3	Controlul difuziei (3D)	$[1 - (1 - \alpha)^{1/3}]^2$	0.934

Pe baza valorilor coeficientului de corelare r^2 (Tabelul 5.8) s-a considerat ca modelul de reacție corespunde modelului ordinului de reacție cu $n = 1/2$.

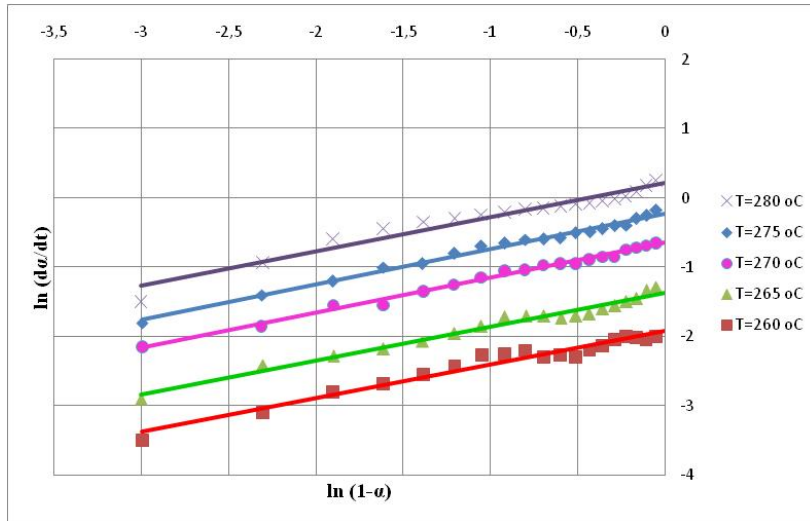


Fig.5.25. Representarea grafică a lui $\ln(da/dt)$ vs. $\ln(1-a)$

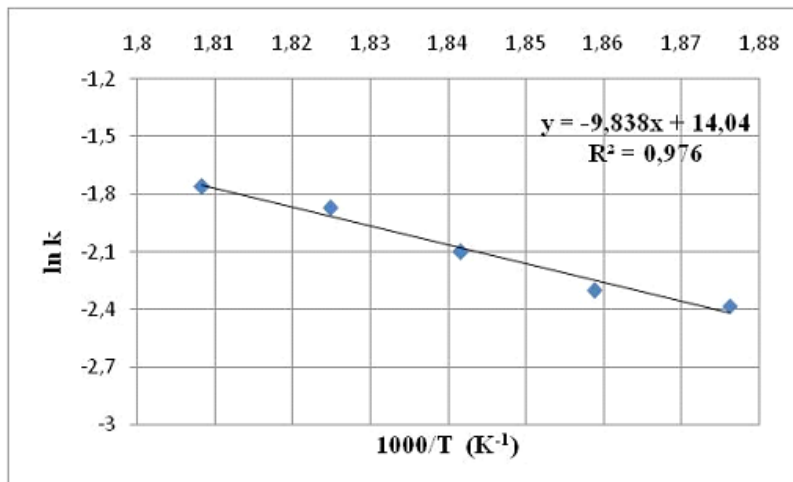


Fig.5.26. Representarea grafică a lui $\ln k$ vs. $1/T$ obținută din determinări izoterme

Tabelul 5.9. Valorile parametrilor cinetici pentru KT

KETOPROFE N	Temperatura izotermă					Valoare a medie
	260°C	265°C	270°C	275°C	280°C	
$k / s^{-1} (\cdot 10^{-1})$	1.34 ± 0.0	2.61 ± 0.0	5.23 ± 0.0	9.22 ± 0.0	1.24 ± 0.0	0.497 ± 0.025
n	0.492 ± 0.013	0.513 ± 0.012	0.505 ± 0.013	0.490 ± 0.008	0.485 ± 0.009	
E / $kJ \cdot mol^{-1}$	81.8 ± 4.3					
$\ln A / s^{-1}$	9.9 ± 1.1					

B. Metoda izoterm-izoconversională (IIS) include figura 5.27 și tabelul 5.10.

Tabelul 5.10. Valorile energiei de activare obținute prin metodele (IIS) și (Fd)

	Gradul de conversie, α									Valoarea medie
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	
E_{IIS} (kJ/mol)	73.6	81.7	83.0	86.6	86.8	84.2	80.8	77.9	75.2	81.1
	$\pm 1.$	$\pm 1.$	± 1.2	± 1.3	± 1.1	± 0.9	± 0.8	± 0.9	± 1.0	± 3.1
	1	0								
E_{Fd} (kJ/mol)	72.1	77.2	78.6	78.2	81.1	82.4	80.1	78.7	74.2	78.1
	$\pm 0.$	$\pm 0.$	± 1.0	± 0.7	± 1.1	± 1.2	± 1.0	± 0.9	± 1.1	± 2.9
	9	8								

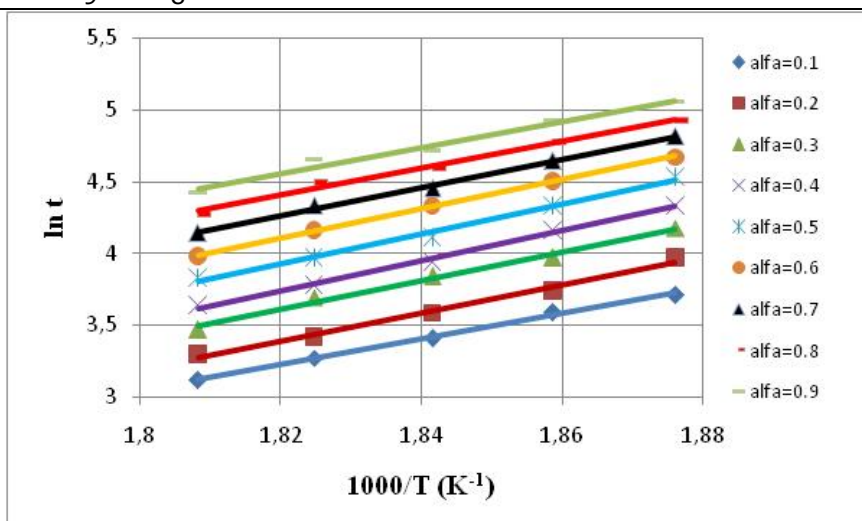


Fig.5.27 Reprezentarea grafică a lui $\ln t$ vs. $1/T$

C. Metoda Friedman izoterm-izoconversională (Fd) include tabelul 5.10.

Variația redusă a valorilor lui E pentru metodele IIS și Fd indică faptul că aceasta nu depinde de α , iar procesul de descompunere are loc printr-un singur mecanism de reacție. De asemenea, se constată o concordanță foarte bună între valorile lui E pentru cele două metode, ca de altfel și pentru metoda MF. Această concordanță poate însemna atât faptul că cele trei metode se pretează la astfel de studii, cât și corectitudinea aplicării acestora.

5.2.1.3. Piroxicam

Conform celor prezentate anterior, vor fi prezentate numai rezultatele obținute și discuții.

S-au utilizat aceleași metode (3), ca și în cazurile anterioare, iar temperaturile de lucru au fost: 200; 205; 210; 215 și 220 °C cu $\beta = 10$ °C·min⁻¹ până la temperatură izotermă.

Datele experimentale folosite pentru prelucrare sunt prezentate în Fig. 5.28.

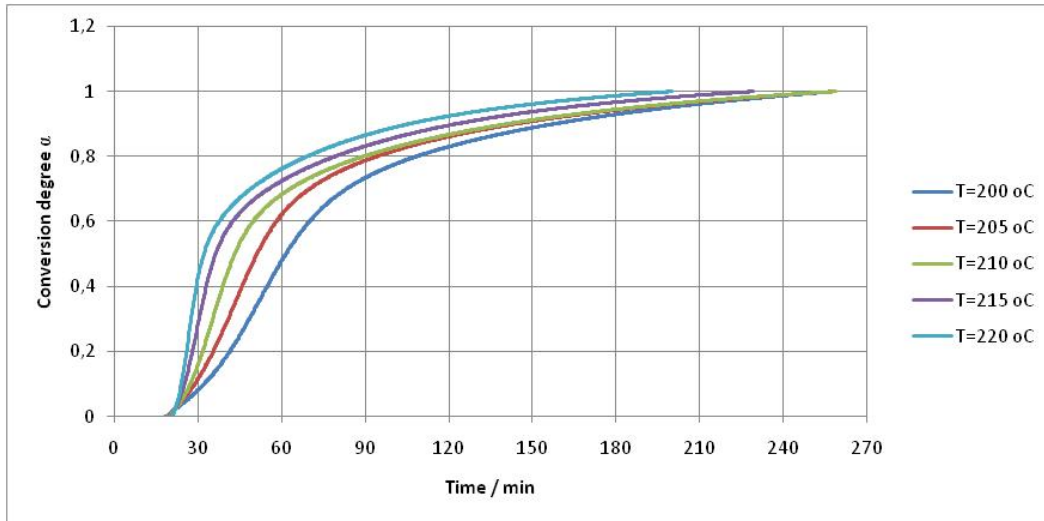


Fig. 5.28. Evoluția lui α în timp, la diferite temperaturi izoterme, pentru PX

A. Metoda MF cuprinde figurile 5.29 și 5.30, respectiv tabelele 5.11 și 5.12.

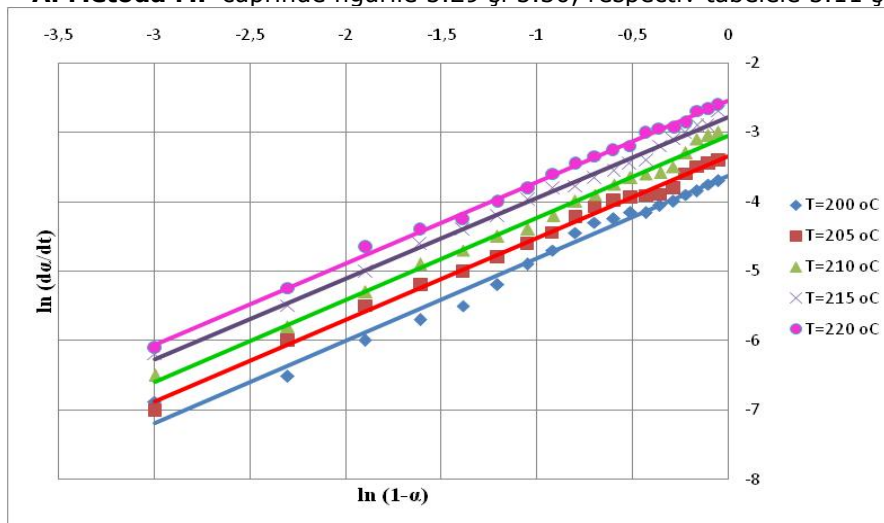
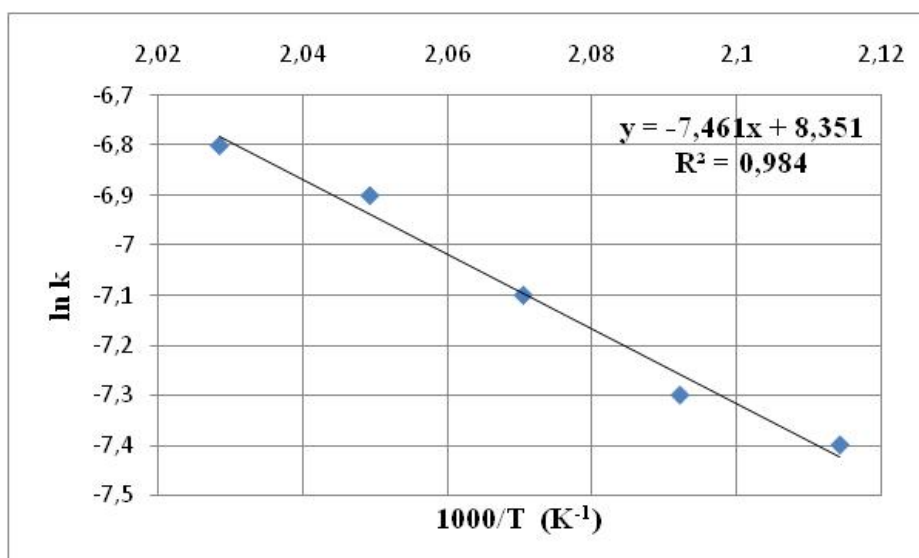


Fig.5.29. Reprezentarea grafică a lui $\ln(da/dt)$ vs. $\ln(1-\alpha)$

Fig.5.30. Reprezentarea grafică a lui $\ln k$ vs. $1/T$ obținută din determinări izoterme**Tabelul 5.11.** Valorile lui r^2 pentru diferite funcții cinetice

Notație	Denumirea modelului cinetic	$g(a) = k \cdot t$	r^2
F1	Modelul ordinului de reacție	$-\ln(1 - a)$	0.975
F0.5		$-\ln(1 - a)^{0.5}$	0.966
A2	Ecuațiile Avrami-Erofeev (nucleație și creștere)	$[-\ln(1 - a)]^{1/2}$	0.957
A3		$[-\ln(1 - a)]^{1/3}$	0.934
R2	Contractare (2D)	$1 - (1 - a)^{1/2}$	0.943
D1	Controlul difuziei (1D)	a^2	0.898
D2	Controlul difuziei (2D)	$(1 - a) \ln(1 - a) + a$	0.914
D3	Controlul difuziei (3D)	$[1 - (1 - a)^{1/3}]^2$	0.925

Conform Tabelul 5.11 r^2 corespunde lui $n = 1$, iar $n = 1,18$ rezultă din datele din Tabelul 5.12.

Tabelul 5.12. Valorile parametrilor cinetici pentru PX

PIROXICAM	Temperatura izotermă					Valoarea medie
	200°C	205°C	210°C	215°C	220°C	
$k / s^{-1} (\cdot 10^{-4})$	6.1±0.5	6.8±0.4	8.3±0.5	10.1±0.6	11.1±0.5	
n	1.187±	1.180±	0.180±	1.161±	1.171±	1.18±
	0.021	0.019	0.022	0.015	0.018	0.04
$E / kJ \cdot mol^{-1}$			62.0±2.3			
$\ln A / s^{-1}$			4.3 ±0.6			

B. Metoda IIS include figura 5.31 și tabelul 5.13.

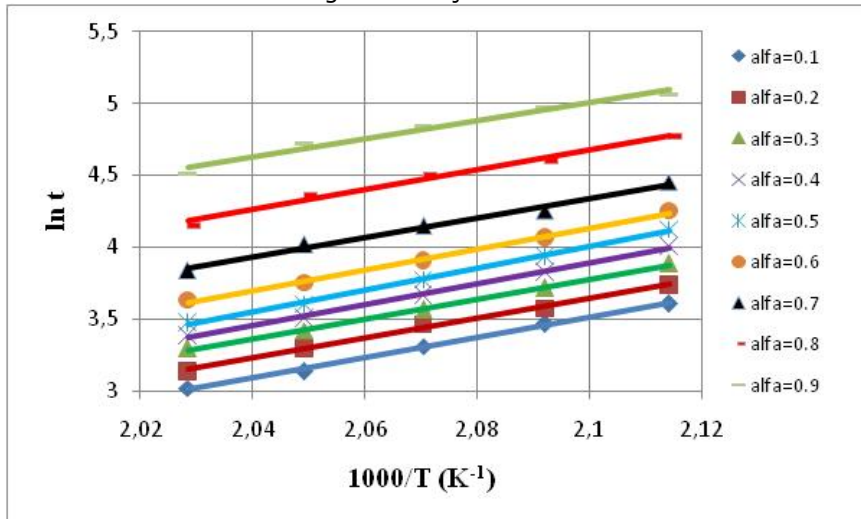


Fig.5.31 Reprezentarea grafică a lui $\ln t$ vs. $1/T$

Tabelul 5.13. Valorile energiei de activare obținute prin metodele (IIS) și (Fd)

	Gradul de conversie, α									Valoarea medie
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	
E_{IIS} (kJ/mol)	58.3	57.4	57.4	60.7	63.3	60.3	57.0	57.5	52.2	58.2
)	$\pm 1.$	$\pm 1.$	± 1.3	± 1.1	± 1.0	± 0.9	± 0.8	± 0.6	± 0.7	± 3.1
)	4	2								
E_{Fd} (kJ/mol)	56.9	57.3	58.0	58.1	61.0	63.0	60.1	58.9	54.9	58.7
)	$\pm 1.$	$\pm 1.$	± 0.8	± 0.9	± 0.7	± 0.6	± 0.8	± 0.5	± 0.7	± 2.5
)	2	0								

C. Metoda Friedman izoterm-izoconversională (Fd) include tabelul 5.13.

Din compararea valorilor lui E , obținute cu cele trei metode se constată o concordanță foarte bună a acestora.

Pentru a fi cât mai evidentă dependența lui E în funcție de α , s-a reprezentat grafic această variație (Fig. 5.32), din care se constată o mică variație, ceea ce nu presupune o dependență. Totuși așa cum este vizibil și pe curba TG, pentru $0,4 < \alpha < 0,7$, procesul este într-adevăr unul complex.

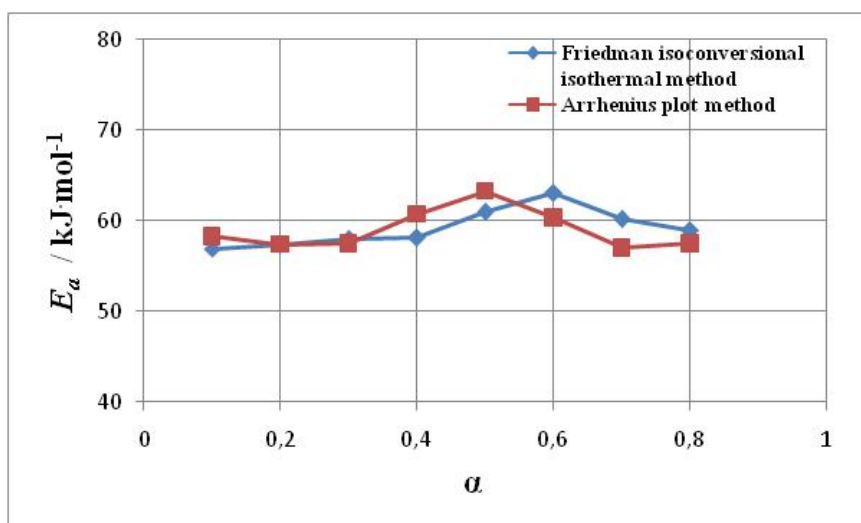


Fig. 5.32 Dependenta energiei de activare de conversie.

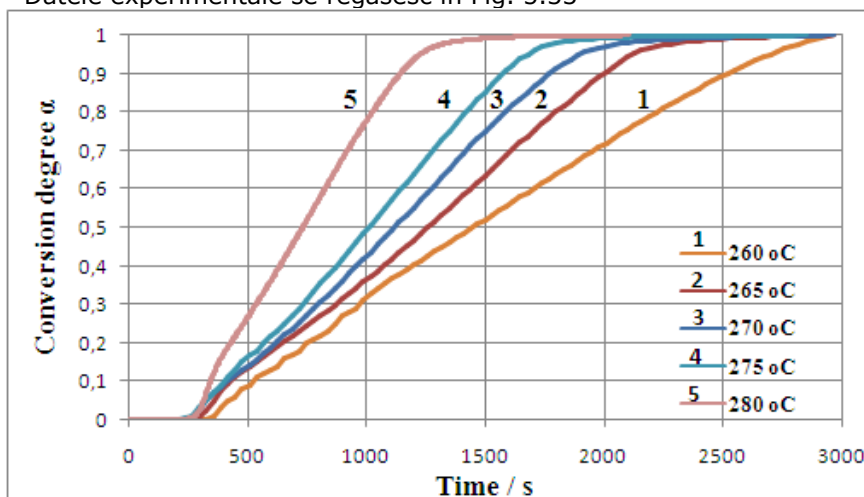
Valoarea lui $n > 1,000$ indică faptul că mecanismul de reacție nu corespunde modelului ordinului de reacție. Acest lucru este confirmat și de valoarea lui $\ln A = 4,3 \text{ s}^{-1}$ echivalent cu $A = 74 \text{ s}^{-1}$, mai mică decât $2 \cdot 10^3 - 2 \cdot 10^{14} \text{ s}^{-1}$, valori caracteristice modelului ordinului de reacție.

O astfel de valoare mică indică adeseori o reacție de suprafață, iar dacă reacția nu este dependentă de aria suprafeței, valoarea mai mică indică prezența unui complex compact.

5.2.1.4. Indometacin

S-au folosit aceleași metode pentru prelucrarea datelor experimentale obținute pentru temperaturile izoterme: 260; 265; 270; 275 și 280 °C, cu $\beta = 20 \text{ °C} \cdot \text{min}^{-1}$ până la temperatură izotermă [308].

Datele experimentale se regăsesc în Fig. 5.33

Fig. 5.33. Evoluția lui α în timp, la diferite temperaturi izoterme, pentru IND

A. Metoda MF a condus la figurile 5.34 și 5.35, respectiv la valorile din Tabelele 5.14 și 5.15

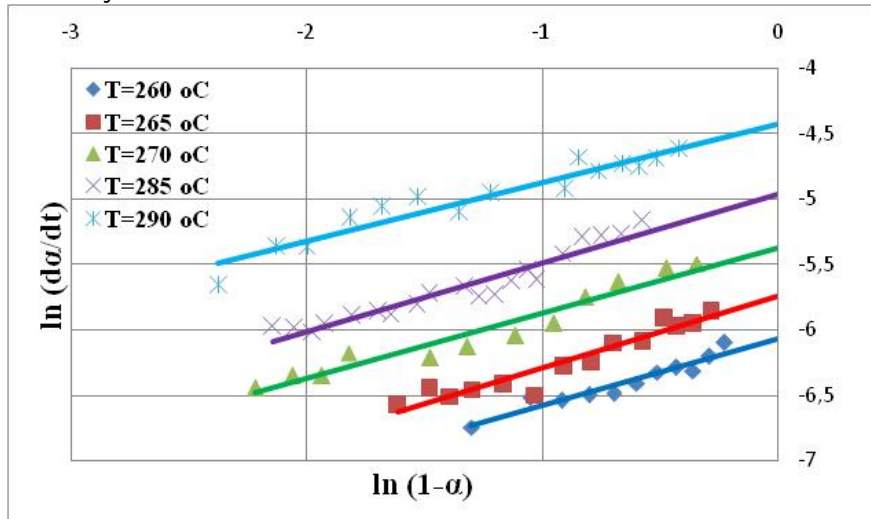


Fig. 5.34. Reprezentarea grafică a lui $\ln(da/dt)$ vs. $\ln(1-a)$

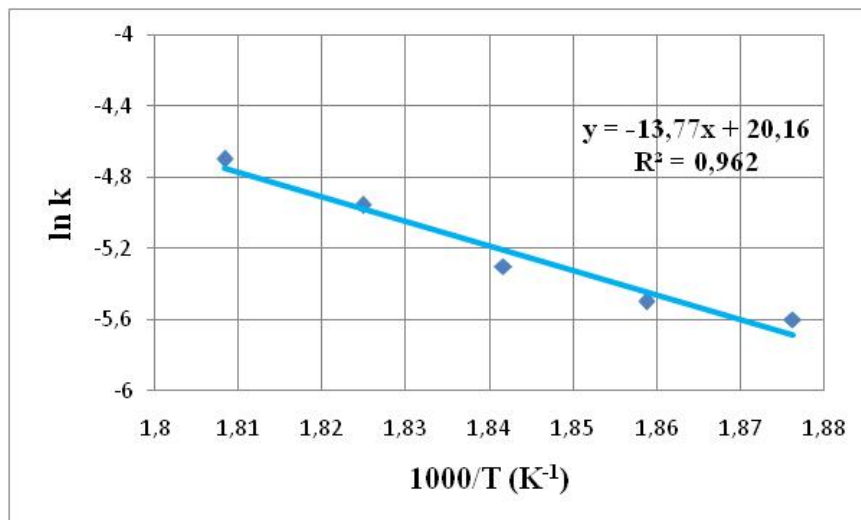


Fig. 5.35. Reprezentarea grafică a lui $\ln k$ vs. $1/T$ obținută din determinări izoterme

Tabelul 5.14. Valorile lui r^2 pentru diferite funcții cinetice

Notație	Denumirea modelului cinetic	$g(a) = k \cdot t$	r^2
F1	Modelul ordinului de reacție	$-\ln(1 - a)$	0.964
F0.5		$-\ln(1 - a)^{0.5}$	0.983
A2	Ecuatiile Avrami-Erofeev (nucleație și creștere)	$[-\ln(1 - a)]^{1/2}$	0.976
A3		$[-\ln(1 - a)]^{1/3}$	0.937
R2	Contractare (2D)	$1 - (1 - a)^{1/2}$	0.934

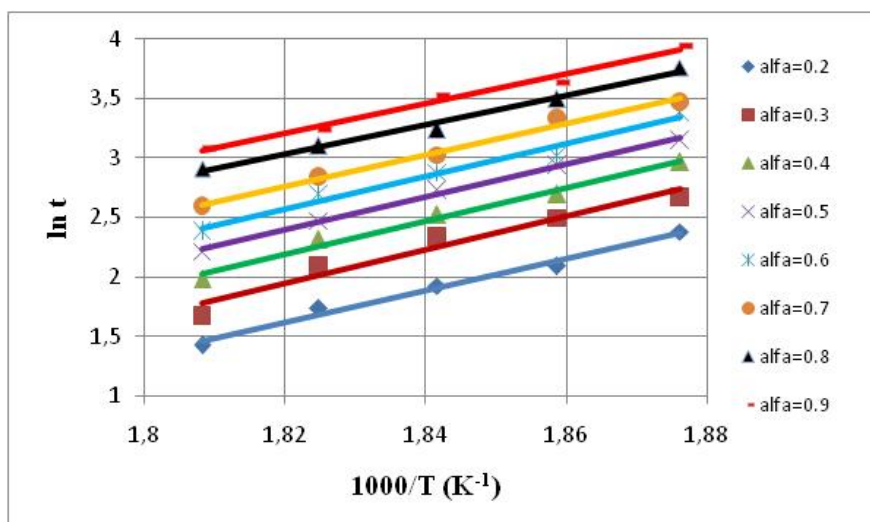
D1	Controlul difuziei (1D)	a^2	0.857
D2	Controlul difuziei (2D)	$(1 - a) \ln(1 - a) + a$	0.900
D3	Controlul difuziei (3D)	$[1 - (1 - a)^{1/3}]^2$	0.976

Tabelul 5.15. Valorile parametrilor cinetici pentru IND-SM

INDOMETACIN	Temperatura izotermă					Valoarea medie
	260°C	265°C	270°C	275°C	280°C	
$k / s^{-1} (\cdot 10^{-3})$	3.7±0.2	4.1±0.3	5.0±0.3	7.5±0.5	9.1±0.5	0.518±0.022
n	0.512±0.008	0.546±0.010	0.500±0.011	0.527±0.013	0.506±0.006	
$E / kJ \cdot mol^{-1}$ $\ln A / s^{-1}$	114.6±6.1 16.1±2.2					

Conform valorilor lui r^2 (Tabelul 5.14), s-a considerat că procesul de descompunere corespunde cel mai probabil modelului ordinului de reacție cu $n = 0,5$.

B. Metoda IIS este reprezentată de Fig. 5.36 și valorile din Tabelul 5.16

Fig. 5.36. Reprezentarea grafică a $\ln t$ vs. $1/T$ **Tabelul 5.16.** Valorile energiei de activare obținute prin metodele (IIS) și (Fd)

	Gradul de conversie, α								Valoarea medie
	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	
E_{IIS} (kJ/mol)	111.1 ±1.5	117.4 ±2.4	115.0 ±2.5	115.6 ±2.0	113.3 ±2.2	110.1 ±2.4	109.2 ±1.0	104.5 ±2.1	112.0 ±5.8
E_{Fd} (kJ/mol)	107.3 ±1.8	109.1 ±2.2	114.9 ±2.1	118.2 ±1.7	117.0 ±2.5	113.2 ±1.9	111.5 ±2.2	107.1 ±2.8	112.3 ±6.2

C. Metoda Fd s-a concretizat prin valorile lui E din Tabelul 5.16

Valorile energiei de activare obținute prin cele 3 metode sunt foarte apropiate până la identitate și nu există dependență a lui E de α . Totodată valoarea lui $A = 9,8 \cdot 10^6$ (pt. $\ln A = 16,1$) aparține intervalului care caracterizează modelul ordinului de reacție.

5.2.1.5. Diclofenac

Au fost folosite aceleași (3) metode de calcul, pentru următoarele temperaturi izoterme: 280; 285; 290; 295 și 300 °C, cu $\beta = 20$ °C·min⁻¹ până la temperatura izotermă [309].

Datele experimentale folosite pentru prelucrare sunt prezentate în Fig. 5.37

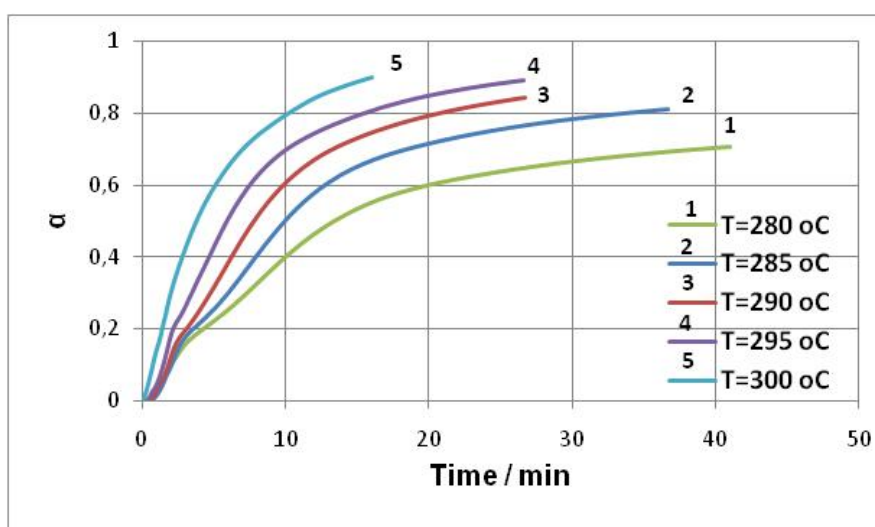


Fig. 5.37. Evoluția lui α în timp, la diferite temperaturi izoterme, pentru DC-SM

Se vor enumera metodele, respectiv Figurile și Tabelele corespunzătoare.

A. Metoda MF: Figurile 5.38; 5.39 și 5.40; respectiv Tabelele 5.17 și 5.18.

Tabelul 5.17. Valorile lui r^2 pentru diferite funcții cinetice

Notăție	Denumirea modelului cinetic	$g(\alpha) = k \cdot t$	r^2
F1	Modelul ordinului de reacție	$-\ln(1 - \alpha)$	0.994
F0.5		$-\ln(1 - \alpha)^{0.5}$	0.963
A2	Ecuațiile Avrami-Erofeev (nucleație și creștere)	$[-\ln(1 - \alpha)]^{1/2}$	0.923
A3		$[-\ln(1 - \alpha)]^{1/3}$	0.926
R2	Contractare (2D)	$1 - (1 - \alpha)^{1/2}$	0.919
D1	Controlul difuziei (1D)	α^2	0.899
D2	Controlul difuziei (2D)	$\frac{(1 - \alpha) \ln(1 - \alpha)}{\alpha}$	0.912
D3	Controlul difuziei (3D)	$[1 - (1 - \alpha)^{1/3}]^2$	0.923

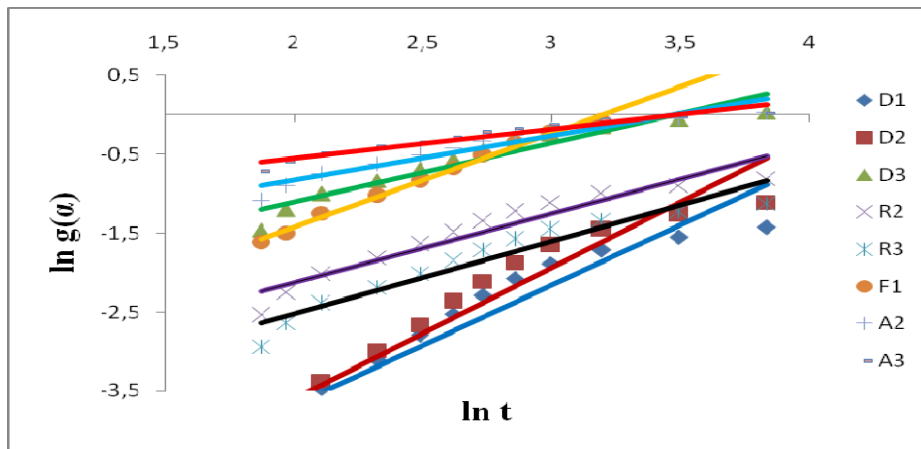


Fig. 5.38. Representarea grafică a $\ln g(\alpha)$ în funcție de $\ln t$, pentru $T = 290 \text{ }^\circ\text{C}$

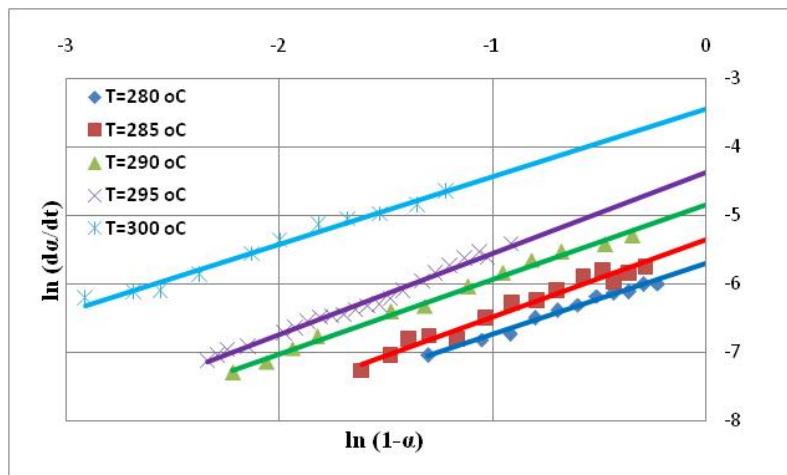


Fig. 5.39. Representarea grafică a lui $\ln(da/dt)$ vs. $\ln(1-\alpha)$

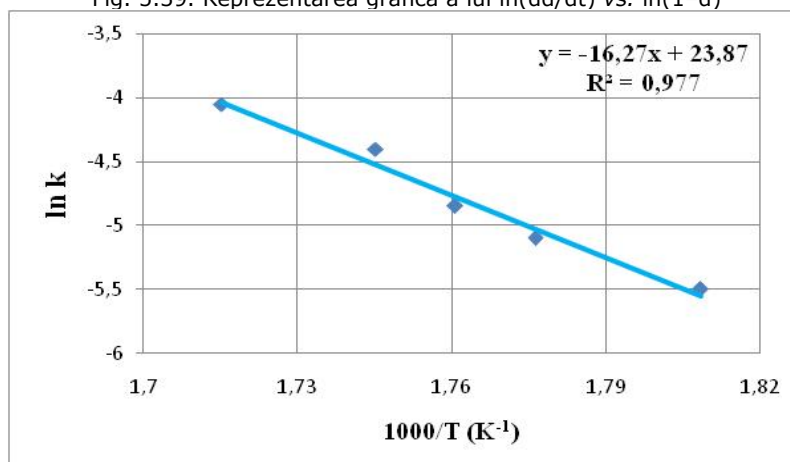


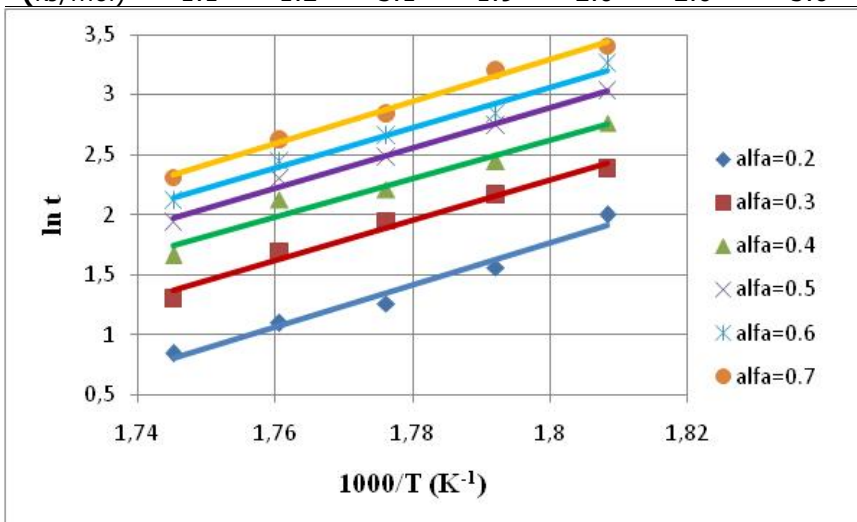
Fig. 5.40. Representarea grafică a lui $\ln k$ vs. $1/T$ obținută din determinări izoterme

Tabelul 5.18. Valorile parametrilor cinetici pentru DC

DICLOFENAC	Temperatura izotermă					Valoarea medie
	280°C	285°C	290°C	295°C	300°C	
$k / s^{-1} (\cdot 10^{-3})$	4.1 ± 0.3	6.1 ± 0.5	7.8 ± 0.3	12.3 ± 0.5	17.4 ± 0.4	
n	1.028 ± 0.037	1.119 ± 0.048	1.086 ± 0.017	1.112 ± 0.041	0.992 ± 0.019	1.067 ± 0.076
$E / kJ \cdot mol^{-1}$	135.3 ± 3.4					
$\ln A / s^{-1}$	19.8 ± 1.7					

B. Metoda IIS**Tabelul 5.19.** Valorile lui E obținute cu metodele IIS și Fd pentru DC

	Gradul de conversie, α						Valoarea medie
	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	
E_{IIS} (kJ/mol)	138.3 ± 1.1	139.1 ± 2.9	133.8 ± 2.1	138.9 ± 2.3	140.7 ± 3.2	145.8 ± 1.9	139.4 ± 5.8
E_{Fd} (kJ/mol)	133.9 ± 1.1	135.3 ± 1.2	139.7 ± 3.1	141.4 ± 1.9	147.2 ± 2.0	146.6 ± 2.0	140.7 ± 5.6

Fig. 5.41. Reprezentarea grafică a $\ln t$ vs. $1/T$ **C. Metoda Fd** Tabelul 5.19

Conform valorilor lui r^2 , reiese că procesul de descompunere urmează cel mai probabil o cinetică de ordinul unu.

De asemenea, nu se constată o variație a lui n cu temperatura, ceea ce constituie o confirmare a faptului că procesul de descompunere decurge într-o singură etapă.

În ceea ce privește valorile energiei de activare, acestea sunt foarte apropiate, iar o variație redusă, ne semnificativă a lui E cu α susține cele afirmate anterior cu privire la natura procesului.

Totodată, valoarea lui A ($A = 6,6 \cdot 10^6 s^{-1}$), corespunzând intervalului $2 \cdot 10^3 - 2 \cdot 10^{14} s^{-1}$, constituie o confirmare în plus.

5.2.2. Cinetica neizotermă

5.2.2.1. Ibuprofen [310]

Parametrii cinetici au fost determinați și în condiții neizoterme, prin utilizarea metodelor diferențiale Chang, Freeman-Carroll și Friedman, respectiv integrale Kissinger-Akahira-Sunose (KAS) și Flynn-Wall-Ozawa(FWO).

A. Metoda Chang se bazează pe ecuația (2.18), iar modalitatea de aplicare a fost prezentată la paragraful 2.3.2.1. Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 5.20.

B. Metoda Freeman-Carroll (FC) este una dintre metodele încă cel mai des folosite, în special pentru calculul ordinului de reacție.

Metoda se bazează pe ecuația (2.22), în care $f(\alpha) = (1-\alpha)^n$, iar prin prelucrarea datelor se obțin valorile lui **n: 1,046 ± 0,008**, respectiv **E: 83,4 ± 2,7 kJ·mol⁻¹**.

Cu privire la valoarea lui n se constată că aceasta este apropiată de cea determinată prin metoda Chang, și corespunde unei cinetici de ordinul întâi.

C. Metoda izoconversională Friedman (Fd) se bazează pe ecuația (2.26), iar prin prelucrarea datelor (Fig. 5.42) se obțin valorile lui E (Tabelul 5.21).

Tabelul 5.20. Funcțiile de conversie verificate și valorile coeficientului de regresie, respectiv ale parametrilor cinetici (metoda Chang)

Funcția de conversie f(α)	Valoarea pentru r², n, ln A (s⁻¹) și E (kJ/mol)						$\bar{x} \pm S_x$
	β °C·min ⁻¹	2.5	5	7.5	10	15	
$A_n = n \cdot (1-\alpha) \cdot [-\ln(1-\alpha)]^{(n-1)/n}$ (ecuația Avrami-Erofeev)	r²	0.767	0.859	0.855	0.781	0.765	
	E	-33	-31	-31	-63	-39	
	ln A	1.09	1.12	1.09	1.29	1.01	
	n	1.82	1.40	1.16	1.71	1.21	
$F_n = (1-\alpha)^n$ (modelul ordinului de reacție)	r²	0.944	0.949	0.958	0.953	0.946	
	E	82.1	84.4	79.8	82.3	84.1	82.5±0.8
	ln A	16.90	16.72	17.01	17.14	16.89	16.9±0.1
	n	0.912	0.927	0.981	0.992	0.961	0.955±0.015
	k	1.557	1.524	8.976	7.823	5.624	
$D_4 = 3/2 \cdot \left[(1-\alpha)^{-1/3} - 1 \right]$ (ecuația Ginstein-Brouhnstein)	r²	0.631	0.840	0.600	0.701	0.709	
	E	1.80	1.91	2.08	2.88	2.29	
	ln A	2003	1967	1921	1901	2013	
	n	-9.80	-9.41	-9.72	-9.31	-9.26	
$P_n = n \cdot \alpha^{(n-1)/n}$ (ecuația legii puterii)	r²	0.996	0.992	0.999	0.991	0.991	
	E	-434	-332	-445	-390	-419	
	ln A	1.22	1.67	1.64	1.61	1.57	
	n	1.3	1.7	1.3	1.7	1.2	

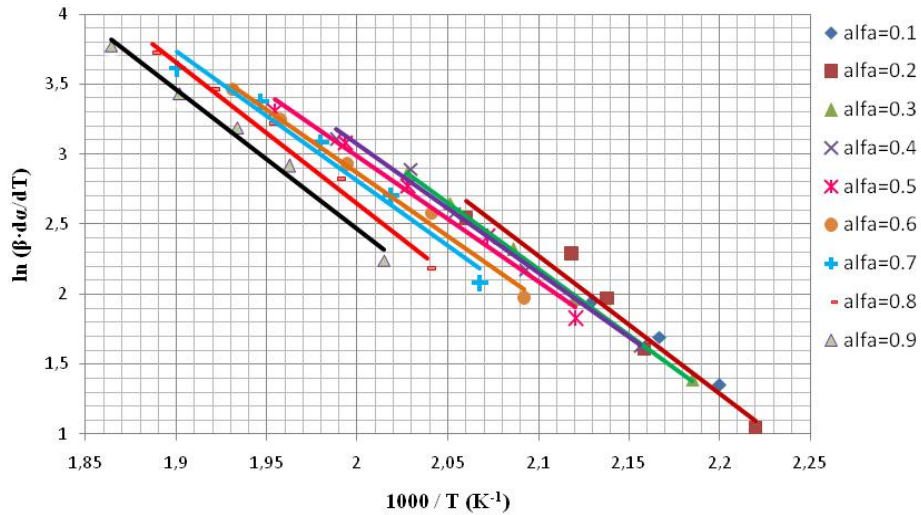


Fig. 5.42. Reprezentarea grafică Friedman pentru diferite viteze de încălzire

D. Metoda izoconversională Flynn-Wall-Ozawa (FWO). Principiul de aplicare al metodei, expus în paragraful 2.3.2.2., are la bază ecuația (2.27), care prin prelucrare conduce la Fig. 5.43, respectiv valorile lui E (Tabelul 5.21).

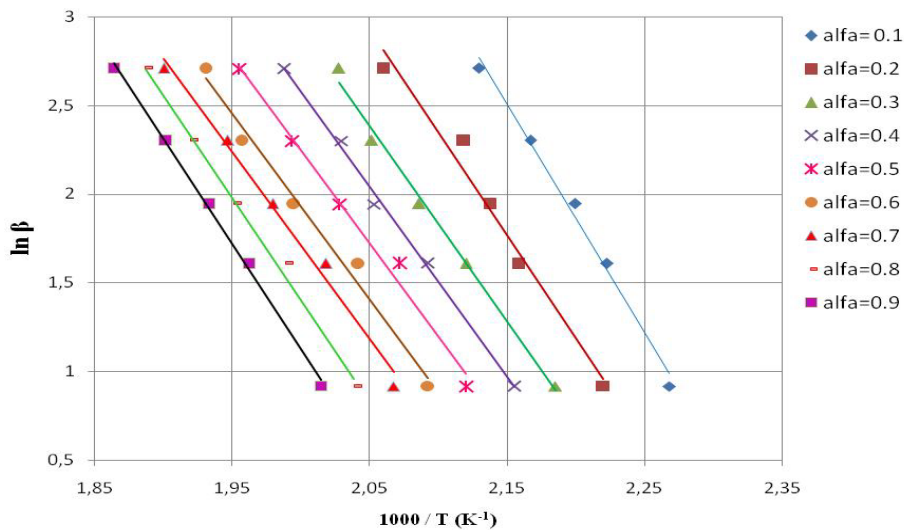


Fig. 5.43. Diagramele izoconversionale Flynn-Wall-Ozawa

E. Metoda Kissinger-Akahira-Sunose (KAS) este una dintre cele mai bune metode izoconversionale, iar principiul de aplicare se bazează pe ecuația (2.28), care prin prelucrare conduce la Fig. 5.44, respectiv la valorile lui E (Tabelul 5.21).

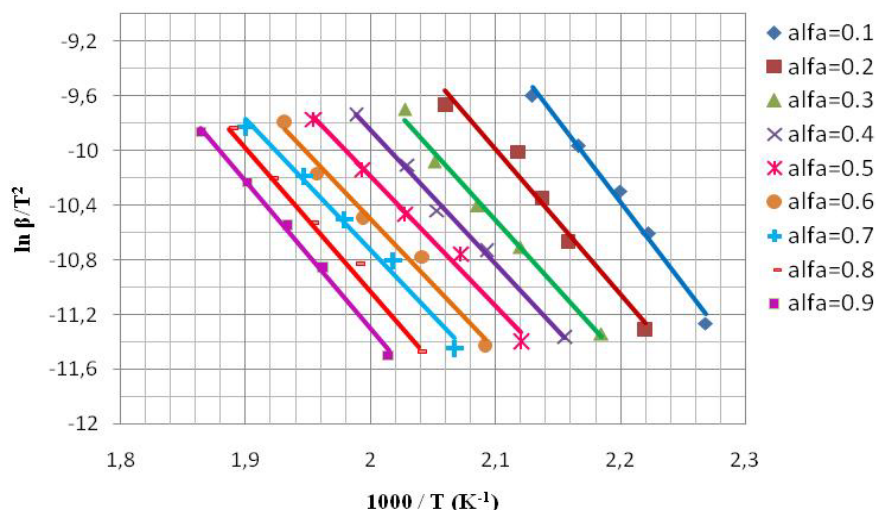


Fig.5.44. Diagramele Kissinger-Akahira-Sunose pentru IB la diferite grade de conversie

Tabelul 5.21 Valorile energiei de activare obținute prin metodele Fd, FWO și KAS.

Metod a	E, (kJ mol ⁻¹), pentru gradul de conversie, α									Medi a
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	
Fd	82.	80.	80.	80.	79.	79.	83.	82.2	81.	81.1 ±5.7
	9	7	2	1	7	7	3	±2.	2	
	±2.	±1.	±2.	±2.	±1.	±1.	±1.	4	±1.	
	0	9	3	0	8	3	4		8	
FWO	97.	98.	96.	95.	95.	95.	95.	95.2	95.	96.1 ±4.6
	3	3	8	4	4	1	2	±1.	9	
	±0.	±0.	±0.	±2.	±1.	±2.	±1.	0	±1.	
	8	4	7	1	4	2	9		9	
KAS	90.	90.	89.	87.	87.	87.	87.	88.0	87.	88.3 ±4.7
	1	6	0	5	4	0	1	±0.	9	
	±1.	±0.	±2.	±1.	±3.	±1.	±1.	9	±3.	
	1	9	2	2	7	9	8		7	

Variația mică a valorilor lui E în funcție de α , prezentată în Tabelul 5.21, arată că E nu depinde de α , ceea ce înseamnă că procesul de descompunere decurge într-o singură etapă, așa cum s-a constatat și prin cinetica izotermă. Totodată, se constată o concordanță foarte bună între valorile lui E obținute prin metode diferențiale, respectiv integrale. O oarecare excepție fac valorile lui E determinate prin metoda KAS, care sunt intermediare.

Și în cazul cineticii neizoterme se constată practic aceeași diferență, în același sens, între valorile lui E_{dif} și E_{int} , explicația fiind aceeași.

5.2.2.2. Ketoprofen [311]

Pentru determinarea parametrilor cinetici din curbele TG/DTG s-au folosit următoarele metode diferențiale, Friedman-izoconversională (Fd) și Chang, respectiv metodele integrale, Flynn-Wall-Ozawa (FWO), Kissinger-Akahira-Sunose (KAS), Coats-Redfern și Madhusudanan (Md).

A. Metoda Friedman-izoconversională (Fd)

Precum se știe, metoda Friedman nu necesită cunoașterea funcției cinetice. Rezultatele aplicării acestei metode sunt prezentate în Fig. 5.45 și Tabelul 5.22.

Tabelul 5.22. Valorile energiei de activare obținute cu metodele Fd, FWO și KAS pentru KT

Metoda	E / kJ·mol ⁻¹ , pentru gradul de conversie, α									Media
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	
Fd	85.1 ±1.5	86.8 ±1.3	84.0 ±1.1	83.9 ±1.4	86.1 ±1.2	84.1 ±1.4	77.5 ±0.8	78.0 ±0.8	77.2 ±0.9	82.5±2.1
FWO	85.2 ±0.9	81.6 ±0.7	77.5 ±0.6	79.8 ±0.8	79.7 ±0.6	80.9 ±1.0	79.1 ±0.9	80.6 ±1.1	85.2 ±1.1	81.1±2.6
KAS	75.1 ±0.4	72.1 ±0.4	72.8 ±0.5	75.1 ±0.7	74.9 ±0.6	76.1 ±0.7	74.1 ±0.5	75.6 ±0.4	76.1 ±0.3	74.7±1.6

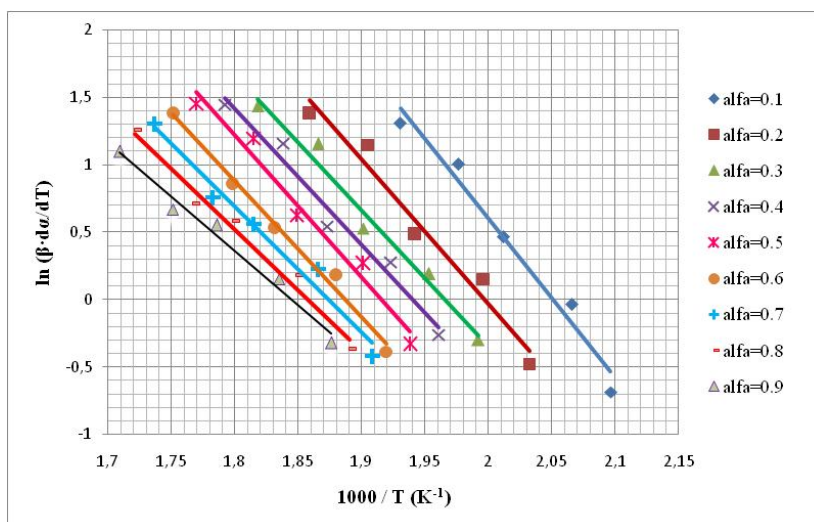


Fig. 5.45. Reprezentarea grafică Friedman pentru diferite viteze de încălzire

B. Metoda Chang

La baza acestei metode stă ecuația (2.18). În acest sens diferite funcții $f(\alpha)$ au fost substituite în ecuația (2.18) și relațiile au fost liniarizate, obținându-se ecuații liniare tri-parametrice, de forma: $z = a + bx + cy$.

Utilizând Table Curve 3D Software s-au determinat parametrii E, $\ln A$ și n, prin estimarea celor trei parametri: a, b și c.

Rezultatele aplicării acestei metode sunt prezentate în Fig. 5.46 și Tabelul 5.23.

chang_kt.xls: (1)Chang, $x=1/T$; $y=\ln(1-a)$; $z=\ln(da/dt)$

Rank 26 Eqn 1 $z=a+bx+cy$

$r^2=0.9775$ DF Adj $r^2=0.9765$ FitStdErr=0.00626

Fstat=1563.9428

$a=13.08375$ $b=-8854.2223$ $c=0.58803$

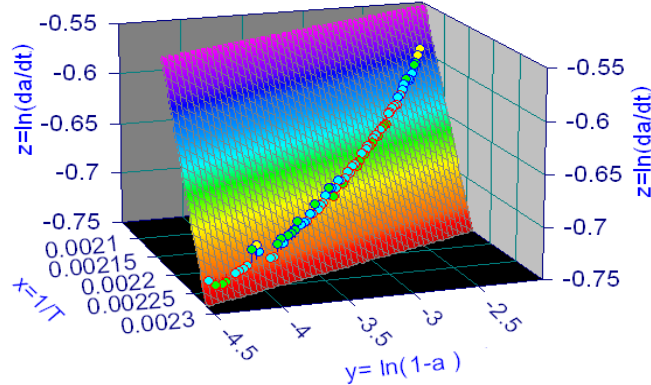


Fig. 5.46. Reprezentarea 3D Chang pentru KT-SM ($\beta=10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$)

Tabelul 5.23. Funcțiile de conversie verificate, valorile coeficientului de regresie și ale parametrilor cinetici pentru KT

Funcția $f(\alpha)$	Valorile pentru r^2 , n , $\ln A$ (s^{-1}) și E / $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$						$(\bar{x} \pm S_x)$
	$\beta /$ $^\circ\text{C}\cdot\text{mi}$ n^{-1}	2.5	5	7.5	10	15	
$A_n = n \cdot (1 - \alpha) \cdot [-\ln(1 - \alpha)]$ (Ecuția Avrami-Erofeev)	r^2	0.92 12	0.91 91	0.90 31	0.90 08	0.93 41	
	E	23.1 1	35.9 3	41.2 2	35.0 9	45.0 1	
	$\ln A$	--	--	--	--	--	
	n	1.80	1.00	1.21	2.31	1.89	
$F_n = (1 - \alpha)^n$ (modelul ordinului de reacție)	r^2	0.97 75	0.98 97	0.98 99	0.97 93	0.99 06	
	E	73.6	75.1	75.3	74.9	76.8	75.1 ± 1.2
	$\ln A$	9.0	9.6	10.8	11.9	10.0	10.3 ± 0.5
	n	0.58 8	0.54 1	0.51 5	0.59 0	0.53 3	0.553 ± 0.034
$P_n = n \cdot \alpha^{(n-1)/n}$ (ecuația legii puterii)	r^2	0.90 11	0.93 72	0.92 19	0.95 81	0.94 13	
	E	1320	1392	1225	1290	1309	
	$\ln A$	4.3	6.3	6.7	6.0	5.7	
	n	2.3	2.6	2.9	3.3	2.7	

După cum se vede în tabelul 5.22, $f(\alpha)$ corespunde modelului ordinului de reacție cu $n = 1/2$.

C. Metoda Flynn-Wall-Ozawa (FWO)

În urma aplicării acestei metode s-au obținut rezultatele din Fig. 5.47 și Tabelul 5.22.

D. Metoda Kissinger-Akahira-Sunose (KAS)

Cu ajutorul acestei metode s-au determinat valorile lui E în funcție de α (Tabelul 5.22).

Din Tabelul 5.22 se constată că valorile lui E obținute prin cele trei metode sunt într-un acord bun și slaba variație a lui E vs. α indică un singur mecanism de reacție pentru procesul de descompunere termică.

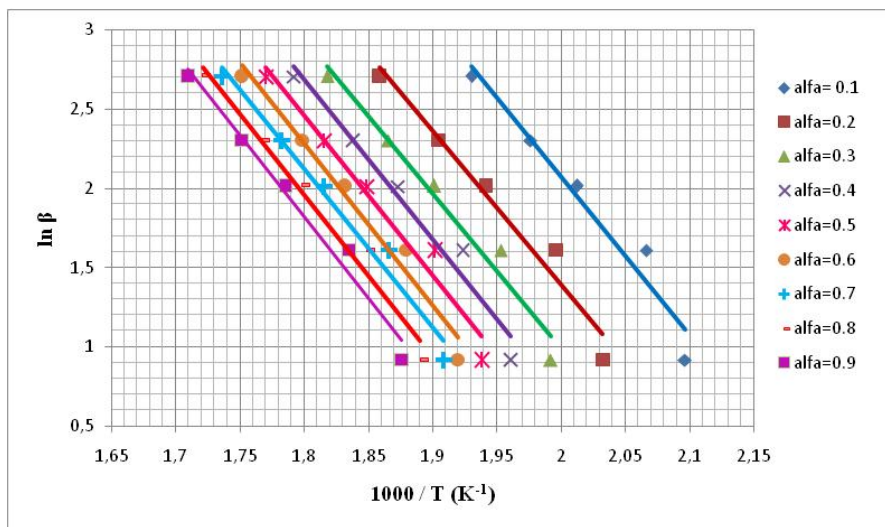


Fig. 5.47. Diagramele izoconversionale Flynn-Wall-Ozawa

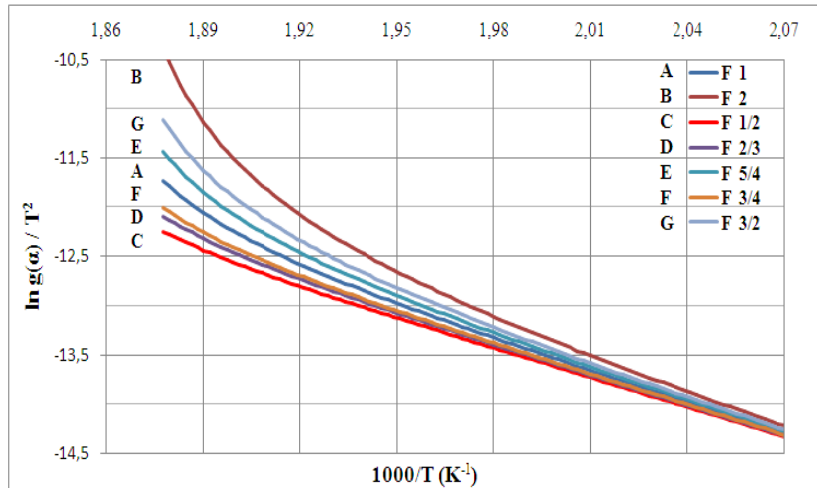
E. Metoda Coats-Redfern (CR)

Această metodă integrală utilizează ecuația (2.23) pentru prelucrarea datelor experimentale.

În principiu se încearcă diverse funcții $g(\alpha)$, dar, de regulă $f(\alpha) = (1-\alpha)^n$, iar pentru $n = 1/2$ se obține o dreaptă în urma reprezentării grafice a lui $\ln[g(\alpha)/T^2]$ în funcție de $1/T$ (Fig. 5.48)

Pentru calculul lui k s-au folosit temperaturile corespunzătoare maximului procesului de descompunere (vârful picului DTG), și anume: $T_{\beta 2,5} = 588 \text{ K}$; $T_{\beta 5} = 607 \text{ K}$; $T_{\beta 7,5} = 620 \text{ K}$; $T_{\beta 10} = 631 \text{ K}$; $T_{\beta 15} = 637 \text{ K}$.

Valorile parametrilor cinetici determinați sunt prezentate în Tabelul 5.24.

Fig. 5.48. Reprezentarea grafică pentru metoda CR ($\beta=10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$)**Tabelul 5.24.** Parametrii cinetici obținuți prin metodele CR și Md pentru KT

Metodă	Parametrii cinetici	$\beta / ^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$					Media
		2.5	5	7.5	10	15	
CR	E / kJ mol ⁻¹	71.2±0.9	74.6±0.8	72.7±0.6	73.3±0.8	73.2±0.7	73.0±1.7
	ln A / s ⁻¹	8.7±0.3	9.1±0.5	9.7±0.4	9.6±0.5	10.4±0.4	9.5±1.0
	k / s ⁻¹	0.171	0.206	0.738	0.762	1.971	
Md	E / kJ mol ⁻¹	72.3±0.7	74.0±0.6	73.6±0.8	73.9±0.8	74.8±0.7	73.7±1.6
	ln A / s ⁻¹	9.3±0.3	9.6±0.4	10.2±0.3	10.1±0.4	10.5±0.5	9.9±0.9
	k / s ⁻¹	0.249	0.338	1.022	1.120	1.607	

F. Metoda Madhusudanan (Md)

Această metoda integrală este similară metodei C-R, cu mici modificări, conform ecuației (2.24). Principiul de aplicare al metodei este același ca și cel al metodei C-R, iar valorile parametrilor cinetici determinați sunt incluse în Tabelul 5.24.

Precum era de așteptat, valorile parametrilor cinetici concordă între ele, precum și cu celelalte valori, determinate cu metode integrale sau diferențiale.

De asemenea există concordanță între valorile parametrilor cinetici determinate în regim izoterm, respectiv neizoterm.

5.2.2.3. Piroxicam

Ca și în cazul cineticii izoterme, studiul cinetic în condiții neizoterme a fost efectuat tot pentru PX-SM.

Pentru determinarea parametrilor cinetici s-au folosit metodele diferențiale, Friedman (Fd), Chang și Freeman-Carroll (F-C), respectiv metodele integrale, Flynn-Wall-Ozawa (FWO), Kissinger-Akahira-Sunose (KAS), Starink și Tang.

A. Metoda Friedman s-a concretizat prin Fig. 5.49 și valorile lui E din Tabelul 5.26.

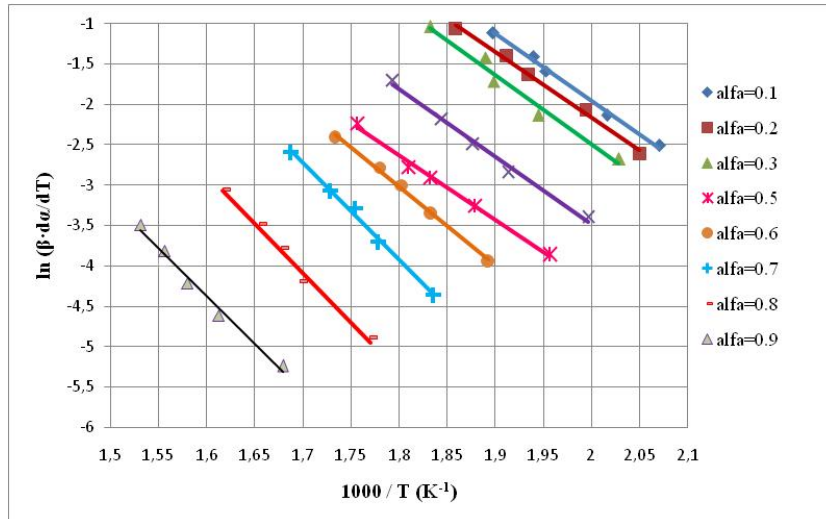


Fig. 5.49. Representarea grafică Friedman pentru diferite viteze de încălzire

B. Metoda Chang a condus la Fig. 5.50 și valorile din Tabelul 5.25.

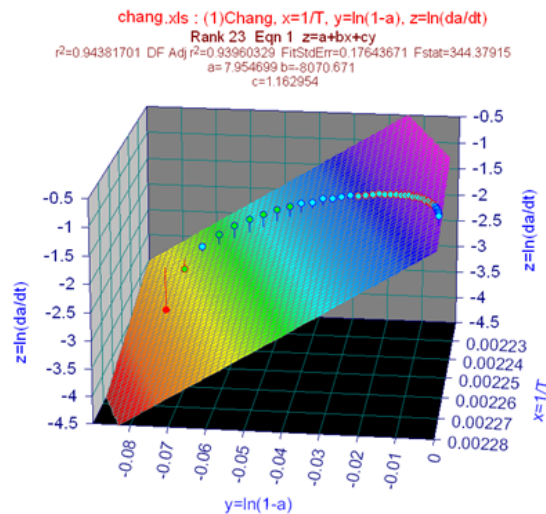


Fig. 5.50. Representarea Chang 3D pentru PX

Examinarea valorilor lui r^2 conduce la concluzia unui mecanism de reacție care corespunde modelului ordinului de reacție, cu $n = 1,18$.

C. Prin aplicarea metodei **Freeman-Carroll** s-au obținut următoarele valori pentru n : 1.13 ± 0.02 , iar pentru E : $72.8 \pm 1.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Tabelul 5.25. Funcțiile de conversie verificate, valorile coeficientului de regresie și ale parametrilor cinetici pentru PX

Funcția f(α)	β °C·min ⁻¹	Valorile lui r ² , n, ln A (s ⁻¹) și E (kJ/mol)					$(\bar{x} \pm S_x)$
		2,5	5	7,5	10	15	
$A_n = n \cdot (1-\alpha) \cdot [-\ln(1-\alpha)]^{(n-1)/n}$ (ecuația Avrami-Erofeev)	r ²	0.953 2	0.950 4	0.973 1	0.979 8	0.966 2	
	E	205.1 1	206.1 3	209.1 6	205.1 9	205.9 0	
	ln A	--	--	--	--	--	
	n	-1.80	-1.60	-1.66	-1.91	-1.49	
$F_n = (1-\alpha)^n$ (modelul ordinului de reacție)	r ²	0.939 8	0.959 7	0.979 9	0.959 3	0.978 6	
	E	67.1	68.3	67.9	71.2	69.5	68.8±0.7
	ln A	3.86	4.05	4.34	4.11	4.20	4.11±0.08
	n	1.163	1.207	1.192	1.174	1.142	1.18±0.01
$D_4 = 3/2 \cdot \left[(1-\alpha)^{-1/3} - 1 \right]$ (ecuația Ginstein-Brouhnstein)	r ²	0.930 2	0.941 5	0.910 5	0.901 4	0.909 7	
	E	708	708	721	742	795	
	ln A	6.09	6.19	6.79	6.89	6.95	
	n	-1.80	-1.43	-1.80	-1.01	-1.54	
$P_n = n \cdot \alpha^{(n-1)/n}$ (ecuația legii puterii)	r ²	0.972 6	0.990 9	0.991 3	0.994 1	0.995 1	
	E	-140	-132	-135	-130	-139	
	ln A	--	--	--	--	--	
	n	222.3	222.9	202.3	212.7	212.9	

D. Rezultatul utilizării metodei Flynn-Wall-Ozawa (FWO) îl constituie Fig. 5.51 și valorile lui E din Tabelul 5.26.

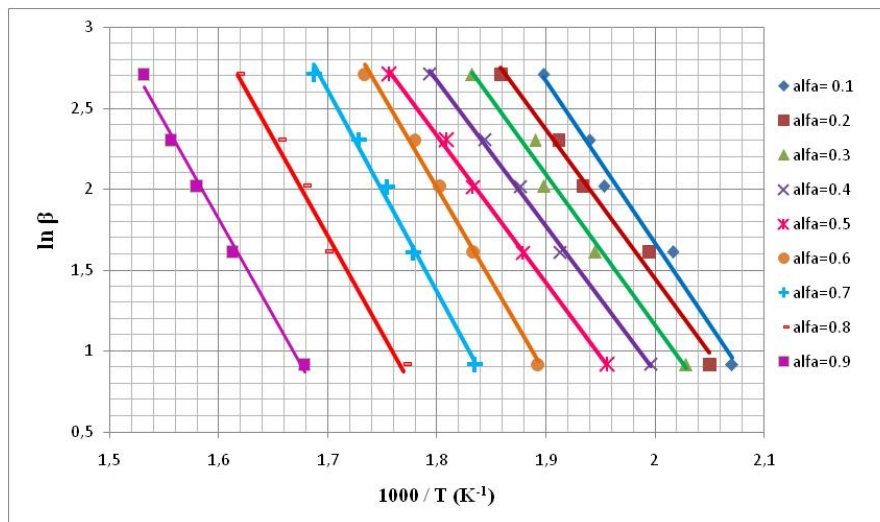


Fig. 5.51. Diagramele izoconversionale FWO PX la diferite viteze de încălzire

E. Aplicarea metodei Kissinger-Akahira-Sunose (KAS) s-a concretizat prin Fig. 5.52 și valorile lui E din Tabelul 5.26.

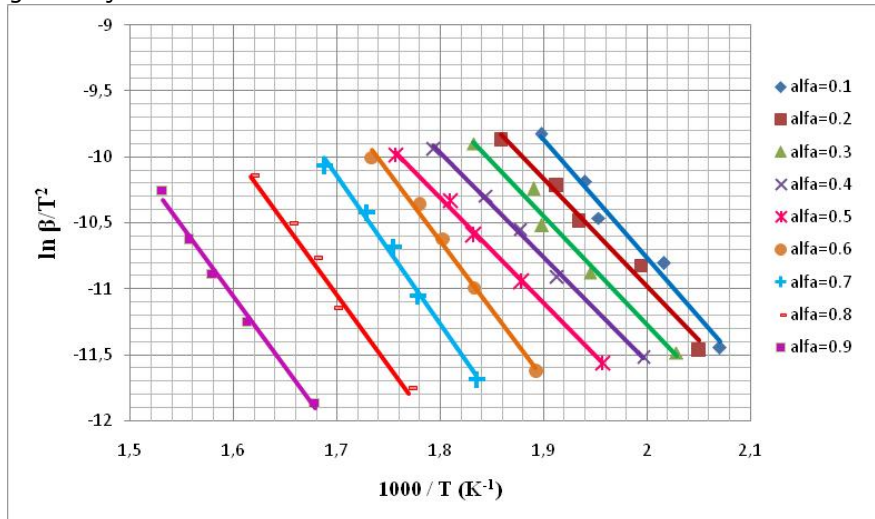


Fig. 5.52. Diagramele KAS pentru PX-SM la diferite grade de conversie

F. Metoda Starink este analogă metodelor FWO și KAS bazându-se pe ecuația (2.30) cu același principiu de aplicare al metodei, ceea ce a condus la realizarea Fig. 5.53 și a valorilor din Tabelul 5.26, pentru E.

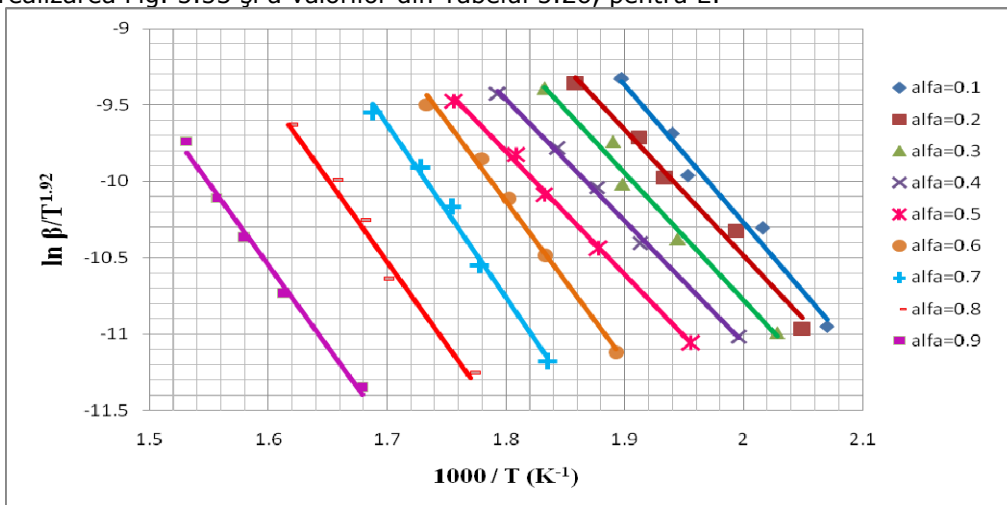


Fig. 5.53. Diagramele Starink pentru PX la diferite grade de conversie

G. Metoda Tang, izoconversional integrală, sugerată de Li și Tang este asemănătoare metodelor FWO, KAS și Starink și folosește ecuația (2.29). Aplicarea acesteia s-a concretizat Fig. 5.54 și valorile lui E din Tabelul 5.26.

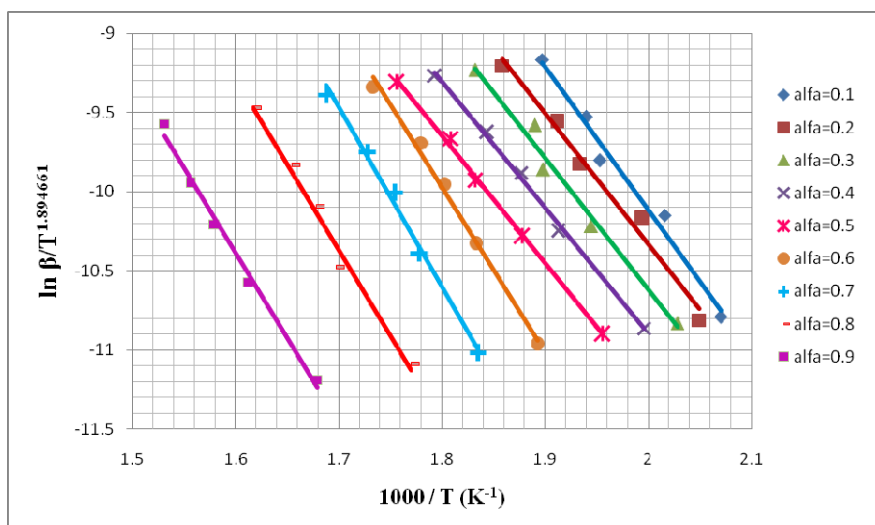


Fig. 5.54. Diagramele Tang pentru PX, la diferite grade de conversie

Examinarea valorilor parametrilor cinetici determinați conduce la câteva constatări interesante, după cum urmează.

Valorile lui E obținute prin cele trei metode concordă foarte bine, dar ele sunt cu circa 25% mai mici decât cele obținute în condiții neizoterme.

Valorile lui A , obținute cu metodele model-fitting și Chang, sunt practic la fel, aflându-se la limita inferioară de variație a lui A , în astfel de cazuri $2 \cdot 10^3 - 2 \cdot 10^{14} \text{ s}^{-1}$. Ce înseamnă acest lucru a fost prezentat la KT.

Tabelul 5.26. Valorile energiei de activare obținute cu metodele Fd, FWO, KAS, Starink și Tang pentru PX

Metoda	$E / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, pentru gradul de conversie, α									Media
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	
Fd	68.6 ±1.3	67.3 ±1.1	71.2 ±1.0	69.6 ±0.8	66.2 ±0.6	81.7 ±1.2	100.4 ±1.4	102.2 ±1.3	98.4 ±1.1	80.6±3.4
FWO	79.0 ±0.8	72.7 ±0.7	73.5 ±0.9	71.0 ±0.6	71.7 ±0.8	91.1 ±1.1	97.9 ±1.2	94.8 ±0.9	89.1 ±1.3	82.3±2.8
KAS	74.7 ±0.4	67.9 ±0.5	68.7 ±0.4	66.0 ±0.6	66.5 ±0.7	86.7 ±0.9	93.6 ±0.7	89.9 ±0.5	89.0 ±0.8	78.1±1.8
Starink	75.0 ±0.6	68.9 ±0.4	89.7 ±0.8	71.4 ±1.1	89.6 ±0.9	95.9 ±1.1	70.5 ±0.8	71.5 ±0.7	68.2 ±0.5	77.9±2.4
Tang	75.1 ±0.5	69.0 ±0.4	89.8 ±0.7	71.5 ±0.9	89.7 ±1.0	96.0 ±1.2	70.6 ±0.9	71.6 ±0.7	68.3 ±0.4	78.0±2.3

Valorile lui E , obținute în condiții neizoterme, sunt foarte apropiate, în special cele obținute cu metode integrale, dar și cele obținute cu metoda Fd diferențială concordă. Ceva diferențe prezintă metodele diferențiale Chang ($\approx 13\%$ mai mică) și parțial F-C ($\approx 8\%$), diferențe nesemnificative totuși, în special a doua. Diferența s-ar putea datora modului în care au fost deduse relațiile ce stau la baza metodelor integrale, ceea ce ar putea fi contrazis de metoda Fd prin valoarea medie a lui E .

În legătură cu această metodă se remarcă faptul că până la $\alpha = 0.6$ valorile lui E variază puțin și foarte apropiate de cele determinate cu metodele Chang și F_d , ceea ce ar confirma afirmația făcută anterior. După $\alpha = 0.6$, E_{F_d} crește mult ($\approx 30\%$), ceea ce corespunde modificării mecanismului de reacție, al unui proces complex.

Variația de cca 30% a lui E_{F_d} vs. α , poate indica o dependență a celor doi parametri, ceea ce ar confirma natura complexă a procesului de descompunere. Acest lucru este posibil datorită faptului că metoda F_d utilizează valorile punctuale ale vitezei globale de reacție, în timp ce metodele izoconversionale integrale utilizează integrale care descriu istoria sistemului în domeniul $0 - \alpha$.

Diferența de cca 25% dintre valorile lui E obținute în condiții izoterme, respectiv neizoterme se poate datora faptului că metodele izoterme operează în prima parte a curbei, unde se pare că procesul este unitar. Acest lucru este susținut și de valorile lui E_{F_d} neizoterm, pentru $\alpha < 0.6$.

5.2.2.4. Indometacin [312]

Parametrii cinetici au fost determinați cu metodele diferențiale F_d și Chang, respectiv metodele integrale FWO, KAS și CR.

Rezultatele prelucrării datelor experimentale se regăsesc sub formă de Figuri și Tabele, după cum urmează:

A. Metoda F_d

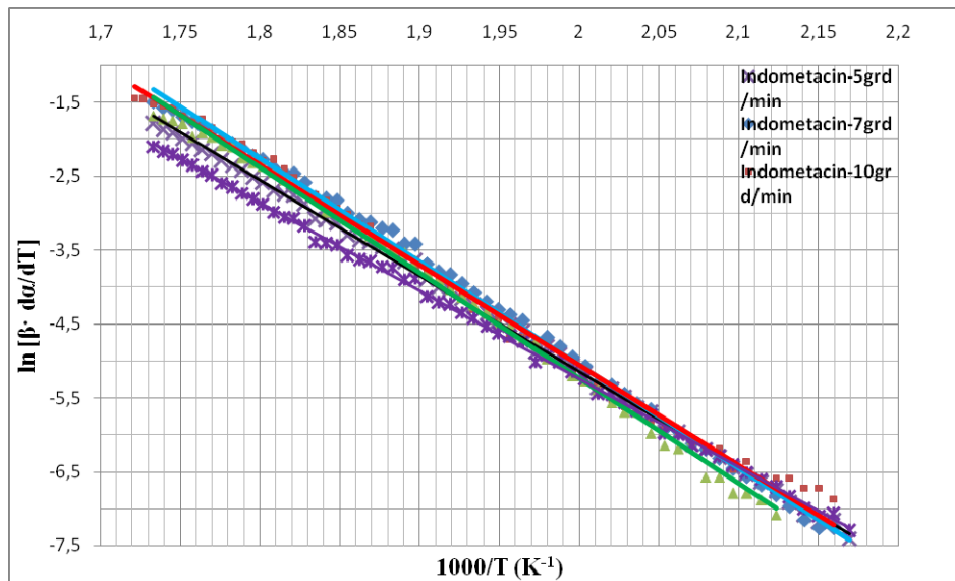
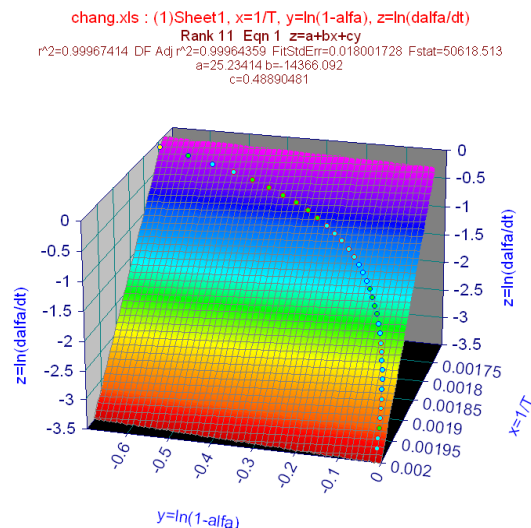


Fig. 5.55. Reprezentarea grafică Friedman pentru diferite viteze de încălzire

Tabelul 5.27. Valorile energiei de activare obținute cu metodele Fd, FWO și KAS pentru IND

Metoda	E / kJ·mol ⁻¹ , pentru gradul de conversie, α								Media
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	
Fd	116.3 ±0.9	117.4 ±1.2	118.0 ±1.1	118.9 ±1.4	117.3 ±0.9	119.6 ±1.6	116.2 ±1.3	118.6 ±1.5	117.8±3.5
FWO	120.0 ±1.1	114.6 ±0.7	117.4 ±0.9	116.7 ±1.3	115.8 ±0.8	112.6 ±1.6	118.6 ±1.4	120.6 ±1.7	117.0±3.1
KAS	122.2 ±1.3	116.1 ±0.8	115.2 ±1.1	112.5 ±1.5	114.5 ±0.9	117.1 ±0.7	117.0 ±1.4	119.1 ±1.2	116.7±3.2

B. Metoda ChangFig. 5.56. Reprezentarea 3D Chang pentru IND ($\beta=10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$)**Tabelul 5.28.** Funcțiile de conversie verificate, valorile coeficientului de regresie și a energiei de activare.

Funcția $f(\alpha)$	β $^\circ\text{C}\cdot\text{mi}$ n^{-1}	Valoarea pentru r^2 , n , $\ln A$ (s^{-1}) și E (kJ/mol)					$(\bar{x} \pm S_x)$
		2.5	5	7.5	10	15	
$A_n = n \cdot (1 - \alpha) \cdot [-\ln(1 - \alpha)]$ (ecuația Avrami-Erofeev)	r^2	0.96 72	0.95 94	0.95 51	0.98 08	0.97 65	
	E	5.11	5.23	5.26	5.11	5.20	
	$\ln A$	--	--	--	--	--	
	n	4.80	4.40	4.76	4.71	4.29	

$F_n = (1 - \alpha)^n$ (modelul ordinului de reacție)	r^2	0.99 98	0.99 97	0.99 99	0.99 93	0.99 96	
	E	120. 0	119. 1	119. 4	120. 1	119. 8	119.7±0. 2
	In A	19.7	19.3	20.3	19.9	19.8	19.8±0.2
	n	0.48 9	0.48 7	0.48 9	0.49 2	0.49 1	0.490±0. 001
$D_4 = 3/2 \cdot \left[(1 - \alpha)^{-1/3} - 1 \right]$ (ecuația Ginstein-Brouhnstein)	r^2	0.83 12	0.84 05	0.90 04	0.80 19	0.90 91	
	E	1080	1081	1080	1082	1095	
	In A	1.09	1.12	1.09	1.29	1.01	
	n	– 4.80	– 4.40	– 4.76	– 4.71	– 4.29	
$P_n = n \cdot \alpha^{(n-1)/n}$ (ecuația legii puterii)	r^2	0.99 16	0.99 22	0.99 59	0.99 01	0.99 19	
	E	– 3340	– 3312	– 3345	– 3310	– 3319	
	In A	302	302	307	301	307	
	n	12.3	12.9	12.3	12.7	12.2	

Trebuie specificat faptul că în urma stabilirii modelului cinetic la studiul izoterm s-a redus numărul funcțiilor verificate prin metoda Chang neizoterm.

C. Metoda FWO Fig. 5.57 și Tabelul 5.27.

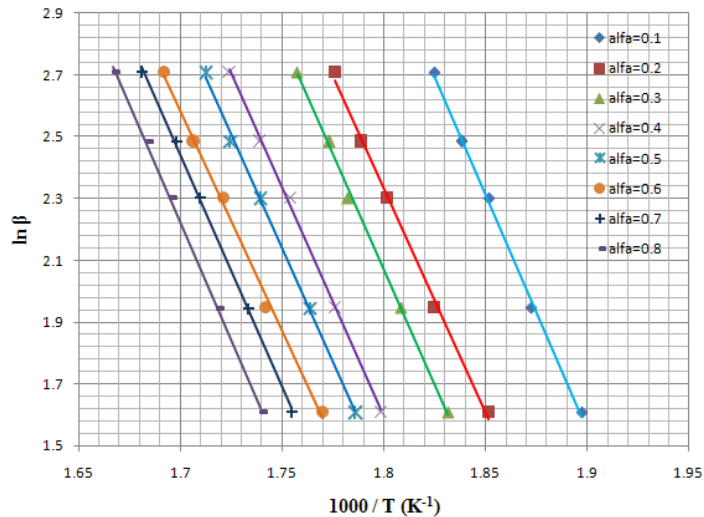


Fig. 5.57. Diagramele izoconversionale Flynn-Wall-Ozawa

D. Metoda KAS Fig. 5.58 și Tabelul 5.27.

E. Metoda CR a verificat un set de funcții pentru confirmarea alegerii lui $f(\alpha) = (1 - \alpha)^n$, cu $n = 0,5$ (Fig. 5.59), ceea ce s-a întâmplat. Valorile parametrilor cinetici se găsesc în Tabelul 5.29.

Tabelul 5.29. Parametrii cinetici ai IND obținuți prin metoda Coats–Redfern (CR)

Parametrii cinetici	$\beta / \text{°C}\cdot\text{min}^{-1}$					Media
	2.5	5	7.5	10	15	
$E / \text{kJ mol}^{-1}$	123.3 ± 1.6	126.1 ± 1.5	128.5 ± 1.3	127.4 ± 1.7	131.6 ± 1.4	127.4 ± 3.4
$\ln A / \text{s}^{-1}$	20.2 ± 0.7	20.6 ± 0.6	21.7 ± 0.8	21.2 ± 0.7	22.3 ± 0.5	21.2 ± 1.5
k / s^{-1}	6.4E-03	5.3E-03	9.8E-03	7.5E-03	9.5E-03	

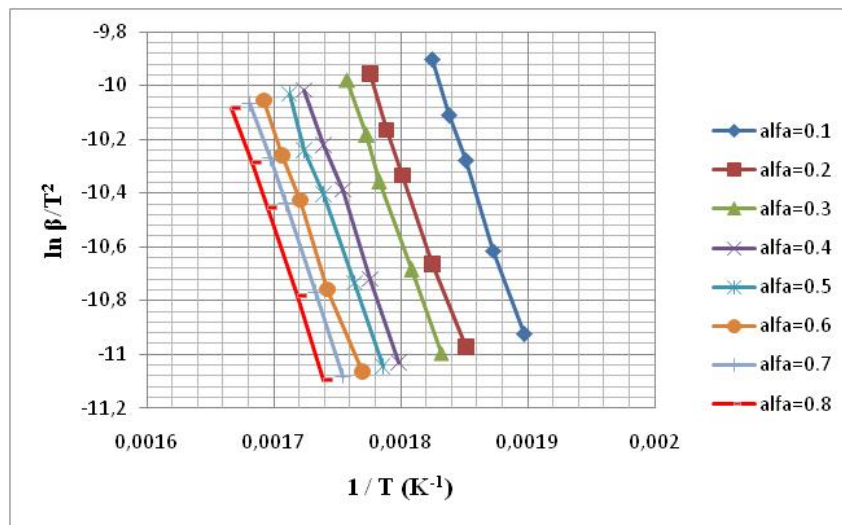


Fig. 5.58. Diagramele KAS pentru IND la diferite grade de conversie

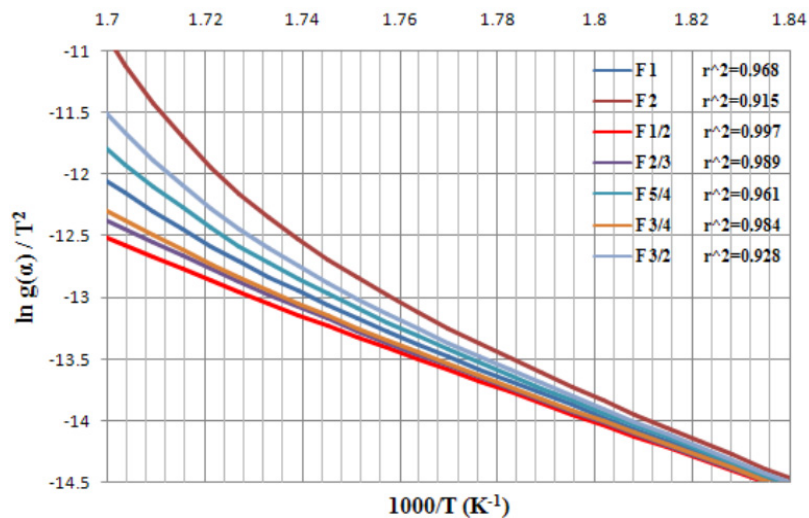


Fig. 5.59. Reprezentarea grafică pentru metoda Coats–Redfern ($\beta=10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$)

Examinarea valorilor lui E relevă o concordanță foarte bună pentru IND, indiferent de metoda de calcul folosită, acest lucru fiind valabil și pentru cele 2 categorii de metode: izoterme și neizoterme.

Valorile lui A corespund intervalului menționat anterior, confirmând procesul unitar care are loc.

Foarte slaba variație a lui E cu α indică faptul că procesul de descompunere decurge printr-un singur mecanism de reacție.

5.2.2.5. Diclofenac [313]

Pentru determinarea parametrilor cinetici s-au folosit metodele, diferențială Friedman, respectiv integrale, FWO, C-R și Md. Rezultatele obținute s-au concretizat printr-o serie de Figuri, respectiv Tabele.

A și B Metodele Fd și FWO

Tabelul 5.30. Valorile lui E, conform metodelor Fd și FWO

Metoda	E / kJ·mol ⁻¹ , pentru gradul de conversie, α						Media
	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	
Fd	140.7	144.1	146.8	148.6	150.5	157.3	155.1
	±1.8	±1.6	±1.3	±1.4	±1.1	±1.2	±0.9
FWO	144.9	148.3	150.7	152.4	154.5	156.8	159.0
	±1.3	±1.0	±1.7	±1.4	±1.5	±1.2	±1.6

C și D Metodele C-R și Md

Tabelul 5.31. Valorile parametrilor cinetici obținuți cu metodele C-R și Md

Metoda	Parametrii cinetici	$\beta / ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$					Media
		2.5	5	7.5	10	15	
CR	E / kJ mol ⁻¹	128.8±1.1	132.1±1.1	130.4±0.9	134.5±1.1	132.2±1.1	131.6±2.7
	ln A / s ⁻¹	16.7±0.7	19.3±0.9	17.6±0.6	18.5±1.2	19.9±1.0	18.4±2.0
	k / s ⁻¹	1.2E-07	1.8E-07	5.1E-07	6.2E-07	8.3E-07	
Md	E / kJ mol ⁻¹	128.2±0.9	131.3±1.1	128.7±1.1	133.1±0.9	132.7±1.1	130.8±2.4
	ln A / s ⁻¹	18.4±1.1	16.8±0.8	19.0±0.9	18.1±1.0	19.2±0.7	18.3±2.0
	k / s ⁻¹	2.1E-07	4.2E-07	8.7E-07	1.3E-06	3.2E-06	

Valorile lui E din tabelul 5.31, obținute cu cele două metode, sunt concordante și fluctuează în jurul valorilor medii. Se observă o ușoară variație a lui E vs. α , ceea ce indică un proces de descompunere, relativ complex.

Valorile lui E, obținute cu metodele C-R și Md sunt cu cca 13% mai mici decât cele anterioare. Cei trei parametri cinetici determinați prin cele două metode prezintă valori concordante între ele, și același raport de stabilitate termică ca și în cazul precedent.

În ceea ce privește compararea valorilor lui E și lnA între cele două regimuri de studiu, acestea sunt concordante, cu poziționarea valorilor lui E izoterme între cele neizoterme, ca și o medie a acestora.

5.2.2.6. Acid acetilsalicilic [314]

Pentru acidul acetilsalicilic s-au efectuat numai studii cinetice în regim neizoterm, și acelea relativ limitate, deoarece după cum vor indica rezultatele obținute, avem de-a face cu un proces complex, per ansamblu.

Ca metode de calcul s-au folosit metodele: Friedman izoconversională-diferențială, deoarece folosește valorile punctuale ale vitezei globale de reacție, și metoda cinetică non-parametrică (NPK).

A. Metoda Friedman

Valorile energiei de activare (E) au fost reprezentate grafic în funcție de α (Fig. 5.59).

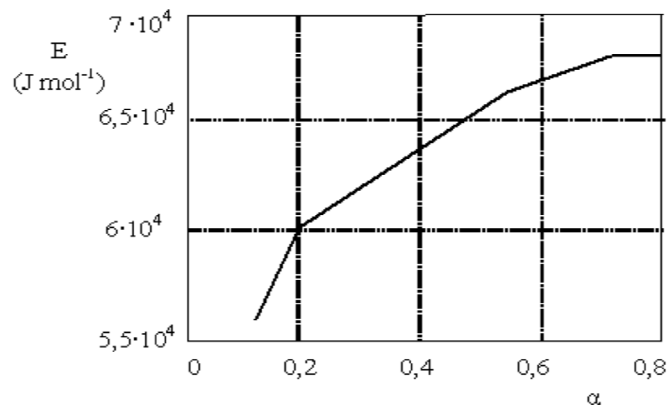


Fig. 5.59. Dependenta lui E de α

Figura 5.59 relevă o variație semnificativă (max. 20%) a lui E vs. α , ceea ce indică existența unui proces de descompunere multistadial, precum indică și curbele termice. Această dependență se datorează probabil modificării mecanismului de reacție pe parcursul procesului.

B. În astfel de cazuri, printre metodele de calcul a parametrilor cinetici se numără și **metoda cinetică non-parametrică (NPK)**. Principala caracteristică a acestei metode o constituie abilitatea acesteia de a da informații despre cineticele de reacție fără presupuneri privind dependența vitezei de reacție de gradul de conversie sau temperatură.

Metoda NPK permite separarea a două sau mai multe stadii ale unui proces complex.

Rezultatul aplicării metodei NPK este prezentat în Tabelul 5.32

Tabelul 5.32. Parametri cinetici prin metoda NPK

Asp	Etapa	λ / %	E / kJ mol^{-1}	$\ln A$ / s^{-1}	n	m
					(ec. S-B)	(ec. S-B)
	I	69.2	24.7 ± 0.9	1.31 ± 0.22	2	3/2
	II	28.3	58.3 ± 2.4	9.52 ± 0.43	2	2/3

unde: n este ordinul de reacție;

m este parametru al ecuației Sestak-Berggren $g(\alpha) = \alpha^m \cdot (1-\alpha)^n$, care împreună cu n caracterizează expresia matematică a modelului cinetic;

$\lambda\%$ varianța procentuală sau altfel spus contribuția fiecărui stadiu la procesul global. În cazul de față: $\lambda = \lambda_1 + \lambda_2 = 100\%$.

Datele din tabelul 5.32 arată existența a două etape de reacție distincte: $\lambda > 15\%$, minimul pentru a contribui la procesul global. Semnificația fiecărei etape la întregul proces este diferită și trebuie luată în considerare.

Prima etapă, predominantă, este în concordanță cu stabilitatea termică semnificativ mai scăzută (cea mai mică valoare a lui E, și implicit $\ln A$). Valoarea lui $m \neq 0$ poate indica o contribuție a procesului de nucleație la legea cineticii, urmată de o creștere liniară a agenților de nucleație (inclusiv reacții explozive: $n > 1$).

5.3. Calculul timpilor de stabilitate pe baza parametrilor cinetici

Pe lângă aplicațiile studiului cinetic privind evaluarea stabilității medicamentelor, printre care se numără și stabilirea timpului, respectiv condițiilor de stocare, o altă aplicație concretă o constituie determinarea timpilor (duratelor) de stabilitate a medicamentelor. Se cunoaște căci cu testul clasic de stabilitate este nevoie de luni sau chiar ani de zile, pe când prin analiza termică acest lucru se rezolvă într-un timp foarte scurt. Astfel, se pot determina:

- timpul (durata) de viață (life time) în anumite condiții de mediu (intervalul de timp pentru care un medicament își conservă activitatea);
- timpul de înjumătățire (half-life time) (intervalul de timp în care se descompune izoterm jumătate din medicament);
- timp de viață prestabilit (shelf-life time) (intervalul de timp în care se descompune izoterm o cantitate mică de produs, prestabilită).

Determinarea timpilor menționați anterior se face prin încălzirea probei și grăbirea procesului de descompunere, astfel încât valorile acestora trebuie interpretate cu precauție pentru temperatura camerei.

Conform ecuației (2.8) $g(\alpha) = kt$, în care $g(\alpha) = -\ln(1 - \alpha)$ pentru $n = 1$, respectiv $g(\alpha) = -\ln(1 - \alpha)^{1/2}$ pentru $n = 1/2 = 0,5$.

Unii dintre timpii menționați anterior au fost calculați pentru 4 din cele 6 SM supuse studiului cinetic (Tabelul 5.33), pe baza relației $t_\alpha = g(\alpha)/k$.

Tabelul 5.33. Valorile timpilor (t_α), half-life time și shelf-life time pentru temperaturile izoterme ale SM studiate

Compusul	T / °C	$t_{0,01} / s$	$t_{0,02} / s$	$t_{0,03} / s$	$t_{0,50} / s$
Ibuprofen n = 1,000	190	0,56	1,12	1,69	38,5
	195	0,48	0,96	1,45	33,0
	200	0,28	0,56	0,85	19,3
	205	0,21	0,43	0,65	14,7
	210	0,21	0,42	0,64	14,4
Ketoprofen n = 0,500	260	0,075	0,15	0,23	5,17
	265	0,039	0,08	0,12	2,66
	270	0,019	0,04	0,06	1,33
	275	0,011	0,02	0,03	0,75
	280	0,008	0,02	0,02	0,56
Indometacin n = 0,500	260	2,72	5,46	8,23	187
	265	2,45	4,93	7,43	169
	270	2,01	4,04	6,09	139
	275	1,34	2,69	4,06	92
	280	1,10	2,22	3,35	76

	280	2,45	4,93	7,43	169
Diclofenac sodic	285	1,65	3,31	4,99	114
n = 1,000	290	1,29	2,59	3,91	89
	295	0,82	1,64	2,48	56
	300	0,58	1,16	1,75	40

Conform datelor din Tabelul 5.33, duratele de viață sun foarte scăzute la temperaturile de încălzire din tabel, și acestea scad odată cu creșterea temperaturii.

5.4. Concluzii

Comportarea termică a celor 6 SM și a medicamentelor diferă mai mult sau mai puțin una față de alta. Evident că aceasta depinde de structura substanței în discuție, dar nu numai. Într-o măsură mai mare sau mai mică acest lucru este reliefat de valorile temperaturii de topire. Astfel se constată că $T_t IB < T_t KT < T_t Asp < T_t IND < T_t PX < T_t DC$, ceea ce pentru ultima inegalitate nu ar părea chiar în ordine.

În ceea ce privește temperaturile de început de descompunere, respectiv temperaturile picurilor DTG, ordinea nu mai este aceeași: $T_i Asp < T_i IB < T_i PX < T_i KT < T_i IND < T_i DC$, respectiv $T_{pic DTG Asp} < T_{pic DTG PX} < T_{pic DTG IB} < T_{pic DTG DC} < T_{pic DTG KT} < T_{pic DTG IND}$.

Foarte probabil aceste temperaturi depind de prezența excipienților în formulare și posibilele interacțiuni ale acestora cu SM.

Totodată, s-a constatat că stabilitatea termică a medicamentelor (SM tablete) este mai mică decât stabilitatea termică a substanțelor medicamentoase. Acest lucru se datorează tot prezenței excipienților în formulare și posibilelor lor interacțiuni.

S-a pus în evidență influența vitezei de încălzire (β) și a masei probei (m) asupra formei curbelor termice și implicit a temperaturilor caracteristice. S-a constatat că forma curbelor termice și temperaturile caracteristice depind de acești parametri. Efectul cel mai pronunțat îl are creșterea vitezei de încălzire ce determină deplasarea curbelor termice la temperaturi mai mari.

În ceea ce privește studiul cinetic se pot face o serie de observații, cum ar fi:

- valorile parametrilor cinetici determinați prin diverse metode utilizând date izoterme concordă cu valorile acestor parametri determinați din date neizoterme. Acest fapt arată că metodele rapide de analiză termică neizoterme sunt utilizabile pentru evaluarea parametrilor cinetici ai descompunerii medicamentelor și conduc la rezultate ce pot fi extrapolate pentru condițiile de stocare ale acestora;
- pentru IB, s-a constatat o oarecare neconcordanță, între valorile lui E_{Fd} și E_{IS} , ceea ce se poate datora aproximațiilor considerate la deducerea relațiilor ce stau la baza acestor metode integrale;
- cu excepția aspirinei, atât în cazul regimului izoterm, cât și neizoterm compuşii analizați nu prezintă o dependență a lui E de α , ceea ce confirmă un proces simplu de descompunere;
- totuși, dependența lui E de α , a fost constatată prin metoda Friedman în cazul descompunerii aspirinei, ceea ce indică faptul că procesul investigat este complex;
- valorile lui n , determinate din date izoterme și neizoterme, nu depind de temperatură, ceea ce indică, de asemenea, existența unui proces unitar;
- în cele mai multe cazuri și valorile lui A ($\ln A = 10 - 20 \text{ s}^{-1}$) se încadrează în intervalul $2 \cdot 10^3 - 2 \cdot 10^{14} \text{ s}^{-1}$, care corespund modelului ordinului de reacție;

116 Stabilitatea termică a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene studiate - 5

- valorile energiei de activare, relativ scăzute, în intervalul 60 – 135 kJ·mol⁻¹ par să indice o stabilitate termică relativ scăzută a celor 6 SM;
- aprecierea cu privire la mărimea energiei de activare a fost făcută pe baza faptului că cca 65% dintre valorile relatate în literatură sunt cuprinse în intervalul 100 – 230 kJ·mol⁻¹ [153];
- o apreciere globală asupra valorilor lui E, fără a se constitui într-o anumită evaluare a stabilității termice este următoarea: $E_{Asp} < E_{Pxx} < E_{KT} < E_{IB} < E_{IND} < E_{DC}$;
- procesul multistadial de descompunere a aspirinei a fost analizat cinetic prin metoda NPK, arătându-se că acest proces complex constă din două reacții paralele.

6. COMPATIBILITATEA MEDICAMENTELOR ANTIINFLAMATOARE NESTERODIENE STUDIATE CU DIVERȘI EXCIPIENȚI FARMACEUTICI

6.1. Principiile și caracteristicile studiului

Conform celor menționate în capitolul 1, studiul compatibilității SM-excipienți reprezintă o fază importantă în stadiul preformulării, în vederea dezvoltării tuturor formelor de dozare. De fapt, posibilele interacțiuni fizice și chimice între SM și excipienți pot afecta natura chimică a stabilității și biodisponibilității medicamentelor și, în consecință, siguranța și eficacitatea lor terapeutică.

Dintre diferitele metode referitoare la studiile de compatibilitate SM-excipienți, tot mai mult metoda DSC este considerată drept un instrument important la începutul studiului de preformulare a oricărei forme solide de dozare, pentru a obține informații rapide despre posibilele interacțiuni între componentii formulării.

Posibilele interacțiuni între componentii sunt obținute sau deduse din curbele DSC prin apariția, modificarea sau dispariția picurilor DSC, în special picul corespunzător topirii DSC, și/sau variații în valorile entalpiei (ΔH) presupuse. O interacțiune are drept rezultat o descreștere, respectiv creșterea lui ΔH în cazul suprapunerii unui proces mai complex.

Modificări în forma picului, temperatura de început sau cea maximă a picului, poate indica o interacțiune, dar este necesar să ținem cont că o anumită lărgire a picurilor poate fi rezultatul procesului de amestecare, care micșorează puritatea fiecărui component în amestec.

Amestecurile au fost preparate în raport masic de 1:1, pentru a maximiza posibilele interacțiuni. Desigur, în cele mai multe cazuri, excipienții se găsesc într-un raport inferior lui 1:1, dar nu neapărat. De exemplu: tabletele de glipizina conțin 2,78% SM și 29,89% manitol, 5,00% PVP, 2,00% talc, 1,50% MS etc. [315]. Tabletele de hidroclorotiazidă conțin 22,73% SM și 43,63% amidon, 24,54% lactoză, 3,82% PVP etc. [316]. Tabletele de hidroclorură de propanolol conțin: 18,60% SM și 32,56% MC101, 13,95% lactoză, 27,91% amidon, 3,26% PVP, 2,32% talc și 1,40% MS etc. [316]. Există și alte cazuri cu conținut important de excipienți [317,318].

Amestecurile au fost preparate prin mojarare cu un pistil, timp de 5 minute într-un mojar de agat. Operația a decurs la temperatura camerei, temperatură la care au și fost păstrate.

După prepararea amestecurilor, s-a trecut la efectuarea studiului de compatibilitate, care a presupus următoarele etape de lucru:

- Înregistrarea curbelor DSC, pentru fiecare din cele 6 SM, cei 11 excipienți și pentru amestecurile preparate, 6 serii a câte 11 amestecuri. Înregistrarea acestora s-a făcut cu un calorimetru cu scanare diferențială Netzsch, model DSC-204, al firmei Netzsch din Germania, folosind creuzete de aluminiu cu masa probei de cca 3 mg, într-o atmosferă dinamică de azot, cu un flux constant de $50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ și o viteză de încălzire de $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$, până la o temperatură de $500 \text{ }^\circ\text{C}$.

- Înregistrarea curbelor TG/DTG pentru cele 6 serii de amestecuri, în aceleași condiții ca și cele pentru excipienți și cele 6 SM (cu $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$).

- Înregistrarea spectrelor FT-IR pentru cele 6 SM și cele 6 serii de amestecuri.

- Înregistrarea difractogramelor RX pentru cele 6 SM și cele 6 serii de amestecuri.

Înregistrarea spectrelor FT-IR și a difractogramelor RX s-a făcut în aceleași condiții ca și cele pentru excipienți, prezentate deja la capitolul 4.

Tehnicile de analiză, spectroscopia FT-IR și difracția de raze X, au fost folosite ca metode suplimentare de analiză, deoarece tehnica DSC este determinantă, dar nu hotărâtoare.

Spectrele FT-IR împreună cu difractogramele RX pentru cele 6 SM și cele 6 serii de amestecuri sunt prezentate în Anexele 4, respectiv 5.

Din cauza numărului foarte mare de figuri, în text, pentru fiecare SM, s-au prezentat, comparativ, spectrele FT-IR și difractogramele RX numai pentru cazurile posibilelor interacțiuni.

6.2. Compatibilitatea ibuprofenului [319]

Analiza termică

Curbele termice ale IB, respectiv ale fiecărui excipient au fost prezentate în capitolul 5 (Fig. 5.2), respectiv capitolul 4 (Fig. 4.1 – 4.11).

În figurile 6.1 – 6.3 sunt prezentate curbele termice ale tuturor substanțelor folosite în studiul de compatibilitate.

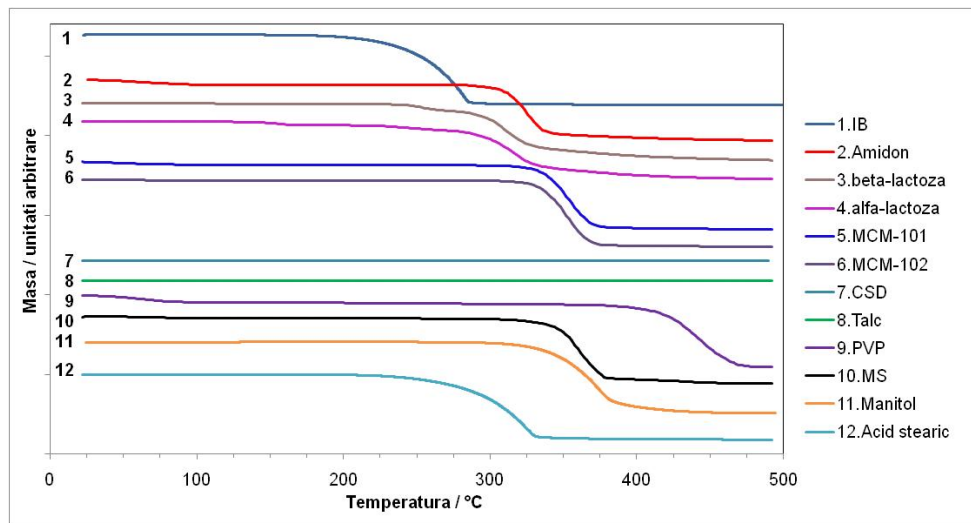


Fig. 6.1. Curbele TG pentru toate substanțele utilizate în studiu

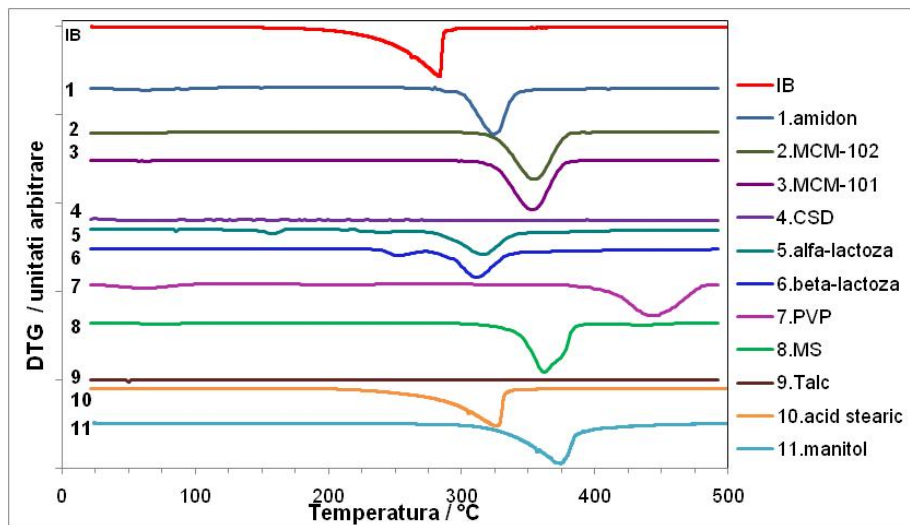


Fig. 6.2. Curbele DTG pentru toate substanțele utilizate în studiu

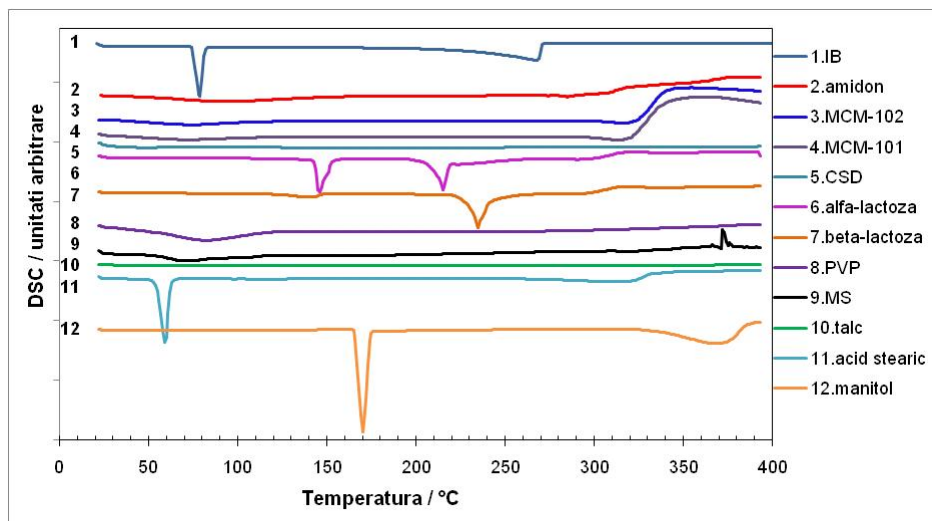
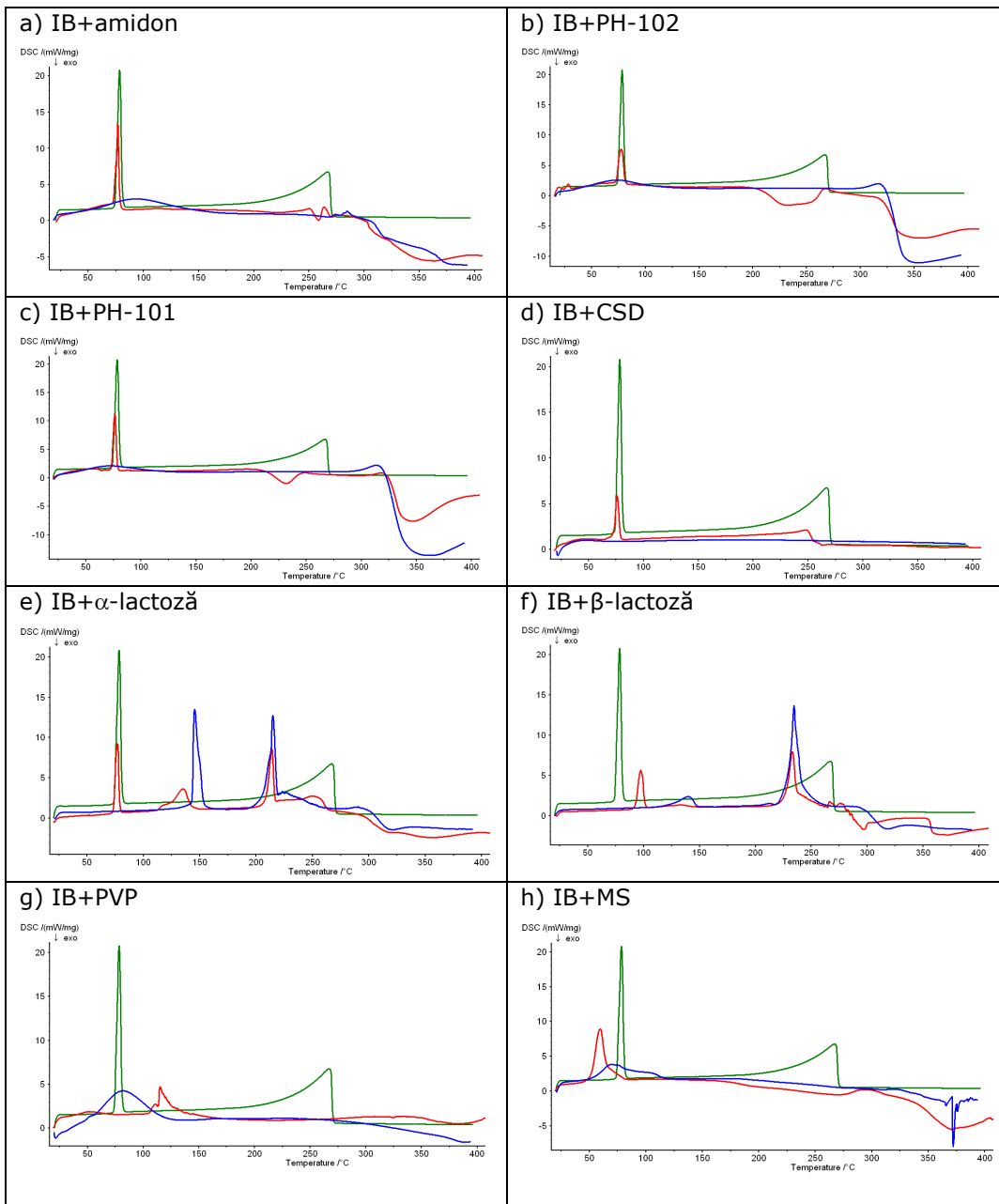


Fig. 6.3. Curbele DSC pentru toate substanțele utilizate în studiu

Desigur că aceste curbe au fost prezentate individual, dar pentru a ne forma o imagine de ansamblu, acestea au fost puse împreună, mai ales că ele vor fi comparate cu cele corespunzătoare amestecurilor preparate.

Deoarece curbele DSC sunt cele care indică posibilele interacțiuni, acestea sunt prezentate comparativ: SM, excipient și amestec, pentru fiecare din cele 11 amestecuri preparate. Acestea se regăsesc în Figura 6.4 a-k.



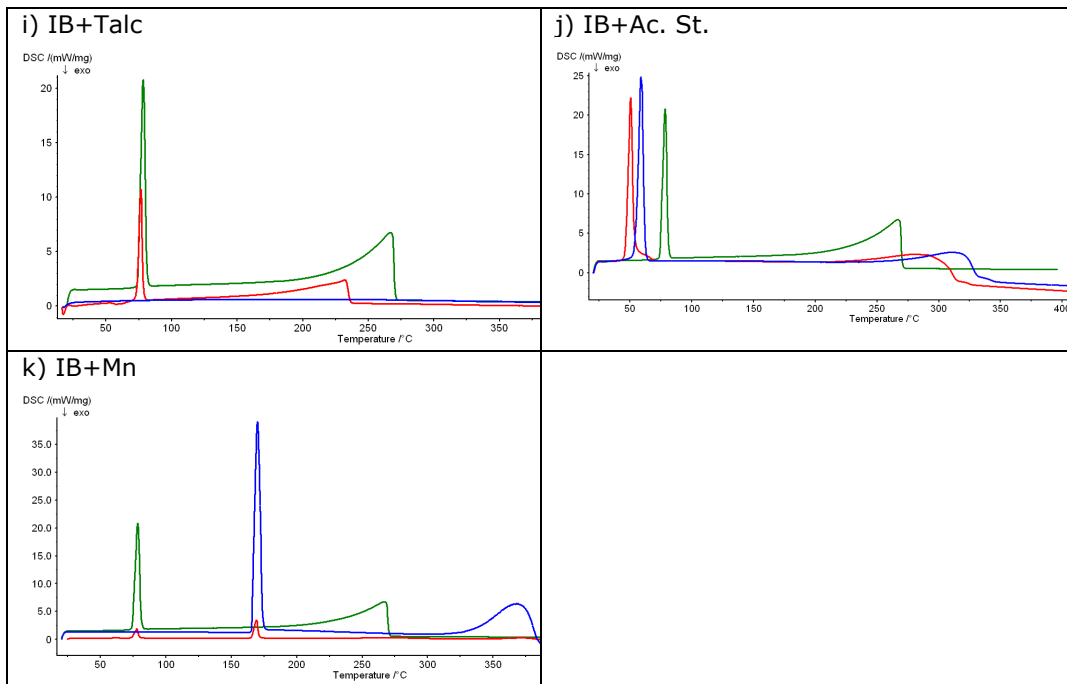


Fig. 6.4 a-k Curbele DSC ale IB (verde), excipient (albastru) și amestecul fizic 1:1 (roșu)

Precum s-a spus, imaginea de ansamblu este mult mai completă dacă se compară același tip de curbe pentru toate substanțele, respectiv toate amestecurile. În acest context, curbele TG, DTG și DSC ale IB pur și cele ale amestecurilor fizice cu excipienți, în raport de 1:1, sunt prezentate în Figurile 6.5, 6.6 și 6.7.

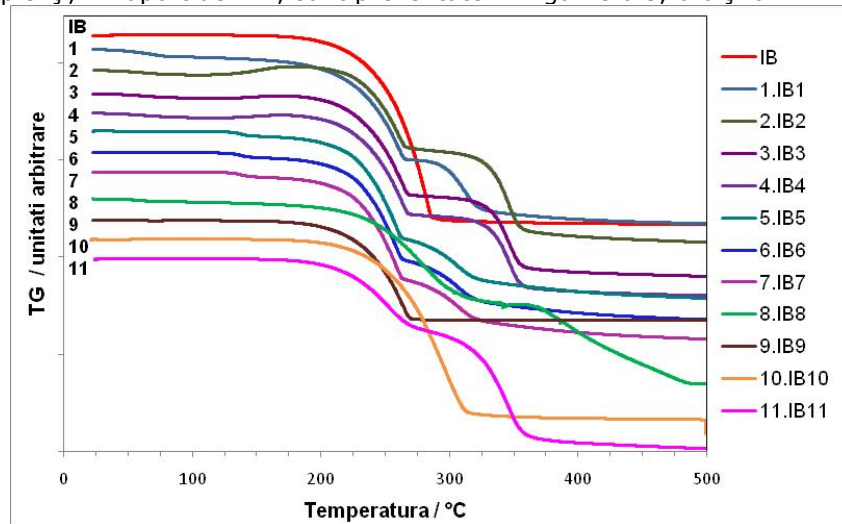


Fig. 6.5. Curbele TG ale IB și amestecului fizic 1:1

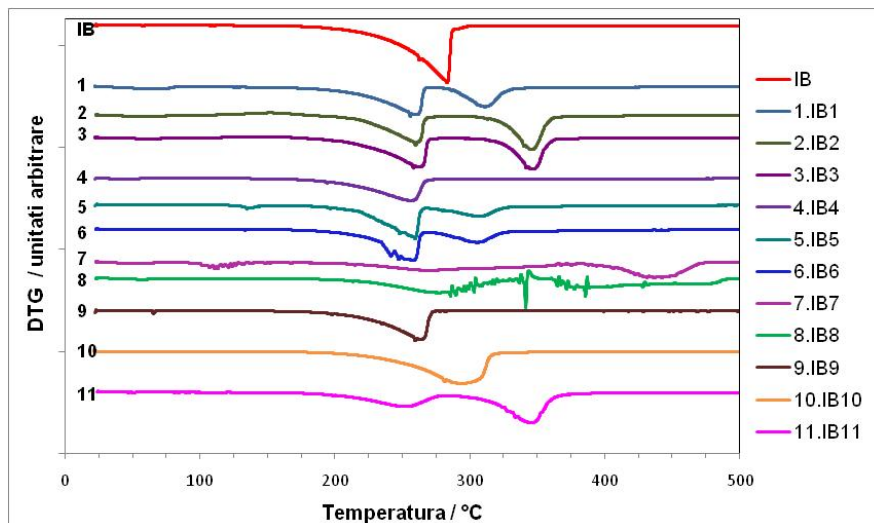


Fig. 6.6. Curbele DTG ale IB și amestecului fizic 1:1

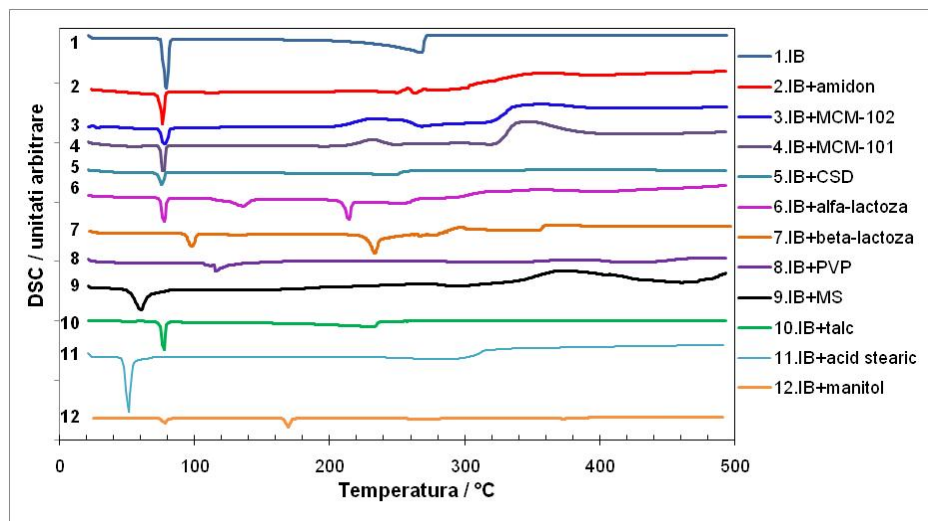


Fig. 6.7. Curbele DSC ale IB și amestecului fizic 1:1

În amestecurile fizice 1:1 în care nu există interacțiuni între SM și excipient valoare temperaturii de topire ($T_{pic\ DSC}$) și cea a primului stadiu al descompunerii (T_i și T_{pic} pe curba TG/DTG) rămân practic nemodificate analog cazului când SM este singură. În acest caz, profilurile termice ale amestecului pot fi considerate ca o suprapunere a curbelor IB și excipienților. În curba DSC, valorile picului de topire (T_{pic}) ale IB singur sau în amestecurile lui, atunci când nu există interacțiuni, sunt aceleași.

Conform curbelor termice (Figurile 6.4 a-k și 6.5, 6.6, 6.7) în special curbele DSC care furnizează informațiile cele mai complete, s-au constatat diferențe mai mari sau mai mici (în cazul amestecurilor cu PVP, MS, Ac. St. și Mn) în termeni ai valorilor temperaturilor de topire, valorile entalpiei de topire și cele ale domeniilor de descompunere termică. În principiu, toți ceilalți excipienți prezintă anumite

diferențe, totuși mici, cu privire la temperatura de topire, respectiv valoarea entalpiilor de topire (Tabelul 6.1). Aceste diferențe se pot datora unor mici interacțiuni care nu au fost confirmate prin spectroscopia FT-IR și difracția de raze X.

Tabelul 6.1. Datele termoanalitice ale IB și amestecului fizic 1:1

Proba	DSC			DTG		$\Delta m / \%$
	$T_{\text{onset (top)}/^{\circ}\text{C}}$	$T_{\text{peak (top)}/^{\circ}\text{C}}$	$\Delta H_{\text{top}} / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}$	$T_{\text{onset}} / ^{\circ}\text{C}$	$T_{\text{peak DTG}} / ^{\circ}\text{C}$	
SM						
IB	72.1	78.5	448.0	175	282	98
SM/excipient						
Amidon	69.2	77.1	210.2	30; 168; 267	61; 255; 285	4; 56; 30
MC-102	69.9	77.7	182.0	145; 287	259; 343	42; 50
MC-101	70.7	76.5	193.9	144; 280	258; 340	55; 40
CSD	65.9	76.0	116.5	161; 284	257; 342	55
α -lactoză	68.7	77.1	189.3	107; 162; 265	133; 257; 300	4; 51; 33
β -lactoză	88.4	95.3	159.2	100; 170; 265	134; 257; 300	2; 50; 32
PVP*	*	*	*	23; 75; 179; 365	45; 106; 261; 430	3; 7; 47; 40
MS**	45.3	59.8	489.6**	60; 170; 360	110; 272; 380	2; 45; 48
Talc	69.5	76.8	189.8	150	259	52
Acid stearic	44.7	50.8	523.0	200	295	92
Manitol	71.6	77.9	33.76	150; 280	250; 350	40; 58

* - valoarea nu a putut fi calculată datorită absenței procesului de topire

** - valoarea reprezintă suma a două sau mai multe procese, nu doar a topirii

Curba DSC a amestecului fizic al IB cu PVP a demonstrat dispariția picului de topire caracteristic al IB. Inițial, curba prezintă un pic larg și slab, care corespunde eliminării apei adsorbite, între 40 – 95 °C, cu $T_{\text{pic DSC}} = 51,6$ °C. Urmează un pic ascuțit cu un umăr pe partea stângă, care corespunde procesului de deshidratare a PVP, între 95 – 150 °C ($T_{\text{pic DSC}} = 115,4$ °C) (Fig. 6.4 g).

Dispariția picului caracteristic pentru topirea IB este un indiciu al unei interacțiuni chimice între aceste substanțe, datorită încălzirii. Rațiunea acestei comportări poate fi din cauza schimbării picului IB la temperatură mai mică, care ar putea fuziona cu picul corespunzător pierderii de apă a PVP (53,2 – 113,5 °C). O altă posibilitate este cea care include tot apa, cea eliminată din PVP, având drept rezultat dizolvarea IB, din cauza căreia picul IB dispăre.

O astfel de comportare a fost descrisă în literatură pentru amestecurile PVP cu alte SM, precum: naproxen, cetoprofen, ketoprofen, captopril, ceea ce indică apariția unei interacțiuni solid-solid, odată cu încălzirea [113,114,118,134,138,320]. Se consideră că acest mod de interacțiune are loc prin așa numita dizolvare a IB în prezența umidității și încălzirii.

Curbele TG/DTG ale amestecului binar au arătat că începutul etapei de descompunere a IB ($T_{\text{onset}} = T_i$) a fost deplasat spre o temperatură mai mică. Valoarea observată pentru această temperatură este mai mică decât temperatura corespunzătoare descompunerii IB singur (Tabelul 6.1). În același fel sunt modificate și temperaturile picurilor DTG. În mod curent, deplasarea este datorată

unei modificări structurale și indică interacțiune, adică incompatibilitate între IB și PVP.

De asemenea, aceste modificări ale valorilor temperaturilor arată o reducere a stabilității termice pentru IB în prezența PVP, datorită interacțiunii menționate.

Evident, prin dispariția picului corespunzător topirii, nu s-a mai pus problema calculării entalpiei.

Prin compararea curbelor DSC (Fig. 6.4 h) ale IB pur și MS cu cele ale amestecului fizic 1:1, diferențele sunt destul de vizibile și acestea pot fi atribuite unei incompatibilități (interacțiuni) între cei doi componenți. Picul endotermic corespunzător topirii IB ($T_{\text{pic top}} = 78,5 \text{ }^\circ\text{C}$) dispare și unul nou apare la $59,8 \text{ }^\circ\text{C}$, care este suprapus peste picul de deshidratare al MS. Acesta este și motivul unei valori ridicate a lui ΔH_{top} .

Pentru o explicație suplimentară privind interacțiunea menționată trebuie subliniat că MS folosit este un amestec de săruri de magneziu ale diferitor acizi grași (în majoritate acid stearic și acid palmitic, respectiv o proporție minoră a altor acizi grași). Deopotrivă, acizii stearic și palmitic dau un pic endotermic la punctele lor de topire: $70,6 \text{ }^\circ\text{C}$ pentru acid stearic și $61,4 \text{ }^\circ\text{C}$ pentru acid palmitic.

În literatură sunt semnalate alte interacțiuni între MS și SM, ca glibencamidă, atenolol, captopril, olanzapin, ketoprofen etc [109,113,126,140,142,320].

În ceea ce privește influența MS asupra curbelor TG/DTG, aceasta se manifestă în același fel, ca și în cazul PVP.

Curbele DSC ale IB, Ac. St și amestecului fizic 1:1 (Fig. 6.4 j) arată modificări importante care se pot datora unei interacțiuni de natură chimică între IB și Ac. St, datorită amestecării și încălzirii.

Astfel, pe curba amestecului dispare picul corespunzător topirii IB ($T_t = 78,5 \text{ }^\circ\text{C}$), dar și cel corespunzător topirii Ac. St ($T_t = 59,0 \text{ }^\circ\text{C}$) și apare unul nou la o temperatură mai mică $50,8 \text{ }^\circ\text{C}$. Pe lângă dispariția celor două picuri, trebuie reținută creșterea entalpiei (Tabelul 6.1), ceea ce poate să corespundă unei suprapunerii a celor două procese de topire.

Privitor la curbele TG/DTG se constată că temperatura începutului de descompunere a IB, respectiv temperatura picului DTG corespunzător se deplasează spre temperaturi mai mici (Tabelul 6.1). Ca și în cazurile anterioare, deplasarea temperaturilor menționate spre valori mai mici reduce stabilitatea termică a IB.

Amestecul IB cu manitol prezintă de asemenea interes. Curbele amestecului IB-Mn în raport de 1:1 (Fig. 6.4 k), comparativ cu curbele DSC ale IB, respectiv Mn prezintă două picuri foarte mici, aproape nesemnificative, la aproximativ aceleași temperaturi ca și cele corespunzătoare temperaturilor de topire ale IB respectiv Mn.

Dimensiunile foarte reduse până la dispariție a celor două picuri, în special cel al topirii IB, care este confirmată de valoarea extrem de mică a lui ΔH_{top} (Tabelul 6.1), indică o interacțiune chimică puternică a IB cu Mn. Așa zisele picuri prezente în curba DSC se datorează probabil unor rămășițe de IB și Mn, în urma amestecării.

Rezultatul interacțiunii IB cu Mn asupra curbelor TG/DTG; este același, de reducere a temperaturilor caracteristice procesului de descompunere (Tabelul 6.1).

Din inspectarea valorilor (în special T_t și ΔH_{top}) Tabelului 6.1, se constată că, în general picul de topire al IB a fost păstrat și valorile entalpiei sunt reduse la jumătate, mai puțin pentru cele patru amestecuri binare menționate. Ușoara micșorare și/sau lărgire a temperaturii de topire, respectiv temperaturii de început și cea maximă de descompunere, poate fi atribuită procesului de amestecare, care reduce puritatea fiecărui component în amestec.

Descreșterea apreciabilă sau absența temperaturii de topire, respectiv valorilor lui ΔH_{top} , sugerează un proces care are loc cu intensitate mai mică sau chiar dispare (cazul amestecului binar IB-PVP și cu aproximație chiar IB-Mn).

O valoare mai mare a lui ΔH_{top} indică o suprapunere a două procese (cazul amestecurilor binare ale IB-MS cu topire și deshidratare, respectiv IB-Ac. St cu două topiri).

Variații mici ale valorilor entalpiei, pentru amestecuri binare, pot fi atribuite unei oarecare eterogenități în probele mici folosite pentru experimentele DSC (≈ 3 mg).

Spre deosebire de diferențele mici ale temperaturilor de topire, valorile lui ΔH_{top} mai mici decât jumătatea valorii corespunzătoare lui IB arată posibilitatea unei interacțiuni fizice care nu determină o incompatibilitate. Așa este cazul pentru amestecul IB-CSD, și chiar IB- β -lactoză.

Spectroscopia FT-IR

Spectroscopia FT-IR a fost folosită ca și o tehnică suplimentară pentru a investiga posibilele interacțiuni chimice sau fizice între SM și excipienți și pentru a confirma rezultatele obținute prin analiza termică. Aceasta este cea mai potrivită tehnică dintre metodele spectroscopice nedistructive și a devenit o metodă atractivă în analiza produselor farmaceutice solide, deoarece materialele nu sunt subiectul unei energii termice sau mecanice în timpul preparării probei, prin urmare împiedică transformări ale stării solide. Apariția de noi benzi de absorbție, respectiv dispariția altora, precum și lărgirea benzilor, împreună cu modificarea intensității sunt caracteristici principale pentru a evidenția interacțiuni între SM și excipienți.

După cum s-a menționat anterior, au fost înregistrate toate spectrele FT-IR (Anexa 4), iar în text se prezintă numai spectrele pentru cazurile în care analiza termică indică o posibilă interacțiune, și anume:

- IB, PVP și amestecul IB-PVP (Fig. 6.8)
- IB, MS și amestecul IB-MS (Fig. 6.9)
- IB, Ac. St și amestecul IB-Ac. St (Fig. 6.10)
- IB, Mn și amestecul IB-Mn (Fig. 6.11)

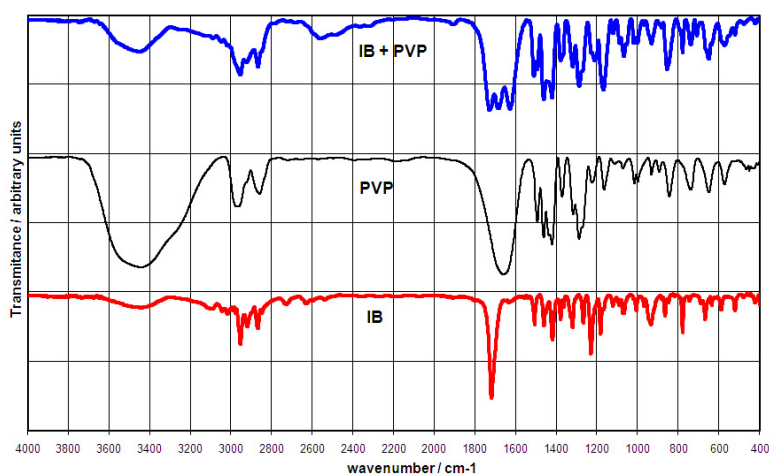


Fig. 6.8. Spectrul FT-IR pentru IB, PVP și amestecul fizic 1:1

Pentru celelalte amestecuri, care prezintă compatibilitate conform rezultatelor DSC, spectrele FT-IR pot fi considerate ca și suprapunerea celor individuale, fără absență, modificare sau lărgire în benzile de vibrație ale IB.

Așa se confirmă absența interacțiunilor fizice sau chimice între IB și excipienții corespunzători.

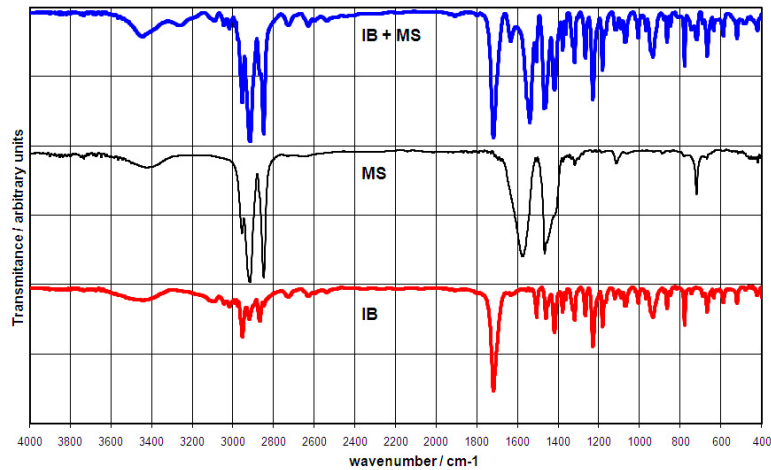


Fig. 6.9. Spectrul FT-IR pentru IB, MS și amestecul fizic 1:1

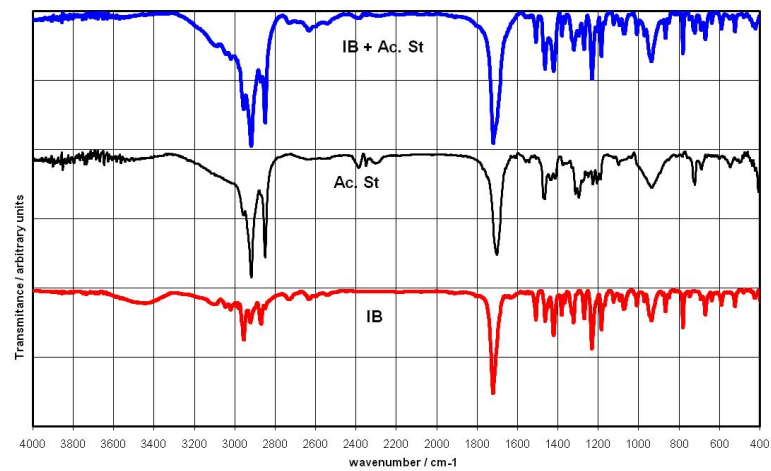


Fig. 6.10. Spectrul FT-IR pentru IB, Ac. St. și amestecul fizic 1:1

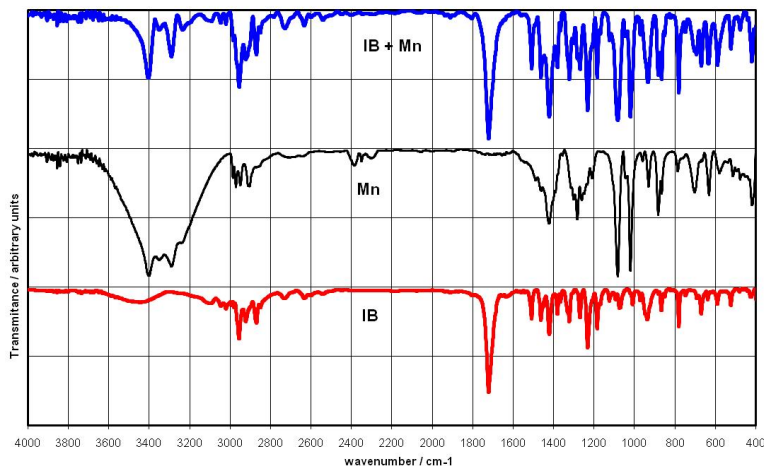


Fig. 6.11. Spectrul FT-IR pentru IB, Mn și amestecul fizic 1:1

Spectrul FT-IR al IB prezintă în regiunea $3300 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ o bandă relativ largă, de intensitate slabă, care este atribuită grupării OH (ν_{HO^-}) din gruparea carboxil. În regiunea $2955 - 2868 \text{ cm}^{-1}$ există trei benzi de intensitate slabă - medie, care corespund vibrațiilor de deformare asimetrică ($\delta_{\text{CH}_3(\text{as})}$; $\delta_{\text{CH}_2(\text{as})}$). Cea mai intensă bandă apare la 1720 cm^{-1} și reprezintă vibrația de întindere a grupării carbonil ($\nu_{\text{C=O}(\text{sim})}$). Benzile de la 1508 cm^{-1} , respectiv 1461 cm^{-1} corespund vibrațiilor de întindere, asimetrice, respectiv simetrică a grupării carboxil. Regiunea $1420 - 1231 \text{ cm}^{-1}$ prezintă benzi care corespund vibrațiilor de deformare în plan (δ_{asim} și δ_{sim}) pentru radicalii $-\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2$ și $-\text{CH}$. În regiunea $1320 - 1210 \text{ cm}^{-1}$ apare și vibrația de întindere $\nu_{\text{C-O}}$. Benzile de la 936 și 780 cm^{-1} corespund vibrațiilor de deformare în afara planului ($\delta_{\text{C-H}}$), pe când banda de la 668 cm^{-1} corespunde vibrației în plan ($\nu_{\text{C-H}}$).

În ceea ce privește povidona, aceasta prezintă benzi de absorbție la:

- 3460 cm^{-1} - bandă largă, de intensitate medie, care corespunde vibrației de întindere ν_{OH} din apa de cristalizare;
- 2977 cm^{-1} - corespunde la $\nu_{\text{C=O}}$ de legare;
- 1669 cm^{-1} - corespunde la $\nu_{\text{C=O}}$ din gruparea amidică;
- 1495 ; 1465 ; 1422 cm^{-1} - corespunde vibrațiilor ($\delta_{\text{as}} \text{CH}_3$);
- 1291 cm^{-1} - corespunde lui $\delta_{\text{C-H}}$ de legare.

Pentru amestecul binar s-au constatat următoarele diferențe:

- dispariția benzilor de la 278 , respectiv 2636 cm^{-1} din spectrul IB;
- apariția unei benzi largi, de intensitate slabă, în regiunea $2650 - 2300 \text{ cm}^{-1}$;
- apariția unui triplet la 1733 ; 1692 și 1633 cm^{-1} în locul benzilor de la 1721 cm^{-1} (IB) și 1669 cm^{-1} (PVP);
- toată regiunea $1500 - 600 \text{ cm}^{-1}$ este diferită de cele corespunzătoare lui IB și PVP suprapuse, prin apariția unui număr mai mic de benzi, distincte, de intensitate crescută și la lungimi de undă mai mult sau mai puțin diferite. Astfel, se remarcă dubletul de la 1464 și 1438 cm^{-1} , benzile de la 1293 ; 1172 ; 858 și 655 cm^{-1} .

Spectrul FT-IR al amestecului fizic binar IB și PVP susține posibilele interacțiuni chimice.

Stearatul de magneziu prezintă o vibrație puternică a grupării $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, în regiunea $2918 - 2850 \text{ cm}^{-1}$. În regiunea $1567 - 1464 \text{ cm}^{-1}$ există o vibrație de întindere, puternică, asimetrică, care corespunde grupării COO^- . Alte benzi, care trebuie menționate, sunt cele de la 2958 cm^{-1} și corespunde lui $\nu_{\text{C-H as}} (\text{CH}_3)$, respectiv cea de la 721 cm^{-1} , care corespunde vibrației de deformare prin legănare $\delta_{(\text{H-C-H})n}$; $n > 3$.

Spectrul FT-IR al amestecului fizic binar IB-MS arată următoarele modificări:

- banda de la 3461 cm^{-1} este mai intensă și mai puțin largă;
- apare o nouă bandă la 3284 cm^{-1} nu prea intensă;
- benzile de la 2957 ; 2921 și 2849 cm^{-1} sunt la fel de intense sau chiar cresc în intensitate;
- banda de la 1721 cm^{-1} este mai intensă ($\approx 20\%$);
- o nouă bandă apare la 1638 cm^{-1} , de intensitate slabă;
- banda de la 1571 cm^{-1} (MS), apare la 1542 cm^{-1} , mai intensă;
- banda de la 1231 cm^{-1} (IB) este mai intensă ($\approx 15\%$);
- benzile de la 938 ; 780 și 669 cm^{-1} sunt mai intense ($\approx 10\text{-}15\%$).

Din observațiile obținute prin compararea spectrelor se poate considera că MS interacționează cu IB.

Spectrul acidului stearic prezintă o bandă largă în domeniul $330 - 2750 \text{ cm}^{-1}$, cu două maxime de absorbție foarte intense la 2918 , respectiv 2849 cm^{-1} , care corespund vibrațiilor de întindere ν_{HO^-} și $\nu_{\text{C-H}}$. Benzile de deformare axială ale C-H apar suprapuse peste banda largă a HO^- . Banda de la 1701 cm^{-1} corespunde vibrației de întindere $\nu_{\text{C=O (sim)}}$. Benzile de la 1464 , respectiv 1296 cm^{-1} , caracterizează deformările C-O și O-H din gruparea C-O-H. Ac. St prezintă două benzi de intensitate slabă la 933 , respectiv 720 cm^{-1} , care corespund vibrației OH în afara planului, respectiv vibrației de legănare a grupării CH_2 .

Spectrul FT-IR al amestecului IB-Ac. St prezintă următoarele modificări:

- creșterea intensității benzilor de la 2917 și 2849 cm^{-1} , în loc să scadă, precum și apariția unui al treilea vârf, mai redus ca intensitate, la 2955 cm^{-1} , și chiar un umăr la 3088 cm^{-1} ;
- creșterea intensității benzii de la 1719 cm^{-1} (cca 15%);
- creșterea intensității benzilor de la 1463 și 1420 cm^{-1} .

Chiar dacă diferențele nu sunt foarte mari, se poate considera că ar putea avea loc o interacțiune între IB și Ac. St. Se știe că, în general, informațiile oferite de tehnica FT-IR sunt destul de limitate în unele cazuri.

În ceea ce privește manitolul, spectrul acestuia prezintă o bandă largă și foarte intensă, între 3700 și 3000 cm^{-1} , cu două maxime de absorbție la 3400 , respectiv 3354 cm^{-1} . Aceasta se datorează vibrațiilor de întindere ale grupării OH (ν_{HO^-}). Urmează o bandă relativ largă, între 3000 și 2800 cm^{-1} , de intensitate slabă-medie și cu 4 maxime de absorbție la 2984 ; 2971 ; 2949 și 2902 cm^{-1} , care se datorează vibrațiilor de întindere C-H. Benzile de absorbție, de intensitate medie, de la 1420 și 1281 cm^{-1} corespund vibrațiilor de legare ale grupării OH. La 1082 , respectiv 1019 cm^{-1} apar benzile cele mai intense ($> 90\%$), care corespund vibrațiilor de întindere C-O. Banda de intensitate medie de la 882 cm^{-1} , însoțită de încă două de intensitate slabă (930 și 864 cm^{-1}) corespund vibrațiilor de legătură C-H, în afara planului. Se mai remarcă benzile de intensitate slabă-medie, de la 701 și 631 cm^{-1} , care corespund vibrațiilor de legătură O-H, în afara planului.

În ceea ce privește spectrul FT-IR al amestecului fizic binar IB-Mn, diferențele sunt semnificative, încât numai pe baza acestuia se poate constata interacțiunea între componenți. Diferențele sunt după cum urmează:

- tripletul de la 2954; 2922 și 2869 cm^{-1} prezintă o intensitate crescută cu până la 50% (banda de la 2954 cm^{-1});
- banda de la 1720 cm^{-1} prezintă o intensitate crescută (cca 13-15%) față de cea din IB;
- benzile din regiunea 1500 – 400 cm^{-1} , sunt mai aerisite decât cele din spectrul IB, și ceea ce este mai important își mențin intensitatea sau aceasta chiar crește (cazul benzilor de la 1231 cm^{-1} (15%); 932; 881 și 864 cm^{-1} (10%); 780 cm^{-1} (25%); 668; 634 și 588 cm^{-1} (10-20%)).

Evident, spectrul FT-IR susține posibila interacțiune între IB și Mn.

Pentru a investiga posibilele interacțiuni ale IB cu PVP, MS, Ac. St și Mn, pe lângă spectroscopia FT-IR, care este de regulă o tehnică de analiză calitativă, s-a folosit și difracția de raze X, o tehnică de analiză atât calitativă, cât și cantitativă, pentru determinarea cristalinității. Numărul de lucrări de specialitate care folosesc difracția de raze X este în continuă creștere.

Difracția de raze X

Spectrele difracției de raze X pentru IB, PVP, MS, Ac. St și Mn, respectiv amestecurile fizice binare ale IB cu fiecare sunt prezentate în figurile 6.12-6.15.

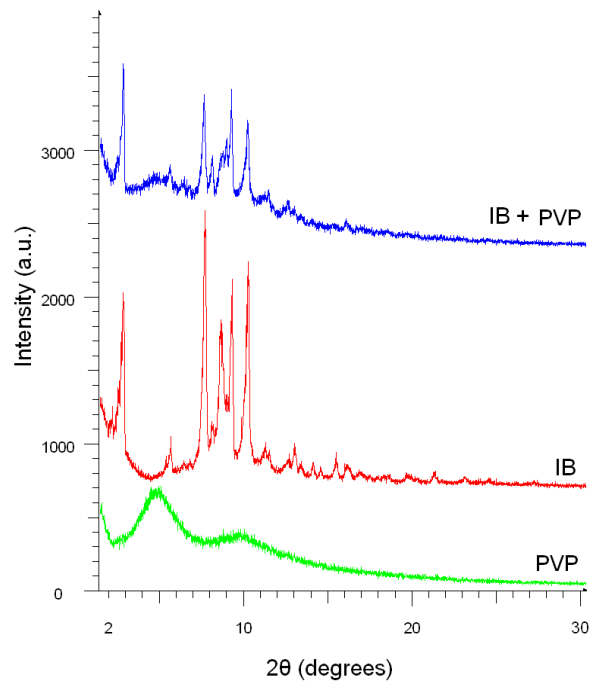


Fig. 6.12. Difractograma de raze X a IB, PVP și amestecului (1:1) IB-PVP

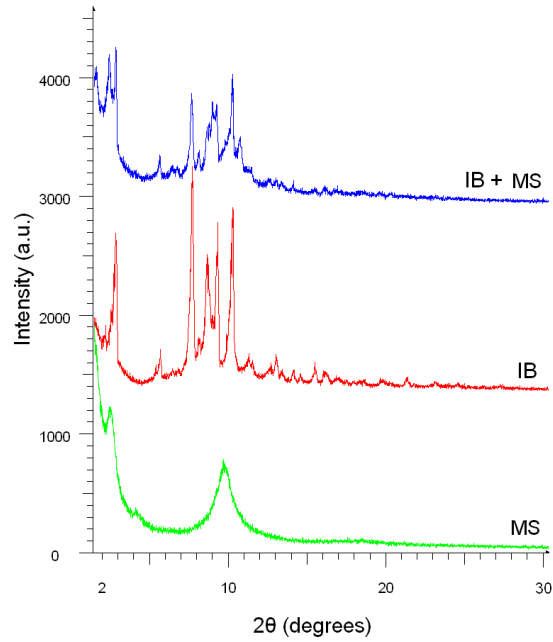


Fig. 6.13. Difractograma de raze X a IB, MS și amestecului (1:1) IB-MS

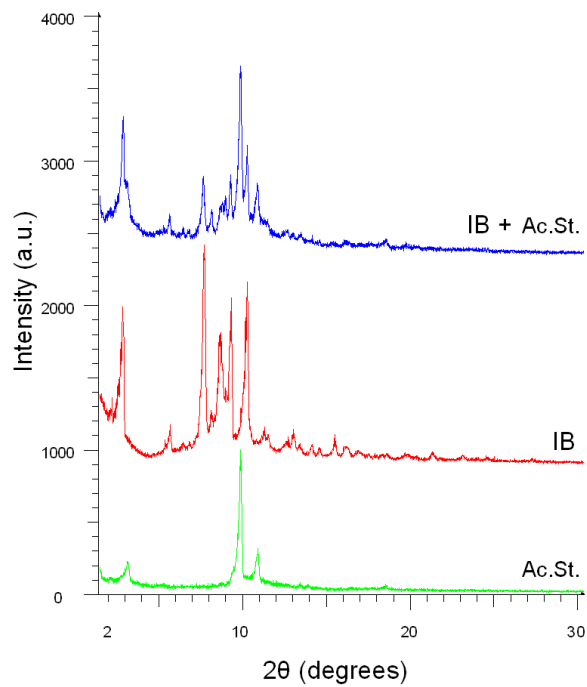


Fig. 6.14. Difractograma de raze X a IB, Ac. St și amestecului (1:1) IB-Ac. St

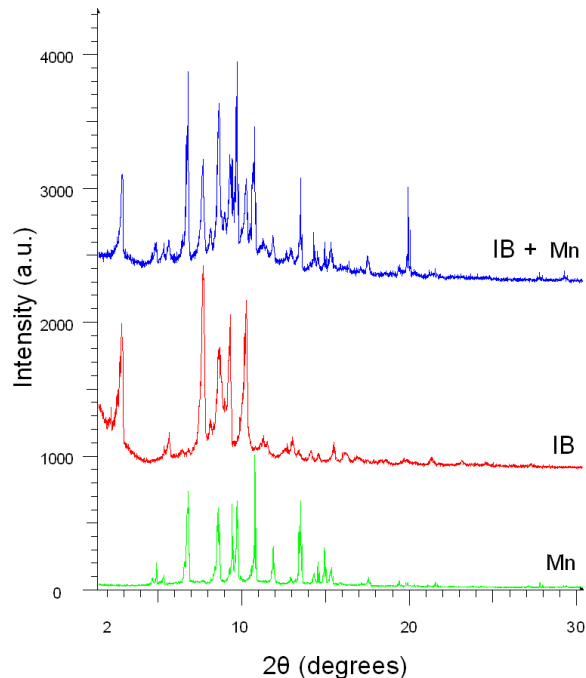


Fig. 6.15. Difractograma de raze X a IB, Mn și amestecului (1:1) IB-Mn

Picurile DSC proeminente, suplimentare în amestecurile SM cu excipienți constituie o indicație pozitivă a interacțiunii SM cu excipienți. O astfel de interacțiune poate avea drept rezultat dispariția completă sau parțială a fazelor reactantului și apariția de noi faze, care pot fi deduse din spectrele difracției de raze X. Spectrele de difracție ale amestecurilor preparate la temperatura camerei prin comparare cu cele ale componentelor individuale arată apariția de noi linii, dispariția altor linii prezente la componentele individuale sau modificarea intensității anumitor linii.

Spectrul de difracție al amestecului IB-PVP, preparat la temperatura camerei nu arată linii în plus față de cele prezente la componentele individuale (Tabelul 6.2).

Tabelul 6.2. Datele difracției de raze X pentru IB, PVP și amestecul (1:1) IB-PVP

IB		IB+PVP		PVP	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
2,156	27,7				
2,553	37,3				
2,812	71,6				
		2,799	100		
5,648	17,3	5,603	47,6		
6,437	10,6	6,412	39,2		
7,685	100	7,633	83,9		
8,119	24,7	8,108	52	4,824	100
8,628	60,5	8,733	55,4		

8,975	34,5	8,958	61		
9,295	68,8	9,256	82,4		
				9,717	55,2
10,255	80,2	10,225	72		
11,29	16,3				
11,521	14,5	11,473	33,1		
12,708	11,5	12,639	27,8		
13,033	15,8	13,015	23,3		
13,397	9,9	13,398	20,1		
16,199	9,4	16,106	16,6		

Totuși, numărul de linii prezente în spectrele de difracție ale componentelor individuali nu se regăsesc în totalitate în spectrul de difracție al amestecului. Altfel spus, acestea au dispărut. Diferența semnificativă în spectrul de difracție ale amestecului IB-PVP, comparat cu cele individuale ale IB, respectiv PVP, indică posibila incompatibilitate între aceștia, chiar la temperatura camerei. Prezența majorității liniilor substanțelor paterne (IB și PVP) în amestecul preparat prin mojarare la temperatura camerei, sugerează totuși interacțiunea IB cu PVP la temperatura camerei care de fapt poate să crească cu creșterea temperaturii.

Numărul de linii noi apărute în amestecul IB cu MS sunt incluse în Tabelul 6.3.

Tabelul 6.3. Datele difracției de raze X pentru IB, MS și amestecul (1:1) IB-MS

IB		IB+MS		MS	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
2,156	27,7				
		2,401	96		
				2,459	100
2,553	37,3				
2,812	71,6	2,81	100		
				4,095	27,6
5,648	17,3	5,627	30,7		
6,437	10,6	6,423	24,9		
		6,722	24,3		
6,802	11,1				
7,685	100	7,65	69,6		
8,119	24,7	8,111	34,6		
8,628	60,5	8,623	49		
		8,769	51,2		
8,975	34,5	8,969	63,4		
9,295	68,8	9,232	63,8		
				9,725	60,2
		10,043	48,4		
10,255	80,2	10,227	78,9		
		10,729	43,1		
11,29	16,3				
		11,466	23,5		
11,521	14,5				
12,708	11,5	12,642	17		

13,033	15,8	13,04	16,5		
13,397	9,9	13,355	14,8		
14,127	10,2	14,094	13,1		
14,589	8,3				
15,508	12,3				
16,199	9,4	16,088	11,4		
		16,695	10,4		

Același tabel indică dispariția anumitor linii de difracție de intensitate ridicată, moderată sau scăzută în amestec, care sunt prezente în spectrele de difracție ale componentelor individuali. În majoritatea cazurilor, dacă nu în toate, intensitatea liniilor este crescută semnificativ. Aceste diferențe indică interacțiunea IB cu MS la temperatura camerei, care ar putea să crească la o temperatură mai ridicată.

Tabelul 6.4. Datele difracției de raze X pentru IB, Ac. St și amestecul (1:1) IB-Ac. St

IB		IB+Ac. St.		Ac. St.	
2 θ	I%	2 θ	I%	2 θ	I%
2,156	27,7				
2,553	37,3				
2,812	71,6				
		2.808	67.8		
		3.04	37.7	3.103	20.7
5,648	17,3	5.6	19		
6,437	10,6	6.42	16.2		
7,685	100	7.629	41.7		
8,119	24,7	8.105	25.1		
8,628	60,5	8.637	27.9		
8,975	34,5	8.94	34.4		
9,295	68,8	9.239	40.7		
				9.42	15
		9.833	100	9.838	100
10,255	80,2	10.236	57.5		
		10.85	40.3	10.866	25.6
11,29	16,3				
11,521	14,5				
12,708	11,5	12.631	12.1		
13,033	15,8	12.973	12.6		
13,397	9,9	13.468	12.9		
14,127	10,2				
15,508	12,3				
		18.531	8.9	18.558	7.3
		19.76	9.1		

În cazul amestecului IB cu Ac. St, din Tabelul 6.4 se constată că:

- în spectrul amestecului nu apar linii noi;
- din spectrul IB dispar un număr semnificativ de linii;

- toate liniile din spectrul Ac. St., respectiv un număr considerabil din cel al IB se regasesc în spectrul amestecului, având intensități comparativ egale, sau de regulă mai mici.

Aspectele prezentate indică interacțiunea cu Ac. St.

Datele difracției de raze X, pentru amestecul IB-Mn, incluse în Tabelul 6.5.

Tabelul 6.5. Datele difracției de raze X pentru IB, Mn și amestecul (1:1) IB-Mn

IB		IB+Mn		Mn	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
2,156	27,7				
2,553	37,3	2.54	19.5		
2,812	71,6	2.848	44.3		
		4.623	14.2	4.635	6.3
		4.812	17.5	4.79	4.9
				4.899	18
				5.271	6.8
		5.312	14.9	5.347	9.1
5,648	17,3	5.638	18.4		
6,437	10,6	6.402	18.4		
		6.63	35.5	6.567	16.3
		6.69	72.5		
6,802	11,1	6.773	100		
		7.624	47.6		
7,685	100	7.673	50.8		
				6.739	51.9
				6.789	59.6
		8.086	21.3	7.975	4.3
8,119	24,7	8.138	23.5	8.147	6.6
		8.367	21.9	8.396	14.6
		8.47	35.8	8.48	19.3
		8.601	66.7	8.565	46.7
8,628	60,5	8.645	76.2	8.66	32.4
		8.77	31.5	8.82	5.7
8,975	34,5	8.967	29.7		
		9.13	26.3		
9,295	68,8	9.277	57.3	9.232	12.2
		9.366	50.9		
		9.435	54.6	9.421	63.7
		9.541	42.2		
		9.597	46.9	9.601	24.1
		9.674	88		
		9.728	86.9	9.726	62.4
		9.917	21.1	9.917	8.4
10,255	80,2	10.258	42.7	10.371	6.2
				10.573	15.8
		10.651	55.7	10.679	20.5
				10.718	26.3
		10.778	71.9	10.793	100

11,29	16,3	11.285	19.8		
11,521	14,5	11.473	16.1		
				11.809	13.3
		11.857	22.5	11.861	28.9
12,708	11,5	12.67	14.7		
13,033	15,8	12.893	17	12.906	7.2
				13.427	49.7
13,397	9,9	13.518	53.9	13.535	60.6
14,127	10,2	14.303	26.7	14.327	10.4
14,589	8,3	14.531	16	14.551	20.3
		14.956	20.9	14.939	30.5
		15.168	11.5	15.194	6.3
		15.329	21	15.317	11.3
15,508	12,3				
16,199	9,4				
		16.418	10		
		17.527	14.8	17.54	6.5
				17.598	8.1
		19.391	8.1	19.421	5.5
				19.816	4.6
		19.892	15.4		
		19.967	53.3	19.96	3.4

Datele din Tabelul 6.5. arată:

- dispariția unor linii de intensități diferite din spectrele de difracție ale IB, dar mai ales Mn;
- apariția de noi linii de intensitate variabilă în spectrul de difracție al amestecului IB-Mn;
- în majoritatea cazurilor intensitatea liniilor din amestec este crescută față de cea a componentelor individuali.

Pe baza acestor considerente se poate spune că IB interacționează cu Mn.

6.3. Compatibilitatea ketoprofenului [320]

Analiza termică

Curbele termoanalitice ale KT, respectiv ale fiecărui excipient au fost prezentate în Capitolul 5 (Fig. 5.5), respectiv Capitolul 4 (Figurile 4.1 – 4.11).

Deoarece modalitatea de studiu a fost aceeași ca la studiul compatibilității IB, rezultatele obținute vor fi redactate cât mai succint, însoțite de discuții unde va fi cazul.

Curbele termice TG, DTG și DSC ale tuturor substanțelor participante la studiu sunt prezentate în Figurile 6.16, 6.17, 6.18.

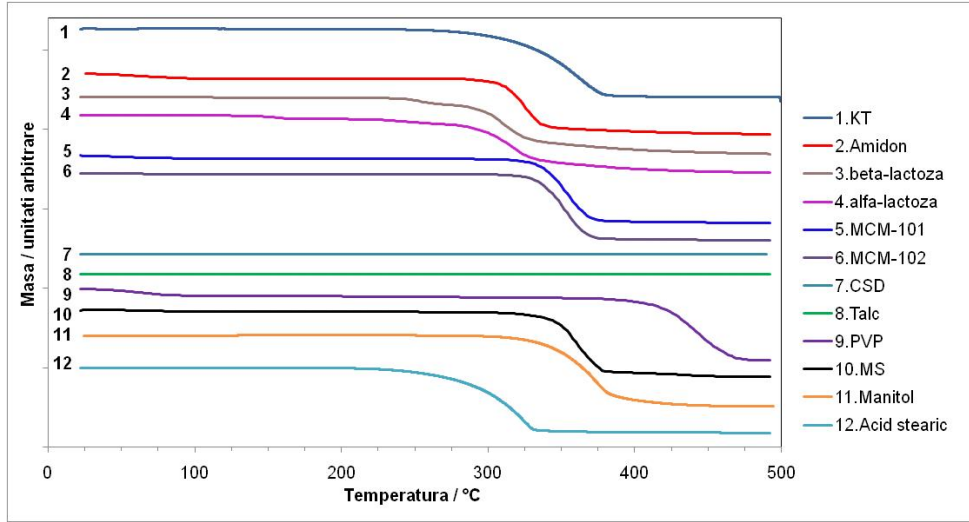


Fig. 6.16. Curbele TG pentru toate substanțele utilizate în studiu

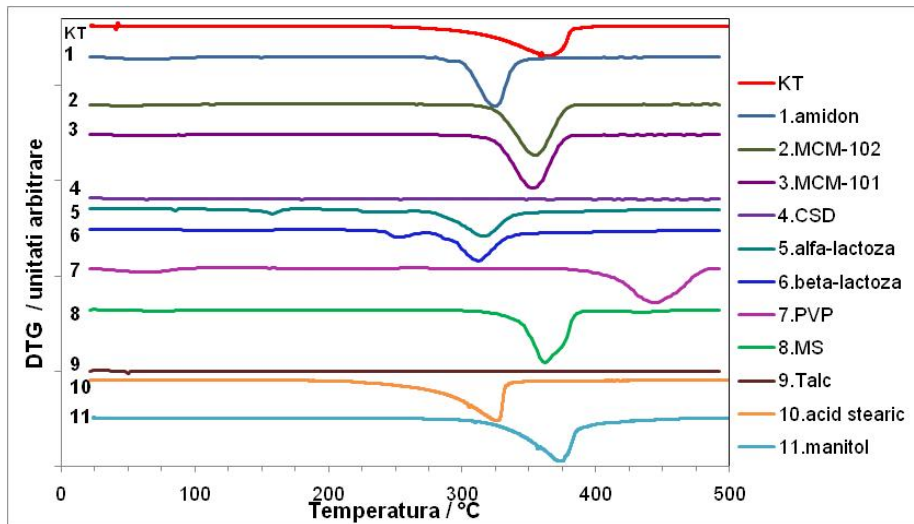


Fig. 6.17. Curbele DTG pentru toate substanțele utilizate în studiu

Tehnica de analiză DSC fiind cea care indică posibilele interacțiuni, în Figura 6.19 (a-k) sunt prezentate curbele DSC comparativ, pentru KT, fiecare dintre cei 11 excipienți și amestecul fizic, binar, în raport de 1:1, al KT cu fiecare excipient.

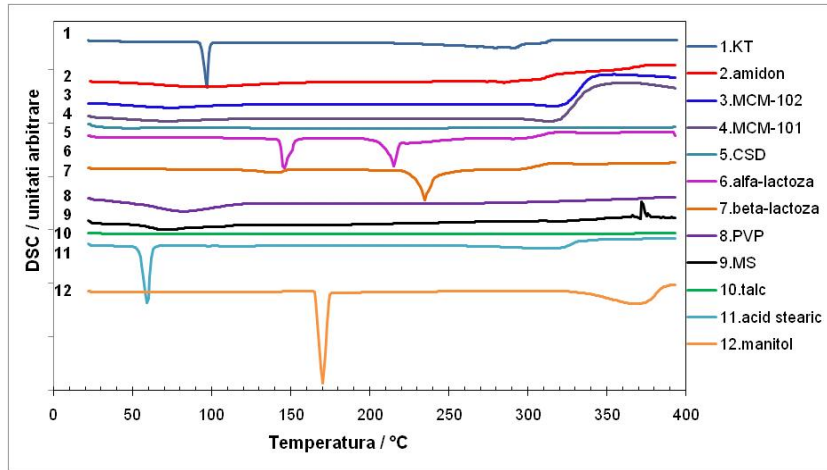
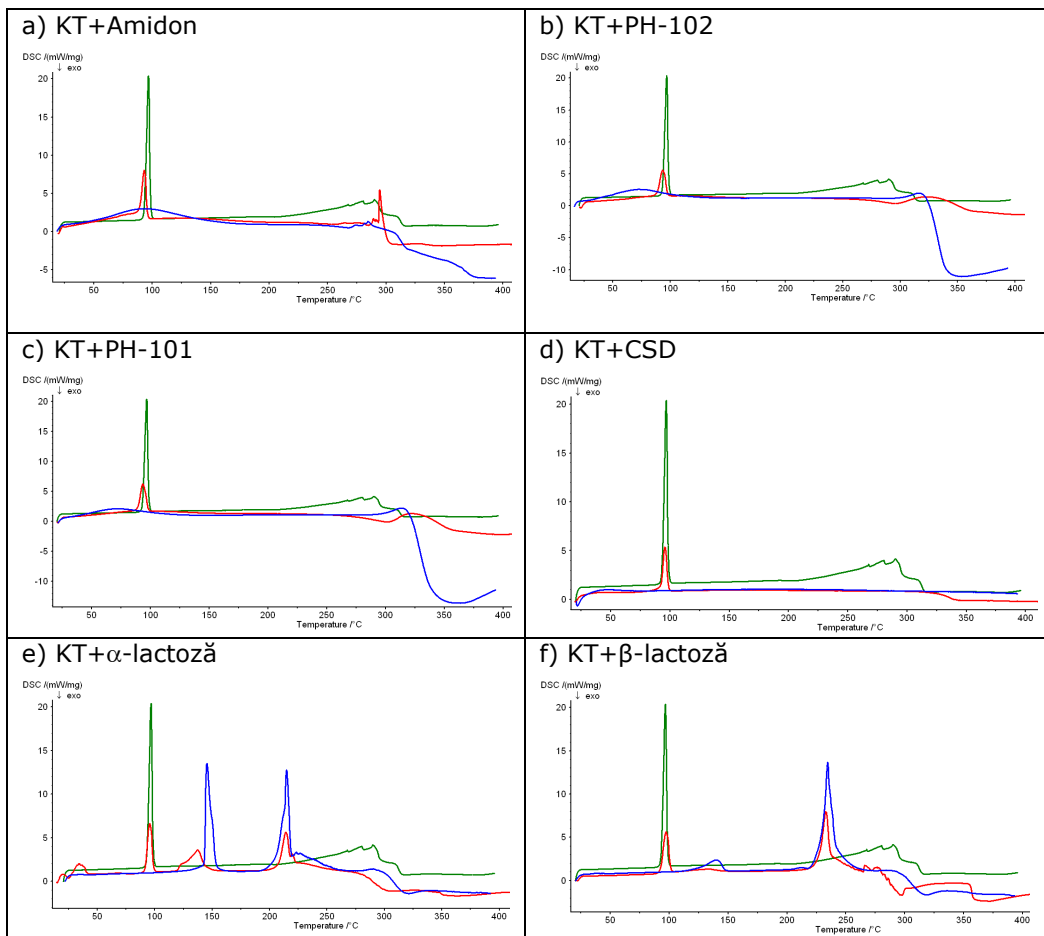


Fig. 6.18. Curbele DSC pentru toate substanțele utilizate în studiu



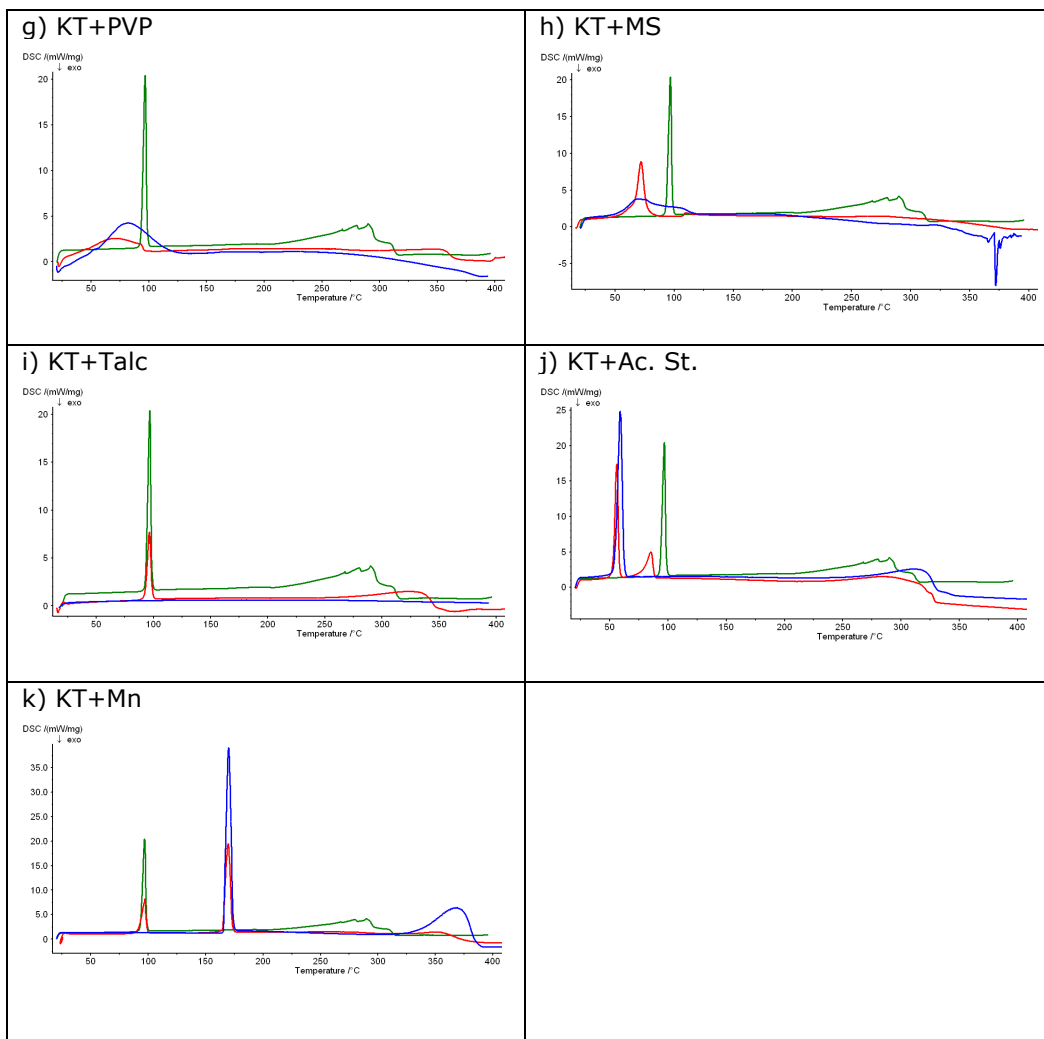


Fig. 6.19. (a-k). Curbele DSC ale KT (verde), excipient (albastru) și amestecul fizic 1:1 (roșu)

Curbele TG, DTG și DSC ale amestecurilor preparate sunt prezentate împreună cu cele ale KT în Figurile 6.20 – 6.22.

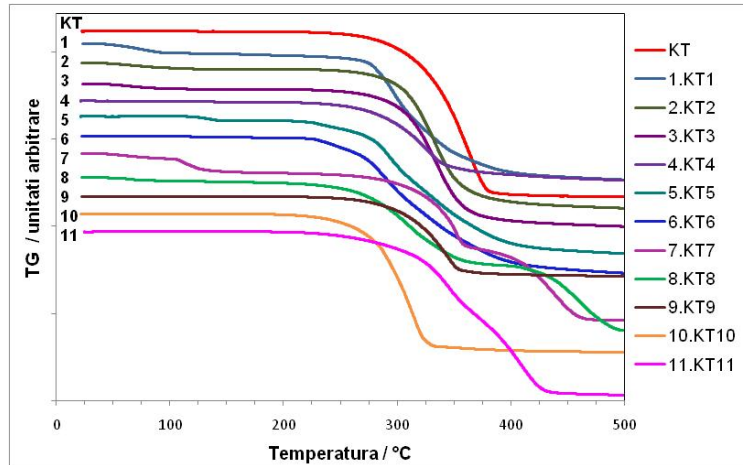


Fig. 6.20. Curbele TG ale KT și amestecului fizic 1:1

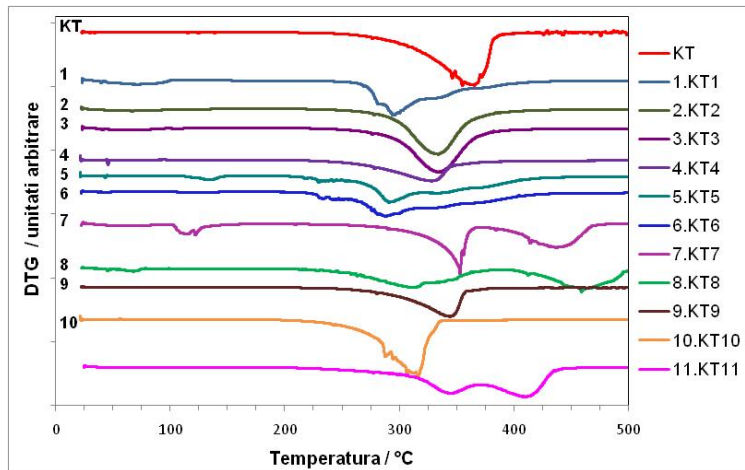


Fig. 6.21. Curbele DTG ale KT și amestecului fizic 1:1

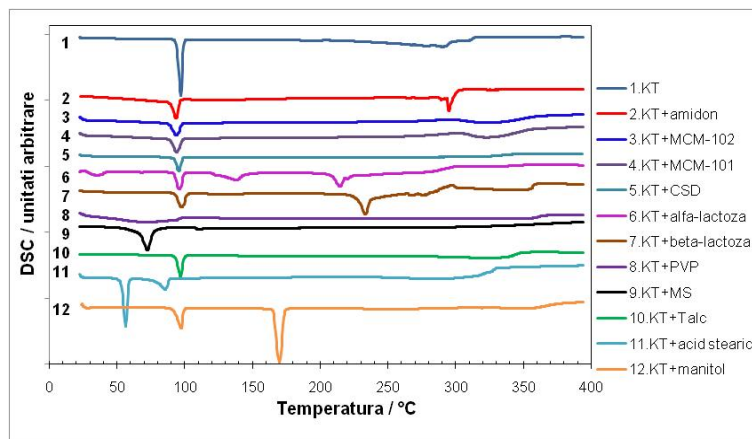


Fig. 6.22. Curbele DSC ale KT și amestecului fizic 1:1

Conform curbelor termice (Figurile 6.19 (a-k) și 6.20, 6.21, 6.22), în special curbele DSC, KT prezintă incompatibilitate cu PVP și MS.

Curba DSC a amestecului fizic al KT cu PVP prezintă un pic larg și slab care corespunde deshidratării, între 44,7 și 94,7 °C, cu $T_{pic\ DSC} = 70,1\ ^\circ C$ (Fig. 6.19-g). Principala constatare a curbei DSC este dispariția picului de topire caracteristic al KT, aceasta arătând o interacțiune chimică între aceste substanțe, datorată încălzirii.

Influența PVP asupra curbelor termice TG/DTG se manifestă ca și în cazul IB, conducând la scăderea stabilității termice a KT.

Pe baza acestor constatări s-a considerat că KT este incompatibil cu PVP.

Pentru amestecul fizic (1:1) al KT cu MS, curbele DSC (Fig. 6.19-h) arată diferențe ușor de observat, iar acestea pot fi atribuite unei incompatibilități (interacțiune) între cei doi componenți. Astfel, picul endotermic de topire a KT ($T_{pic\ top} = 96,8\ ^\circ C$) dispare și unul nou apare la 72,2 °C (49,5 – 86,5 °C), care este suprapus peste cel al deshidratării MS. Acesta este și motivul unei entalpii ridicate (Tab 6.6). Din cele prezentate reiese interacțiunea chimică a KT cu MS.

În ceea ce privește temperaturile de început de descompunere a KT, respectiv cea corepunzătoare maximului DTG, acestea se deplasează spre valori mai mici ceea ce conduce la scăderea stabilității termice a KT (Tabelul 6.6)

Tabelul 6.6. Datele termoanalitice ale KT și amestecului fizic 1:1

Proba	DSC			DTG		$\Delta m / \%$
	$T_{onset}^{(top)} / ^\circ C$	$T_{peak}^{(top)} / ^\circ C$	$\Delta H_{top} / J \cdot g^{-1}$	$T_{onset} / ^\circ C$	$T_{peak\ DTG} / ^\circ C$	
SM						
KT	91.2	96.8	343.1	235	361	86
SM/excipient						
Amidon	86.2	93.3	154.5	30; 225	60; 288	5; 75
MC-102	85.5	93.5	139.0	30; 215	60; 332	4; 80
MC-101	87.1	93.7	150.8	30; 210	60; 335	4; 78
CSD	88.0	95.8	108.0	200	329	45
α -lactoză	89.4	95.7	160.2	105; 200	125; 285	4; 74
β -lactoză	89.2	97.6	156.5	200	287	80
*PVP	*	*	*	90; 250; 320	105; 350; 430	10; 40; 40
MS	49.5	72.2	324.8	30; 205; 390	60; 305; 460	4; 47; 40
Talc	89.4	96.6	164.2	215	345	47
Acid stearic	70.8	85.4	150.2	225	318	80
Manitol	87.0	97.3	183.9	200; 340	347; 410	58; 35

* - valoarea nu a putut fi calculată datorită absenței procesului de topire

** - valoarea reprezintă suma a două sau mai multe procese, nu doar a topirii

Temperatura de topire ceva mai mică pentru amestecul cu Ac. St, respectiv entalpia (ΔH_{top}) pentru cu CSD, pot constitui indicii pentru o interacțiune fizică, care nu determină incompatibilitate.

Spectroscopia FT-IR

Spectrele FT-IR pentru amestecurile care prezintă compatibilitate, conform curbelor DSC, pot fi considerate ca o suprapunere a spectrelor componenților individuali.

Ținând cont de posibilele interacțiuni KT-PVP și KT-MS, vor fi prezentate și discutate comparativ numai spectrele pentru componenții individuali, precum și cele ale amestecurilor corespunzătoare.

Spectrul FT-IR al KT (Fig. 6.23) prezintă o bandă largă, de intensitate slabă-medie, între $3300 - 2750 \text{ cm}^{-1}$, corespunzătoare vibrației de întindere a grupării OH (ν_{HO^-}) din gruparea carboxil. În regiunea $2979 - 2882 \text{ cm}^{-1}$ există trei benzi, de intensitate slabă ce corespund $\delta_{\text{CH}_3 \text{ (as)}}$ și $\delta_{\text{CH}_2 \text{ (as)}}$. Aceste benzi sunt urmate ca intensitate de benzile de la 1284 și 1228 cm^{-1} , respectiv $717 - 692 \text{ cm}^{-1}$, care corespund vibrațiilor de întindere asimetrică ($\nu_{\text{C-O as}}$), respectiv vibrației de legătură C-H din nucleul fenil, în afara planului. Benzile de la 1446 și 1370 cm^{-1} corespund legăturii C-H asimetrice ($\delta_{\text{CH}_3 \text{ as}}$), respectiv simetrice (δ_{CH_3}). Gruparea metin are o bandă caracteristică în regiunea 1319 cm^{-1} . Banda de la 968 cm^{-1} este atribuită vibrației de legare, C-O-H, în afara planului.

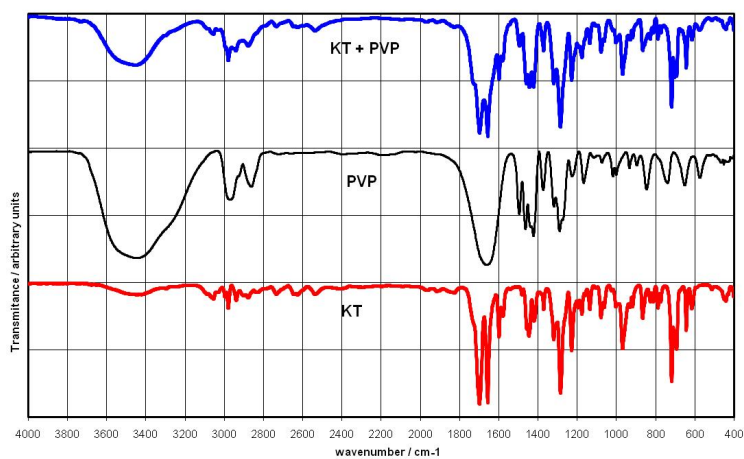


Fig. 6.23. Spectrul FT-IR pentru KT, PVP și amestecul fizic 1:1

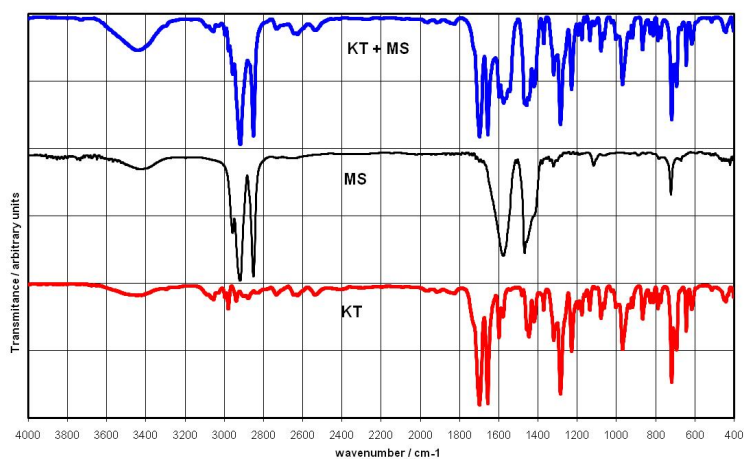


Fig. 6.24. Spectrul FT-IR pentru KT, MS și amestecul fizic 1:1

Principalele diferențe care rezultă din compararea spectrelor sunt prezentate în continuare.

Pentru amestecul binar KT-PVP:

- descreșterea semnificativă ($\approx 20\%$) a benzii atribuită grupării OH (3450 cm^{-1}), cu modificarea maximului de absorbție la 3480 cm^{-1} ;
- benzile în regiunea $3000 - 2800\text{ cm}^{-1}$ apar ca și o bandă largă, cu un maxim de absorbție crescut ($\approx 20\%$) la 2979 cm^{-1} , acompaniat de doi umeri în dreapta;
- intensitatea principalelor benzi de absorbție ($1698; 1669; 1655; 1598; 1291; 1284; 1228; 968; 717\text{ cm}^{-1}$) este menținută sau crescută până la 45% (banda de la 717 cm^{-1}). Primele patru se constituie într-o bandă largă, cu două maxime de absorbție și un umăr în partea dreaptă, mai intens decât maximul de la 1598 cm^{-1} ;
- benzile în regiunea $1495-1421\text{ cm}^{-1}$ devin o singură bandă îngustă, intensitatea crește până la 20% .

Bazat pe aspectele prezentate se poate susține interacțiunea chimică între KT și PVP.

Pentru amestecul binar KT-MS, principalele diferențe sunt:

- o creștere semnificativă ($\approx 30\%$) a benzii atribuită grupării OH (3450 cm^{-1}), respectiv pentru benzile din regiunea $2732 - 2543\text{ cm}^{-1}$ ($\approx 45\%$);
- intensitatea benzilor de adsorbție de la $1700; 1655; 1575; 1455; 1285; 970; 720\text{ cm}^{-1}$ este menținută sau crescută ($\approx 15\%$).

Pe baza diferențelor menționate se poate considera că KT interacționează cu MS și apariția unor benzi noi nu este posibilă din cauza produșilor obținuți din interacțiunea chimică (sarea de magneziu a KT și acid stearic liber).

Difracția de raze X

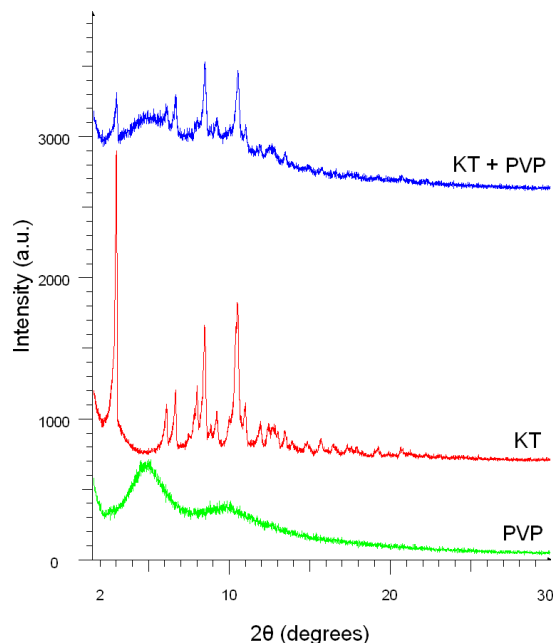


Fig. 6.25. Difractograma de raze X a KT, PVP și amestecului (1:1) KT-PVP

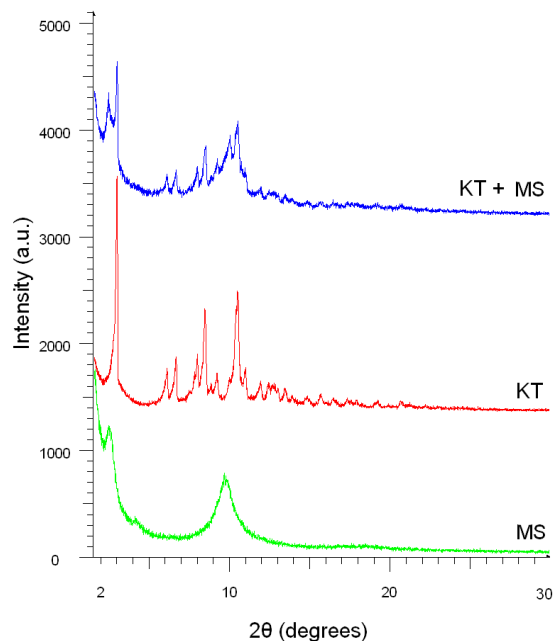


Fig. 6.26. Difractograma de raze X a KT, MS și amestecului (1:1) KT-MS

Spectrele difracției de raze X ale KT, PVP și amestecul KT-PVP, respectiv KT, MS și amestecul KT-MS sunt prezentate în Figurile 6.25 și 6.26.

Numai simpla prezentare a difractogramelor de raze X nu este suficientă, astfel că sunt prezentate și datele corespunzătoare (Tabelele 6.7 și 6.8).

Tabelul 6.7. Datele difracției de raze X pentru KT, PVP și amestecul (1:1) KT-PVP

KT		KT+PVP		PVP	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
2,915	100	2.926	75	4.824	100
6,041	20,7	6.062	68.9		
6,606	25,9	6.624	76.4		
7,486	11,4				
7,943	26,2	7.979	59.2		
8,437	49,9	8.455	100		
8,806	13,8				
9,181	19,1	9.178	59.5		
				9.717	55.2
9,993	17,3				
10,468	60,9	10.503	94.4		
10,948	22	10.974	52.8		
11,898	15,3	11.887	38.7		
12,424	14,9				
		12.477	38.6		

12,71	14,5	12.703	36.8		
12,932	12,1				
13,449	12,8	13.456	33.1		
13,888	8,8				
14,799	8,4				
15,679	9,5				
16,46	7,8				
17,333	7				
19,228	6,2				
20,687	6,2	20.711	14.5		

Tabelul 6.8. Datele difracției de raze X pentru KT, MS și amestecul (1:1) KT-MS

KT		KT+MS		MS	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
		2.419	80.1	2.459	100
2,915	100	2.927	100		
				4.095	27.6
6,041	20,7	6.057	28.7		
6,606	25,9				
		6.622	31		
7,486	11,4				
7,943	26,2	7.957	33.6		
8,437	49,9	8.459	48.7		
8,806	13,8				
9,181	19,1	9.212	38		
				9.725	60.2
9,993	17,3	9.988	53.5		
10,468	60,9	10.488	64.5		
10,948	22	10.961	31		
11,898	15,3	11.897	20.1		
12,424	14,9	12.441	18		
12,71	14,5				
12,932	12,1	12.989	16.1		
13,449	12,8	13.449	15.4		
13,888	8,8				
14,799	8,4				
15,679	9,5	15.648	11		
16,46	7,8				
17,333	7				
19,228	6,2				
20,687	6,2				

Din examinarea datelor prezentate în cele două tabele se constată următoarele:

- în ambele situații nu apar linii noi în spectrele de difracție ale amestecurilor KT-PVP, respectiv KT-MS;

- liniile care dispar din spectrul de difracție al KT sunt de regulă de intensitate redusă (< 20%), pentru ambele amestecuri, însă în cazul amestecului KT-PVP dispar principalele linii din spectrul de difracție al PVP;

- majoritatea liniilor, chiar cele mai intense, se regăsesc în spectrele de difracție ale amestecurilor (mai puțin în cazul PVP menționat), având intensitate apropiată sau crescută (KT-MS), respectiv comparativ crescută în cazul KT-PVP.

Ținând cont de aspectele prezentate, considerăm că KT interacționează cu PVP și MS.

6.4. Compatibilitatea piroxicamului

Analiza termică

Curbele termice ale PX, respectiv ale fiecărui excipient au fost prezentate în Figurile 5.8, respectiv 4.1 – 4.11.

Figurile 6.27 – 6.29 arată curbele TG, DTG și DSC ale substanțelor folosite în studiul de compatibilitate. Fiecare curbă arată o comportare specifică, depinzând de caracteristicile fiecărei substanțe.

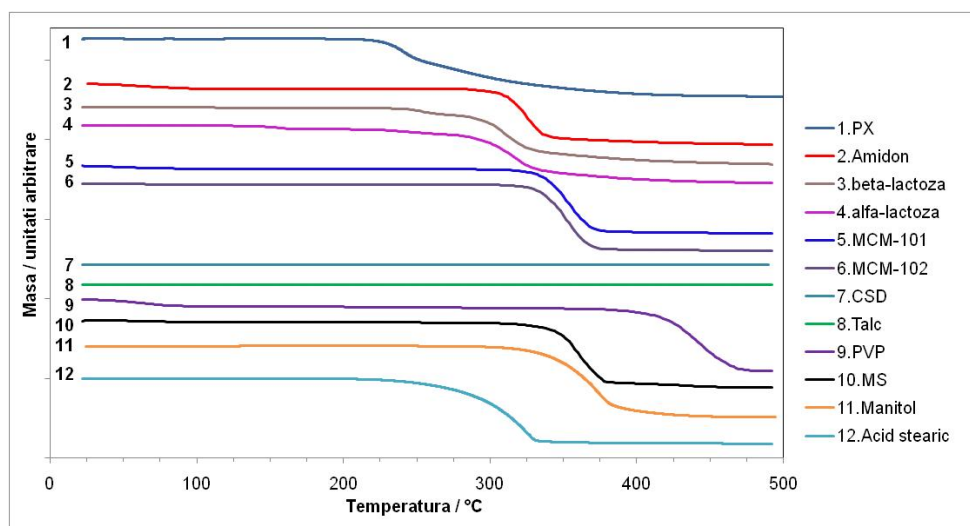


Fig. 6.27. Curbele TG pentru toate substanțele utilizate în studiu

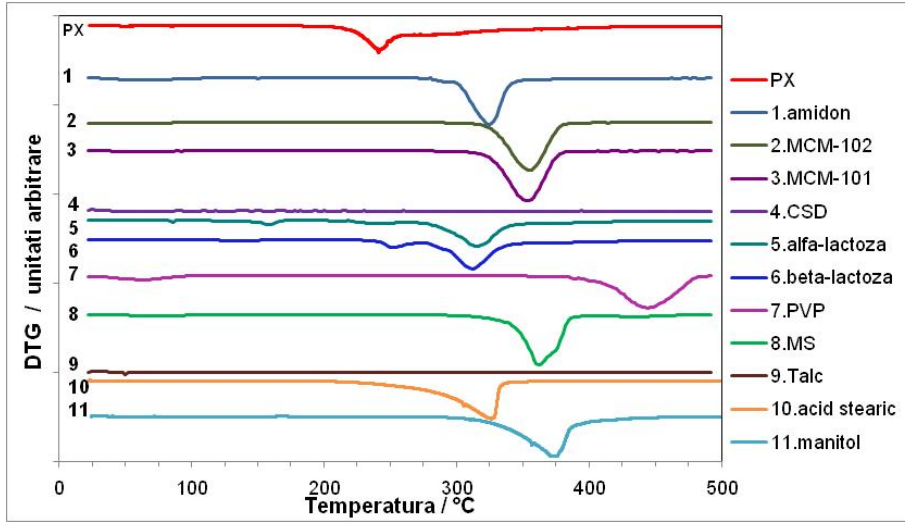


Fig. 6.28. Curbele DTG pentru toate substanțele utilizate în studiu

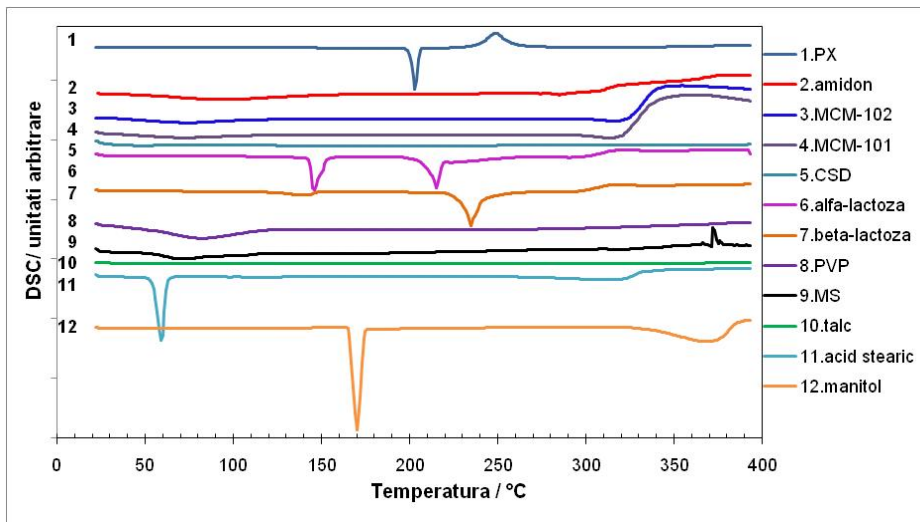
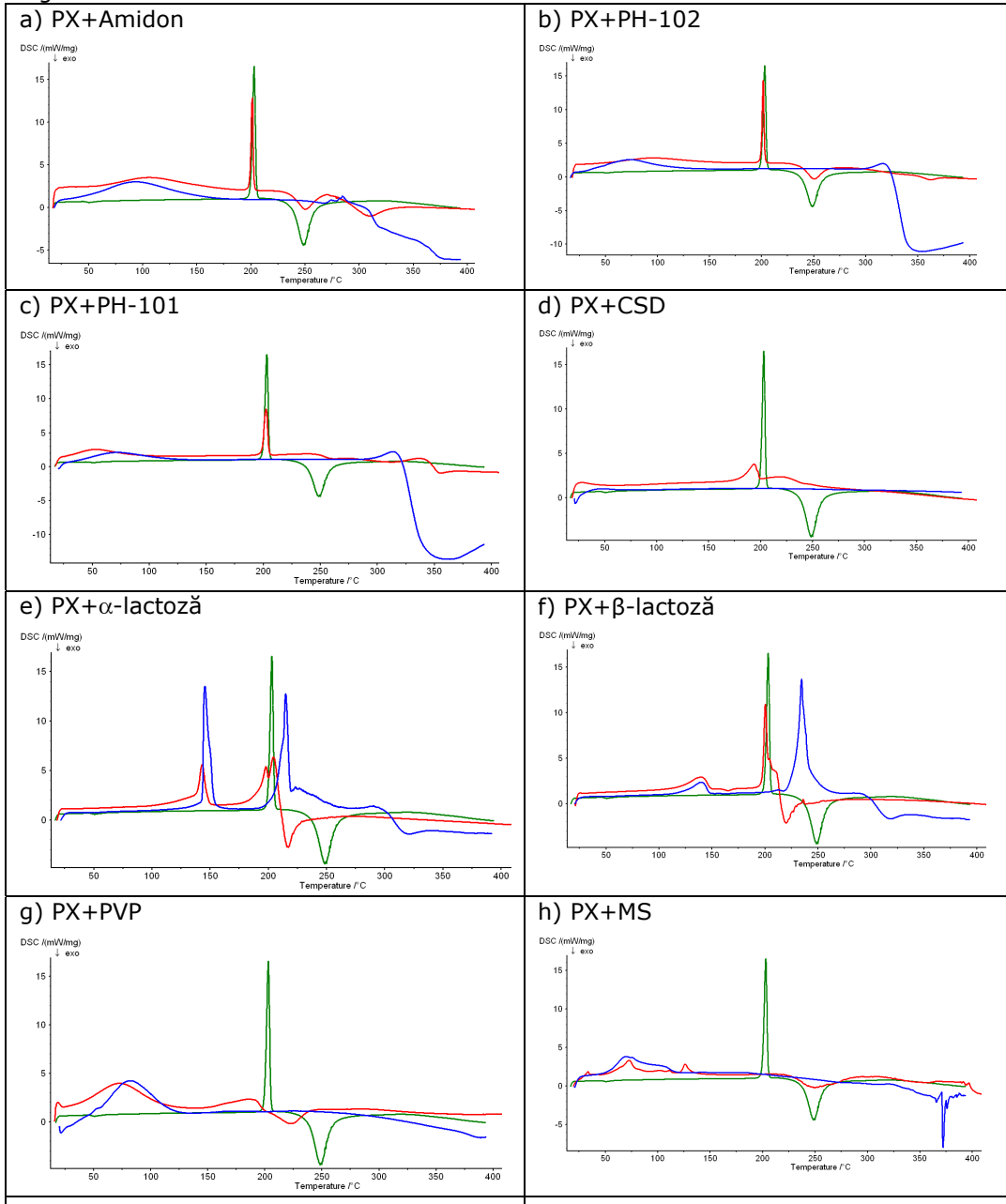


Fig. 6.29. Curbele DSC pentru toate substanțele utilizate în studiu

Curbele DSC ale substanțelor participante la studiu sunt prezentate în Figurile 6.30 a-k.



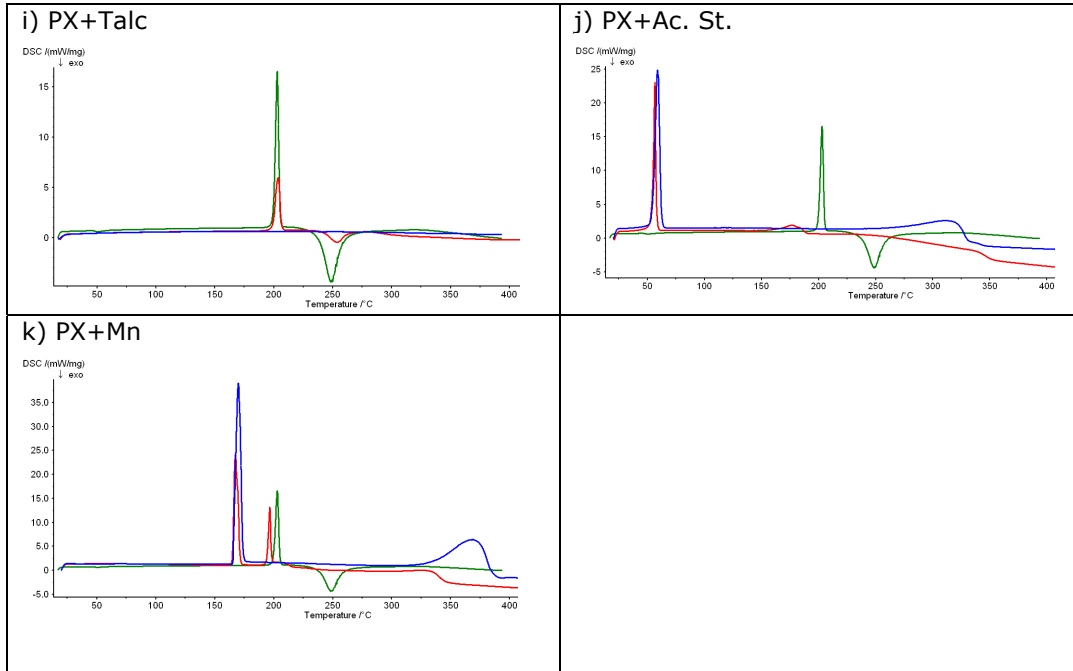


Fig. 6.30 a-k. Curbele DSC ale PX (verde), excipient (albastru) și amestecul fizic 1:1 (roșu)

Curbele termice pentru amestecurile preparate sunt prezentate comparativ cu cele ale PX, în Figurile 6.31 – 6.33.

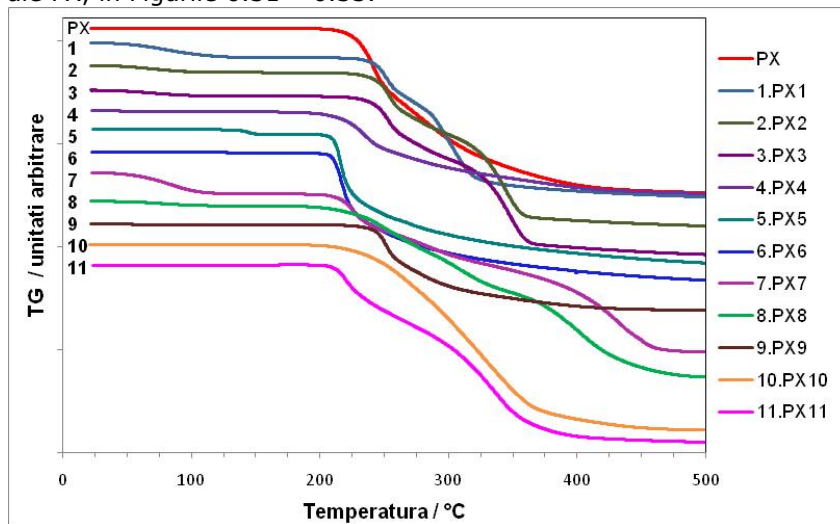


Fig. 6.31. Curbele TG ale PX și amestecului fizic 1:1

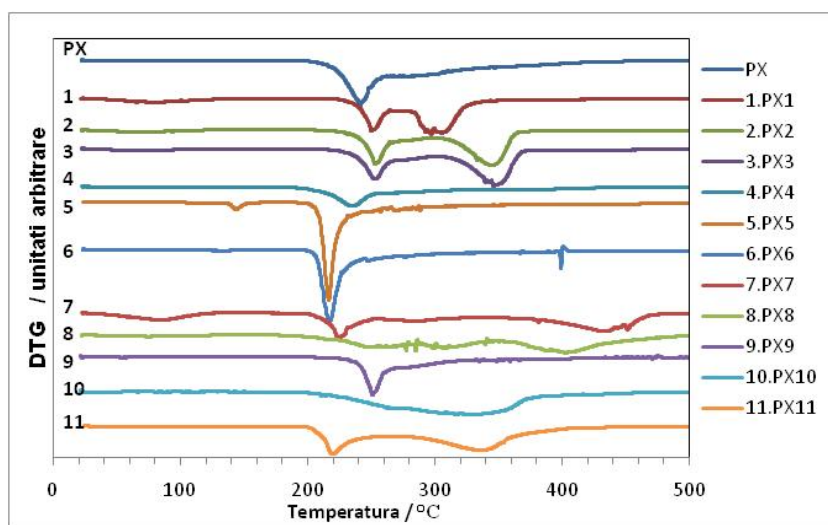


Fig. 6.32. Curbele DTG ale PX și amestecului fizic 1:1

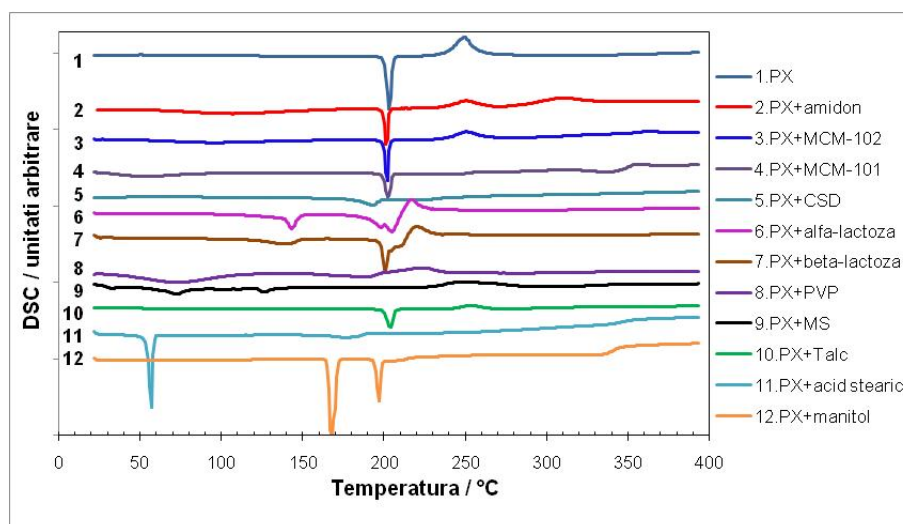


Fig. 6.33. Curbele DSC ale PX și amestecului fizic 1:1

Conform curbelor termice ale amestecurilor, în special curbelor DSC, PX nu este compatibil cu PVP, MS și Ac. St.

Curba DSC a amestecului fizic PX-PVP arată dispariția picului de topire caracteristic PX. Curba prezintă în prima parte un pic larg și slab care corespunde deshidratării PVP, între 36,5 – 111,5 °C, cu $T_{pic\ DSC} = 71,5\ ^\circ C$ (Fig. 6.30-g).

Interacțiunea PX cu PVP prin așa numita dizolvare a PX în prezența umidității sau a apei este descrisă în mai multe lucrări, inclusiv în studiile proprii cu privire la compatibilitatea IB, KT și DC. Prin urmare, se poate vorbi de interacțiunea chimică a PX cu PVP.

Prin compararea curbelor DSC ale PX, MS și amestecului fizic (1:1) (Fig. 6.30-h) se constată diferențe ușor vizibile, care pot fi atribuite incompatibilității

(interacțiunii) celor doi componenți. Astfel, curba arată dispariția picului corespunzător topirii PX.

În curbă se regăesc procesele de deshidratare a MS, între 48 și 91 °C ($T_{pic\ DSC} = 72,7\text{ °C}$) respectiv de descompunerea PX, însoțit de un pic de natură exotermă ($T_{pic\ DSC} = 251,2\text{ °C}$).

La fel stau lucrurile în ceea ce privește rezultatul final și în cazul amestecului PX cu Ac. St, fiind vorba de o interacțiune chimică a PX cu Ac. St, în amestecul fizic, în raport 1:1.

Curba DSC (Fig. 6.30-j) a amestecului menționat arată dispariția picului corespunzător procesului de topire al PX, pe când picul corespunzător topirii Ac. St se regăsește aproape nemodificat ($T_{pic\ DSC} = 56,8\text{ °C}$, față de 59,0 °C pentru Ac. St pur).

Influența excipienților asupra curbelor TG, DTG se manifestă în același fel ca și în cazurile precedente, conducând la reducerea stabilității PX în prezența excipienților.

Ca și în cazurile prezentate anterior, amestecul PX cu CSD prezintă o valoare a entalpiei de topire mai mică decât valoarea teoretică (Tabelul 6.9) ceea ce s-ar putea datora unei interacțiuni de natură fizică.

Tabelul 6.9. Datele termoanalitice ale PX și amestecului fizic 1:1

Proba	DSC			DTG		$\Delta m / \%$
	$T_{onset\ (top)}/\text{°C}$	$T_{peak\ (top)}/\text{°C}$	$\Delta H_{top}/\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$	$T_{onset}/\text{°C}$	$T_{peak\ DTG}/\text{°C}$	
SM						
PX	195.9	200.3	307.7	200	240	80
SM/excipient						
Amidon	195.8	200.2	161.6	30; 210; 267	75; 250; 297	4; 24; 40
MC-102	195.2	200.4	174.2	30; 206; 294	59; 252; 342	4; 38; 46
MC-101	194.7	200.6	161.7	30; 200; 292	61; 251; 345	2; 31; 47
CSD	171.4	193.2	104.5	172	233	37
* α -lactoză	185.9	204.6	252.2*	126; 191	141; 216	3; 62
* β -lactoză	194.7	200.6	210.2*	191	216	63
**PVP	**	**	**	30; 188; 253; 330	78; 223; 275; 427	10; 25; 30; 22
**MS	**	**	**	29; 166; 343	67; 246; 400	3; 40; 42
Talc	195.6	203.1	148.6	206	250	45
**Acid stearic	**	**	**	180	325	90
Manitol	190.4	196.9	169.8	191; 267	218; 330	32; 55

* - valoarea reprezintă suma a două sau mai multe procese, nu doar a topirii

** - valoarea nu a putut fi calculată datorită absenței procesului de topire

O interacțiune de natură fizică ar putea avea loc și în cazul amestecurilor PX cu α -lactoză în special, dar și cu β -lactoză, care datorită apropierii domeniilor de temperatură corespunzătoare proceselor de topire, acestea ar putea să se suprapună. Valorile lui ΔH_{top} , pentru amestecurile menționate, confirmă aceste interacțiuni posibile. De fapt, rezultate asemănătoare au fost observate pentru unele amine și amide, precum glibenclamid, glipizid și glimepirid.

Spectroscopia FT-IR

Spectroscopia FT-IR a fost de asemenea utilizată, după același principiu.

Diferitele forma polimorfe de PX expun spectre FT-IR diferite. Pentru formele aciculare ale PX, vibrația benzii N-H și respectiv O-H enolic se poziționează la 3385 cm^{-1} , în timp ce pentru formele cubice la 3330 cm^{-1} . În prezentul studiu aceste benzi apar la 3333 cm^{-1} ceea ce arată prezența formei cubice (Fig. 6.34)

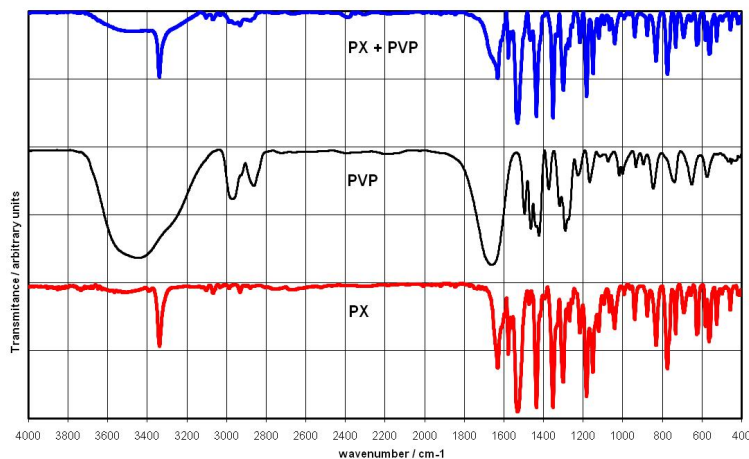


Fig. 6.34. Spectrul FT-IR pentru PX, PVP și amestecul fizic 1:1

Nucleul piridinic este caracterizat prin vibrațiile de întindere ale C=C și C=N din nucleu, care apar în regiunea $1600 - 1430\text{ cm}^{-1}$. Benzile de la 1352 și 1182 cm^{-1} corespund vibrațiilor de întindere asimetrice, respectiv simetrice ale $S(=O)_2$. Gruparea $-SO_2-N$ este reprezentată prin banda de la 1149 cm^{-1} . Aminele secundare și gruparea amido absorb în regiunea 1531 cm^{-1} , respectiv 1631 cm^{-1} . Banda de la 1300 cm^{-1} corespunde vibrațiilor de întindere ale nucleului substanțelor heteroatomice. Benzile de la 830 și în special 773 cm^{-1} sunt reprezentative pentru regiunea $900 - 675\text{ cm}^{-1}$, și corespund vibrațiilor de legătură C-H din inel, în afara planului și respectiv, inelului aromatic orto-distribuit.

Spectrul amestecului binar PX-PVP (Fig. 6.34) arată următoarele diferențe:

- o foarte mare lărgire a benzii atribuită grupării OH la $3700 - 2500\text{ cm}^{-1}$;
- dispariția celei mai intense benzi (1662 cm^{-1}) din spectrul PVP;
- menținerea sau o descreștere ușoară ($\approx 10\%$) a intensității pentru principalele benzi de absorbție din regiunile $1630 - 1150\text{ cm}^{-1}$ și respectiv $830 - 525\text{ cm}^{-1}$.

Conform celor prezentate, interacțiunea PX cu PVP este certă.

Principalele diferențe observate în spectrul FT-IR al amestecului binar PX-MS au fost: o foarte mare lărgire a benzii atribuită grupării OH la $3700 - 2000\text{ cm}^{-1}$, cu o creștere semnificativă a intensității benzilor, în special pentru benzile de la 3338 cm^{-1} ($\approx 30\%$), respectiv creșterea intensității pentru benzile din regiunile: $1631 - 1149\text{ cm}^{-1}$ ($10 - 45\%$) și $831 - 525\text{ cm}^{-1}$ ($\approx 10\%$) și gruparea lor ca și două benzi largi, cu mai multe maxime de absorbție.

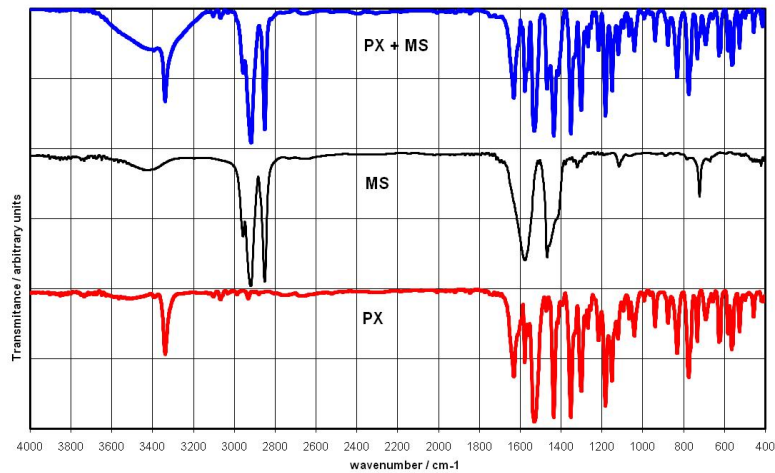


Fig. 6.35. Spectrul FT-IR pentru PX, MS și amestecul fizic 1:1

Din observațiile prezentate, obținute după compararea spectrelor, se poate considera că MS interacționează cu PX.

Caracteristica principală a spectrului FT-IR corespunzător amestecului PX-Ac. St (Fig. 6.36), comparativ cu spectrele PX, respectiv Ac. St, o constituie faptul că acesta este mai aerisit în regiunea 1700 – 400 cm⁻¹, cu menținerea practic a tuturor benzilor importante și nu numai, din cele două spectre individuale. Ceea ce este de reținut este faptul că aceste benzi practic își mențin intensitatea, pe când aceasta ar fi trebuit să scadă aproape la jumătate.

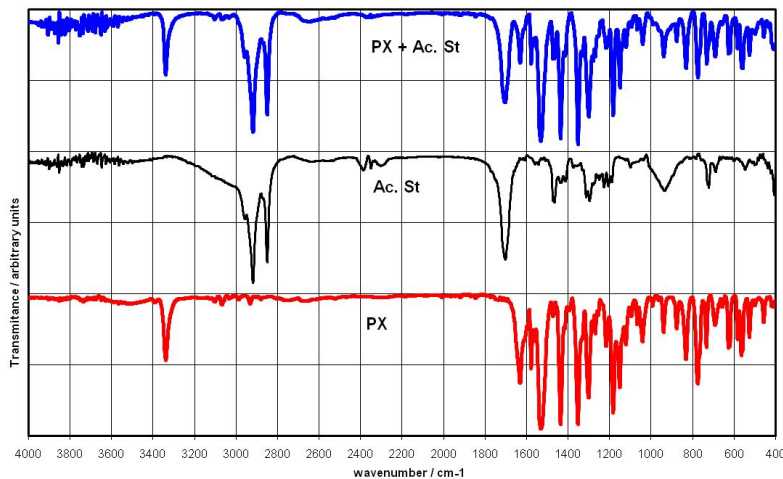


Fig. 6.36. Spectrul FT-IR pentru PX, Ac. St. și amestecul fizic 1:1

Corespunzător celor prezentate se pare că este vorba de o interacțiune fizică și nu una chimică, deoarece în cazul din urmă ar fi trebuit să apară benzi noi, respectiv să dispară benzi.

Conform curbei DSC interacțiune există cu certitudine, dar se pare ca nu de natură chimică.

Se constată comportarea PX în amestecul cu Ac. St este diferită de cea a amestecului IB-Ac. St și KT-Ac. St. Acest lucru se poate datora structurii complet diferite a PX față de IB, respectiv KT.

Difracția de raze X

Spectrele difracției de raze X, corespunzătoare substanțelor individuale, respectiv amestecurilor corespunzătoare discutate, sunt prezentate în Figurile 6.37, 6.38, 6.39.

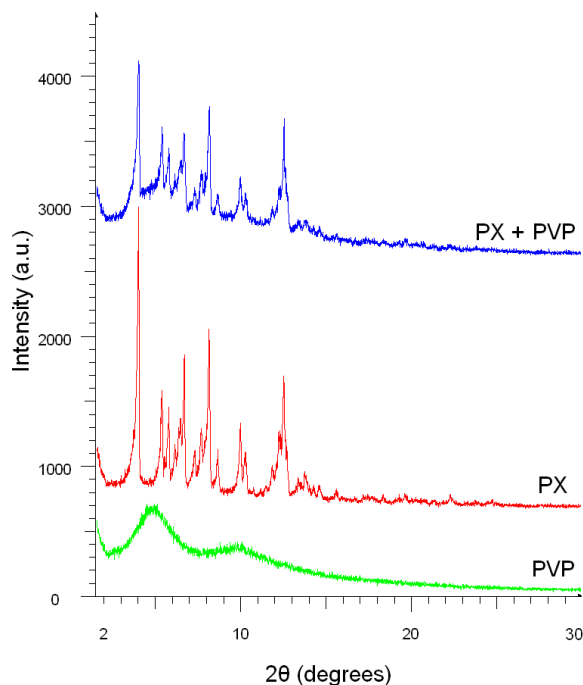


Fig. 6.37. Difractograma de raze X a PX, PVP și amestecului (1:1) PX-PVP

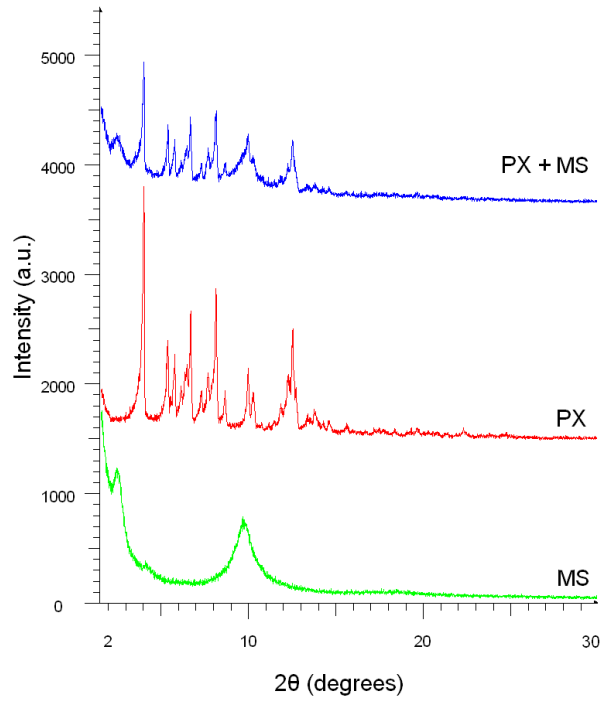


Fig. 6.38. Difractograma de raze X a PX, MS și amestecului (1:1) PX-MS

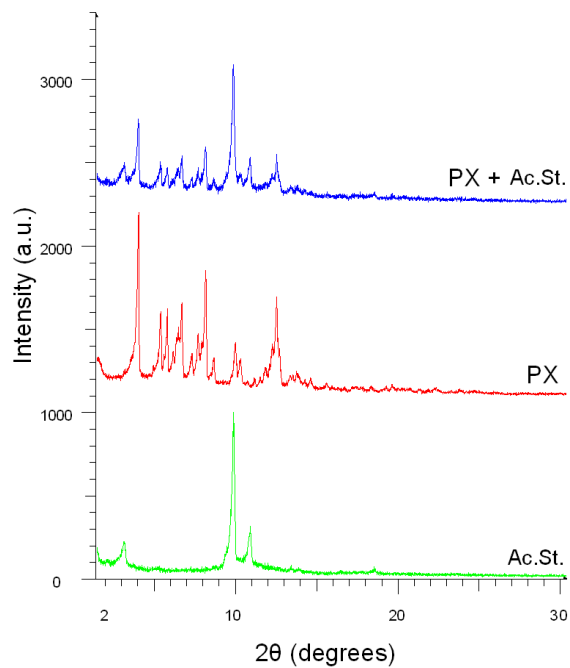


Fig. 6.39. Difractograma de raze X a PX, Ac. St. și amestecului (1:1) PX-Ac. St.

Datele de difracție corespunzătoare sunt prezentate în Tabelele 6.10; 6.11 și 6.12.

Tabelul 6.10. Datele difracției de raze X pentru PX, PVP și amestecul (1:1)

PX		PX+PVP		PVP	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
3,972	100	3,966	100		
4,918	16,6			4,824	100
5,349	45,9	5,352	64,1		
5,573	22,7				
5,753	46	5,733	55,7		
6,119	25	6,119	40,5		
6,347	31,4				
6,454	36,1	6,445	49,3		
6,66	52,3	6,657	66		
7,284	23,4	7,27	36,1		
7,667	34,1	7,669	45,1		
7,9	29,4				
8,123	70,5	8,114	76,1		
8,639	22	8,629	33,5		
				9,717	55,2
9,962	31,8	9,951	41,7		
10,261	21,3	10,256	33,8		
11,148	10,8				
11,506	10,7				
11,81	16,1	11,818	26,2		
12,074	19				
12,232	30,6	12,233	38,2		
12,516	55,3	12,528	66,3		
12,7	27,3	12,692	36,9		
13,352	12	13,366	20,4		
13,524	12,5				
13,762	15,1	13,758	20,7		
13,913	11,8				
14,259	10,5	14,264	17,2		
14,614	11,6	14,606	17,1		
15,607	8,6	15,619	13,4		
15,948	6,5				
		16,399	10,8		
16,703	6	16,695	10,7		
17,19	6,4				
18,348	6,6				
19,302	6	19,294	9,4		
19,646	7,7	19,648	11		
20,271	5,9				
21,862	4,3	21,843	7,4		
22,337	5				
23,812	4,9				
				30,311	0,8

Tabelul 6.11. Datele difracției de raze X pentru PX, MS și amestecul (1:1)
PX-MS

PX		PX+MS		MS	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
		2,449	50,9	2,459	100
3,972	100	3,954	100	4,095	27,6
4,918	16,6				
5,349	45,9	5,348	52,9		
5,573	22,7	5,724	46,6		
5,753	46				
6,119	25	6,116	31,9		
6,347	31,4				
6,454	36,1	6,442	42,7		
6,66	52,3	6,644	61,5		
7,284	23,4	7,269	31,1		
7,667	34,1	7,657	40,6		
7,9	29,4				
8,123	70,5	8,101	71,4		
8,639	22	8,629	31,5		
9,962	31,8	9,936	51,4	9,725	60,2
10,261	21,3	10,236	35,7		
11,148	10,8				
11,506	10,7				
11,81	16,1	11,828	21,6		
12,074	19				
12,232	30,6	12,226	29,1		
12,516	55,3	12,504	52,2		
12,7	27,3	12,683	26,9		
13,352	12				
13,524	12,5				
13,762	15,1	13,727	15,5		
13,913	11,8				
14,259	10,5				
14,614	11,6	14,591	13,1		
15,607	8,6	15,577	10,8		
15,948	6,5				
16,703	6	16,683	8,9		
17,719	6,5				
19,302	6				
19,646	7,7	19,637	9,5		
20,048	5,3				
20,271	5,9	20,227	50,9		
22,337	5				
23,812	4,9				

Tabelul 6.12. Datele difracției de raze X pentru PX, Ac. St. și amestecul (1:1) PX-Ac. St.

PX		PX+Ac. St.		Ac. St.	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
		3.1	26.2	3.103	20.7
3,972	100	3.985	57.1		
4,918	16,6				
5,349	45,9	5.364	30.9		
5,573	22,7				
5,753	46	5.763	25.1		
6,119	25				
		6.281	23.2		
6,347	31,4	6.358	26.4		
6,454	36,1	6.45	25		
6,66	52,3	6.689	32.5		
7,284	23,4	7.222	17.8		
7,667	34,1	7.685	26.4		
7,9	29,4				
8,123	70,5	8.129	38		
8,639	22	8.661	16.2		
		9.281	17.8		
		9.401	20.7	9.42	15
		9.6	29.4		
		9.842	100	9.838	100
9,962	31,8				
10,261	21,3	10.325	19.4		
10,705	8,2				
		10.871	32.3	10.866	25.6
11,148	10,8				
11,506	10,7				
11,81	16,1				
12,074	19				
12,232	30,6	12.235	22.5		
12,516	55,3	12.529	37.4		
12,7	27,3	12.677	16.7		
13,352	12	13.402	13.4		
13,524	12,5				
13,762	15,1	13.72	11.7		
13,913	11,8	13.85	10.9		
14,259	10,5	14.25	10.4		
14,614	11,6				
		15.329	7.3		
15,607	8,6				
15,948	6,5				
		16.429	8.3		
17,19	6,4				
17,719	6,5				
18,348	6,6	18.291	7.3		
				18.558	7.3

		18.96	5.2		
19,302	6				
19,646	7,7	19.66	8.8		
20,048	5,3				
20,271	5,9				
20,592	5,5				
20,791	5				

Din examinarea datelor prezentate în Tabele 6.10 și 6.11 se constată că nu apar linii noi, iar majoritatea liniilor din difractogramele substanțelor individuale se regăsesc în difractogramele amestecurilor corespunzătoare. De asemenea, majoritatea liniilor din amestec prezintă intensități mai mari decât în cazul compușilor individuali. Aceste două aspecte sugerează interacțiunea PX cu PVP și MS la temperatura camerei care ar putea să crească odată cu creșterea temperaturii.

În ceea ce privește amestecul PX-Ac. St. se constată următoarele:

- linii din spectrul de difracție al PX (chiar și Ac. St), de intensitate redusă majoritatea, dar și mai intense (25 – 30%), nu se regăsesc în spectrul de difracție al amestecului;
- în spectrul de difracție al amestecului apar linii noi, relativ intense (30%);
- majoritatea liniilor din spectrele componentelor se regăsesc în cel al amestecului, având intensități comparativ mai mici.

În contextul prezentat se consideră că se produce interacțiunea PX cu Ac. St.

6.5. Compatibilitatea indometacinului

Analiza termică

Comportarea termică a IND și a excipienților este reliefată prin curbele termice corespunzătoare, din Figurile 5.11, respectiv 4.1 – 4.11.

Curbele TG, DTG și DSC, corespunzătoare fiecărui participant la studiu, prezentate împreună se regăsesc în Figurile 6.40 – 6.42.

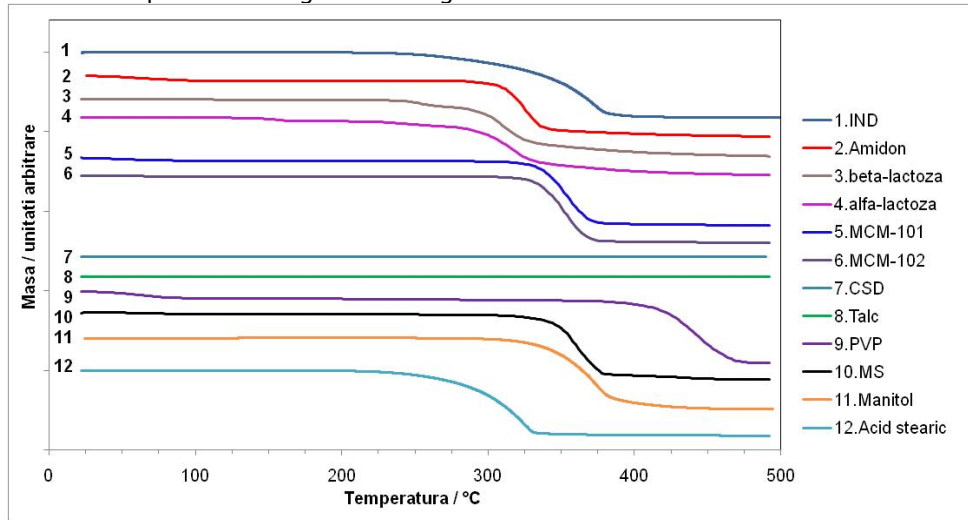


Fig. 6.40. Curbele TG pentru toate substanțele utilizate în studiu

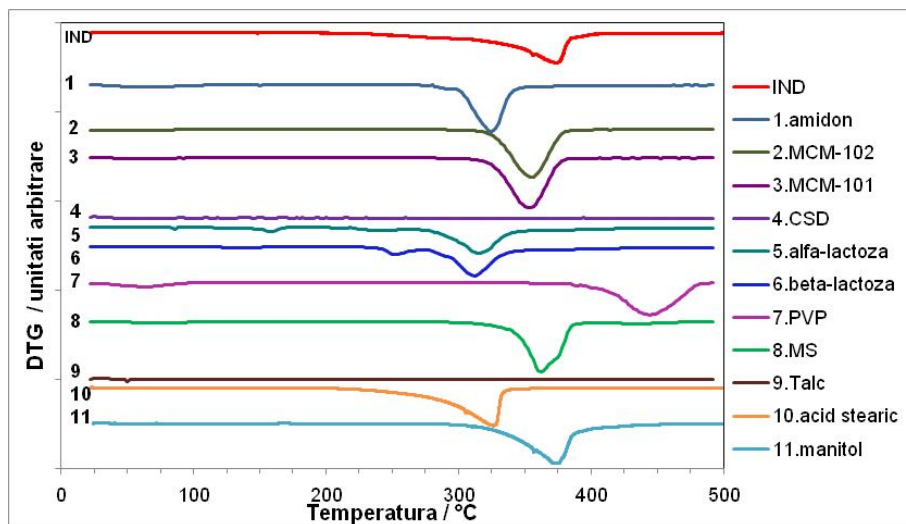


Fig. 6.41. Curbele DTG pentru toate substanțele utilizate în studiu

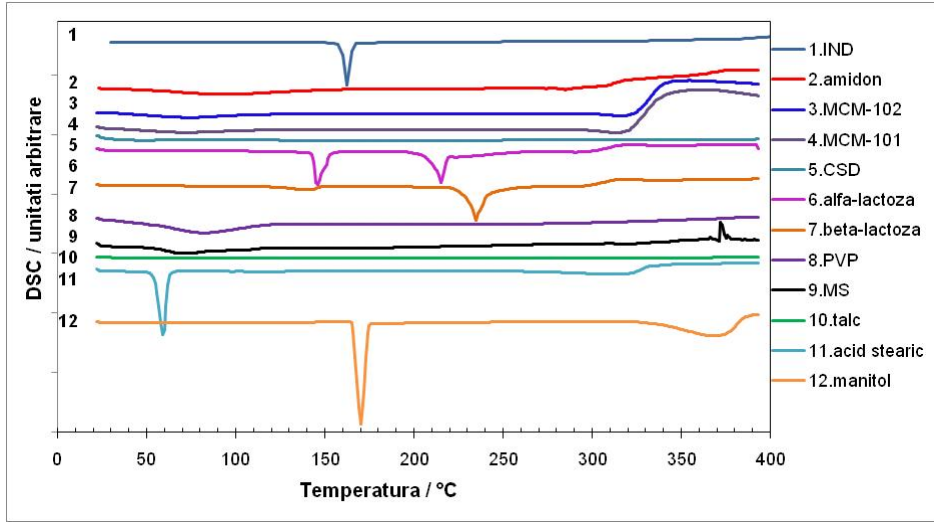
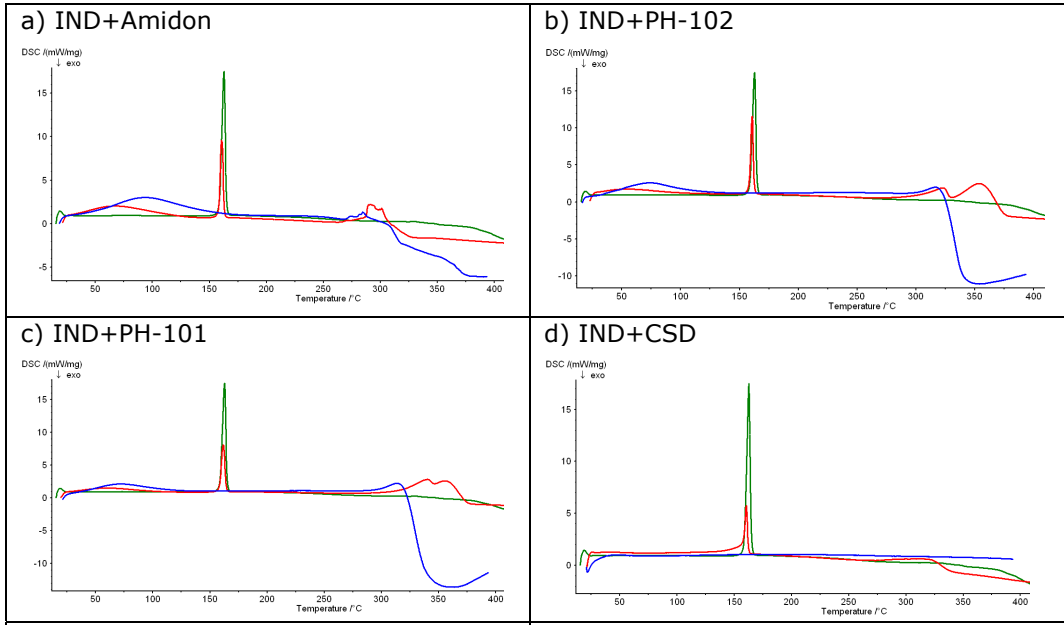


Fig. 6.42. Curbele DSC pentru toate substanțele utilizate în studiu

Posibila interacțiune a IND cu diverși excipienți reiese foarte clar din curbele DSC ale amestecurilor, comparativ cu cele ale componentelor individuale (Figura 6.43 a-k)



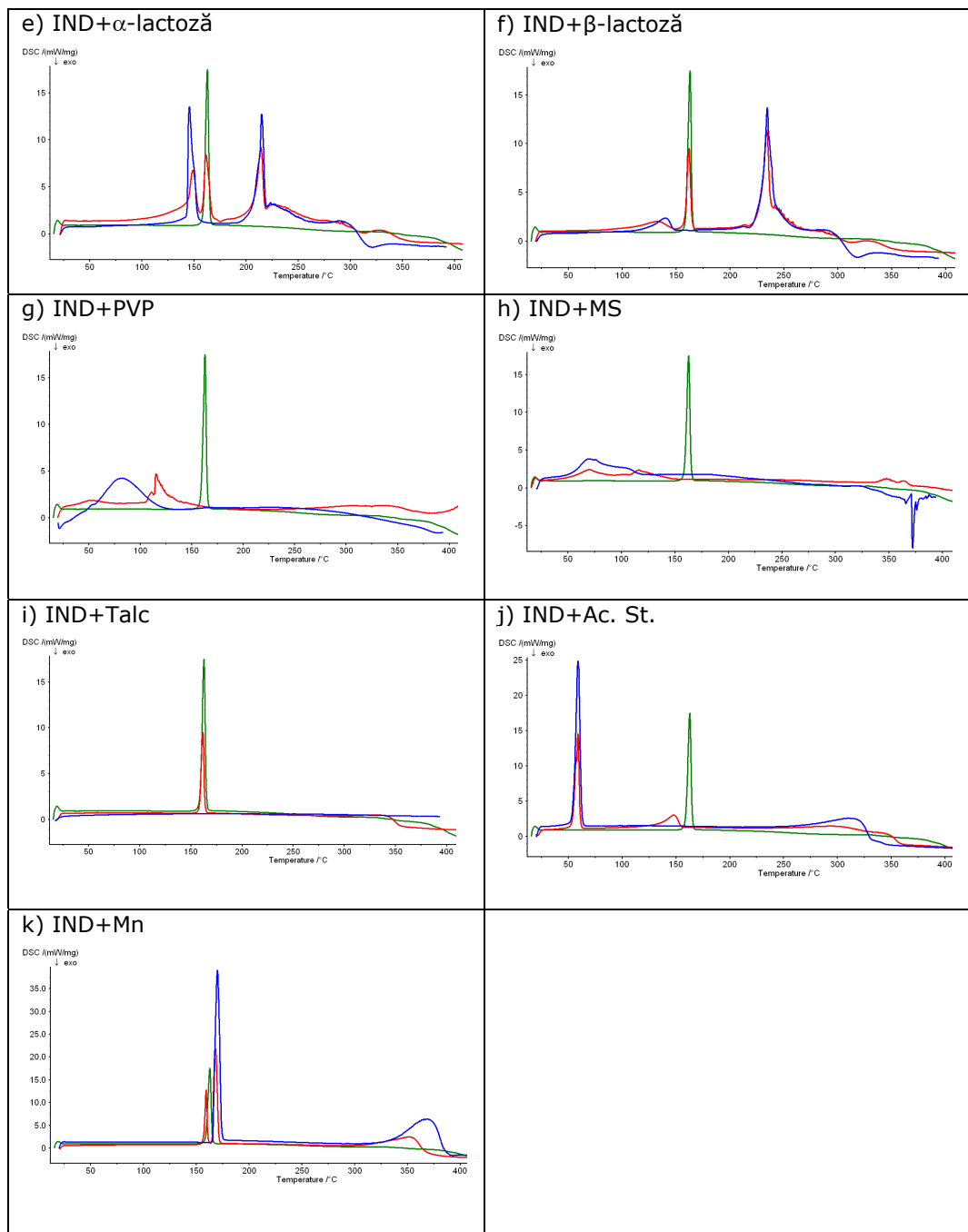


Fig. 6.43. a-k Curbele DSC ale IND (verde), excipient (albastru) și amestecul fizic 1:1 (roșu)

Curbele termice ale tuturor amestecurilor, comparativ cu cele ale IND, se regăsesc în Figurile 6.44 – 6.46.

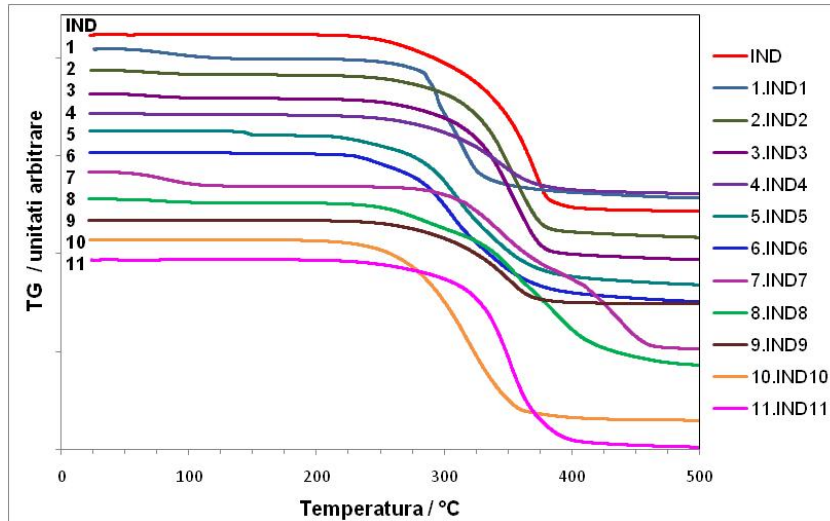


Fig. 6.44. Curbele TG ale IND și amestecului fizic 1:1

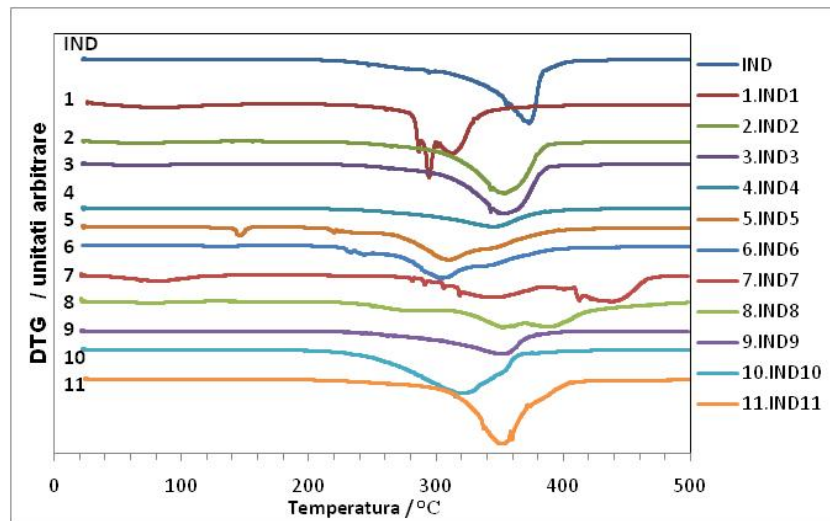


Fig. 6.45. Curbele DTG ale IND și amestecului fizic 1:1

Conform curbelor termice ale amestecurilor, în special curbele DSC, IND interacționează cu PVP, MS și Ac. St.

În cazul amestecului fizic, în raport de 1:1, IND-PVP, curba DSC (Fig. 6.43-g) indică dispariția picului de topire al IND și apariția altuia nou, între 107 - 148 °C, cu $T_{pic\ DSC} = 118,2\ ^\circ C$. Se poate spune că este vorba despre unul nou, deoarece acesta nu se suprapune peste picul corespunzător deshidratării PVP, între 52 - 113 °C, cu $T_{pic\ DSC} = 82,1\ ^\circ C$.

Acest lucru indică foarte clar interacțiunea chimică a IND cu PVP.

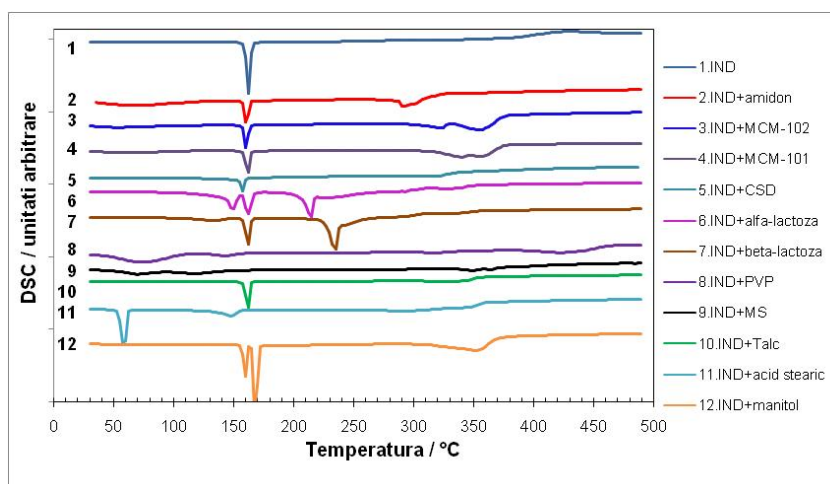


Fig. 6.46. Curbele DSC ale IND și amestecului fizic 1:1

Pentru amestecul fizic al IND cu MS, transformarea pe care o prezintă curba DSC (Fig. 6.43-h) este și mai evidentă, deoarece picul corespunzător topirii IND dispare complet, fără să mai apară altul. Acest lucru se datorează interacțiunii chimice a IND cu MS.

Se pare că o comportare analoagă celei în cazul amestecului IND-PVP, se întâmplă și în cel al amestecului binar IND-Ac. St. Curba DSC (Fig. 6.43-j) arată dispariția picului de topire al IND și apariția altuia nou, între 130 – 155 °C, cu $T_{pic\ DSC} = 147,9\ ^\circ C$. Acest lucru se datorează interacțiunii chimice a IND cu Ac. St.

Interacțiunea IND cu PVP, MS și Ac. St este confirmată și de valorile entalpiei de topire (ΔH_{top}), care în cazul amestecului IND-MS nu a fost calculată, neexistând pic, pe când în cazul amestecurilor IND-PVP și IND-Ac. St, valoarea acesteia scade foarte mult, conform reducerii ariei picului corespunzător (Tabelul 6.13).

Tabelul 6.13. Datele termoanalitice ale IND și amestecului fizic 1:1

Samples	DSC			DTG		$\Delta m / \%$
	$T_{onset\ (top)}/^\circ C$	$T_{peak\ (top)}/^\circ C$	$\Delta H_{top}/J \cdot g^{-1}$	$T_{onset}/^\circ C$	$T_{peak\ DTG}/^\circ C$	
SM						
IND	154.3	162.7	371.3	235	373	90
SM/excipient						
Amidon	153.0	160.9	174.3	30; 250	70; 295	5; 71
MC-102	153.1	161.0	177.9	30; 248	60; 352	3; 79
MC-101	153.1	161.8	165.4	30; 248	60; 351	3; 78
CSD	147.1	160.7	99.68	450	348	41
α -lactoza	155.6	161.6	204.8	125; 200	150; 305	3; 77
β -lactoza	153.4	162.0	207.0	200	302	76
PVP	105.2	118.2	78.12	30; 250; 375	75; 345; 480	8; 34; 49
*MS	*	*	*	30; 200	70; 350; 380	3; 82
Talc	154.4	161.8	176.1	200	350	43
Acid stearic	134.0	147.9	99.03	200	320	92
Manitol	152.1	159.4	179.2	200	350	96

* - valoarea nu a putut fi calculată datorită absenței procesului de topire

Ca și în alte cazuri, și la unele amestecuri ale IND există anumite diferențe în ceea ce privește temperatura de topire sau valoarea entalpiei de topire, mai mare sau mai mică decât $\approx 1/2\Delta H_{top\ IND}$.

Astfel este cazul amestecurilor IND cu CSD, talc și Ac. St, când picul de topire este puțin deplasat spre valori mai mici (Tabelul 6.13).

În ceea ce privește entalpia de topire, aceasta prezintă o valoare comparativ mai mică în cazul amestecului cu CSD, respectiv mai mare în cazul amestecului α -lactoză.

Probabil, în primul caz se poate vorbi de o interacțiune de natură fizică, aspect întâlnit și în cazurile precedente, pe când în cel de-al doilea caz este vorba de o suprapunere de procese de topire, cel al IND cu cel al α -lactozei.

Influența excipienților asupra curbelor TG/DTG (Figurile 6.44 și 6.45) se manifestă în același fel ca și în celelalte cazuri, rezultatul fiind scăderea stabilității termice a IND.

Spectroscopia FT-IR

Spectrele FT-IR pentru cazurile de interacțiune sunt prezentate în Figurile 6.47 – 6.49.

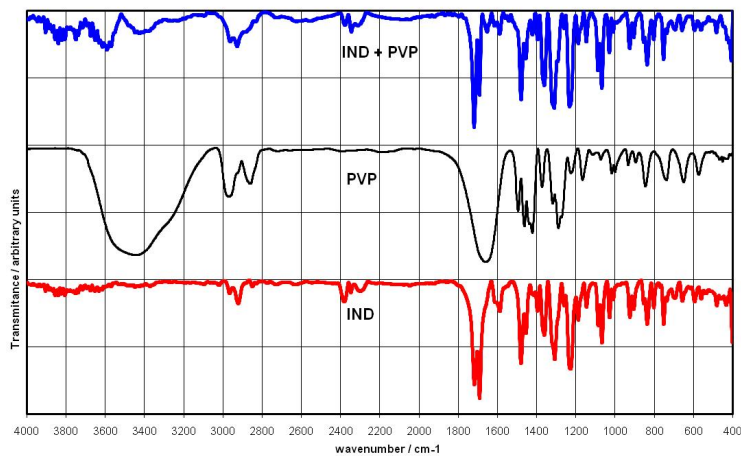


Fig. 6.47. Spectrul FT-IR pentru IND, PVP și amestecul fizic 1:1

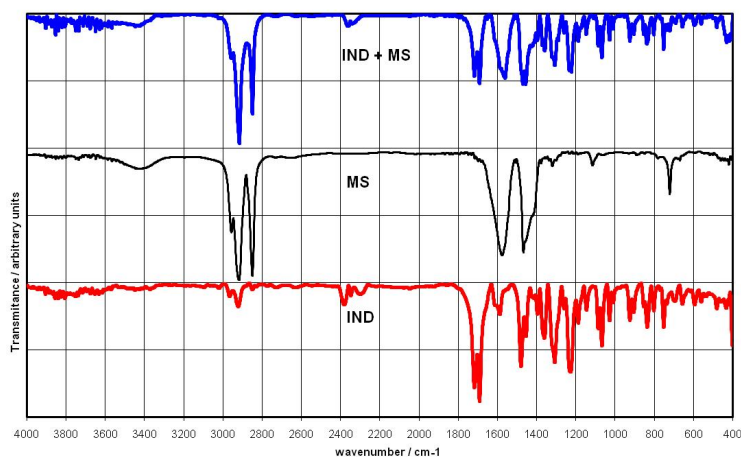


Fig. 6.48. Spectrul FT-IR pentru IND, MS și amestecul fizic 1:1

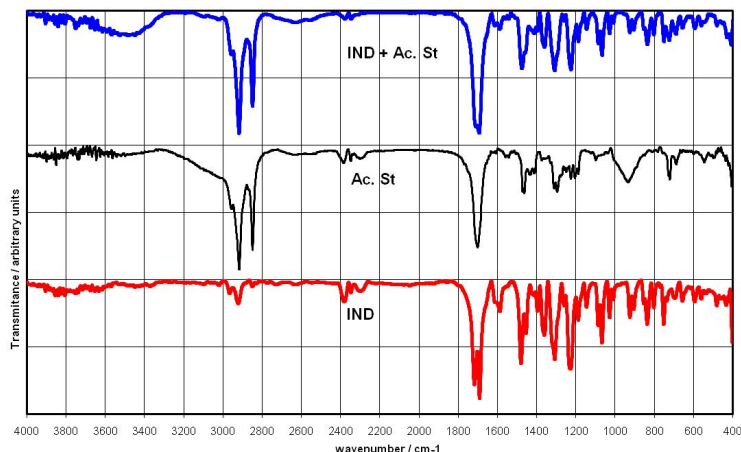


Fig. 6.49. Spectrul FT-IR pentru IND, Ac. St. și amestecul fizic 1:1

Principalele benzi de absorbție ale spectrului FT-IR pentru IND, împreună cu atribuirile corespunzătoare, sunt următoarele:

- o bandă de absorbție, de intensitate slabă-medie, cu maximul de absorbție la 2923 cm^{-1} , care corespunde vibrației $\nu_{\text{C-H}}$ (CH_3);
- banda de absorbție cea mai intensă, care prezintă practic două maxime de absorbție la 1717 și 1691 cm^{-1} , corespunde vibrației $\nu_{\text{C=O}}$, din carboxil și cetonă;
- banda de la 1480 cm^{-1} , intensă, cu un umăr în dreapta la 1455 cm^{-1} , corespunde vibrației $\nu_{\text{C=C}}$ arom;
- banda de la 1308 cm^{-1} , de intensitate medie, corespunde vibrației $\nu_{\text{C-N}}$;
- banda de la 1308 cm^{-1} , intensă, corespunde vibrației $\delta_{\text{C-H}}$ (as și sim) CH_3 , CH;
- la 1227 cm^{-1} apare o bandă intensă, care caracterizează vibrația $\nu_{\text{C-O-C}}$ (as);
- vibrația $\nu_{\text{C-O-C}}$ (sim) este caracterizată de banda de la 1067 cm^{-1} , de intensitate medie;
- banda de la 837 cm^{-1} , de intensitate medie, caracterizează vibrația de legănare în plan;
- la 752 cm^{-1} se află banda de intensitate medie, $\gamma_{\text{C-H}}$, care corespunde vibrației $\nu_{\text{CH-Cl}}$.

Din spectrul FT-IR corespunzător amestecului IND-PVP, se constată următoarele diferențe:

- reducerea considerabilă, ca lărgime și intensitate a benzilor de la 3447 cm^{-1} (PVP), respectiv $2955 - 2928\text{ cm}^{-1}$ (PVP);
- dispariția benzii (cea mai importantă) de la 1662 cm^{-1} (PVP);
- benzile de la 1719 și 1692 cm^{-1} și-au modificat intensitatea: prima a crescut cu cca 10%, iar a doua a scăzut cu cca 28%;
- intensitatea principalelor benzi din regiunea $1480 - 700\text{ cm}^{-1}$ (1480 ; 1360 ; 1311 ; 1233 ; 1087 ; 1068 ; 837 ; 753 cm^{-1}) a crescut în proporție de 10-20%.

Pe baza acestor diferențe se poate spune că IND interacționează cu PVP.

În cazul amestecului IND-MS se constată următoarele diferențe:

- dispariția benzii largi de la 3421 cm^{-1} (MS);
- maximul de absorbție de la 2917 cm^{-1} își menține intensitatea (maximă), pe când cel de la 2850 cm^{-1} și-o reduce cu cca 15%;
- picurile din regiunea $1717 - 752\text{ cm}^{-1}$ își reduc intensitatea între 15 și 35%;
- picul de la 721 cm^{-1} (MS) practic dispăre.

În acest context se poate considera că IND interacționează cu MS.

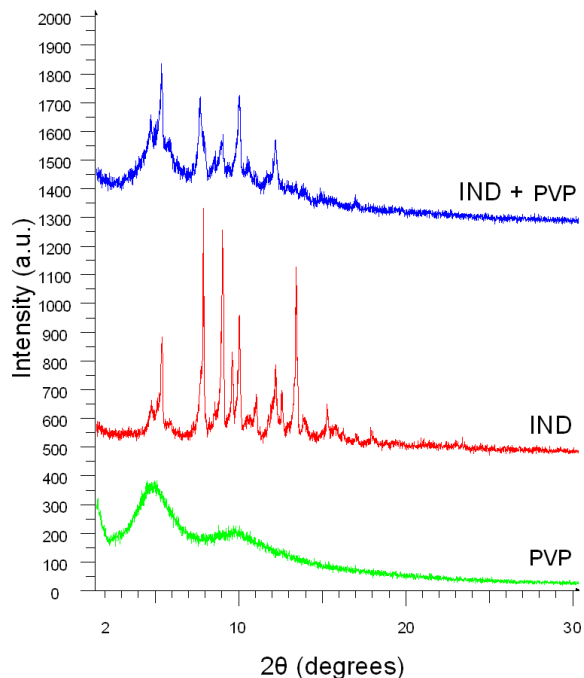
Difracția de raze X

Fig. 6.50. Difractograma de raze X a IND, PVP și amestecului (1:1) IND-PVP

Principalele diferențe în cazul amestecului IND-Ac. St sunt următoarele:

- apariția unei benzi largi ($3700 - 3300 \text{ cm}^{-1}$), de intensitate slabă și cu maximul de absorbție la 3485 cm^{-1} ;
- menținerea intensității benzilor de la 2918 și 2849 cm^{-1} ;
- apariția unei singure benzi, la 1693 cm^{-1} , în locul celor de la 1717 și 1691 cm^{-1} (IND) și 1700 cm^{-1} (MS);
- benzile din regiunea $1475 - 752 \text{ cm}^{-1}$ își reduc intensitatea cu cca 15-20%.

Diferențele prezentate susțin o posibilă interacțiune între IND și Ac. St.

Spectrele difracției de raze X pentru IND, PVP, MS și Ac. St și amestecurile corespunzătoare IND-PVP, IND-MS și IND-Ac. St, sunt prezentate în Figurile 6.50 – 6.52, iar datele corespunzătoare în Tabelele 6.14 – 6.16.

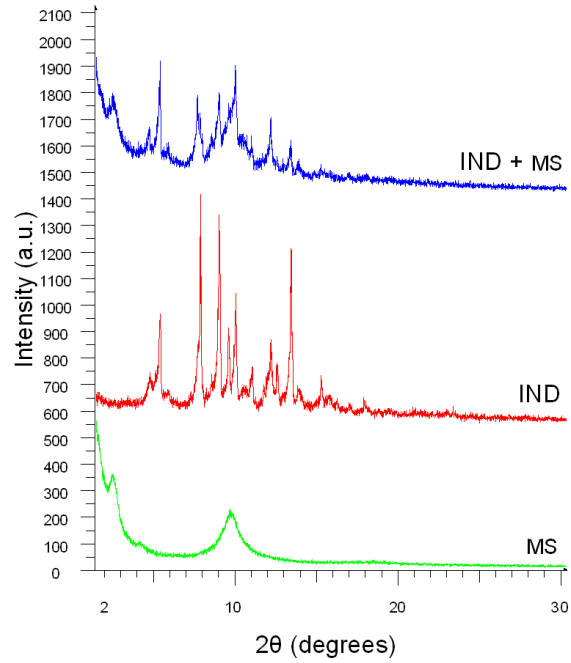


Fig. 6.51. Difractograma de raze X a IND, MS și amestecului (1:1) IND-MS

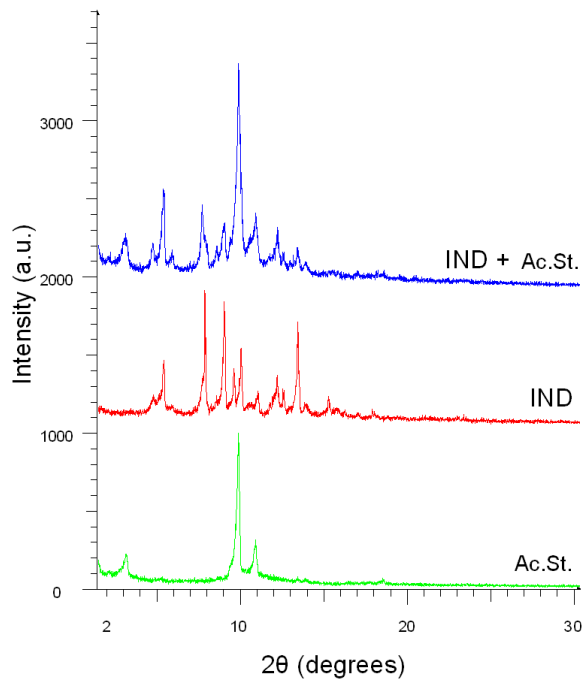


Fig. 6.52. Difractograma de raze X a IND, Ac. St și amestecului (1:1) IND-Ac. St

Tabelul 6.14. Datele difracției de raze X pentru IND, PVP și amestecul (1:1)
IND-PVP

IND		IND+PVP		PVP	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
4.725	18.3	4.699	65.6	4,824	100
5.358	35	5.346	100		
		5.85	55.5		
7.26	12.1				
7.691	28.2	7.662	79.4		
7.847	100				
		7.925	45.9		
8.487	15.3				
9.005	82.2	8.99	51.6		
9.585	36.9			9,717	55,2
9.825	19.3				
9.923	27.9				
10.022	52.8	9.992	83.5		
		10.595	36.8		
10.92	16.9				
11.036	22.2				
11.758	15.9				
11.917	16.2				
12.189	33.3	12.175	56		
12.555	25.1				
12.903	12.2				
13.21	14.6				
13.32	28.8				
13.435	73.4				
13.879	13.5				
14.056	12.3				
15.295	19.1				
		16.974	19		
17.74	7.1				
17.942	12.3				
		19.794	11.5		
23.126	5.6				
23.41	8.7				
		24.812	11		

Tabelul 6.15. Datele difracției de raze X pentru IND, MS și amestecul (1:1)
IND-MS

IND		IND+MS		MS	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
		2.464	74.9	2,459	100
				4,095	27,6
4.725	18.3	4.682	46.6		
5.358	35	5.326	76		
		5.848	28.5		

7.26	12.1				
7.691	28.2	7.661	75.8		
7.847	100	7.87	42.4		
8.01	12.7				
8.487	15.3				
9.005	82.2	8.973	68.5		
9.585	36.9	9.59	67.4		
				9,725	60,2
9.825	19.3				
9.923	27.9	9.984	100		
10.022	52.8				
10.92	16.9				
11.036	22.2	10.99	45.4		
11.758	15.9				
11.917	16.2				
12.189	33.3	12.16	55.5		
12.555	25.1				
13.21	14.6				
13.32	28.8				
13.435	73.4	13.389	40.5		
13.879	13.5	13.858	25.6		
14.056	12.3				
15.295	19.1				
17.942	12.3				

Tabelul 6.16. Datele difracției de raze X pentru IND, Ac. St și amestecul (1:1) IND-Ac. St

IND		IND+Ac. St.		Ac. St.	
2 θ	I%	2 θ	I%	2 θ	I%
		3.089	19.4	3.103	20.7
4.725	18.3	4.703	22		
5.358	35	5.363	45.5		
		5.882	13.9		
7.26	12.1				
7.691	28.2	7.677	39.7		
7.847	100				
8.01	12.7	7.94	19.4		
8.487	15.3	8.556	19.8		
9.005	82.2	8.989	25.4		
9.585	36.9				
9.825	19.3				
9.923	27.9				
		9.39	20.8	9.42	15
		9.858	100	9.838	100
10.022	52.8	10.03	43		
10.92	16.9	10.892	34.8	10.866	25.6
11.036	22.2				
11.758	15.9				
11.917	16.2				

12.189	33.3	12.191	21.5		
12.555	25.1	12.551	18.5		
12.903	12.2	12.952	13.2		
13.21	14.6				
13.32	28.8				
13.435	73.4	13.404	21.2		
13.879	13.5	13.873	12.2		
14.056	12.3				
15.295	19.1				
15.757	10	15.851	8.1		
16.264	10.4				
		17.052	8.9		
17.942	12.3				
				18.558	7.3

Din examinarea datelor caracteristice spectrelor de difracție înregistrate, se constată următoarele:

- un număr mare de linii din spectrele IB în special, și limitat din cele ale liganzilor (PVP, MS și Ac. St.) dispar;
- numărul de linii noi, care apar în spectrele amestecurilor este considerabil în cazul amestecului IND-PVP, respectiv limitat în cazul amestecurilor IND-MS și IND-Ac. St.;
- liniile din spectrele componentelor, care se regăsesc și în spectrele amestecurilor, prezintă intensitate variabilă, fie mai mare, fie mai mică, decât a celor parentale.

Pe baza celor prezentate se poate spune că difracția de raze X confirmă interacțiunile IND cu PVP, MS și Ac. St.

6.6. Compatibilitatea diclofenacului sodic [321]

Analiza termică

Curbele termoanalitice pentru DC, respectiv excipienți au fost prezentate în Fig. 5.14, respectiv Figurile 4.1 – 4.11.

Pentru studiul compatibilității s-au reprezentat împreună curbele TG (Fig. 6.53), curbele DTG (Fig. 6.54) și curbele DSC (Fig. 6.55), ale tuturor substanțelor implicate în studiu.

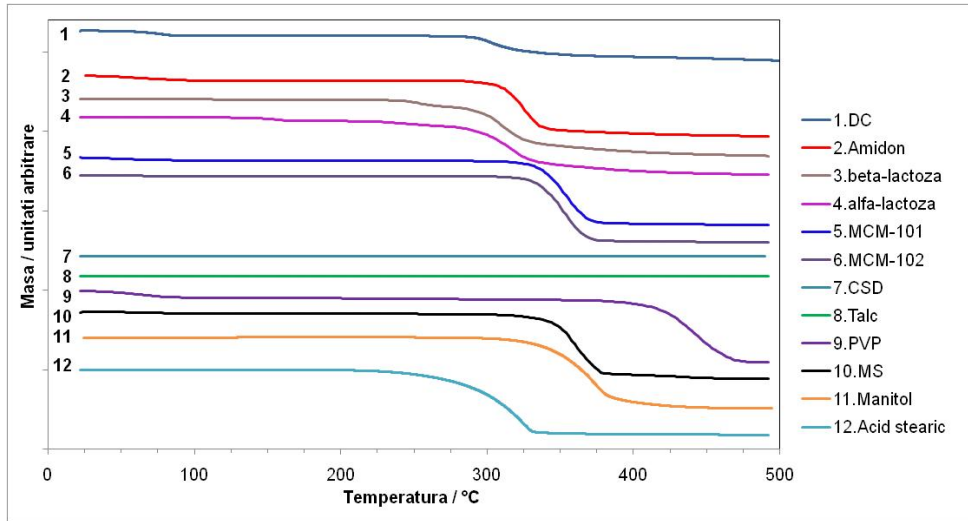


Fig. 6.53. Curbele TG pentru toate substanțele utilizate în studiu

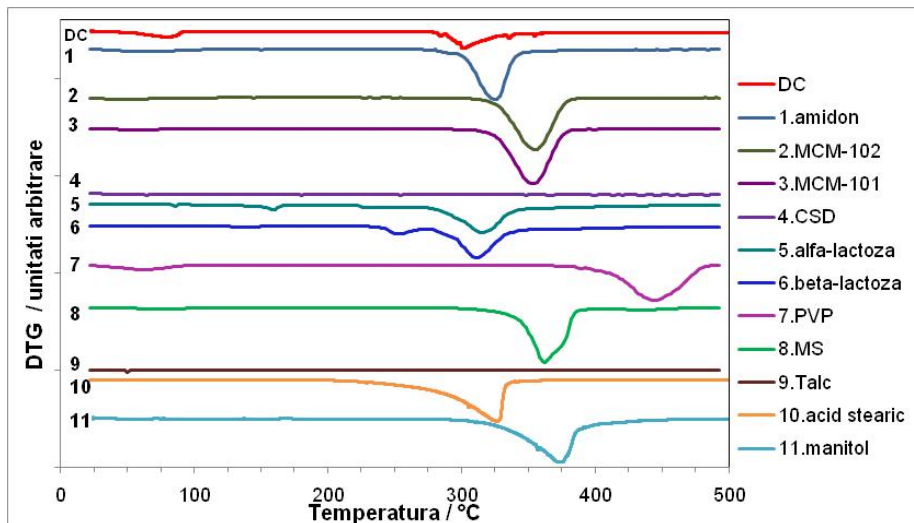


Fig. 6.54. Curbele DTG pentru toate substanțele utilizate în studiu

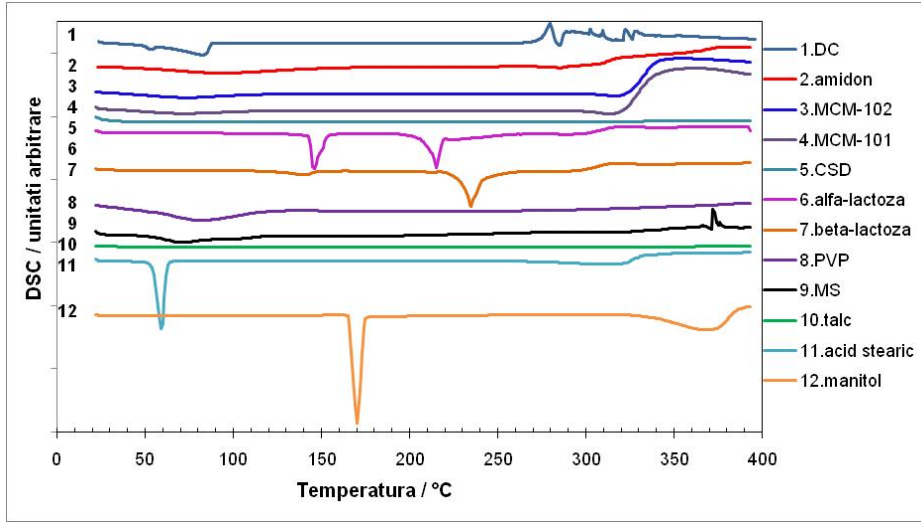
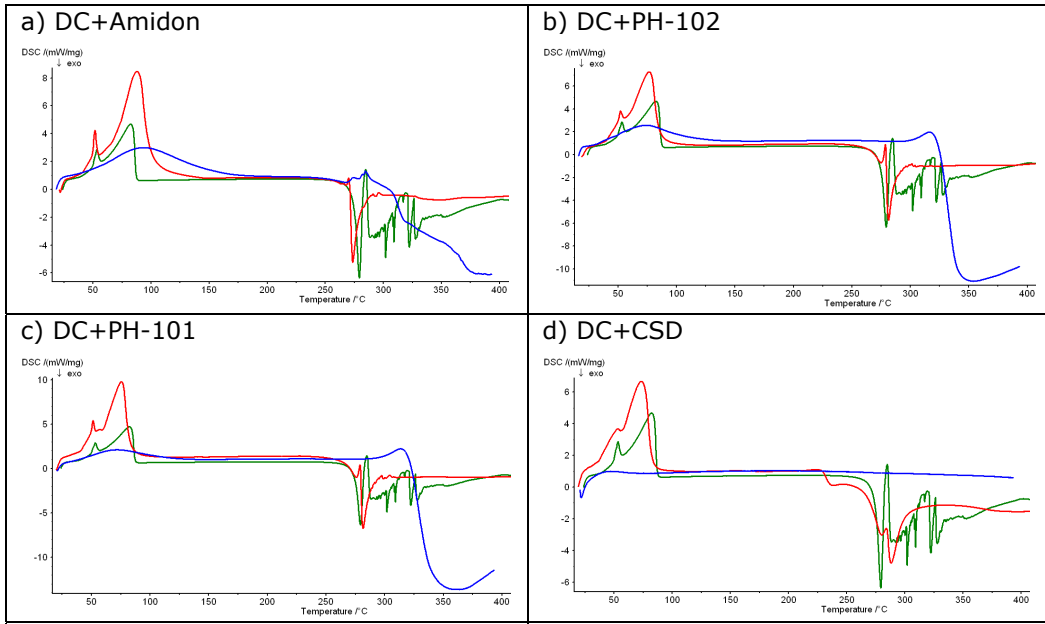


Fig. 6.55. Curbele DSC pentru toate substanțele utilizate în studiu

De asemenea, curbele DSC, ale componentilor amestecului și respectiv amestecului sunt prezentate în Figura 6.56 a-k.



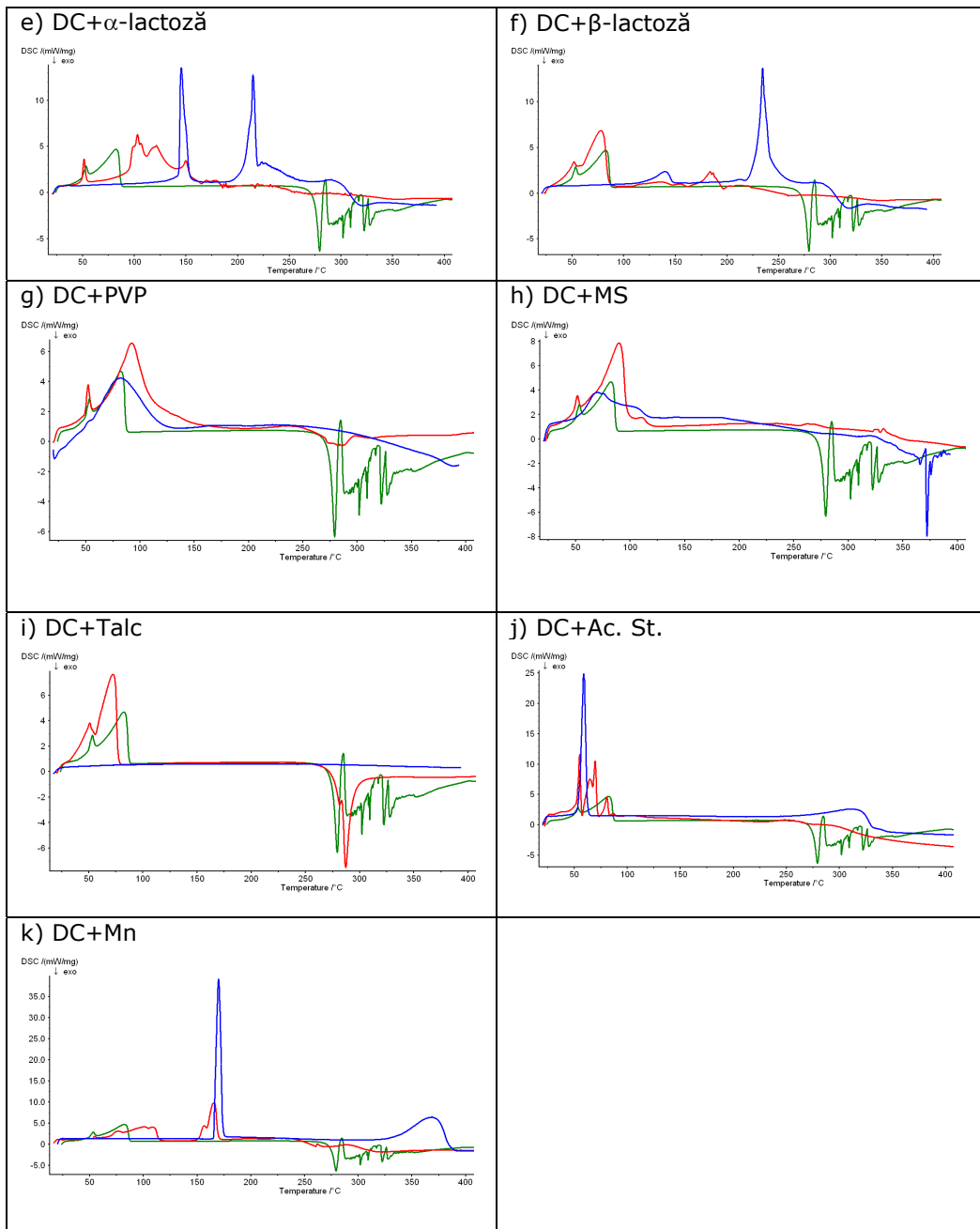


Fig. 6.56 a-k. Curbele DSC ale DC, excipient și amestecul fizic 1:1

Pentru completarea informațiilor, în figurile 6.57 – 6.59 sunt prezentate curbele TG, DTG și DSC ale amestecurilor preparate alături de curba DC.

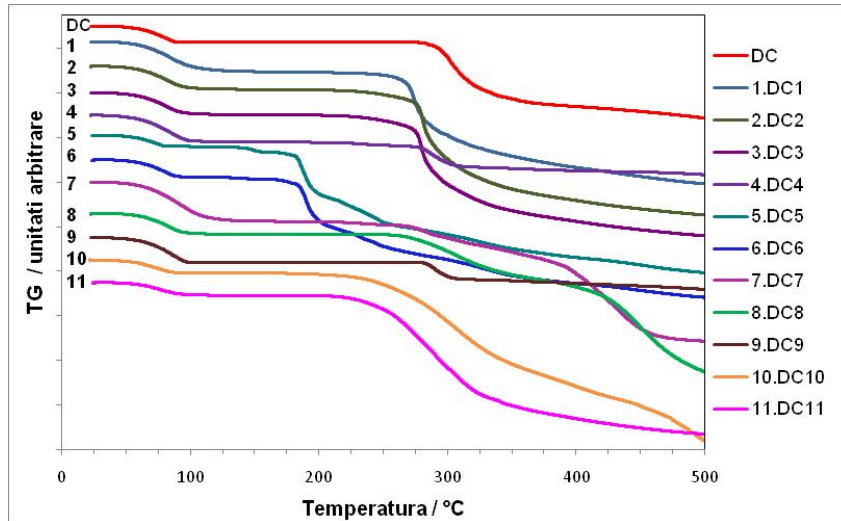


Fig. 6.57. Curbele TG ale DC și amestecului fizic 1:1

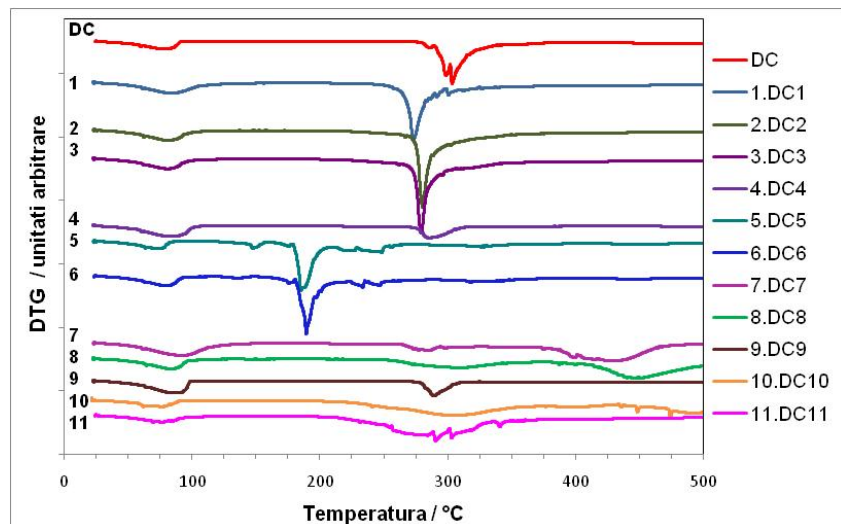


Fig. 6.58. Curbele DTG ale DC și amestecului fizic 1:1

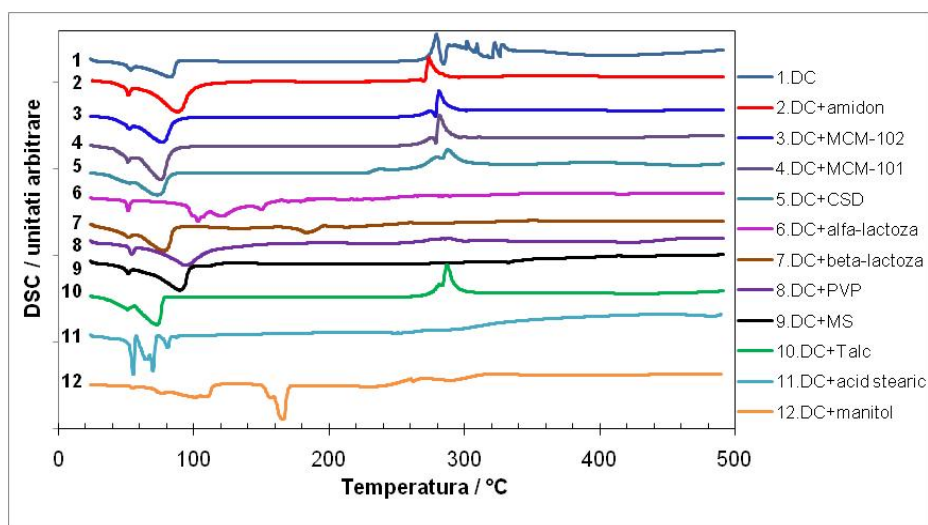


Fig. 6.59. Curbele DSC ale IND și amestecului fizic 1:1

În urma examinării curbelor termice s-a constatat că în cazul amestecurilor cu α -lactoză, β -lactoză, PVP, MS și Ac. St, curbele DSC arată diferențe în profilul termic al DC, cum ar fi absența picului de topire a SM. De asemenea, curbele TG și DTG arată că excipienții influențează procesul de descompunere al DC prin deplasarea T_i și $T_{pic\ DTG}$ ale primului stadiu cu pierdere de masă, către temperaturi mai mici decât cea a SM singură. Altfel spus, stabilitatea termică a DC este redusă. În mod frecvent, această deplasare se datorează unei modificări structurale și indică interacțiune, adică incompatibilitate între componenți.

Trebuie menționat de la început că fenomenul cel mai important în cazul amestecurilor DC cu excipienți îl constituie procesul de deshidratare și nu cel de topire. Acesta capătă importanță datorită prezenței apei în componența DC, ceea ce nu a fost cazul pentru celelalte SM.

Curbele DSC ale amestecurilor fizice al DC cu α -lactoză, respectiv β -lactoză arată dispariția picului de topire caracteristic DC. De asemenea, picul corespunzător deshidratării își mărește suprafața și în cazul α -lactozei, temperatura picului este deplasată spre valori mai mici (dar nu semnificativ). Se poate considera că cele prezentate sunt rezultatul interacțiunii chimice DC cu α -lactoză, respectiv β -lactoză.

Pentru amestecurile DC cu PVP și MS, curbele DSC arată de asemenea dispariția picului corespunzător topirii DC. Totodată, suprafața picului de deshidratare a DC crește, iar temperatura picului este deplasată spre temperaturi mai mari, în special în cazul amestecului cu PVP. O astfel de comportare a amestecurilor la încălzire se datorează interacțiunii chimice a DC cu PVP și MS.

O comportare asemănătoare o prezintă amestecul DC cu Ac. St. Astfel, curba DSC indică dispariția picului de topire a DC, și respectiv o scădere nesemnificativă a intervalului de deshidratare a DC. O observație mai interesantă o constituie faptul că aria picului de deshidratare crește nesemnificativ față de celelalte cazuri. Și în acest caz se consideră că are loc o interacțiune chimică a DC cu Ac. St.

Tabelul 6.17. Datele termoanalitice ale DC și amestecului fizic 1:1

Proba	DSC			ΔH_{d}^{deshid} /J·g ⁻¹	DTG		Δm / %
	T _{onset} (deshid) /°C	T _{peak} (deshid) /°C	T _{peak} (top) /°C		T _{onset} /°C	T _{peak} DTG/°C	
SM							
DC	43.5	84.4	284.8	491.1	42; 275	78.5; 300.2	9; 28
SM/excipient							
Amidon	41.3	91.0	272.0	1060	30; 250	85; 272	13; 52
MC-102	40.5	87.0	279.5	807.4	30; 260	75; 280	10; 55
MC-101	41.5	87.0	280.0	939.5	30; 255	75; 280	10; 55
CSD	36.5	89.0	283.0	737.1	30; 250	80; 280	12; 15
α-lactoză	35.4	76.5	-	843.2	30; 140; 165	5; 150; 180	5; 2; 23
β-lactoză	40.7	84.5	-	740.3	30; 115; 160	80; 135; 185	7; 1; 27
PVP	50	97.0	-	838.2	30; 250; 360	90; 275; 425	18; 12; 42
MS	45.6	89.4	-	802	30; 250; 375	85; 300; 450	9; 61
Talc	38	91.0	287.5	755.8	30; 270	85; 285	12; 12
Acid stearic	46.5	80.9	-	573.4	30; 200	72; 300	5; 75
Manitol	50.2	100.7	259.5	671	30; 200	72; 280	7; 61

Pe lângă amestecurile discutate, se poate spune că și amestecurile DC cu amidon, respectiv DC cu Mn prezintă oarecare interes, în sensul că intervalul de deshidratare este deplasat spre temperaturi mai mari, iar temperatura de topire este deplasată spre temperaturi mai mici, dar totuși procesul se desfășoară. Interesantă este valoarea entalpiei de deshidratare, dublă, în cazul amestecului DC-amidon.

Se poate considera că este vorba de o interacțiune fizică, deoarece aceasta nu este confirmată de spectroscopia FT-IR și difracția de raze X.

Conform celor menționate anterior, prezența apei în DC, care se poate prezenta chiar și ca trihidrat sau tetrahidrat, joacă un rol important.

În capitolul 1 se face referire în mai multe rânduri la influența apei asupra stabilității SM și medicamentelor.

O primă modalitate de influențare o constituie adsorbția acestora pe suprafața SM și formarea unui strat umed (interfață) în care SM este dizolvată și degradată. Acesta este cazul interacțiunilor prezentate anterior, precum și la Asp, în special în cazul amestecurilor cu PVP prin așa-zisa dizolvare, dar și în unele amestecuri cu MS.

În cel de-al doilea caz apa acționează ca și reactant în procesul de degradare. Ea poate să formeze legături de hidrogen sau legături covalent-coordinative cu alte molecule de apă și/sau molecule ale SM. Efectul crește cu cât concentrația în apă este mai mare, precum și odată cu creșterea temperaturii, când vaporii eliberați de SM și/sau excipienți pot fi adsorbiți/absorbiți de către apa legată la excipient sau SM. Acest proces se concretizează printr-un anumit efect termic, tradus prin entalpia de deshidratare în cazul de față.

Valorile entalpiei de deshidratare din Tab 6.17 susțin raționamentul prezentat și în același timp arată foarte clar ce rol important are apa în degradarea SM și medicamentelor, în special la încălzirea acestora.

Spectroscopia FT-IR

Rezultatele utilizării spectroscopiei FT-IR pentru cele cinci cazuri de interacțiune sunt prezentate sub forma spectrelor corespunzătoare în Figurile 6.60 – 6.64.

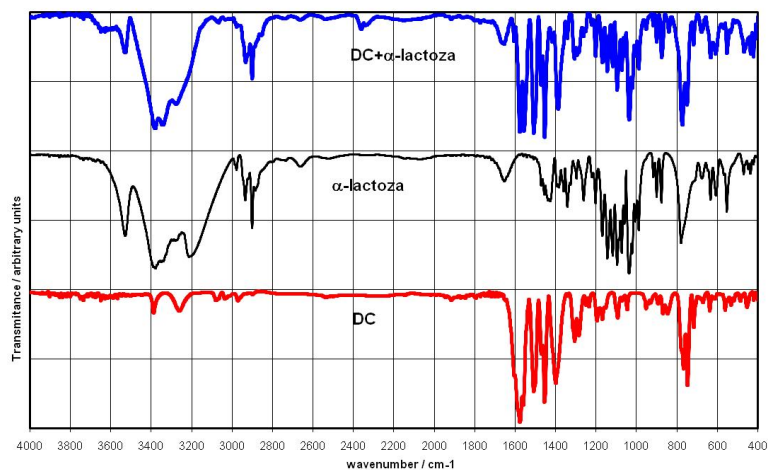


Fig. 6.60. Spectrul FT-IR pentru DC, α -lactoza și amestecul fizic 1:1

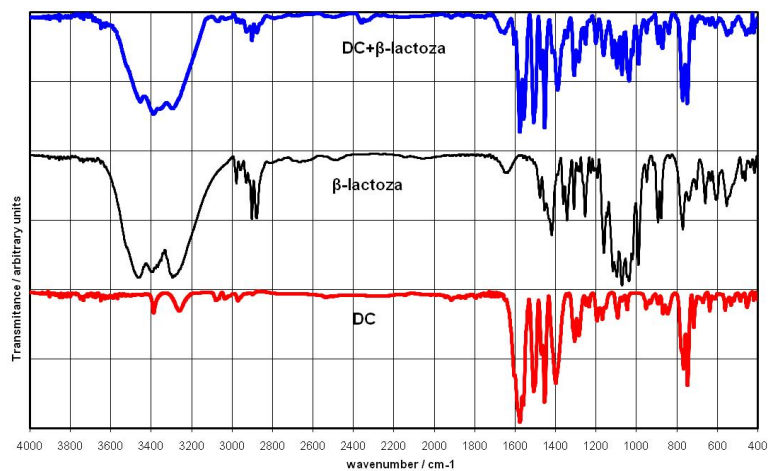


Fig. 6.61. Spectrul FT-IR pentru DC, β -lactoza și amestecul fizic 1:1

Spectrul FT-IR al DC prezintă următoarele caracteristici:

- în regiunea 3750 – 3150 cm^{-1} prezintă o bandă largă, intensă, cu maxim de absorbție la 3464 cm^{-1} , care este caracteristică vibrațiilor ν_{OH} din H_2O și gruparea COOH, respectiv $\nu_{\text{N-H}}$;
- în regiunea 1650 – 1500 cm^{-1} se găsesc 4 benzi care corespund la vibrațiile: ν_{COO^-} (as); $\nu_{\text{C-C}}$ (arom); $\gamma_{\text{N-H}}$; $\delta_{\text{O-H}}$ (H_2O);
- benzile de 1453 și 1393 cm^{-1} corespund vibrațiilor $\nu_{(\text{C-C})}$ arom; respectiv ν_{COO^-} (s);
- dubletul de la 1305 și 1284 cm^{-1} corespunde vibrațiilor $\nu_{\text{C-O}}$, respectiv $\nu_{\text{C-N}}$, împreună cu $\delta_{(\text{C-H})}$ arom în plan.

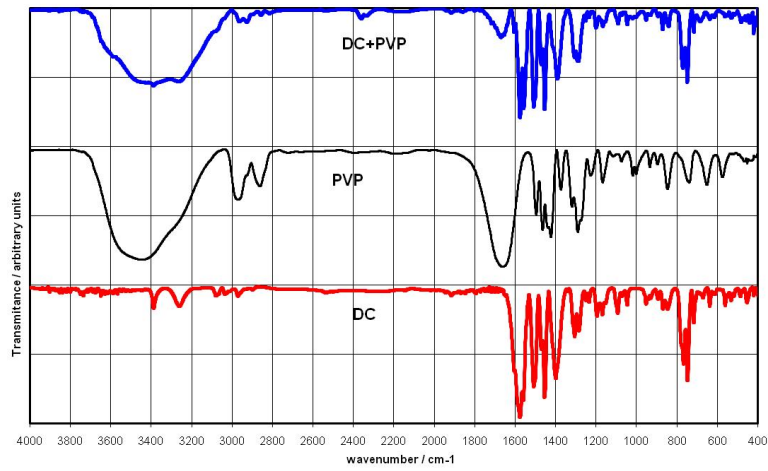


Fig. 6.62. Spectrul FT-IR pentru DC, PVP și amestecul fizic 1:1

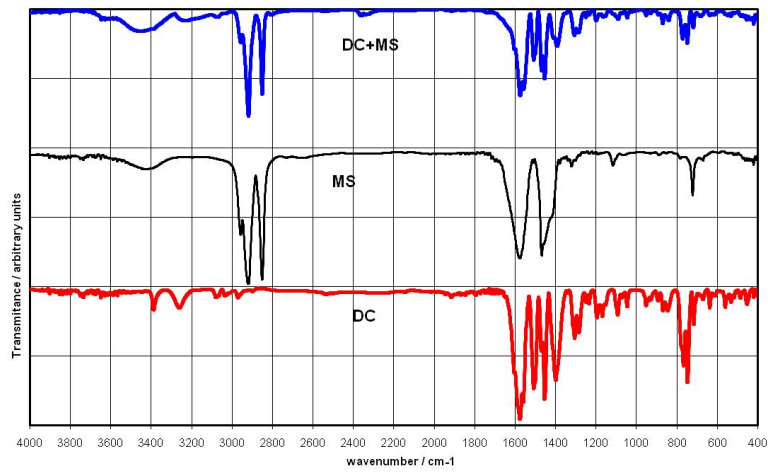


Fig. 6.63. Spectrul FT-IR pentru DC, MS și amestecul fizic 1:1

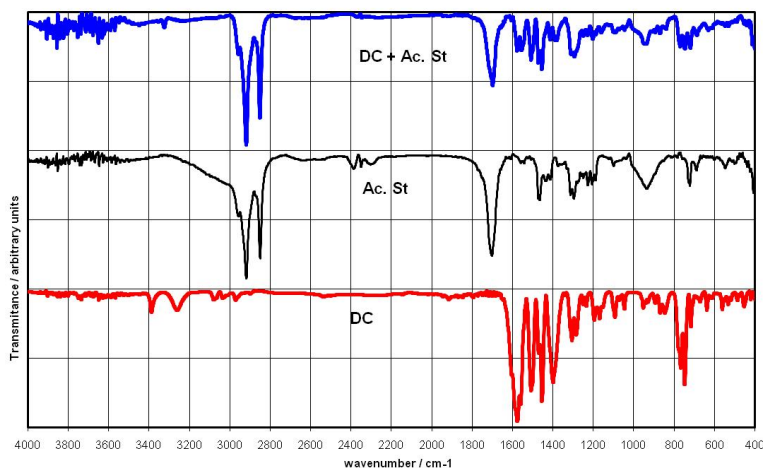


Fig. 6.64. Spectrul FT-IR pentru DC, Ac. St. și amestecul fizic 1:1

Spectrele α -lactozei și β -lactozei sunt practic identice, cu observația că α -lactoza arată o bandă ascuțită, de intensitate medie la 3528 cm^{-1} , care corespunde vibrației $\nu_{\text{O-H}}$ din apa de cristalizare. Principalele benzi apar la:

- 3380 și 3343 cm^{-1} , ca o bandă largă și foarte intensă ($3500 - 3000\text{ cm}^{-1}$), atribuită vibrației $\nu_{\text{O-H}}$;
- un triplet la 2977 ; 2933 și 2900 cm^{-1} , care corespunde vibrației $\nu_{\text{C-H}}$ (CH_2);
- regiunea $1420 - 1330\text{ cm}^{-1}$ corespunzând vibrațiilor $\delta_{\text{O-H}}$ în plan;
- regiunea $1260 - 1000\text{ cm}^{-1}$ care caracterizează vibrațiile $\nu_{\text{C-O}}$ (de fapt $\nu_{\text{C-O-C}}$);
- 892 și 872 cm^{-1} , care corespund vibrațiilor $\delta_{\text{C-H}}$ în afara planului.

Cum spectrele α și β -lactozei sunt asemănătoare, până la identitate, și spectrele amestecurilor vor avea același aspect. Principalele diferențe pentru cele două amestecuri sunt următoarele:

- benzile largi de la 3464 cm^{-1} (DC) și $3380 - 3340\text{ cm}^{-1}$ (α -lactoză), respectiv $3454 - 3293\text{ cm}^{-1}$ (β -lactoză), sunt mult mai largi, corespunzând regiunii $3650 - 2500\text{ cm}^{-1}$;
- dispariția benzilor de la 3528 ; 2978 ; 2933 și 2900 cm^{-1} (α -lactoză), respectiv 2977 ; 2901 și 2878 cm^{-1} (β -lactoză);
- benzile de la $1652 - 452\text{ cm}^{-1}$ (DC), $1655 - 403\text{ cm}^{-1}$ (α -lactoză) și $1600 - 418\text{ cm}^{-1}$ (β -lactoză), sunt grupate în trei regiuni $1653 - 1250\text{ cm}^{-1}$; $1250 - 915\text{ cm}^{-1}$ și $915 - 404\text{ cm}^{-1}$; respectiv $1600 - 1200\text{ cm}^{-1}$; $1200 - 870\text{ cm}^{-1}$ și $870 - 418\text{ cm}^{-1}$. Din acestea, ultimele două regiuni din prima serie, respectiv prima regiune din seria a doua se prezintă sub forma unor benzi largi cu un umări mic de așa-zise maxime și mai mulți umeri. Pentru cele mai multe maxime intensitatea nu este redusă semnificativ.

Pentru amestecul DC cu PVP s-a constatat că:

- benzile largi cu maxime la 3464 cm^{-1} (DC) și 3447 cm^{-1} (PVP), devin mai largi, corespunzând regiunii $3700 - 2700\text{ cm}^{-1}$;
- banda cu maximele 2955 ; 2886 cm^{-1} (PVP) dispăre;
- banda intensă de la 1662 cm^{-1} (PVP) dispăre;
- benzile din regiunile: $1604 - 1284\text{ cm}^{-1}$ (DC) și $1496 - 1293\text{ cm}^{-1}$ (PVP) se reduc ca număr și apar ca și o bandă largă cu maxime multiple;
- de asemenea, benzile de la $770 - 452\text{ cm}^{-1}$ (DC) și $747 - 406\text{ cm}^{-1}$ (PVP) nu revin la linia de bază, formând o bandă aproape la fel de largă la vârf ca și la bază.

În cazul amestecului DC-MS s-au constatat următoarele:

- banda cu maxime la 2918 și 2850 cm^{-1} (MS) dispăre;
- cele două benzi largi cu maximele 3464 cm^{-1} (DC), respectiv 3421 cm^{-1} (MS) se lărgesc mai mult (3650 – 2700 cm^{-1}), astfel încât banda rezultată include dubletul menționat anterior, și a căror intensitate scade numai cu 10-15%;
- benzile de la 1571 și 1468 cm^{-1} (MS), împreună cu cele din regiunea 1576 – 1393 cm^{-1} (DC) se regăsesc sub forma unei benzi largi cu număr redus de maxime;
- benzile din regiunea 770 – 408 cm^{-1} (DC) apar sub forma unei benzi largi cu vrful la fel de larg ca și baza.

Spectrul FT-IR al amestecului DC-Ac. St prezintă următoarele diferențe:

- dispariția benzii largi, intense, cu maxim la 3464 cm^{-1} din spectrul DC;
- intensitatea benzilor de la 2917 și 2850 cm^{-1} se menține (2917 cm^{-1}) sau se reduce cu numai 10% (2850 cm^{-1});
- intensitatea benzii de la 1700 cm^{-1} se reduce numai cu 20%;
- benzile din regiunea 1575 – 1284 cm^{-1} (DC), foarte intense majoritatea, se regăsesc într-un număr mai mic de benzi în amestec, dar cel mai important este faptul că intensitatea acestora se reduce, în cele mai multe cazuri cu 40 până la 70% (60-70% în cele mai multe cazuri);
- același lucru se întâmplă cu tripletul de benzi de la 769; 747 și 715 cm^{-1} .

Pe baza celor prezentate se poate spune cu suficientă certitudine că în toate cele cinci cazuri DC interacționează cu excipienții corespunzători, adică DC interacționează cu α -lactoză, β -lactoză, PVP, MS și Ac. St.

Difracția de raze X

Investigațiile cu metoda difracției de raze X au completat studiul de compatibilitate, iar rezultatele obținute se regăsesc în Figurile 6.65 – 6.69 și Tabelele 6.18 – 6.22.

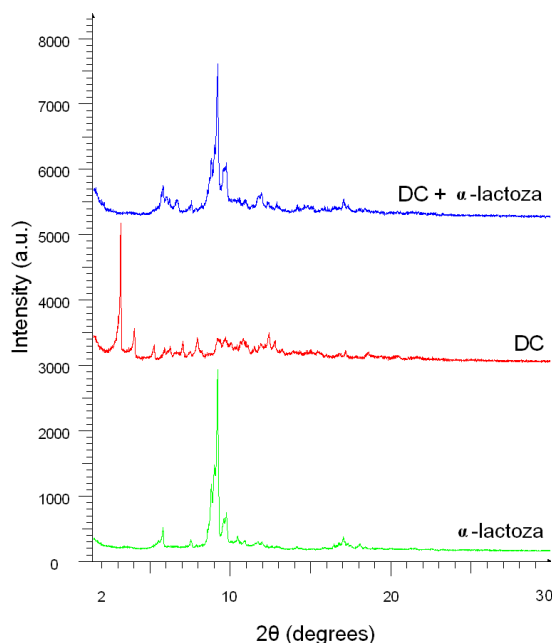


Fig. 6.65. Difractograma de raze X a DC, α -lactozei și amestecului (1:1) DC- α -lactoză

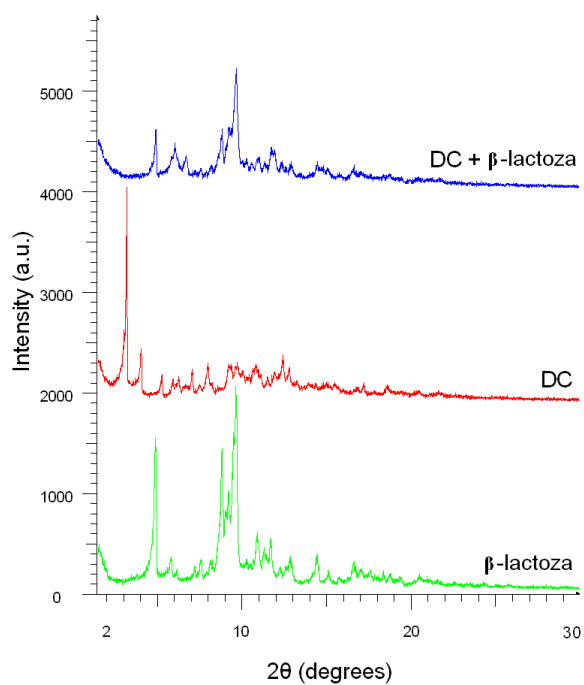


Fig. 6.66. Difractograma de raze X a DC, β-lactozei și amestecului (1:1) DC-β-lactoză

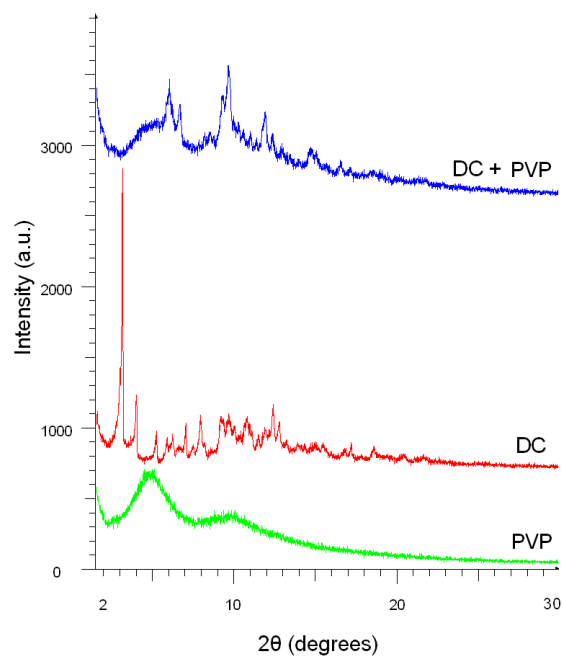


Fig. 6.67. Difractograma de raze X a DC, PVP și amestecului (1:1) DC-PVP

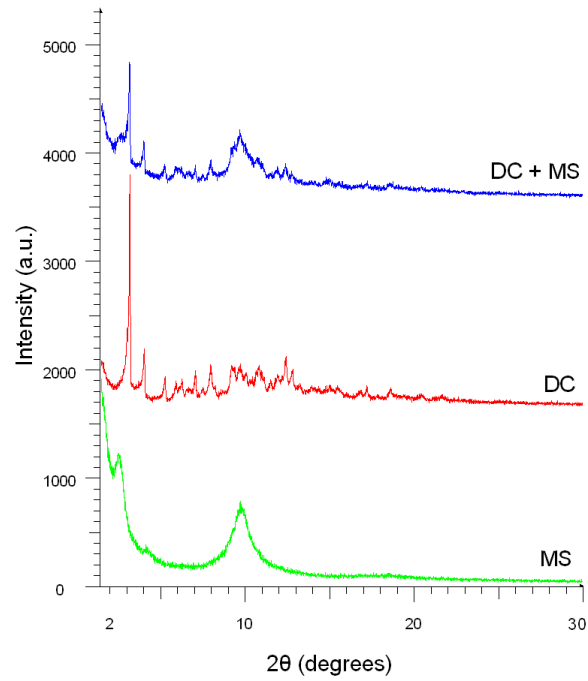


Fig. 6.68. Difractograma de raze X a DC, MS și amestecului (1:1) DC-MS

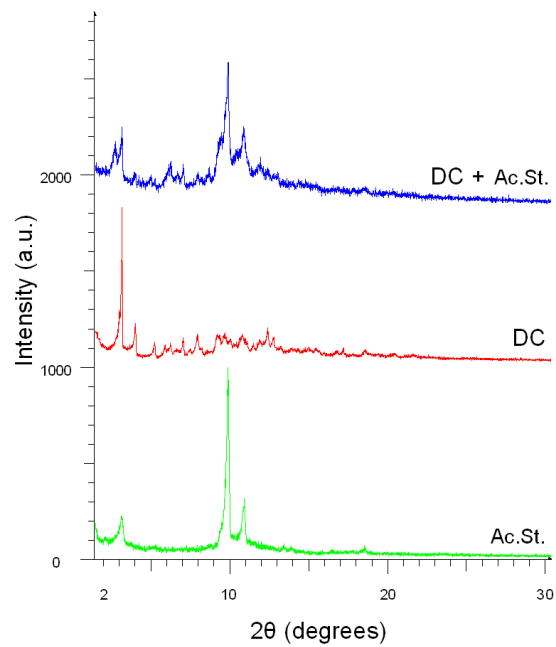


Fig. 6.69. Difractograma de raze X a DC, Ac. St. și amestecului (1:1) DC-Ac. St.

Tabelul 6.18. Datele difracției de raze X pentru DC, α -lactoză și amestecul (1:1) DC- α -lactoză

DC		DC + α -lactoză		α -lactoză	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
2.965	34.8				
3.114	100				
3.969	27.8				
5.197	14.7				
		5.659	17.4		
		5.76	22.3	5.747	11.6
5.858	12.1	5.979	15		
6.208	13.5	6.173	13.1		
		6.625	13.4		
7.006	18				
7.478	10.3	7.543	11.7	7.506	6.8
7.923	20.6			7.83	3.1
8.138	10.6				
		8.556	18.7		
		8.68	29		
		8.781	42.1	8.774	35.7
		8.987	49.6	8.966	44.6
9.169	20.7	9.161	100	9.18	100
9.296	19.2			9.473	14
9.584	19.6	9.55	34.8	9.567	17.8
9.682	21	9.694	34.5	9.711	22.4
10.012	17.1				
		10.455	13.6	10.429	8.5
10.619	19	10.563	12.8		
10.767	21				
10.944	18.1	10.907	12.5	10.862	5.6
11.085	16.5				
11.491	14.2	11.639	12.9		
		11.739	16	11.691	5.6
11.881	17	11.914	18.5	11.952	5.4
12.379	24.7	12.331	11.5		
12.748	19.2	12.866	10.3		
13.231	12.2				
				14.145	3.3
14.33	10.7	14.171	10.8	14.326	2.4
		14.802	9.2		
14.969	11.7	15.027	9.1		
		15.169	7.5		
15.422	10.9				
		15.719	7.3		
		15.877	8.2		
16.811	9.3	16.767	8	16.759	5.4
17.199	10.8	17.047	14.8	17.034	9.2
		17.31	9.8	17.322	4.5
		17.512	6.8	17.53	4.1
18.605	9.9				

Tabelul 6.19. Datele difracției de raze X pentru DC, β -lactoză și amestecul (1:1) DC- β -lactoză

DC		DC + β -lactoză		β -lactoză	
2 θ	I%	2 θ	I%	2 θ	I%
2.965	34.8				
3.114	100				
3.969	27.8				
		4.837	53.8	4.82	77.1
5.197	14.7				
5.858	12.1	5.97	39	5.745	17.2
6.208	13.5	6.16	29.2	6.095	11.6
		6.65	29.8		
7.006	18	7.168	17.9	7.163	12.9
7.478	10.3	7.519	19.3	7.525	16.3
7.923	20.6				
8.138	10.6	8.125	22.6	8.108	15.6
		8.546	31.9		
		8.763	53.1	8.764	70.9
		8.998	39.6	8.992	40.6
9.169	20.7	9.171	57.4	9.159	50.3
9.296	19.2			9.483	80
9.584	19.6	9.603	100	9.61	100
9.682	21				
10.012	17.1				
		10.24	28	10.228	16.3
10.619	19	10.526	25.1		
10.767	21	10.816	28.6		
10.944	18.1	10.944	29.6	10.861	28.6
11.085	16.5	11.283	25.2	11.266	21.3
11.491	14.2	11.695	38.6	11.667	25.8
11.881	17	11.88	36.5		
		12.251	25.1	12.23	12.6
		12.349	24.3		
12.379	24.7	12.552	21.9	12.577	12.7
12.748	19.2	12.805	23.6	12.816	17.5
		12.918	23.4		
13.231	12.2				
14.33	10.7	14.446	24.7	14.42	17.5
14.969	11.7	15.036	22.1	15.091	10.5
15.422	10.9			15.725	7.5
		16.279	15.7		
		16.498	19.5		
16.606	7.9	16.62	21.9	16.599	15.2
16.811	9.3				
17.199	10.8	17.003	17.1	17.022	11.1
		17.616	14.6	17.58	11
		17.814	13.8		
		18.362	15.1	18.36	9.8
18.605	9.9			18.744	9.1
18.895	7				
		19.424	12.1	19.348	7.4
20.425	7			20.478	8.1
21.643	7				

Tabelul 6.20. Datele difracției de raze X pentru DC, PVP și amestecul (1:1)
DC-PVP

DC		DC + PVP		PVP	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
2.965	34.8				
3.114	100	3.111	1.6		
3.969	27.8				
				4.824	100
5.197	14.7				
5.858	12.1	5.976	80.8		
6.208	13.5				
		6.631	58.6		
7.006	18				
7.478	10.3				
		7.758	3.1		
7.923	20.6				
8.138	10.6	8.198	12.4		
		8.491	17.4		
9.169	20.7				
9.296	19.2	9.266	66.4		
9.584	19.6				
9.682	21	9.649	100	9.717	55.2
10.012	17.1	9.976	30.2		
		10.245	25.7		
10.619	19	10.537	19.1		
10.767	21				
10.944	18.1	10.969	15.9		
11.085	16.5				
11.491	14.2	11.335	8.9		
11.881	17	11.883	50.8		
12.379	24.7	12.327	24.7		
12.748	19.2				
		12.917	11.4		
13.231	12.2	13.424	7.5		
13.87	11.1	13.949	6.9		
14.33	10.7	14.651	25.5		
14.969	11.7	15.024	21.3		
15.422	10.9				
		15.649	8.1		
16.606	7.9	16.531	16.5		
16.811	9.3				
17.199	10.8	17.137	10.4		
		17.864	6.4		
18.605	9.9	18.587	12.4		
		19.535	6.1		
		19.87	8		
20.425	7	20.329	7.3		
21.643	7	21.793	9.7		

Tabelul 6.21. Datele difracției de raze X pentru DC, MS și amestecul (1:1)
DC-MS

DC		DC + MS		MS	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
		2.423	63.8	2.459	100
2.965	34.8				
3.114	100				
3.969	27.8			4.095	27.6
5.197	14.7				
5.858	12.1	5.996	54.5		
6.208	13.5	6.162	49.6		
		6.641	44.5		
7.006	18				
7.478	10.3				
7.923	20.6				
8.138	10.6				
		8.526	38.7		
9.169	20.7				
9.296	19.2	9.296	75.7		
9.584	19.6				
9.682	21	9.672	100	9.725	60.2
		10.226	57.6		
		10.538	46.5		
10.012	17.1				
10.619	19				
10.767	21				
10.944	18.1	10.948	38.3		
11.085	16.5				
11.491	14.2	11.337	32.2		
11.881	17	11.898	48		
12.379	24.7	12.34	36.4		
12.748	19.2	12.935	26.9		
13.231	12.2				
13.87	11.1	13.952	21.6		
14.33	10.7				
		14.648	32		
		14.777	31.9		
14.969	11.7	15.029	27.1		
15.422	10.9				
16.606	7.9	16.519	25.1		
16.811	9.3				
17.199	10.8	17.182	20.8		
18.605	9.9				
		19.115	17.8		
		19.425	16.2		
20.425	7	20.275	16		
21.643	7				
		22.731	12.8		

Tabelul 6.22. Datele difracției de raze X pentru DC, Ac. St. și amestecul (1:1) DC-Ac. St.

DC		DC + Ac. St.		Ac. St.	
2 θ	I%	2 θ	I%	2 θ	I%
		2.689	43.4		
2.965	34.8				
3.114	100	3.1	44.5	3.103	20.7
3.969	27.8	3.971	22.9		
		4.96	19.7		
5.197	14.7				
5.858	12.1				
6.208	13.5	6.21	29		
7.006	18	7.013	24.6		
7.478	10.3				
7.923	20.6	7.912	22.2		
8.138	10.6				
		8.672	28.6		
9.169	20.7	9.16	36		
9.296	19.2				
				9.42	15
9.584	19.6				
9.682	21	9.68	69		
		9.857	100	9.838	100
10.012	17.1				
10.619	19				
10.767	21				
		10.854	52.4	10.866	25.6
10.944	18.1				
11.085	16.5	11.154	30.7		
11.491	14.2				
11.881	17	11.92	36.5		
12.379	24.7	12.384	26.5		
12.748	19.2				
13.231	12.2				
18.605	9.9			18.558	7.3
18.895	7				
		19.111	10.1		

În urma examinării datelor din Tabelele 6.17 și 6.18 s-a constatat:

- gradul ridicat de cristalinitate al α și β -lactoză, prin numărul foarte mare de linii din spectrele de difracție;
- o serie de linii din spectrele componentelor dispar, iar în cazul DC, cele mai importante;
- în spectrele amestecurilor apare un număr considerabil de linii noi, relativ intense (30%);
- majoritatea liniilor din spectrele de difracție ale α și β -lactozei se regăsesc în spectrele amestecurilor corespunzătoare, având intensitate mai mare;
- numărul liniilor din spectrul DC, în număr redus totuși, care se regăsesc în spectrele amestecurilor prezintă în general intensitate crescută.

Ținând cont de aceste considerente reiese posibilitatea interacțiunii DC cu α -lactoză, respectiv cu β -lactoză.

Și datele de difracție pentru amestecurile DC-PVP și DC-MS pot fi discutate împreună, dată fiind cristalinitatea apropiată a PVP și MS. Astfel, s-a constatat:

- gradul ridicat de cristalinitate al amestecurilor comparativ cu excipienții PVP și MS;
- din spectrele componentelor, în special cel al DC, dispăre un număr însemnat de linii, chiar importante;
- în spectrele amestecurilor apare un număr considerabil de linii, chiar intense;
- liniile din spectrele componentelor, care se regăsesc în cele ale amestecurilor, prezintă intensitate comparativ egală sau crescută.

Aceste constatări constituie argumente solide pentru confirmarea interacțiunii DC cu PVP, respectiv cu MS.

În cazul amestecului DC-Ac. St. se remarcă:

- dispariția unui număr considerabil de linii din spectrul DC, și mai puțin Ac. St.;
- apariția de linii noi în spectrul amestecului;
- liniile parentale, care se regăsesc în spectrul amestecului sunt de regulă mai intense.

În contextul celor prezentate considerăm că este posibilă interacțiunea DC cu Ac. St.

6.7. Compatibilitatea acidului acetilsalicilic

Analiza termică

Atât curbele termice ale acidului acetilsalicilic sau aspirinei, cât și cele ale excipienților au fost prezentate în Figurile 5.17, respectiv 4.1 – 4.11.

Curbele TG, DTG și DSC ale tuturor substanțelor implicate în studiu sunt prezentate în Figurile 6.70 – 6.72.

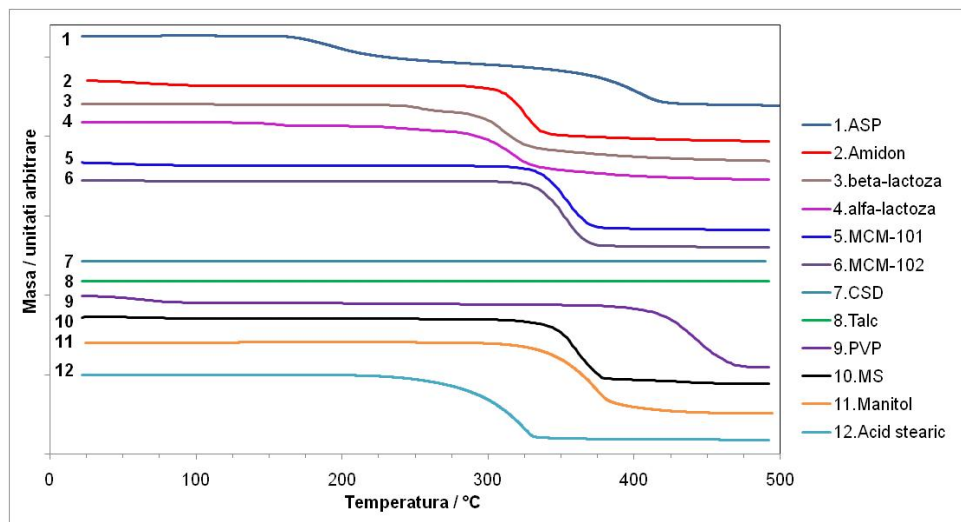


Fig. 6.70. Curbele TG pentru toate substanțele utilizate în studiu

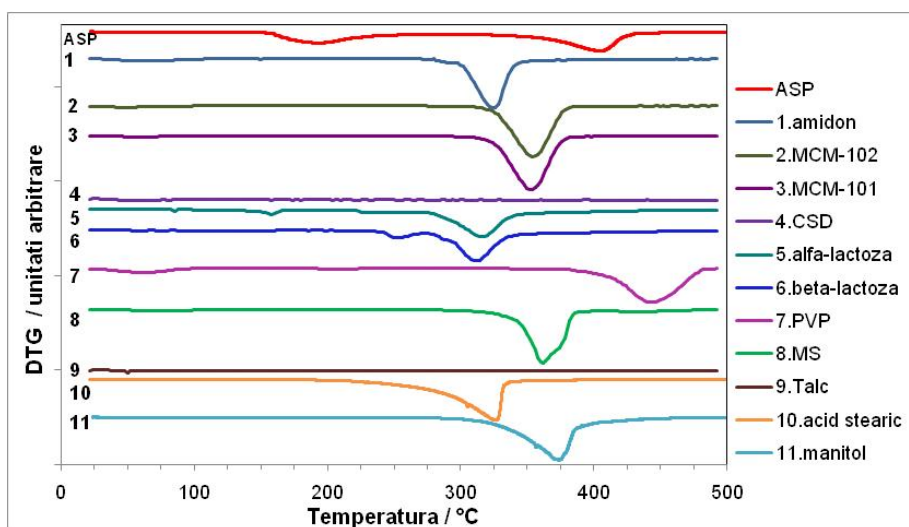


Fig. 6.71. Curbele DTG pentru toate substanțele utilizate în studiu

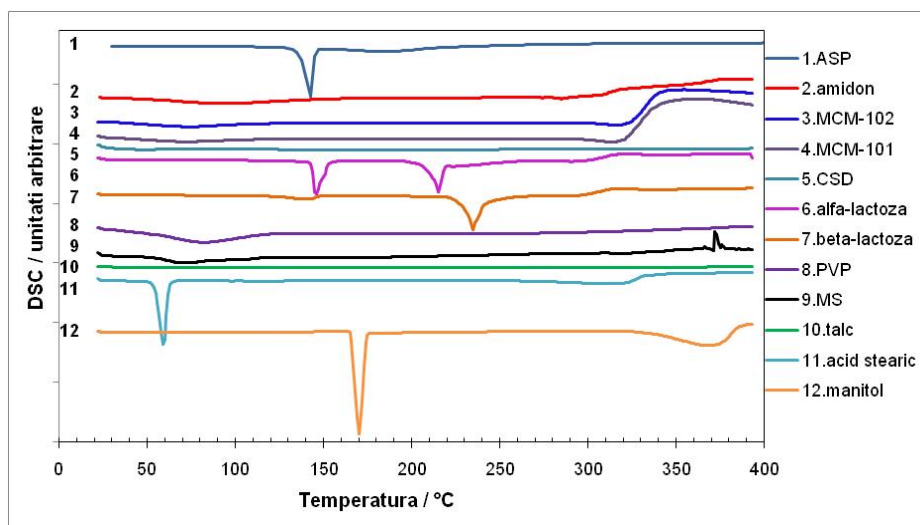
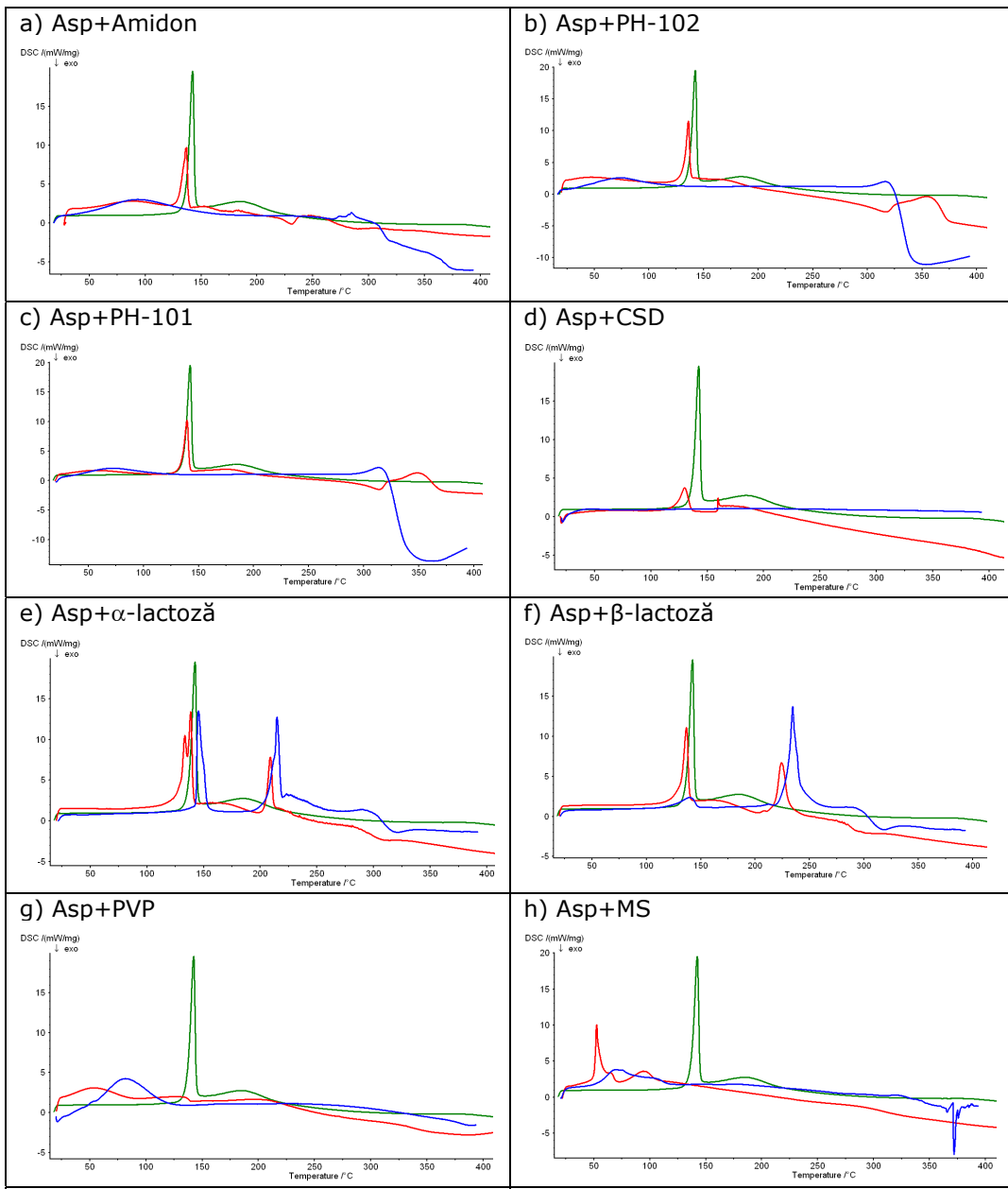


Fig. 6.72. Curbele DSC pentru toate substanțele utilizate în studiu

Analiza prin tehnica DSC s-a caracterizat prin Figura 6.73 a-k



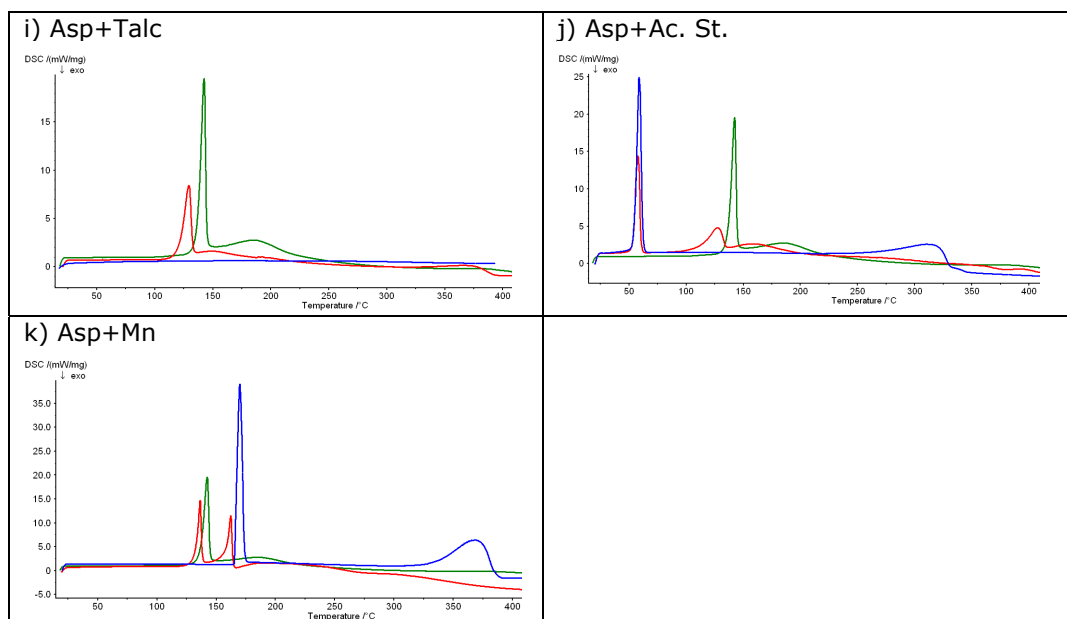


Fig. 6.73 a-k. Curbele DSC ale Asp (verde), excipient (albastru) și amestecul fizic 1:1 (roșu)

Curbele TG, DTG și DSC ale tuturor amestecurilor, comparativ cu cele ale Asp sunt incluse în Figurile 6.74 – 6.76.

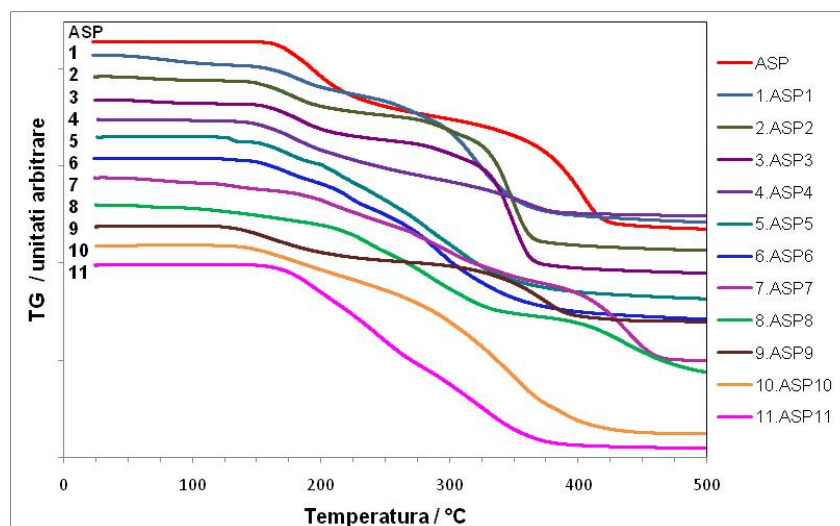


Fig. 6.74. Curbele TG ale Asp și amestecului fizic 1:1

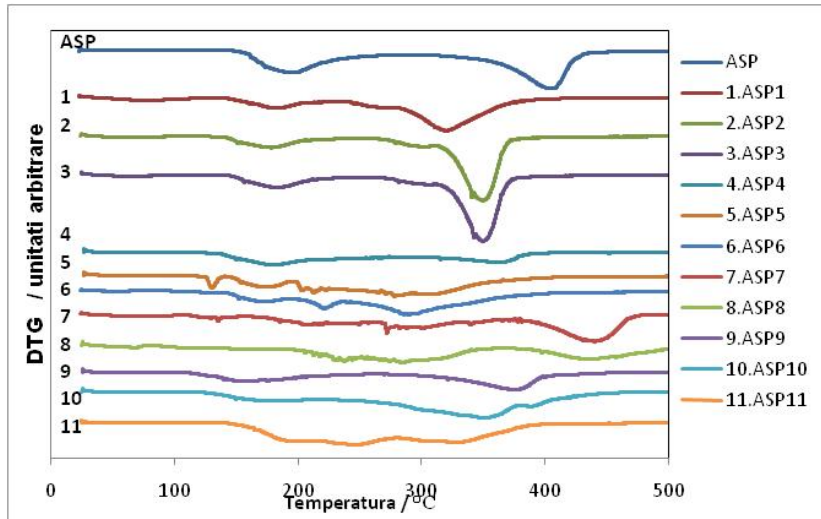


Fig. 6.75. Curbele DTG ale Asp și amestecului fizic 1:1

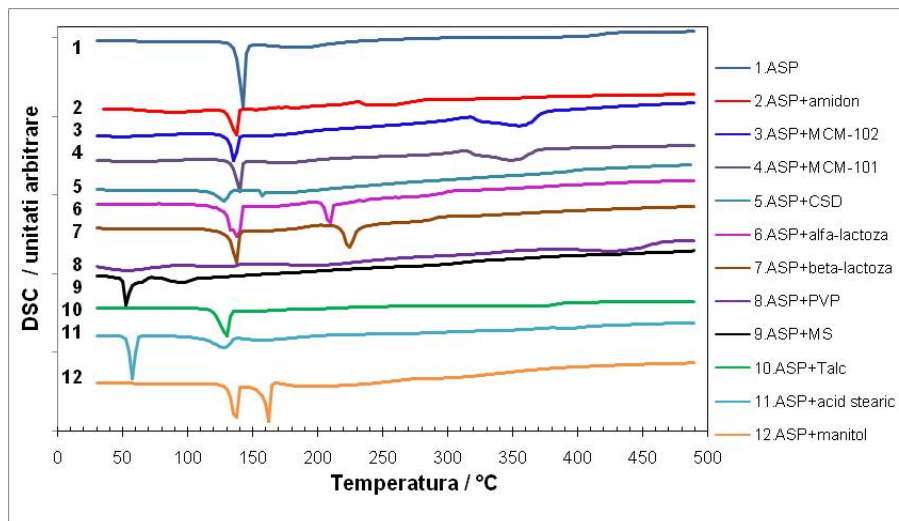


Fig. 6.76. Curbele DSC ale Asp și amestecului fizic 1:1

În urma examinării curbelor termice, în special a celor DSC, s-a constatat că Asp prezintă incompatibilitate cu PVP și MS.

Curba DSC (Fig. 6.73-g) a amestecului binar Asp-PVP arată dispariția picului corespunzător topirii Asp, ceea ce constituie un indiciu clar al interacțiunii Asp cu PVP.

Pentru amestecul Asp cu MS, curba DSC (Fig. 6.73-h) arată o comportare asemănătoare, ca și în alte cazuri, adică picul de topire a Asp dispare, dar apare altul nou la 59,8 °C (Tabelul 6.23).

Tabelul 6.23. Datele termoanalitice ale Asp și amestecului fizic 1:1

Proba	DSC			DTG		$\Delta m / \%$
	$T_{\text{onset}} / \text{°C}$ (top)	$T_{\text{peak}} / \text{°C}$ (top)	$\Delta H_{\text{top}} / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}$	$T_{\text{onset}} / \text{°C}$	$T_{\text{peak DTG}} / \text{°C}$	
SM						
ASP	129.9	142.7	556.1	148; 300	194; 404	40; 57
SM/excipient						
Amidon	124.9	137.3	251.5	30; 135; 235	70; 175; 320	6; 14; 68
MC-102	125.3	136.3	246.5	30; 125; 250	60; 170; 350	3; 17; 70
MC-101	130.0	139.7	248.8	30; 150; 275	60; 175; 350	3; 17; 70
CSD	115.1	130.2	152.6	125; 300	180; 365	30; 20
α -lactoză	122.7	138.8	479.7	100; 140; 200	125; 175; 275	3; 10; 70
β -lactoză	121.3	137.1	322.5	100; 135; 190; 230	120; 170; 225; 285	2; 13; 13; 50
PVP	**	**	**	30; 100; 375	75; 260; 440	4; 46; 45
MS	49.6	52.7	267.2	30; 75; 375	70; 285; 430	3; 54; 30
Talc	113.9	129.8	320.7	100; 250	150; 375	20; 30
Acid stearic	104.2	128.3	224.6	100	350	98
Manitol	125.3	136.7	319.8	150; 275	250; 325	60; 35

* - valoarea nu a putut fi calculată datorită absenței procesului de topire

** - valoarea reprezintă suma a două sau mai multe procese, nu doar a topirii

Acest gen de comportare termică a amestecului binar Asp-MS arată o interacțiune chimică între cei doi componenți.

În cazul amestecurilor Asp cu CSD, respectiv Ac. St., modificările care au loc nu sunt atât de evidente pentru a considera că au loc interacțiuni chimice. Totuși, ele sugerează ideea unor interacțiuni fizice, ca și în cazul altor amestecuri cu CSD, în special.

Modificările care au loc, arătate de curba DSC, evident sunt susținute și de valorile entalpiei de topire (Tabelul 6.23), dar și de valorile temperaturilor T_i (curba TG) și $T_{\text{pic DTG}}$ (curba DTG), care prin modul în care s-au schimbat, indică o stabilitate termică mai mică a Asp, în prezența excipienților.

Spectroscopia FT-IR

Spectrele FT-IR pentru substanțele implicate în cele trei cazuri de interacțiune, împreună cu cele ale amestecurilor binare corespunzătoare sunt prezentate în Figurile 6.77 – 6.78:

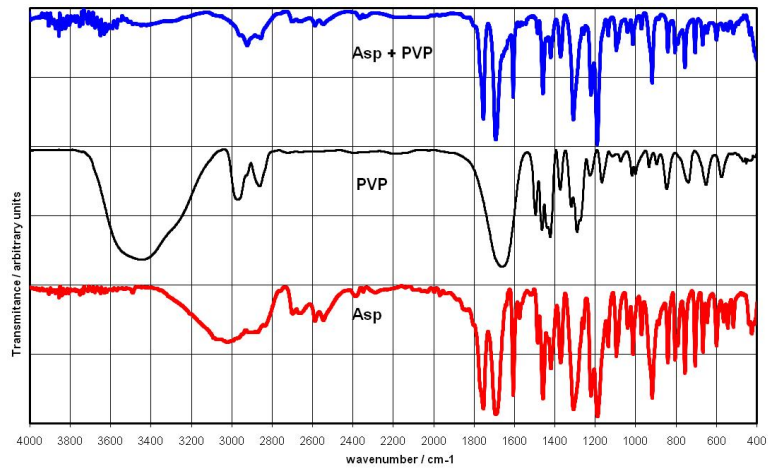


Fig. 6.77. Spectrul FT-IR pentru Asp, PVP și amestecul fizic 1:1

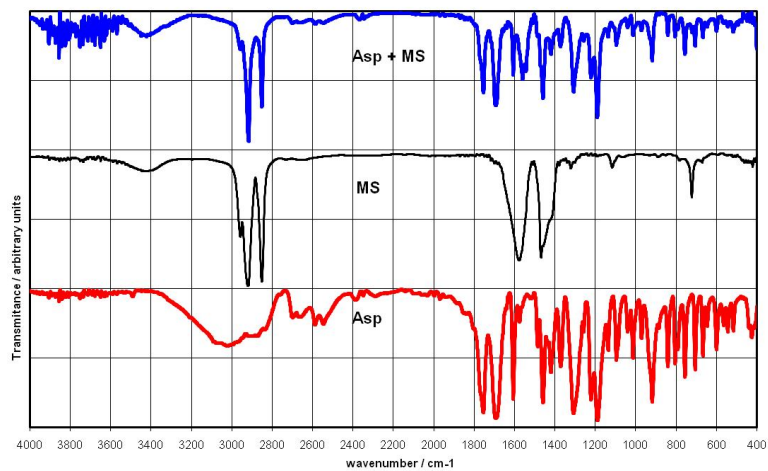


Fig. 6.78. Spectrul FT-IR pentru Asp, MS și amestecul fizic 1:1

Spectrul FT-IR al Asp prezintă următoarele caracteristici:

- prezența unei benzi de absorbție largă, de intensitate medie, în regiunea 3400 – 2700 cm⁻¹, cu maxim de absorbție la 3023 cm⁻¹, și un umăr în partea dreaptă la 2887 cm⁻¹, care corespunde vibrației ν_{OH} din gruparea carboxil;
- benzile de la 1754 și 1692 cm⁻¹, foarte intense, caracterizează vibrația $\nu_{C=O}$;
- la 1605 cm⁻¹, apare o bandă foarte intensă, care corespunde vibrației C=C din inel;
- vibrația ν_{C-O-H} în plan, este caracterizată de banda de absorbție de la 1457 cm⁻¹, foarte intensă;
- benzile de la 1419, respectiv 1371 cm⁻¹ caracterizează vibrația ν_{O-H} în plan;

- la 1307 cm^{-1} se găsește o bandă foarte intensă, care corespunde vibrației de deformare $\delta_{\text{C-H (as; s)}}$ (CH_3 ; CH);
- vibrației $\nu_{\text{C-O}}$ îi corespunde banda intensă de la 1221 cm^{-1} ;
- banda de la 1188 cm^{-1} , practic de intensitate maximă este rezultatul vibrației $\nu_{\text{C=C (as)}}$;
- benzile de la 917 , 840 , 803 și 754 cm^{-1} caracterizează vibrația legăturii C-H (inel), în afara planului;
- banda de la 704 cm^{-1} corespunde vibrației C-C (inel), în afara planului.

Diferențele rezultate din spectrul FT-IR al amestecului Asp-PVP sunt următoarele:

- banda largă, cu maxim la 3447 cm^{-1} , din spectrul PVP, practic dispare;
- banda largă, cu maxim la 3023 cm^{-1} din spectrul Asp, împreună cu cea din spectrul PVP (maxim 2955 cm^{-1}), apar sub forma unei benzi mult redusă, în ceea ce privește lărgimea și intensitatea acesteia, și care are un maxim la 2924 cm^{-1} ;
- banda cea mai intensă din spectrul PVP, de la 1662 cm^{-1} , practic dispare;
- benzile de la 1692 și 1188 cm^{-1} , din spectrul Asp își mențin parțial intensitatea;
- benzile de la 1753 și 1307 cm^{-1} din spectrul Asp își mențin poziția, dar își reduc intensitatea cu cca 15%, când benzile de la 1605 și 1458 cm^{-1} își reduc intensitatea cu cca 25%;
- de asemenea, benzile din regiunea $1094 - 704\text{ cm}^{-1}$, își reduc intensitatea cu până la 40%.

Conform diferențelor prezentate se poate considera că Asp interacționează chimic cu PVP.

Pentru amestecul Asp cu MS s-au constatat următoarele diferențe:

- dubletul de la 2918 și 2850 cm^{-1} , din MS, își menține poziția, dar pe când intensitatea maximului de la 2918 cm^{-1} rămâne intactă (maximă), cea a vârfului de la 2850 cm^{-1} scade cu cca 55%, chiar dacă în acea regiune prezintă absorbție și Asp;
- benzile de la 1571 și 1468 cm^{-1} , din spectrul MS, precum și cele de la 1574 și 1457 cm^{-1} , din spectrul Asp, se regăsesc în spectrul amestecului la 1559 și 1458 cm^{-1} , puțin deplasate (față de MS), dar mai ales cu o intensitate redusă cu cca 25%, față de cea teoretică;
- benzile de la 1692 ; 1605 ; 1306 și 1188 cm^{-1} , își mențin pozițiile, dar intensitatea se reduce în proporție de 10 - 50%;
- trebuie specificat faptul că în această regiune spectrul amestecului este mult aerisit, ca de altfel și în regiunea $1094 - 700\text{ cm}^{-1}$, unde intensitatea scade de asemenea, cu până la 55%;
- banda de la 721 cm^{-1} , din spectrul MS, de intensitate medie, dispare.

Diferențele prezentate constituie un argument solid în susținerea interacțiunii chimice a Asp cu MS.

Difracția de raze X

Rezultatele analizei de raze X sunt prezentate în Figurile 6.79 - 6.80, respectiv Tabelele 6.24 - 6.25.

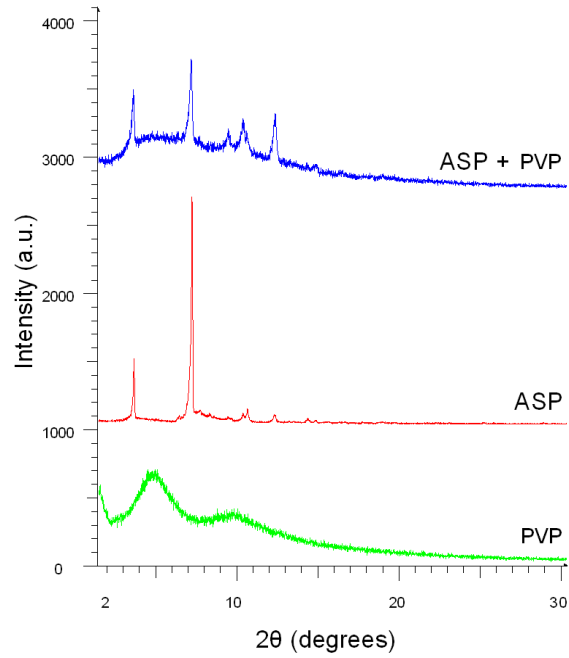


Fig. 6.79. Difractograma de raze X a Asp, PVP și amestecului (1:1) Asp-PVP

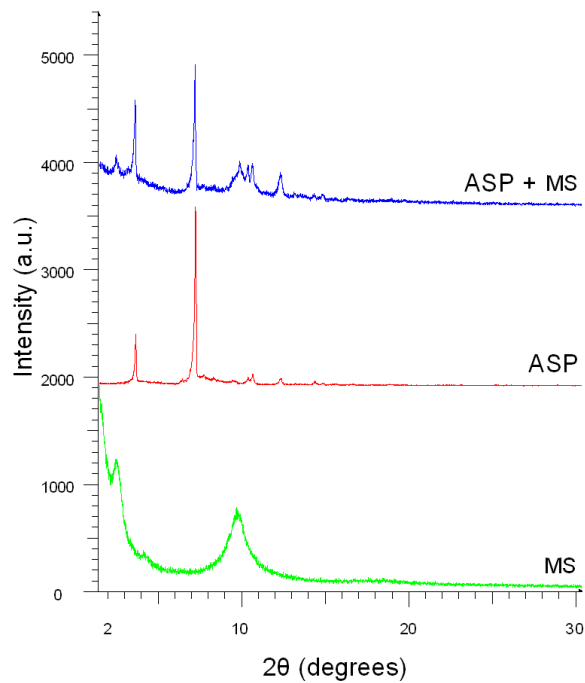


Fig. 6.80. Difractograma de raze X a Asp, MS și amestecului (1:1) Asp-MS

Tabelul 6.24. Datele difracției de raze X pentru Asp, PVP și amestecul (1:1) Asp-PVP

Asp		Asp+PVP		PVP	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
3.59	21.8	3.58	79.3		
				4.824	100
7.186	100	7.147	100		
7.668	5.4	7.64	42.7		
9.436	3.3	9.473	47		
				9.717	55.2
10.35	4.4	10.362	54		
10.622	5.9	10.586	47.9		
		11.045	34.6		
12.303	4.3	12.305	57.1		
13.181	1.6				
14.334	2.6	14.3	23.1		
14.843	1.7	14.871	22.1		
		21.839	9.4		
		22.887	9.1		

În cazul amestecului Asp-PVP, datele din Tabelul 6.24 arată:

- liniile din spectrul PVP dispar;
- foarte puține linii din spectrul Asp dispar, astfel încât acestea se regăsesc în spectrul amestecului, având intensități mai mari;
- numărul de linii noi în spectrul amestecului este redus.

În ceea ce privește amestecul Asp-MS s-a constatat:

- practic toate liniile din spectrele componentelor se regăsesc în spectrul amestecului, de regulă la intensități crescute;
- apariția unui număr mare de linii noi în spectrul amestecului.

Pe baza celor prezentate se poate spune că Asp interacționează atât cu PVP cât și cu MS.

Tabelul 6.25. Datele difracției de raze X pentru Asp, MS și amestecul (1:1) Asp-MS

Asp		Asp+MS		MS	
2θ	I%	2θ	I%	2θ	I%
		2.463	39.3	2.459	100
		3.162	29.4		
3.59	21.8	3.583	78.5		
				4.095	27.6
6.378	3				
7.186	100	7.161	100		
7.668	5.4	7.703	16.2		
		9.091	15.7		
9.436	3.3				
		9.857	35.2	9.725	60.2
		10.011	26.6		
10.35	4.4	10.345	30.5		

10.622	5.9	10.616	33.6		
		11.279	12.1		
		12.17	19		
12.303	4.3	12.299	27.5		
		12.777	9.7		
		12.915	9.8		
13.181	1.6	13.14	11.6		
14.334	2.6	14.322	10.3		
		14.576	8.8		
14.843	1.7	14.83	10.7		
		16.311	7.9		
		16.964	6.4		
		17.228	5.7		
		17.416	6.3		
		19.009	7.7		

6.8. Concluzii

După cum s-a specificat și în capitolele 1 și 2, compatibilitatea substanțelor medicamentoase cu diferiți excipienți farmaceutici, constituie o problemă de mare importanță, întâlnită tot mai mult în literatura de specialitate. Această problemă trebuie lamurită încă din etapa preformulării.

Unul dintre obiectivele tezei, dacă nu cel mai important, l-a constituit studiul compatibilității IB, KT, PX, IND, DC și Asp cu diferiți excipienți folosiți în procesul de fabricare a medicamentelor. Ca metode de studiu, au fost folosite următoarele: metodele termice de analiză, spectroscopia FT-IR și difracția de raze X.

Modificările care se produc în profilul curbelor termice TG/DTG și DSC, în cazul amestecurilor binare au indicat producerea unor interacțiuni de natură chimică sau fizică, la încălzire.

Conform curbelor menționate, în special curbelor DSC, se poate spune că toți cei 11 excipienți prezintă interacțiuni mai mici sau mai mari cu cele 6 SM. Acest fapt este susținut de diferențele între valorile T_{top} , respectiv valorile entalpiei de topire sau deshidratate.

Cu privire la T_t , dispariția picului de topire al SM din amestec constituie un indiciu foarte clar al unei interacțiuni chimice între SM și excipient. Așa se întâmplă în cazul amestecurilor IB, KT, PX, DC și Asp cu PVP, respectiv PX, IND și DC cu MS.

De asemenea o deplasare considerabilă a picului de topire sau apariția altuia nou la temperaturi comparativ mai mici reprezintă de asemenea un indiciu cert al unei interacțiuni chimice. O astfel de modificare decurge în cazul amestecurilor IND cu PVP, respectiv IB, KT și Asp cu MS.

Dispariția picurilor de topire are loc și în cazul amestecurilor PX și DC cu Ac. St, respectiv DC cu α - și β -lactoză. Alte cazuri de deplasări ale picului de topire sunt: IB cu Ac. St și Mn, IND cu Ac. St.

Aceste modificări sunt susținute de valorile entalpiei de topire, sau dehidratare în cazul DC, deoarece aceasta este considerată ca fiind o mărime cantitativă, care poate fi exprimată ca și o modificare fracțională sau totală.

Pe baza unor variații mai mult sau mai puțin semnificative ale lui T_{top} și ΔH_{top} , se poate considera că au loc și o serie de interacțiuni fizice, cum ar fi în cazul amestecurilor CSD cu cele 6 SM, β -lactozei cu IB, α -lactozei cu PX și Mn cu DC.

Spre deosebire de interacțiunile de natură chimică confirmate de tehnicile FT-IR și raze X, interacțiunile de natură fizică nu au fost confirmate de aceste tehnici, probabil din cauza unor modificări limitate.

Un caz interesant îl constituie cel al amestecurilor DC cu excipienți, din cauza conținutului de apă al DC, corelat cu influența importantă a apei asupra degradării SM sau medicamentelor. Efectul acestei interacțiuni, care duce la degradare, este reliefat de valorile entalpiei de deshidratare (în cazul DC), comparativ mai mare în cazul amestecurilor ai căror excipienți conțin și ei apă.

7. COMPLECȘI CU Zn(II) ȘI Cu(II) AI IBUPROFENULUI ȘI PIROXICAMULUI

7.1. Introducere

Pe baza celor prezentate în capitolul 4 cu privire la importanța anumitor ioni metalici în organism, respectiv posibila activitate biologică a complexilor acestora cu liganzi din clasa medicamentelor AINS, ne-am ocupat și noi de prepararea unor astfel de complecși.

Astfel, s-a ales ca generator de complex Zn(II) și Cu(II), iar ca liganzi IB și PX. Complecși ai celor doi liganzi cu alte elemente tranzitionale au fost sintetizate.

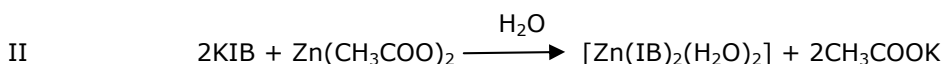
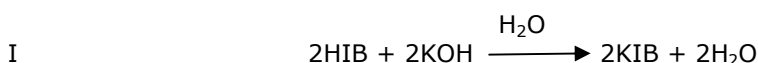
În cadrul studiilor efectuate s-a urmărit sinteza și caracterizarea complexilor corespunzători.

7.2. Sinteza complexilor

Complecșii au fost sintetizați prin reacția directă a unei sări a metalului în discuție și sarea de K a IB, respectiv PX. Reacțiile decurg la temperatură ambiantă sau prin încălzire. Separarea precipitatului din soluție s-a făcut prin filtrare pe o pâlnie Buchner, folosind în acest scop o hârtie de filtru, care permite colectarea cât mai completă a precipitatului. Precipitatul, cu hârtia, a fost uscat la aer și apoi într-un exicator cu CaCl₂ anhidră.

7.2.1. Sinteza complexilor IB și PX cu Zn(II)

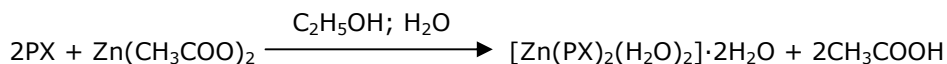
Complexul IB cu Zn(II) [322] a fost preparat printr-o reacție simplă care implică deprotonarea ligandului prin KOH în soluție apoasă, urmată de complexarea cu o sare a metalului.



unde: HIB este de fapt IB (un acid)

KIB este sarea de K a IB

În cazul complexului PX cu Zn(II) [323] reacția este:



Pentru stabilirea rapoartului de combinare Zn(II) : IB(PX) am studiat aceste sisteme în rapoartele 1:1 ; 1:2 și 1:3. În urma studiilor efectuate considerăm că s-au format următorul tip de complex mononuclear: **[Zn(IB)₂(H₂O)₂]** și **[Zn(PX)₂(H₂O)₂]·2H₂O**. Figurile 7.1. și 7.2. prezintă structura chimică a fiecărui complex.

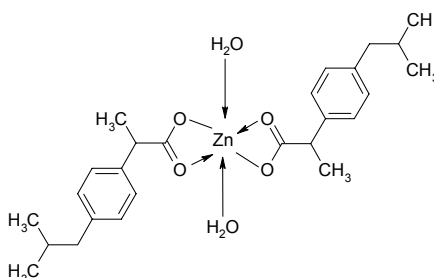


Fig. 7.1. Structura chimică a complexului Zn-IB

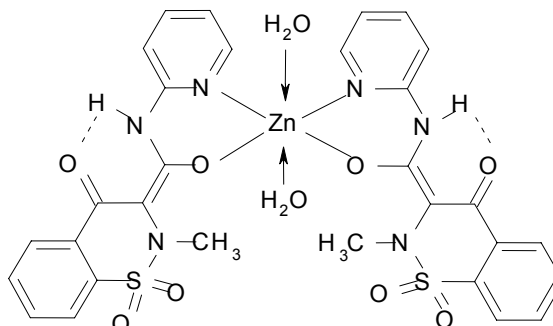


Fig. 7.2. Structura chimică a complexului Zn-PX

Formulele propuse pentru acești compuși au fost stabilite pe baza analizei chimice elementale, corelată cu investigațiile fizico-chimice (spectroscopia FT-IR, difracția de raze X și microscopia electronică de baleiaj) și analiza termică, în special pentru determinarea apei, precum și formula moleculară pe baza rezidului format.

Sinteza $[Zn(IB)_2(H_2O)_2]$

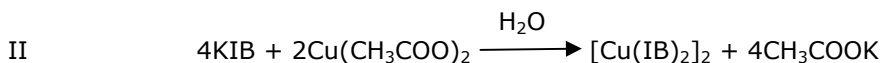
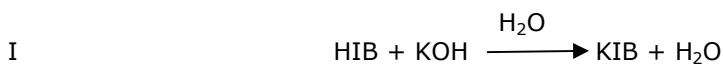
2.0 mmoli (0,412 g) de IB reacționează cu 2.0 mmoli (0,112 g) de KOH dizolvați în 20 mL apă distilată, pentru a forma sarea de K a ligandului. La soluția rezultată s-a adăugat 1.0 mmol (0,2195 g) $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$, soluție apoasă, sub agitare. Prin încălzire la 70 – 80 °C nu s-a întâmplat nimic. Precipitatul alb acicular format a fost colectat prin filtrare, spălat de câteva ori cu apă distilată și acetonă. S-a uscat și păstrat în exicator cu $CaCl_2$.

Sinteza $[Zn(PX)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$

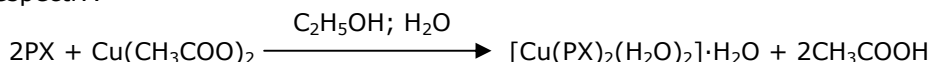
La 2.0 mmoli (0,6628 g) de piroxicam, dizolvați în 50 mL etanol la încălzire (cca 40 °C), s-a adăugat 1.0 mmol (0,2195 g) $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$ (soluție apoasă) sub agitare. Prin încălzire la 70 – 80 °C nu s-a întâmplat nimic. Precipitatul galben format a fost filtrat, spălat de câteva ori cu etanol, și uscat (păstrat) în exicator cu $CaCl_2$.

7.2.2. Sinteza complexelor IB și PX cu Cu(II)

Principiul de obținere și prelucrare a precipitatului a fost același:



și respectiv:



În urma verificării aceluiași rapoarte de combinare, a reieșit formarea complexelor: binuclear $[\text{Cu}(\text{IB})_2]_2$, respectiv mononuclear $[\text{Cu}(\text{PX})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, care corespund raportului 1:2. Structura chimică a complexelor este prezentată în Fig. 7.3, respectiv 7.4..

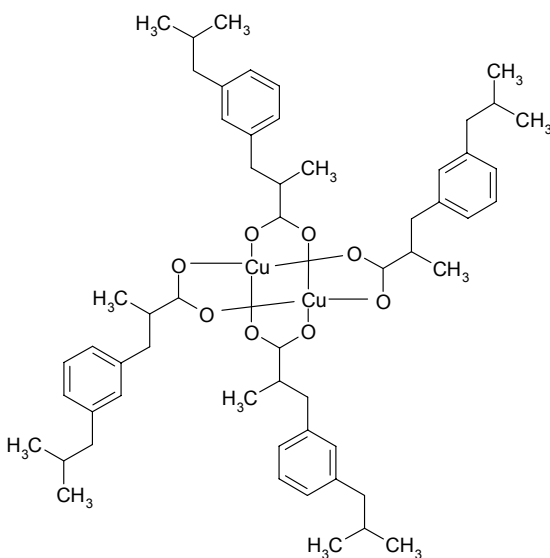


Fig. 7.3. Structura chimică a complexului Cu-IB

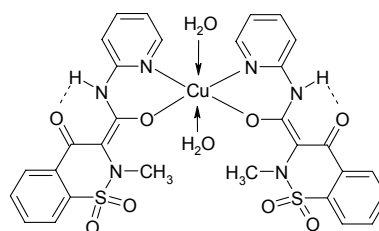


Fig.7.4. Structura chimică a complexului Cu-PX

Stabilirea formulei s-a făcut în același mod, ca și pentru ceilalți doi.

Sinteza $[\text{Cu}(\text{IB})_2]_2$ și $[\text{Cu}(\text{PX})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ a decurs exact ca și în cazul complexelor cu Zn(II), obținându-se precipitate: albastru deschis, respectiv verde închis (kaki).

7.3. Caracterizarea complexelor sintetizați

Stabilirea formulei moleculare și caracterizarea fizico-chimică s-a făcut cu ajutorul metodelor menționate anterior.

Principiul de lucru și condițiile de efectuare ale determinărilor sunt cunoscute, astfel încât nu se vor mai face decât anumite precizări sumare.

7.3.1. Analiza chimică elementală

Aparatul utilizat pentru efectuarea analizei elementale a fost analizorul Vario EL.

Analizele au fost efectuate pe trei probe paralele, iar rezultatele sunt prezentate sub forma unui interval, după prelucrarea statistică a acestora (Tabelul 7.1).

Zincul și cuprul au fost determinați prin titrare complexometrică cu soluție de EDTA 0,0500 M, astfel:

- **Zn** la pH = 10 (soluție tampon $\text{NH}_4\text{Cl} - \text{NH}_3$), în prezență de erioT; viraj: roșu la albastru;

- **Cu** la pH = 8 (soluție tampon $\text{NH}_4\text{Cl} - \text{NH}_3$), în prezență de murexid; viraj: galben-verzui la violet;

Tabelul 7.1. Rezultatele analizei elementale și titrării complexonometrice

Nr. Crt.	Complexul sintetizat	M	Zn(%)	Cu(%)	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
			calc.	calc.	calc.	calc.	calc.	calc.
			găsit	găsit	găsit	găsit	găsit	găsit
1	[Zn(IB) ₂ (H ₂ O) ₂]	512,1	12,77	-	60,94	7,42	-	-
			12,48	-	60,52	7,23	-	-
			±0,16	-	±0,52	±0,06	-	-
2	[Zn(PX) ₂ (H ₂ O) ₂].2H ₂ O	798,2	8,19	-	45,10	4,01	10,52	8,02
			8,06	-	45,25	3,87	10,37	8,13
			±0,06	-	±0,41	±0,03	±0,06	±0,05
3	[Cu(IB) ₂] ₂	948,3	-	13,40	65,80	7,17	-	-
			-	13,25	66,18	6,98	-	-
			-	±0,12	±0,62	±0,06	-	-
4	[Cu(PX) ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O	780,4	-	8,14	46,13	4,10	10,76	8,20
			-	8,02	46,28	4,14	10,68	8,28
			-	±0,05	±0,40	±0,04	±0,07	±0,04

Datele din Tabelul 7.1. arată o corelare bună a valorilor calculate cu cele găsite și confirmă raportul de combinare presupus, 1:2.

7.3.2. Spectroscopia FT-IR

Spectrele FT-IR ale complexilor sintetizați sunt prezentate în Figurile 7.5 – 7.8, iar principalele benzi ale acestora, comparativ cu cele ale liganzilor sunt prezentate în Tabelele 7.2 și 7.3.

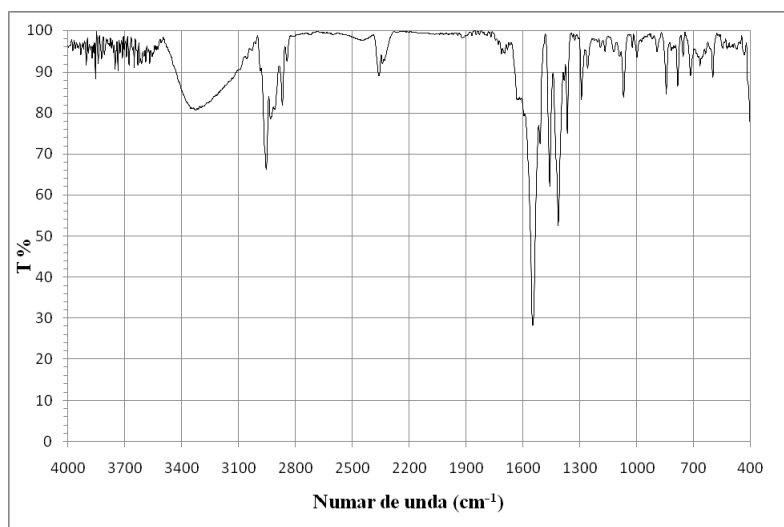


Fig. 7.5. Spectrul FT-IR al complexului IB cu Zn(II)

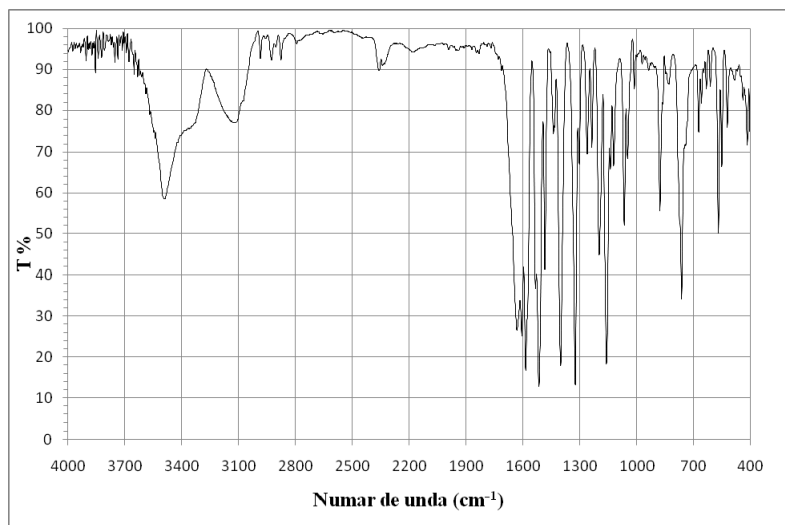


Fig. 7.6. Spectrul FT-IR al complexului PX cu Zn(II)

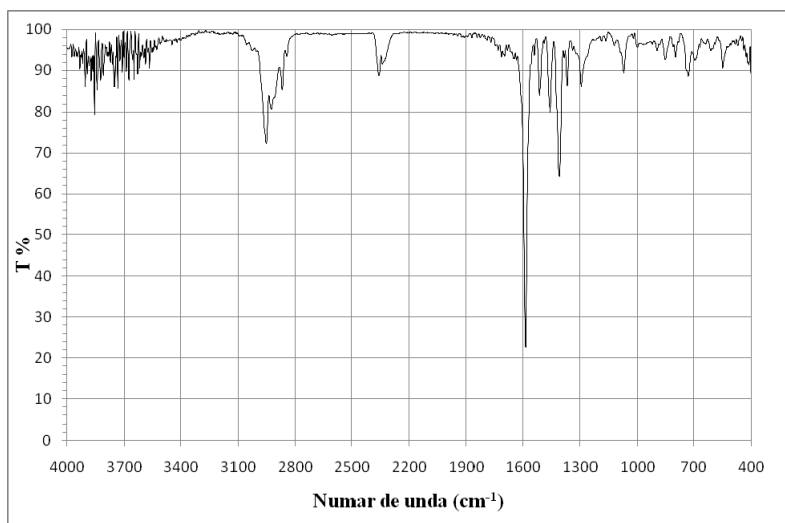


Fig. 7.7. Spectrul FT-IR al complexului IB cu Cu(II)

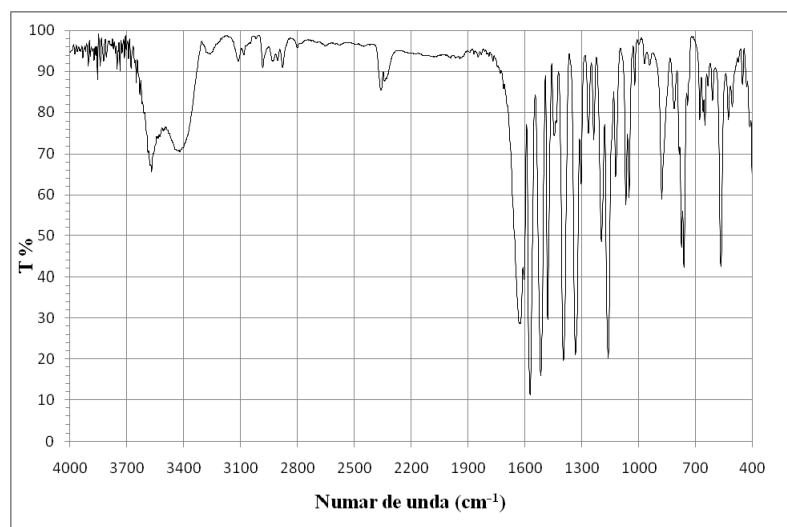


Fig. 7.8. Spectrul FT-IR al complexului PX cu Cu(II)

Ținând cont de natura liganzilor și ionilor metalici, complexii au fost grupați în funcție de liganzi.

Tabelul 7.2. Principalele benzi de absorbție (cm^{-1}) pentru IB și complexii corespunzători

IB	$[\text{Zn}(\text{IB})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	$[\text{Cu}(\text{IB})_2]_2$	Atribuire
3350 – 300 s	3500 – 300 s	–	$\nu_{\text{OH}}(\text{COOH}) ; \nu_{\text{OH}}(\text{H}_2\text{O})$
2956 – 2869 m-s	2953 – 2869 m-s	2954 – 2869 m-s	$\nu_{\text{as}} \text{CH}_3; \text{CH}_2$ $\nu_{\text{sim}} \text{CH}_3; \text{CH}_2$
1720 fp	–	–	$\nu_{\text{C=O}}(\text{COOH})$
–	1550 fp	1588 fp	$\nu_{\text{as}}(\text{COO})$
1508 m-s	–	1514 s	$\text{C}-\text{C}_{\text{întd. inel}}$
1461 m-s	1460 m	1457 s	$\text{C}-\text{C}_{\text{întd. inel}}$
1420 m	1415 p	1410 m	$\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$
1380 – 1184 m-s	1366 – 1292 m-s	1368 – 1293 s	$\delta_{\text{as}} \text{CH}_3; \text{CH}_2; \text{CH}$ $\delta_{\text{sim}} \text{CH}_3; \text{CH}_2; \text{CH}$
1068 s	1068 s	1064 s	i.p. CH(inel)
1007 s	998 fs	997 fs	i.p. CH(inel)
936 m	–	–	o.p. CH(inel)
866 s	847 s	852 fs	o.p. CH(inel)
780 m	785 s	799 fs	o.p. CH(inel)
668 s	–	–	i.p. CH(inel)
–	600 s	–	$\nu_{\text{Zn-O}}$
–	–	553 s	$\nu_{\text{Cu-O}}$

s-slab, m-mediu, fp-foarte puternic, fs-foarte slab, as-asimetric, sim-simetric, întd-întindere, i.p.-în plan, o.p.-în afara planului.

Caracteristica principală a celor două spectre corespunzătoare complexelor în discuție o constituie frecvența vibrațiilor de întindere $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ și $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, respectiv diferența acestora.

Pentru complexul cu Zn, Δ ($\Delta = \nu_{as} - \nu_{sim}$) = 134 cm^{-1} , mai mică decât Δ în cazul KIB (180 cm^{-1}), sugerează modul de coordinare bidentat, în care Zn se leagă de cei doi atomi de O ai grupării carboxil.

În cazul complexului cu Cu, $\Delta = 178 \text{ cm}^{-1}$, valoare apropiată valorii ionice pentru ibuprofenul potasic (180 cm^{-1}), precum este de așteptat pentru modul bidentat de legare al grupării carboxil, cu câte un atom de O la un ion metallic.

Tabelul 7.3. Principalele benzi de absorbție (cm^{-1}) pentru PX și complexii corespunzători

PX	[Zn(PX) ₂ (H ₂ O) ₂]-2H ₂ O	[Cu(PX) ₂ (H ₂ O) ₂]-H ₂ O	Atribuire
-	3600 - 3300 m	3700 - 3300 m	ν_{OH} (H ₂ O)
3338	-	-	ν_{OH} (enol); ν_{NH}
1631 m	1598 p	1616 p	$\nu_{C=O}$ (amidă)
1576 m	-	1575 p	ν_{NH} inel(Py); $\nu_{C=N}$ (Py)
1531 fs	1517 fs	1519 fs	ν_{NH} inel(Py); $\nu_{C=N}$ (Py)
1467 s	1485 s	1482 s	întd. inel (Py)
1351 fs	1324 fs	1334 fs	ν_{as} (SO ₂)
1300 s	1303 m-s	1305 m-s	ν_{C-N} (amidă)
1182 s	1198 m-s	1197 m-s	ν_{sim} (SO ₂)
1149 s	1160 m-s	1160 s	$\nu_{C=S}$; NH-legn
1092 - 1039 m	1065 - 1047 m-s	1121 - 1050 m	i.p. CH (Py)
875 - 731 m-s	880 - 766 m-s	881 - 764 m-s	o.p. CH (Py)
691 s	675 s	679 s	o.p. inel def.
625 s	-	642 s	i.p. inel def.
563 m	-	-	$\nu_{O=C-N}$
-	-	568 m-s	ν_{Cu-N}
-	524 m-s	-	ν_{Zn-N}
-	-	454 (f)s	ν_{Cu-O}
-	418; 404 m-s	-	ν_{Zn-O}

s-slab, m-mediu, fp-foarte puternic, fs-foarte slab, as-asimetric, sim-simetric, întd-întindere, i.p.-în plan, o.p.-în afara planului, legn-legănare, def-deformare.

Principala caracteristică o constituie absența unor modificări sensibile ale benzilor ν_{NH} și δ_{NH} , față de cele ale ligandului, ceea ce indică că nu există interacțiuni între ionii metalici și gruparea NH. Coordinarea se face prin O-ul carbonilic de la amidă și N-ul piridinic, astfel încât $\nu_{C=O}$ și $\nu_{C=N}$ apar la numere de undă mai mici.

7.3.3. Difrakția de raze X

Spectrele de difracție X (difractogramele) corespunzătoare celor patru complecși sunt prezentate alături de cele ale liganzilor, în Figurile 7.9 - 7.12.

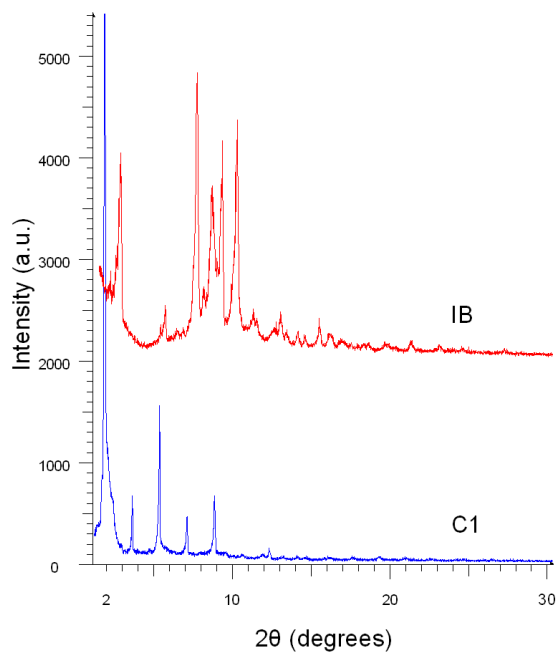


Fig. 7.9. Difractogramele IB și complexului cu Zn

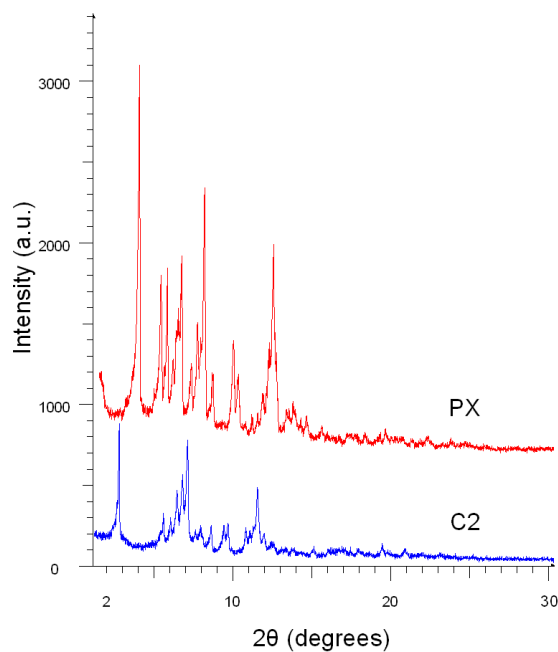


Fig. 7.10. Difractogramele PX și complexului cu Zn

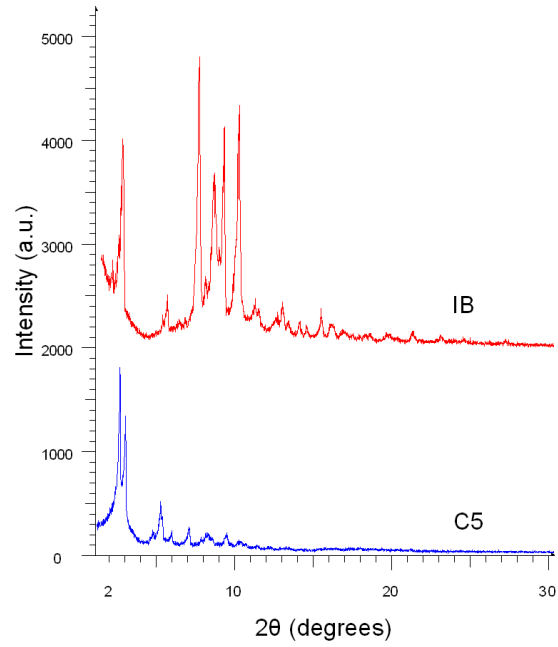


Fig. 7.11. Difractogramele IB și complexului cu Cu

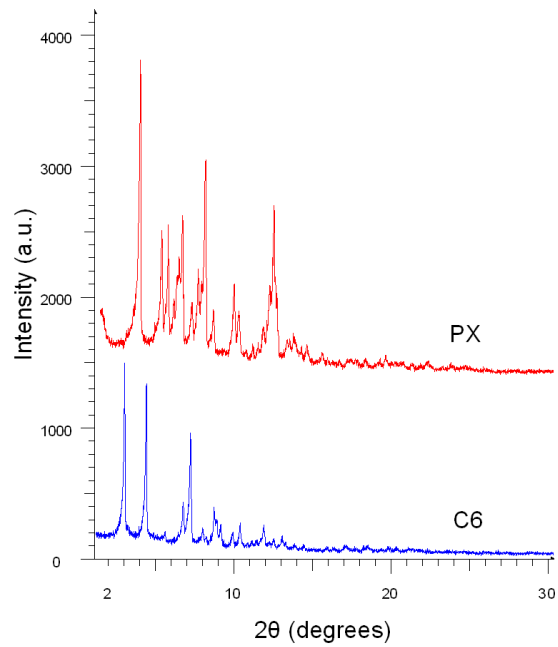


Fig. 7.12. Difractogramele PX și complexului cu Cu

Din examinarea acestor spectre de difracție, fără a mai fi necesară consultarea datelor caracteristice liniilor din spectru (I , 2θ), este extrem de vizibil faptul că avem de-a face cu noi compuși, diferiți de liganzii corespunzători. Aprecierea a fost făcută pe baza considerentelor discutate deja (capitolul 6) cu privire la liniile din spectru, în ceea ce privește apariția sau dispariția de linii, respectiv modificarea intensității acestora.

7.3.4. Microscopia electronică de baleiaj

Determinările au fost efectuate cu un Microscop electronic de baleiaj *Inspect S* produs de firma FEI Company, Olanda, cu caracteristicile corespunzătoare metodei de lucru.

Rezultatele determinărilor efectuate pentru cei patru complecși, la diferite grade de magnificație diferite, sunt prezentate în Figurile 7.13-7.16.

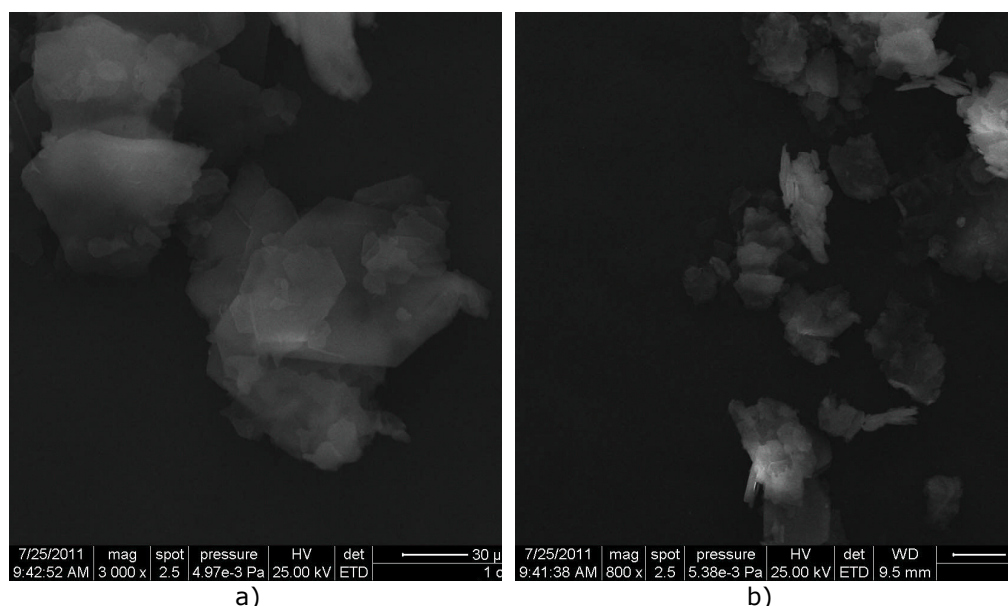


Fig. 7.13. Micrografiile pentru complexul Zn(II)-IB

Complexul are o structură poroasă, fiind format dintr-o aglomerare de particule de formă paralelipedică cu contur bine derminat și dimensiuni de ordinul a 30 μm . Din analiza Fig. 7.13.b se poate constata prezența unor structuri aciculare neregulate pe suprafața particulelor paralelipedice.

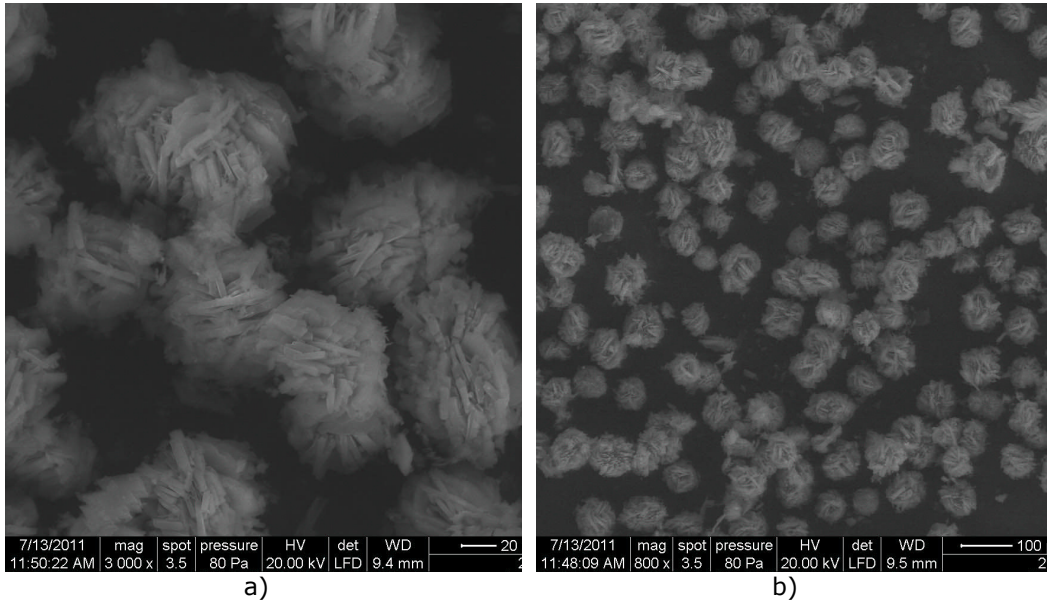


Fig. 7.14. Micrografiile pentru complexul Zn(II)-PX

Din analiza imaginii SEM prezentată în Fig. 7.14.b se poate concluziona că produsul studiat are o structură cu porozitate ridicată, fiind format din conglomerate de formă sferică. La un grad de magnificație de 3000x se poate constata că aceste structuri sferice au dimensiunea de circa $10\mu\text{m}$ și sunt constituite din aglomerări de particule lamelare, bine cristalizate și bine conturate cu lungimea de circa $5\mu\text{m}$.

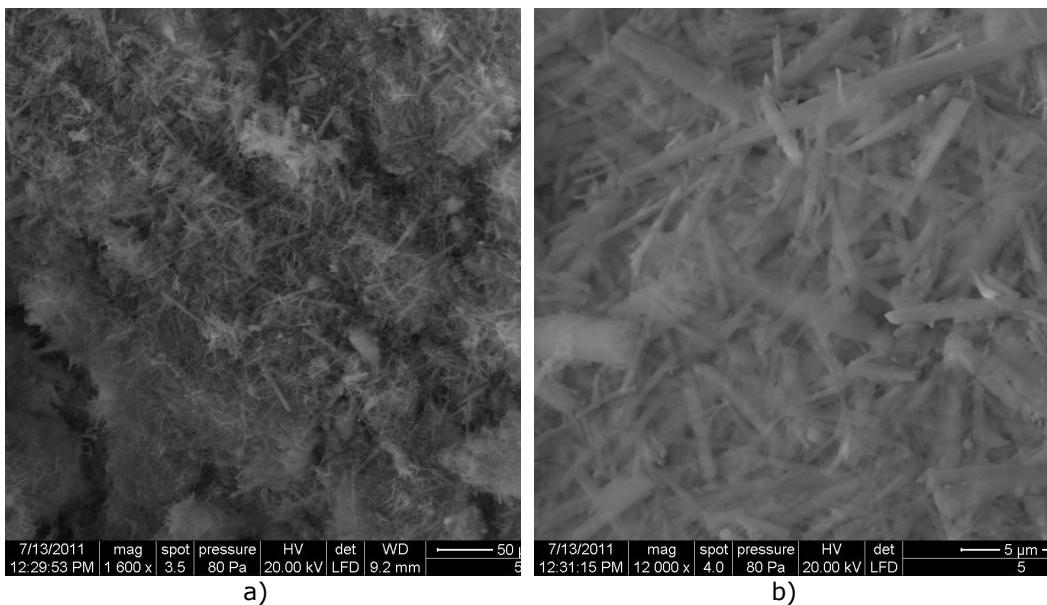


Fig. 7.15. Micrografiile pentru complexul Cu(II)-IB

Pe baza micrografiilor prezentate se poate spune că produsul analizat prezintă o structură poroasă (Fig. 7.15.a) formată din conglomerate de particule. La creșterea gradului de magnificație se constată că fiecare conglomerat este format prin aglomerarea unui număr mare de structuri lamelare și aciculare, cu dimensiuni de circa 5 μm (Fig. 7.15.b)

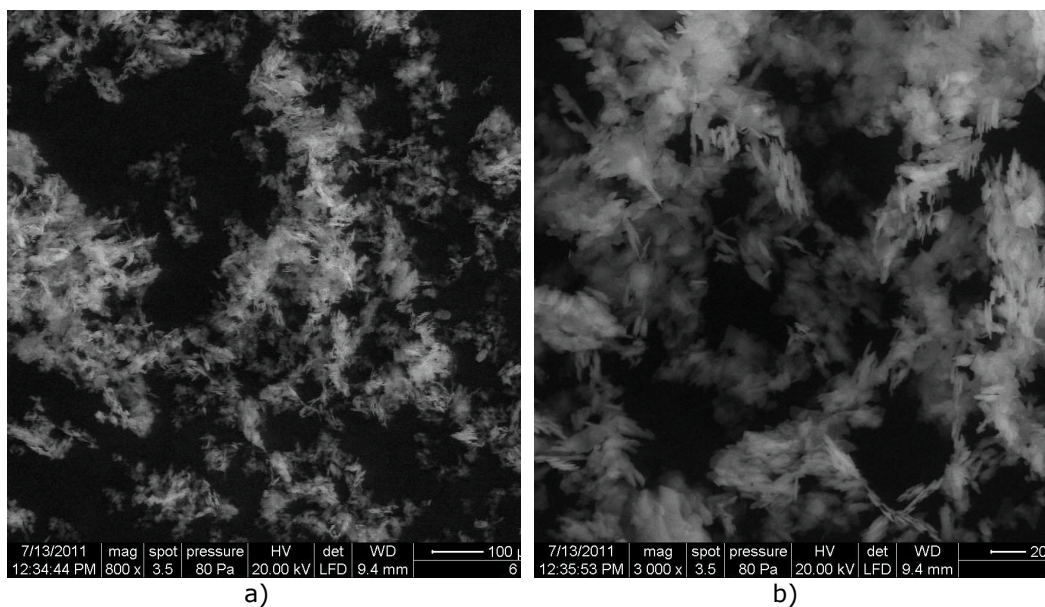


Fig. 7.16. Micrografiile pentru complexul Cu(II)-PX

Din analiza imaginilor prezentate (Fig. 7.16.a și 7.16.b) se poate constata că produsul analizat prezintă o structură cu porozitate ridicată fiind format din conglomerate de particule cu dimensiuni mari (de circa 100 μm) și forme neregulate, între care se găsesc intercalate spații goale de aproximativ aceleași dimensiuni. La un grad de magnificație mai mare se constată că, conglomeratele de particule prezintă o structură cu un grad de porozitate ridicat fiind constituite din particule cu structură lamelară cu dimensiuni de circa 5 μm .

7.3.5. Analiza termică

Față de studiile termice prezentate în capitolele precedente, în cazul de față determinările au fost efectuate în aer ($20 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), iar încălzirea s-a făcut până la 1200 °C.

Precum s-a menționat anterior studiul termic efectuat a urmărit în special determinarea apei de cristalizare, respectiv de coordinare, iar pe baza rezidului obținut s-a putut configura formula moleculară corespunzătoare.

Curbele termoanalitice înregistrate sunt prezentate în Figurile 7.17-7.20. Alura acestora este diferită față de cele ale IB și PX iar procesele de descompunere sunt mult mai complexe, fiind foarte dificil, chiar imposibil a delimita diversele etape de descompunere. Câteva dintre datele obținute din curbe sunt prezentate în Tabelul 7.4.

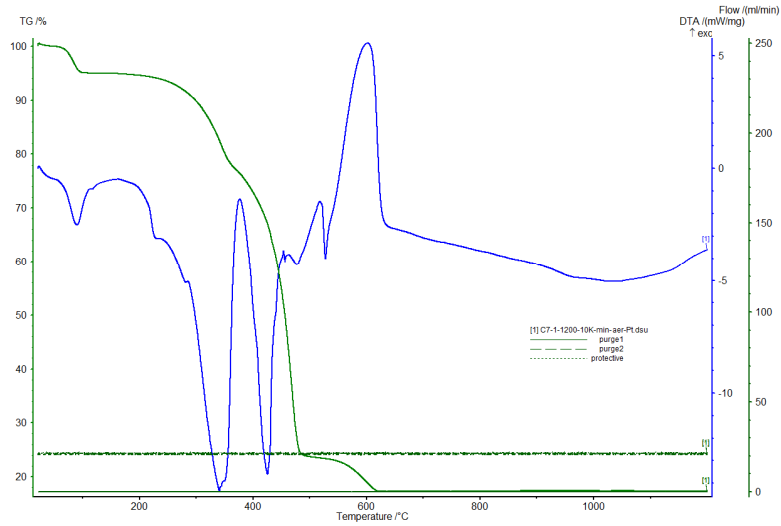


Fig. 7.17. Curbele TG/DTG și DTA pentru complexul Zn(II)-IB

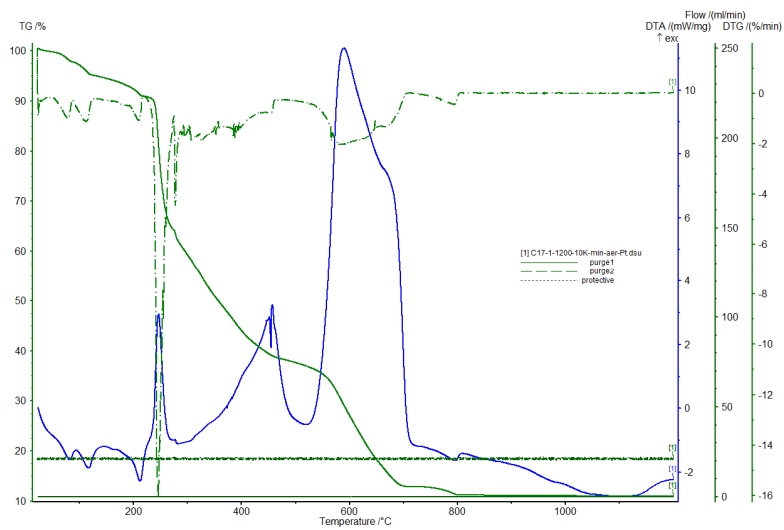


Fig. 7.18. Curbele TG/DTG și DTA pentru complexul Zn(II)-PX

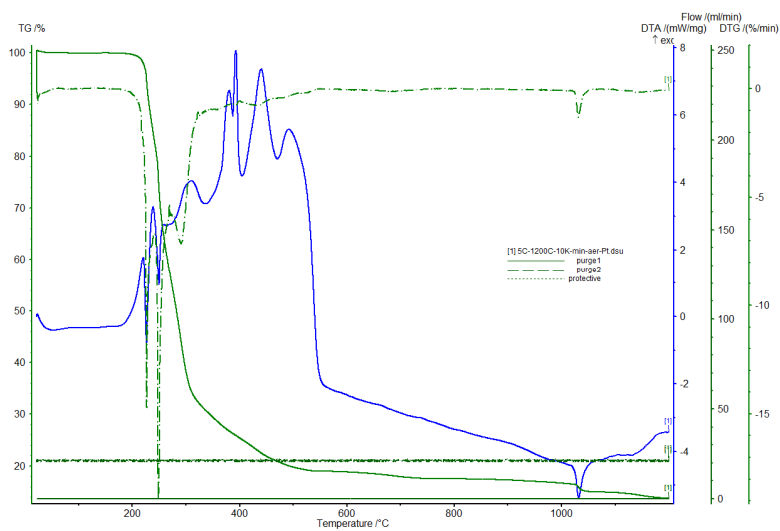


Fig. 7.19. Curbele TG/DTG și DTA pentru complexul Cu(II)-IB

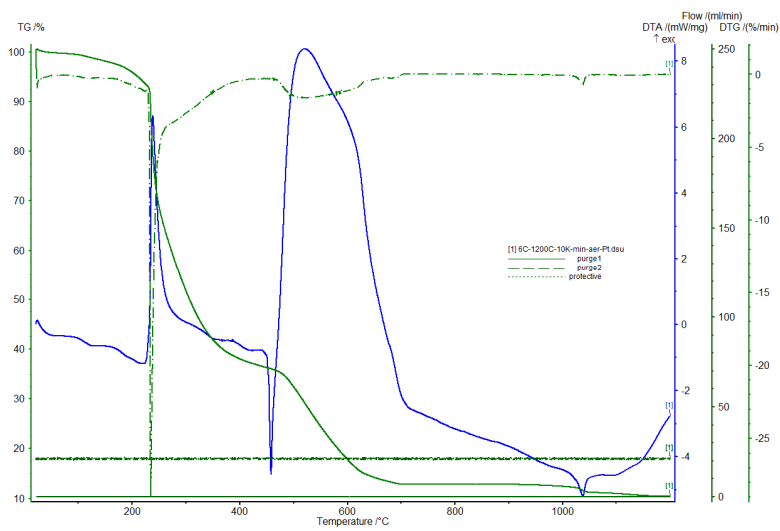


Fig. 7.20. Curbele TG/DTG și DTA pentru complexul Cu(II)-PX

Tabelul 7.4. Descompunerea termică a complecșilor Zn(II) și Cu(II) în aer ($\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$; $m \approx 20 \text{ mg}$)

Compus	Domenii de temperatură (°C)	Picuri DTG/DTA (°C)	Δm (%)	Compuși intermediari sau finali
[Zn(IB) ₂ (H ₂ O) ₂]	54 – 146	82/82 endo	6,72	Zn(IB) ₂
	181 – 366	342/342 endo	15,0	ZnCO ₃
	366 – 519	-/427 endo 470/480 endo	53,5	
	519 – 632	604/604 exo	8,48	ZnO
[Cu(IB) ₂] ₂	200 – 311	229/229 endo	65,5	
		250/250 endo		
	311 – 547	-/343 endo	17,95	
		-/394 exo		
		436/446 exo		
547 – 1027	-/493 exo		CuO	
1027 – 1200	1034/1034 endo	3,05	Cu	
[Zn(PX) ₂ (H ₂ O) ₂] ₂ ·2H ₂ O	48 – 86	81/81 endo	2,25	[Zn(PX) ₂ (H ₂ O) ₂] ₂ ·H ₂ O
	86 – 136	110/110 endo	2,30	[Zn(PX) ₂ (H ₂ O) ₂]
	136 – 223	210/210 endo	4,55	Zn(PX) ₂
	223 – 500	245/245 exo	52,9	
		455/455 exo		
	500 – 723	591/591 exo	24,8	
723 – 807	782/782 endo	2,72	ZnO	
[Cu(PX) ₂ (H ₂ O) ₂] ₂ ·H ₂ O	51 – 232	124/124 endo	6,8	Cu(PX) ₂
	232 – 436	236/236 exo	58,2	
	436 – 1018	518/518 exo	24,5	CuO
	1018 – 1200	1036/1036 endo	2,3	Cu

Complexitatea proceselor de descompunere nu a permis identificarea tuturor compușilor intermediari în toate etapele, datorită structurilor diferite ale complexilor studiați. Alura curbelor termice indică prezența unor reacții concomitente și/sau consecutive.

Trebuie precizat faptul că în cazul complexilor cu Cu, CuO format până la ≈ 1000 °C se descompune în Cu metalic la ≈ 1036 °C.

7.4. Concluzii

Interesul pentru complecși ai metalelor (tranziționale în special) cu liganzi care corespund unor medicamente AINS se datorează posibilei activități biologice pe care aceștia pot să o prezinte.

Au fost sintetizați și caracterizați patru complecși ai IB și PX cu Zn(II) și Cu(II), în care raportul de combinare metal:ligand este de 1:2.

Determinarea formulei empirice, respectiv caracterizarea complexilor preparați s-a făcut cu ajutorul analizei elementale, spectroscopia FT-IR, difracția de raze X, microscopia electronică de baleiaj și analiza termică.

Spectrele FT-IR și difracția de raze X au arătat modul de coordinare al celor două metale, la cei doi liganzi.

De asemenea, spectroscopia FT-IR a pus în evidență prezența apei în complecși, dar natura acesteia (apă de coordinare sau cristalizare) a fost determinată cu ajutorul analizei termice, corespunzător etapelor de deshidratare.

Microscopia electronică de baleiaj a permis determinarea formei și structurii complexilor sintetizați. A permis determinarea structurii complexilor sintetizați și forma particulelor acestora.

După deshidratare, compușii anhidri se descompun progresiv, cu formarea ZnO și Cu ca produși finali. Procentele acestora confirmă formula empirică a noilor complecși preparați.

CONCLUZII FINALE

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

- studiul stabilității termice a unor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene ca: ibuprofen, ketoprofen, piroxicam, indometacin, diclofenac sodic și acid acetilsalicilic sau aspirină;
- studiul compatibilității medicamentelor menționate cu o serie de excipienți farmaceutici;
- sinteza unor complecși ai IB și PX cu Zn(II) și Cu(II), respectiv caracterizarea acestora prin diverse metode de analiză.

Aspecte privind stabilitatea termică

Alegerea medicamentelor menționate s-a făcut din următoarele considerente:

- medicamentele AINS sunt printre cele mai des folosite pentru inhibarea enzimei ciclooxygenază, responsabilă de transformarea acidului arachidonic în prostaglandine, care sunt mediatori ai procesului inflamator;
- stabilitatea medicamentelor în general, iar cea termică în special, atât în timpul procesului de fabricare, cât și în timpul stocării, este unul dintre cei mai importanți parametri care influențează biodisponibilitatea medicamentelor.

Studiul stabilității termice a fost efectuat datorită faptului că metodele termice de analiză în general, iar metoda DSC în special, pot constitui un test rapid de evaluare a stabilității medicamentelor în condiții de temperatură crescută, spre deosebire de testul clasic de evaluare, care necesită zile, săptămâni, luni sau chiar ani.

Stabilitatea termică a fost evaluată astfel:

- prin urmărirea comportării termice comparativ, a substanțelor medicamentoase și a medicamentelor corespunzătoare;
- pe baza studiului cinetic efectuat pentru SM, în condiții izoterme și neizoterme.

Din *comportarea termică* s-a constatat:

- pentru toate cele șase medicamente temperaturile de topire determinate corespund valorilor indicate în literatura de specialitate;
- stabilitatea termică a SM este mai înaltă (bună) decât cea a medicamentelor corespunzătoare, explicația fiind prezența excipienților în medicamente, scăzând astfel stabilitatea termică a acestora, indiferent dacă acestia interacționează sau nu cu SM;
- stabilitatea termică relativă între cele 6 SM, în ordine crescătoare, conduce la:

Asp < IB < PX < KT ≡ IND < DC

- în ceea ce privește stabilitatea termică relativă a celor 6 medicamente, în ordine crescătoare, avem:

Asp < IB < IND < KT < PX < DC

Rezultatele analizei termice sunt influențate de o serie de factori ca: viteza de încălzire (β), masa probei (m), atmosfera cuptorului etc., care trebuie neapărat specificați. În studiile noastre s-a constatat că:

- creșterea lui β și m modifică intervalele de descompunere termică, deplasându-le spre valori mai mari, în special în ceea ce privește T_f , de asemenea $T_{pic\ DTG}$ se deplasează în același sens;

- aceiași factori, prin creștere, modifică forma picurilor termice, care devin mai înalte și mai largi (crește aria), iar curba TG devine mai întinsă.

În ceea ce privește *studiul cinetic*, acesta a urmărit două aspecte distincte:

- determinarea parametrilor cinetici n , k , A și E ;

- determinarea mecanismului de reacție, prin găsirea funcțiilor cinetice care corespund unor anumite modele cinetice.

Descompunerea celor 6 SM are loc după topire sau odată cu aceasta încât este dificil să se specifice natura produșilor de degradare, din cauza posibilelor procese de condensare între moleculele reacționate și nereacționate, urmată de descompunerea acestora.

Mecanismele proceselor în fază condensată agreează ideea modelului cinetic cu o descompunere omogenă a fazei pure condensate.

Studiul cinetic a fost efectuat în condiții izoterme și neizoterme:

Pentru *cinetica izotermă* s-au folosit următoarele metode de calcul:

- metoda izotermă model fitting (MF) sau metoda încercării de modele;

- metoda izoterm-izoconversională (IIS);

- metoda Friedman izoterm-izoconversională.

În ceea ce privește valorile parametrilor cinetici se remarcă:

- valorile lui $n \approx 1$ (IB și DC), $n \approx 0,5$ (KT și IND) și $n = 1,18$ (PX) indică ca model cinetic, modelul ordinului de reacție, mai puțin în cazul PX;

- valorile lui A confirmă aprecierea anterioară ($10^5 \leq A \leq 10^{16} \text{ min}^{-1}$), mai puțin în cazul PX ($A < 10^5$), ceea ce presupune un alt model cinetic;

- n nu variază semnificativ cu temperatura, ceea ce semnifică prezența unor procese de descompunere unitare, dar complexe, cu reacții simultane și/sau consecutive;

- acest aspect este susținut și de valorile lui E , care nu variază cu gradul de conversie α ;

- valorile lui E determinate prin cele trei metode concordă între ele; oarecare diferență se constată în cazul IB, când $E_{Fd} < E_{IIS}$ cu aproximativ 15%.

Pentru *cinetica neizotermă* s-au folosit următoarele metode de calcul:

- metode diferențiale ca: Friedman izoconversională, Chang și Freeman-Carroll;

- metode integrale ca: Flynn-Wall-Ozawa, Kissinger-Akahira-Sunose, Coats-Redfern, Madhusudanan, Starink și Tang.

Din examinarea valorilor parametrilor cinetici s-a constatat că:

- acestea concordă între ele, precum și cu cele determinate în regim izoterm;

- nu s-a constatat variația lui E cu α , ceea ce semnifică prezența unor procese de descompunere unitare, mai puțin în cazul aspirinei când au fost puse în evidență două etape distincte, diferite între ele în ceea ce privește valorile parametrilor cinetici determinați cu metoda NPK;

- valorile lui E , relativ scăzute, cuprinse în intervalul 60 – 135 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, indică o stabilitate termică relativ scăzută a celor 6 SM;

- aprecierea făcută anterior se bazează pe faptul că cca 65% dintre valorile lui E sunt cuprinse în intervalul 100 – 230 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Studiul compatibilității SM cu diverși excipienți farmaceutici s-a impus din cauza faptului că incompatibilitatea SM, adică interacțiunea acestora cu excipienți, este factorul principal care poate să conturbe stabilitatea meticamentelor.

Față de metodele clasice, metodele termice în special tehnica DSC, sunt tot mai mult folosite pentru astfel de studii, aprecierea interacțiunilor fiind făcută pe baza următoarelor considerente:

- modificări în profilul curbelor termice ale amestecurilor binare, în special cu privire la valorile lui T_{ir} , T_{fr} , $T_{pic\ DTG}$, $T_{pic\ DTA}$ sunt indicii ale unor interacțiuni de natură chimică sau fizică;
- dispariția picului corespunzător topirii, deplasarea semnificativă a acestuia sau apariția altuia nou indică o interacțiune de natură chimică;
- o interacțiune chimică este susținută și de scăderea considerabilă (sau lipsa acesteia) a valorilor entalpiei de topire, care este considerată ca fiind o mărime cantitativă care poate fi exprimată ca și o modificare fracțională sau totală;
- variații mai puțin semnificative ale lui T_{top} sau ΔH_{top} sunt indicii ale unor interacțiuni de natură fizică.

S-a studiat compatibilitatea celor 6 SM cu 11 excipienți, printre cei mai des întâlniți în componența medicamentelor de genul AINS, dar nu numai: amidon de porumb, celuloză microcristalină (PH 101 și PH 102), dioxid de siliciu coloidal, α -lactoză monohidrat și β -lactoză, polivinilpirolidonă, stearat de magneziu, talc, acid stearic și manitol.

Amestecurile binare SM-excipient au fost preparate prin mojararea amestecului fizic, în raport de 1:1, raport ce maximizează posibilele interacțiuni.

În vederea confirmării rezultatelor obținute cu ajutorul metodelor termice s-au folosit alte metode complementare ca: spectroscopia FT-IR și difracția de raze X.

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

- IB cu: PVP, MS, Ac. St, Mn; CSD, β -lactoză;
- KT cu: PVP, MS; CSD, Ac. St;
- PX cu: PVP, MS, Ac. St; CSD, α -lactoză, β -lactoză;
- IND cu: PVP, MS, Ac. St; CSD, α -lactoză;
- DC cu: α -lactoză, β -lactoză, PVP, MS, Ac. St; amidon, Mn;
- Asp cu: PVP, MS; CSD, Ac. St.

Interacțiunile de natură fizică nu au fost confirmate de spectroscopia FT-IR și difracția de raze X, probabil din cauza unor modificări limitate.

Într-un context mai larg se poate spune că toți cei 11 excipienți prezintă interacțiuni mai mici sau mai mari cu cele 6 SM.

Ținând cont de implicațiile biomedicale ale combinațiilor complexe, în cadrul cercetărilor efectuate s-a urmărit și **sinteza, respectiv caracterizarea** unor astfel de compuși.

Au fost sintetizați 4 complecși ai IB și PX cu Zn(II) și Cu(II). S-au încercat diferite rapoarte de combinare, cel optim fiind de 1:2 (metal:ligand). Evident raportul trebuia confirmat în urma caracterizării complecșilor sintetizați.

Pentru caracterizare s-au folosit următoarele metode:

- analiza chimică elementală;
- spectroscopia FT-IR;
- difracția de raze X;
- microscopia electronică de baleiaj;
- analiza termică.

Principalele contribuții ale tehnicilor menționate sunt:

- analiza elementală: determinarea formulei moleculare și confirmarea raportului de combinare;
 - spectroscopia FT-IR și difracția de raze X: modul de legare al Zn(II) și Cu(II) la cei doi oxigeni ai grupării carboxil din IB, respectiv modul de legare al celor două metale la PX prin intermediul N-ului piridinic și O-ului carbonilic. De asemenea, a fost pusă în evidență cristalinitatea complexilor și prezența apei în unii complecși;
 - microscopia electronică de baleiaj: determinarea structurii complexilor sintetizați și a formei particulelor acestora;
 - analiza termică: determinarea naturii apei: de coordinare și de cristalizare, împreună cu determinarea numărului de molecule; confirmarea formulei empirice a complexilor, pe baza rezidului de ZnO sau Cu metalic; comportarea la încălzire, în aer, a compușilor preparați.
- Metodele de analiză folosite conduc la o caracterizare destul de completă a compușilor sintetizați.

Rezultatele cercetărilor întreprinse fac obiectul a unui număr de **27** lucrări științifice publicate sau în curs de publicare, dintre care **20** în reviste cu factor de impact, respectiv **34** lucrări prezentate la manifestări naționale sau din străinătate.

BIBLIOGRAFIE

1. Yoshioka S., Stella V.J., "Stability of drugs and dosage forms", Kluwer Academic Publishers, New York, 2002; Capitolele 2;3;4.
2. Lee C.D., Webb L.M., "Pharmaceutical Analysis", Blackwell Publishing and CRC Press, New York, 2003, Capitolele 1;7.
3. Giron D., J Therm Anal Cal. 56 (1999) 1285-1304; 68 (2002) 335-357; 73 (2003) 441-457.
4. Rodante F., Vecchio S., Catalani G., Tomassetti M., J Therm Anal Cal. 66 (2001) 155-178.
5. Rodante F., Catalani G., Vecchio S., J Therm Anal Cal. 68 (2002) 689-713.
6. Garrett R.E., J Amer Chem Soc. 79 (1957) 3401-3408.
7. Hou J.P., Poole J.W., J Pharm Sci. 58 (1969) 1510-1515.
8. Ellin R.I., Wills J.H., J Pharm Sci. 53 (1964) 995-1007.
9. Washkuha J.R., Patel K.V., Robinson R.J., J Pharm Sci. 60 (1971) 736-744.
10. Maniar M.L., Kalonia D.S., Simonelli A.P., J Pharm Sci. 81 (1992) 705-709.
11. Koshi T.K., Lach L.J., J Pharm Sci. 50 (1961) 113-118.
12. Forut A.A., Brown W.L., Royer E.M., J Pharm Sci. 54 (1965) 476-477.
13. Hajratwala B.R., Dawson J.E., J Pharm Sci. 66 (1977) 27-29.
14. Mc Cormick J.R.D., Fox S.M., Smith L.L., Bitler B.A., Reichenthal J., Oriogoni V.E., Muller W.H., Winterbottom R., Doerschuk A.P., J Amer Chem Soc. 79 (1957) 2849-2858.
15. Fell A.F., Plag S.M., Neil J.M., J Chromatogr A. 186 (1979) 691-704.
16. Freeke Hamelijnck M.A., Stevenson P.J., Kadaba P.K., Damani L.A., J Pharm Sci. 81 (1992) 392-396.
17. Martens T., Langevin-Bermond D., Fleury M.B., J Pharm Sci. 82 (1993) 379-383.
18. Khan T.M.M., Martel E.A., J Am Chem Soc. 89 (1967) 4176-4185.
19. Blang M.S., Hajrahvala B., J Pharm Sci. 61 (1972) 556-562.
20. Doerr I.L., Wemper I., Clarke D.A., Fox J.J., J Org Chem. 26 (1961) 3401-3409.
21. Cheng Y., Chin J Inorg Chem. 22 (2006) 287-292.
22. Vlaev L., Nedelchev N., Gyurova K., Zagorcheva M., J Anal App Pyr. 81 (2008) 253-262.
23. Menon D., Dollimore D., Alexander K.S., Thermochim Acta. 392-393 (2002) 237-241.
24. Li C.-R., Tang T.B., J Therm Anal Cal. 49 (1997) 1243-1248.
25. Zeng J., Fan L.T., Schlup J.R., J Therm Anal Cal. 51 (1998) 205-218.
26. Gotor F.J., Perez-Maqueda L.A., Ortega A., Criado J.M., J Therm Anal Cal. 53 (1998) 389-396.
27. Bruni G., Milanese C., Berbenni V., Sartor F., Villa M., Marini A., J Therm Anal Cal. 102 (2010) 297-303.
28. Perrenot B., Widmann G., Thermochim Acta. 234 (1994) 31-39.
29. Thompson K.C., Thermochim Acta. 355 (2000) 83-87.
30. Mulakozi M.A., Thermochim Acta. 197 (1992) 363-372.
31. Boiko B.N., Kolpakov I.M., Uminskii A.A., Pharm Chem J. 44 (2010) 574-580.
32. Bartolomei M., Rodomonte A., Antoniella E., Minelli G., Bertocchi P., J Pharm Biomed Anal. 45 (2007) 443-449.
33. Łaszcz M., Trzcińska K., Filip K., Szybowska A., Mucha M., Krzeczyński P., J Therm Anal Cal. 105 (2011) 1015-1021.

34. Majumdar S., Sharma I.G., Bidaye A.C., Suri A.K., *Thermochim Acta*. 473 (2008) 45-49.
35. Curtis S.A., Kurdziel K., Materazzi S., Vecchio S., *Thermochim Acta*. 510 (2010) 75-81.
36. Mura P., Gratteri P., Faucci T.M., *J Therm Anal Cal*. 68 (2002) 541-551.
37. Yu H., Cornett C., Larsen J., Hansen S.H., *J Pharm Biomed Anal*. 53 (2010) 745-750.
38. Rossi A., Savioli A., Bini M., Capsoni D., Massarotti V., Bettini R., Gazzaniga A., Sangalli E.M., Giordano F., *Thermochim. Acta*. 406 (2003) 55-67.
39. Santos de Souza F., Gomes Barreto A.P., Macêdo R.O., *J Therm Anal Cal*. 64 (2001) 739-743.
40. Aleeva G.N., Zhuravleva M.V., Khafizyanova R.Kh., *Pharm Chem J*. 43 (2009) 230-234.
41. Emschanova S. E., *Pharm Chem J*. 42 (2008) 89-94.
42. Lerdkanchanaporn S., Dollimore D., Alexander S.K., *Thermochim Acta*. 284 (1996), 115-126.
43. Serajuddin A.T., Thakur A.B., Ghoshal R.N., Fakes M.G., Ranadive S.A., Morris K.R., Varia S.A., *J Pharm Sci*. 88 (1999) 696-704.
44. Qiu Z., Stowell J.G., Cao W., Morris K.R., Byrn S.R., Carvajal M.T., *J Pharm Sci*. 94 (2005) 2568-2580.
45. Listiohadi Y., Hourigan J.A., Sleigh R.W., Steele R.J., *Int J Pharm*. 359 (2008) 123-134.
46. Mura P., Faucci M.T., Manderioli A., Bramanti G., Ceccarelli L., *J Pharm Biomed Anal*. 18 (1998) 151-163.
47. Roy S., Alexander K.S., Riga A.T., Chatterjee K., *J Pharm Sci*. 92 (2003) 747-759.
48. Desai R., Shaikh M.M., Dharwadkar S.R., *J Therm Anal Cal*. 71 (2003) 651-658.
49. Airaksinen S., Karjalainen M., Shevchen K.O.A., *J Pharm Sci*. 94 (2005) 2147-2165.
50. Redman-Furey N., Poiesz K., Miller J., Grundner C., *J Therm Anal Cal*. 102 (2010) 633-639.
51. Csizmazia E., Budai-Szűcs M., Erős I., Makai Z., Szabó-Révész P., Varju G., Csányi E., *J Therm Anal Cal*. 102 (2010) 313-316.
52. Jójárt-Laczkovich O., Szabó-Révész P., *J Therm Anal Cal*. 102 (2010) 243-247.
53. Lester C., Lubey G., Dicks M., Andol G., Vaughn D., Cambron R.T., Poiesz K., Redman-Furey N., *J Pharm Sci*. 95 (2006) 2631-2644.
54. Aggarwal P., Dollimore D., *Thermochim Acta*. 291 (1997) 65-72.
55. Salameh A.K., Taylor L.S., *J Pharm Sci*. 95 (2006) 446-461.
56. Byrn S.R., Sutton P.A., Tobias B., Frye J., Main P., *J Amer Chem Soc*. 110 (1988) 1609-1614.
57. Meloun M., Bordovská S., Galla L., *J Pharm Biomed Anal*. 45 (2007) 552-564.
58. Chen X., Griesser U.J., Te R.L., Pfeiffer R.R., Morris K.R., Stowell J.G., Byrn S.R., *J Pharm Biomed Anal*. 38 (2005) 670-677.
59. Jenquin M.R., Liebowitz S.M., Sarabia R.E., McGinity J.W., *J Pharm Sci*. 79 (1990) 811-816.
60. Lerdkanchanaporn S., Dollimore D., Alexander K.S., *J Therm Anal Cal*. 49 (1997) 887-896.
61. Wirth D.D., Baertschi S.W., Johnson R.A., Maple S.R., Miller M.S., Hallenbeck D.K., Gregg S.M., *J Pharm Sci*. 87 (1998) 31-39.

62. Troup A.E., Mitchner H., *J Pharm Sci.* 53 (1964) 375-379.
63. Jacobs A.L., Dilatush A.E., Windheuser S., *J Pharm Sci.* 55 (1966) 893-895.
64. Koshy K.T., Troup A.E., Duvall R.N., Shankle L.L., *J Pharm Sci.* 56 (1967) 1117-1121.
65. Kenawi I.M., Barsoum B.N., Youssef M.A., *Eur J Pharm Sci.* 26 (2005) 341-348.
66. Kenawi I.M., Barsoum B.N., Youssef M.A., *J Pharm Biomed Anal.* 37 (2005) 656-661.
67. Freire D.F., Aragao S.F.C., de Lima A.F.T., Raffin N.F.M., *J Therm Anal Cal.* 97(2009) 333-336.
68. Arrayne S.M., Sultana N., Zuberi H.M., Haroon U., *J Chil Chem Soc.* 55 (2010) 206-211.
69. Czarnecki J., Šesták J., *J Therm Anal Cal.* 60 (2000) 759-778.
70. Fernandes S.N., Ffihlo C.S.A., Mendes A.R., Ionashiro M., *J Braz Chem Soc.* 10 (1999) 459-462.
71. Kashar T.I., *Thermochim Acta.* 507-508 (2010) 66-70.
72. Matthews M.E., Riga A.T., *J Therm Anal Cal.* 96 (2009) 673-676.
73. Wiss J., Schmuck J.-L., *J Therm Anal Cal.* 104 (2011) 315-321.
74. Moura E.A., Pinto Correia L., Ferraz Pinto M., Virgulino Procópio J.V., de Souza F.S., *J Therm Anal Cal.* 100 (2010) 289-293.
75. Mocanu A.M., Odochian L., Moldoveanu C., Carja G., *Thermochim Acta.* 509 (2010) 33-39.
76. Loria-Bastarrachea M.I., Herrera-Kao W., Cauich-Rodríguez J.V., Cervantes-Uc J.M., Vázquez-Torres H., Ávila-Ortega A., *J Therm Anal Cal.* 95 (2009) 737-741.
77. Wang S.-L., Wong Y.-C., Cheng W.-T., Lin S.-Y., *J Therm Anal Cal.* 104 (2011) 261-264.
78. Dziejulska-Kułaczkowska A., Mazur L., Ferenc W., *J Therm Anal Cal.* 96 (2009) 255-260.
79. Köse D.A., Gökçe G., Gökçe S., Uzun İ., *J Therm Anal Cal.* 95 (2009) 247-251.
80. Icbudak H., Heren Z., Kose D.A., Necefoglu H., *J Therm Anal Cal.* 76 (2004) 837-851.
81. Rodante F., Vecchio S., Tomassetti M., *Thermochim Acta.* 394 (2002) 7-18.
82. Köse D.A., Necefoglu H., *J Therm Anal Cal.* 93 (2008) 509-514.
83. Pijpers M.F.J., Mathot V.B.F., *J Therm Anal Cal.* 93 (2008) 319-327.
84. Pagano R.L., Calado V.M.A., Tavares F.W., Biscaia E.C., *J Therm Anal Cal.* 103(2011) 495-499.
85. de Medeiros A.C.D., de Cervantes N.A.B., Gomes A.P.B., Macêdo R.O., *J Therm Anal Cal.* 64 (2001) 745-750.
86. Mura P., Maestrelli F., Cirri M., Furlanetto S., Pinzauti S., *J Therm Anal Cal.* 73 (2003) 635-646.
87. Ozawa T., *J Therm Anal Cal.* 103 (2011) 471-472; *Thermochim Acta.* 355 (2000) 35-42.
88. Basu P., Alexander K.S., Riga A.T., *J Therm Anal Cal.* 83 (2006) 19-22.
89. Moreschi E.C.P., Matos J.R., Almeida-Muradian L.B., *J Therm Anal Cal.* 98 (2009) 161-164.
90. Felix S.F., da Silva C.C.L., Angnes L., Matos R.J., *J Therm Anal Cal.* 95 (2009) 877-880.
91. Farjas J., Butchosa N., Roura P., *J Therm Anal Cal.* 102 (2010) 615-625.
92. Rejitha K.S., Ichikawa T., Mathew S., *J Therm Anal Cal.* 103 (2011) 515-523.

93. Krupa A., Majda D., Jachowicz R., Mozgawa W., *Thermochim Acta.* 509 (2010) 12-17.
94. Stulzer H.K., Tagliari M.P., Cruz A.P., Silva M.A.S., Laranjeira M.C.M., *Pharm Chem J.* 42 (2008) 215-219.
95. Drebuschak V.A., Shakhtshneider T.P., Apenina S.A., Drebuschak T.N., Medvedeva A.S., Safronova L.P., Boldyrev V.V., *J Therm Anal Cal.* 84 (2006) 643-649.
96. Drebuschak V.A., Shakhtshneider T.P., Apenina S.A., Medvedeva A.S., Safronova L.P., Boldyrev V.V., *J Therm Anal Cal.* 86 (2006) 303-309.
97. Barbato F., Cappello B., La Rotonda M.I., Miro A., Quaglia F., *J Incl Phenom Macrocycl Chem.* 46 (2003) 179-185.
98. Ilescu T., Baia M., Miclăuş V., *Eur J Pharm Sci.* 22 (2004) 487-495.
99. Bogdan D., Morari C., *Physics Letters A.* 366 (2007) 454-459.
100. Szűts A., Sorrenti M., Catenacci L., Bettinetti G., Szabó-Révész P., *J Therm Anal Cal.* 95 (2009) 885-890.
101. Pasquali I., Bettini R., Giordano F., *J Therm Anal Cal.* 90 (2007) 903-907.
102. Pose-Vilarnovo B., Rodríguez-Tenreiro Sánchez C., Diéguez Moure N., Vila-Jato J. L., Torres-Labandeira J. J., *J Therm Anal Cal.* 73 (2003) 661-670.
103. Campanella L., Micieli V., Tomassetti M., Vecchio S., *J Therm Anal Cal.* 102 (2010) 249-259.
104. Avula S.G., Alexander K., Riga A., *J Therm Anal Cal.* 99 (2010) 655-658.
105. Pinto M.F., de Moura E.A., de Souza F.S., Macedo R.O., *J Therm Anal Cal.* 102 (2010) 323-329.
106. Waters L.J., Bedford S., Parkes G.M.B., Mitchell J.C., *Thermochim Acta.* 511 (2010) 102-106
107. Nassab P.R., Rajkó R., Szabó-Révész P., *J Pharm Biomed Anal.* 41 (2006) 1191-1197.
108. Abdelkader H., Abdallah O.Y., Salem H. *AAPS Pharm Sci Tech.* 8 (2007) E1-E8.
109. Barboza F., Vecchia D.D., Tagliari M.P., Silva M.A.S., Stulzer H.K., *Pharm Chem J.* 43 (2009) 363-368.
110. Oliveira P.R., Bernardi L.S., Murakami F.S., Mendes C., Silva M.A.S., *J Therm Anal Cal.* 97 (2009) 741-745.
111. Oliveira P.R., Stulzer K.H., Bernardi L.S., Borgmann M.H.S., Cardoso G.S., Silva S.A.M., *J Therm Anal Cal.* 100 (2010) 277-282.
112. Łaszcz M., Trzcińska K., Filip K., Szyprowska A., Mucha M., Krzeczyński P., *J Therm Anal Cal.* 105 (2011) 1015-1021.
113. Bertol C.D., Cruz A.P., Stulzer H.K., Murakami F.S., Silva M.A.S. *J Therm Anal Cal.* 102 (2010) 187-192.
114. Peres-Filho M.J., Nogueira Gaeti M.P., de Oliveira S.R., Neves Marreto R., Martins Lima E. *J Therm Anal Cal.* 104 (2011) 255-260.
115. Neto H.S., Matos J.R. *J Therm Anal Cal.* 103 (2011) 393-399.
116. Lappalainen M., Karppinen M., *J Therm Anal Cal.* 102 (2010) 171-180.
117. Bruni G., Berbenni V., Milanese C., Girella A., Marini A., *J Therm Anal Cal.* 102 (2010) 193-201.
118. Nunes R.S., Semaan F.S., Riga A.T., Cavalheiro É.T.G., *J Therm Anal Cal.* 97 (2009) 349-353.
119. Freire F.D., Aragao C.F.S., de Lima e Moura T.F.A., Raffin F.N., *J Therm Anal Cal.* 97 (2009) 355-357.
120. Neto H.S., Novák Cs., Matos J.R., *J Therm Anal Cal.* 97 (2009) 367-374.
121. Aigner Z., Heinrich R., Sipos E., Farkas G., Ciurba A., Berkesi O., Revesz

- Sz.P., *J Therm Anal Cal.* 104 (2011) 265-271.
122. de La Roca Soares M.F., Soares-Sobrinho J.L., da Silva K.E.R., Alves L.D.S., Lopes P.Q., Correia L.P., de Souza F.S., Macêdo R.O., Rolim-Neto P.J., *J Therm Anal Cal.* 104 (2011) 307-313.
123. Gaisford S., Buanz A.B.M., Jethwa N., *J Pharm Biomed Anal.* 53 (2010) 366-370.
124. Papageorgiou G.Z., Docoslis A., Georgarakis M., Bikiaris D., *J Therm Anal Cal.* 95 (2009) 903-915.
125. Filho R.O.C., Franco P.I.B.M., Conceição E.C., Leles M.I.G., *J Therm Anal Cal.* 97 (2009) 343-347.
126. Bernardi L.S., Oliveira P.R., Murakami F.S., Silva M.A.S., Borgmann S.H.M., Cardoso S.G., *J Therm Anal Cal.* 97 (2009) 729-733.
127. Abbas D., Kaloustian J., Orneto C., Piccerelle P., Portugal H., Nicolay A., *J Therm Anal Cal.* 93 (2008) 353-360.
128. Neto H.S., Barros F.A.P., de Sousa Carvalho F.M., Matos J.R., *J Therm Anal Cal.* 102 (2010) 277-283.
129. Douša M., Gibala P., Havlíček J., Plaček L., Tkadlecová M., Břicháč J., *J Pharm Biomed Anal.* 55 (2011) 949-956.
130. Türk C.T., Hasçiçek C., Gönül N., *J Therm Anal Cal.* 95 (2009) 865-869.
131. Silva-Júnior A.A., Scarpa M.V., Pestana K.C., Mercuri L.P., de Matos J.R., de Oliveira A.G., *Thermochim Acta.* 467 (2008) 91-98.
132. Szűts A., Makai Z., Rajkó R., Szabó-Révész P., *J Pharm Biomed Anal.* 48 (2008) 1136-1142.
133. Rezende R.L.O., Santoro M.I.R.M., Matos J.R., *J Therm Anal Cal.* 93 (2008) 881-886.
134. Stulzer H.K., Rodrigues P.O., Cardoso T.M., Matos J.S.R., Silva M.A.S., *J Therm Anal Cal.* 91 (2008) 323-328.
135. Agatonovic-Kustrin S., Markovic N., Ginic-Markovic M., Mangan M., Glass B.D., *J Pharm Biomed Anal.* 48 (2008) 356-360.
136. Cunha-Filho M.S.S., Pacheco M.R., Landín M., *J Pharm Biomed Anal.* 45 (2007) 590-598.
137. Verma R.K., Garg S., *J Pharm Biomed Anal.* 38 (2005) 633-644
138. Tomassetti M., Catalani A., Rossi V., Vecchio S. *J Pharm Biomed Anal.* 37 (2005) 949-955.
139. Oliveira G.G.G., Ferraz H.G., Matos J.S.R., *J Therm Anal Cal.* 79 (2005) 267-270.
140. Mora Corvi P., Cirri M., Mura P., *J Pharm Biomed Anal.* 42 (2006) 3-10.
141. Cides L.C.S., Araújo A.A.S., Santos-Filho M., Matos J.R., *J Therm Anal Cal.* 84 (2006) 441-445.
142. Marini A., Berbenni V., Pegoretti M., Bruni G., Cofrancesco P., Sinistri C., Villa M., *J Therm Anal Cal.* 73 (2003) 547-561.
143. Mura P., Bettinetti G.P., Faucci M.T., Manderioli A., Parrini P.L., *Thermochim Acta.* 321 (1998) 59-65.
144. Moyano M.A., Broussalis A.M., Segall A.I., *J Therm Anal Cal.* 99 (2010) 631-637.
145. Liltorpa K., Larsenb G.T., Willumsenb B., Holma R., *J Pharm Biomed Anal.* 55 (2011) 424-428.
146. Terada K., Masuda T., Yoshihashi Y., Yonemochi E., *J Therm Anal Cal.* 85 (2006) 675-680.
147. Cavatur R., Vemuri N.M., Chrzan Z., *J Therm Anal Cal.* 78 (2004) 63-72.
148. Sorrenti M., Catenacci L., Bonferoni M.C., Sandri G., Caramella C., Bettinetti

- P.G., *J Therm Anal Cal.* 102 (2010) 337-342.
149. Zeiss D., Bauer-Brandl A., *J Therm Anal Cal.* 83 (2006) 309-312.
150. Chunxiu G., Yufang S., Donghua C., *J Therm Anal Cal.* 76 (2004) 203-216.
151. Ozawa T., Kanari K., *Thermochim Acta.* 234 (1994) 41-51.
152. Cai J., Liu R., *Solid State Sci.* 10 (2008) 659-663.
153. Galwey K.A., *Thermochim Acta.* 242 (1994) 259-264.
154. Cárdenas G.T., Bernal L.A., Tagle D.L.H., *Thermochim Acta.* 195 (1992) 33-38.
155. Kiss D., Zelkó R., Novák Cs., Éhen Zs., *J Therm Anal Cal.* 84 (2006) 447-451.
156. Wesółowski M., Szykaruk P., *J Therm Anal Cal.* 65 (2001) 599-605.
157. Yamada S., Tsukumo E., Koga N., *J Therm Anal Cal.* 95 (2009) 489-493.
158. Araújo A.A.S., Cides L.C.S., Matos J.R., Bruns E., *J Therm Anal Cal.* 79 (2005) 697-701.
159. L'vov B.V., *J Therm Anal Cal.* 96 (2009) 321-330.
160. Halawy S.A., Fouad N.E., Mohamed M.A., Zaki M.I. *J Therm Anal Cal.* 65 (2001) 167-176.
161. Bigda R., Mianowski A., *J Therm Anal Cal.* 84 (2006) 453-465.
162. Chrissafis K., *J Therm Anal Cal.* 95 (2009) 273-283.
163. Ribeiro A.Y., Caires F.C.A., Boralie N., Ionashiro M., *Thermochim Acta.* 279 (1996) 177-181.
164. Boonchom B., *J Therm Anal Cal.* DOI:10.1007/s10973-009-0108-2.
165. Genieva S.D., Vlaev L.T., Atanassov A.N., *J Therm Anal Cal.* 99 (2010) 551-561.
166. Galwey A.K., *Thermochim Acta.* 242 (1994) 259-264.
167. Silva A.M.E., Melo A.M.D., Moura V.F.M, Farias F.R., *Thermochim Acta* 414 (2004) 101-104.
168. Howell B.A., *J Therm Anal Cal.* 85 (2006) 27-34.
169. Li Y., Cheng Y., Ye Y., Shen R., *J Therm Anal Cal.* 102 (2010) 605-608.
170. Su T.T., Zhai Y.C., Jiang H., Gong H., *J Therm Anal Cal.* 98 (2009) 449-455.
171. Skrdla P.J., Robertson R.T., *Thermochim Acta.* 453 (2007) 14-20.
172. Wan J., Li B.-G., Fan H., Bu Z.-Y., Xu C.-J., *Thermochim Acta.* 510 (2010) 46-52.
173. Vyazovkin, S., *J Therm Anal Cal.* 83 (2006) 45-51.
174. Murakami S.F., Lang L.K., Cruz P.A., Silva M.A., *J Pharm Biomed Anal.* 49 (2009) 72-80.
175. Howell B.A., Roy A.J., *J Therm Anal Cal.* 83 (2006) 63-66.
176. Barbadillo F., Fuentes A., Naya S., Mier J.L., *J Therm Anal Cal.* 87 (2007) 223-227.
177. Saha B., Maiti A.K., Ghoshal A.K., *Thermochim Acta.* 444 (2006) 46-52.
178. Muraleedharan K., Kannan M.P., Ganga Devi T., *J Therm Anal Cal.* 103 (2011) 943-955.
179. Budrugaec P., Segal E., *J Therm Anal Cal.* 53 (1998) 869-875.
180. Dickinson C.F., Heal G.R., *Thermochim Acta.* 494 (2009) 1-14; 15-25.
181. Farjas J., Roura P., *J Therm Anal Cal.* 105 (2011) 757-766; 767-773.
182. Vyazovkin S., Wight A.C., *Thermochim Acta* 340-341 (1999) 53-68.
183. Budrugaec P., *Thermochim Acta* 511 (2010) 8-16.
184. Howell B.A., *J Therm Anal Cal.* 93 (2008) 27-34.
185. Budrugaec P., Homentcovschi D., Segal E., *J Therm Anal Cal.* 63 (2000) 457-463; 465-469.
186. Wu X., Wu W., Li S., Cui X., Liao S., *J Therm Anal Cal.* 103 (2011) 805-812.
187. Katib S.M.A., *J Therm Anal Cal.* 103 (2011) 647-652.

188. Saha B., Ghoshal A.K., *Thermochim Acta*. 451 (2006) 27-33.
189. Sestak J., Berggren G., *Thermochim Acta* 3 (1971) 1-6
190. Gorbachev M.V., *J Therm Anal*, 18 (1980) 193-197.
191. Flynn H.J., Wall A.L., *J Res Bur Stand* 70A (1966) 487-492.
192. Segal E., Fătu D., „Introducere în cinetica neizotermă”, Ed. Acad. RSR, București, 1983, Cap. 4,5,6.
193. Chang W.L., *J Appl Polym Sci*, 53 (1994) 1359-1363.
194. Freeman E.S., Carroll B., *J Phys Chem*, 62 (1958) 394-398.
195. Coats A.W., Redfern J.P., *Nature*, 201 (1964) 68-73.
196. Criado J.M., Ortega A., *Int J Chem Kinetics*, 17 (1985) 109-116.
197. Madhusudanan M.P., Krishnan K., Ninan N.K., *Thermochimica Acta*, 221 (1993) 13-16.
198. Ozawa T., *Bull Chem Soc Japan*, 38 (1965) 1881-1885.
199. Doyle D.C., *J Appl Polym Sci*, 5 (1961) 285-288.
200. Friedman H.L., *J Polym Sci*, 6C (1965) 183-187.
201. Akahira T., Sunose T., *Res Report Chiba Inst Technol*, 16 (1971) 22-27.
202. Li C.R., Tang T.B., *Thermochimica Acta*, 325 (1999) 43-46.
203. Starink M.J., *Thermochim Acta* 404 (2003) 163-176.
204. Kissinger H.E., *Anal Chem*, 29 (1957) 1702-1707.
205. Vyazovkin S., *J Therm Anal Cal.* 49 (1997) 1493-1499.
206. Senum G.I., Yang R.T., *J Therm Anal Cal.* 11 (1977) 445-447.
207. Lesnikov A.I., Levchik S.V., *J Therm Anal Cal.* 27 (1983) 89-93.
208. Budruga P., Segal E., Stere E., Petre Al., *J Therm Anal Cal.* 46 (1996) 1313-1318.
209. Perez-Maqueda L.A., Criado J.M., Gotor F.J., Malek J., *J Phys Chem* 106 (2002) 2862-2867.
210. Dolimore D., In: Charsley RL, Warrington SR, Editors. *The thermal analysis-techniques and applications*. Cambridge: Royal Society of Chemistry (1992) 31.
211. Budruga P., Petre Al., Segal E., *J Therm Anal Cal.* 47 (1996) 123-127.
212. Gao Z., Amasaki I., Kaneko T., Nakada M., *Polym Degrad Stab*, 83 (2004) 67-68.
213. Malek J., *Thermochim Acta* 200 (1992) 257-261.
214. Glusker P.J., Katz K.A., Bock W.Ch., *The Rigaku Journal* 16 (1999) 8-16.
215. <http://www.oralchelation.com/technical/copper1.htm>
216. Roman L., Bârză O., „Implicații biomedicale ale combinațiilor complexe”, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1979, Cap. 1,2,7,10.
217. Brezeanu M., Spacu P., „Chimia combinațiilor complexe”, Ed. Did. Și Ped., București, 1974, Cap. 1,3.
218. Brezeanu M., Cristurean E., Antoniu A., Marinescu D., Andruh M., „Chimia metalelor”, Ed. Acad. Române, București, 1990, Cap. 12,14.
219. Sigel A., Sigel H., „Metal ions in biological systems”, vol. 41, „Metal ions and their complexes in medication”, Marcel Dekker Inc, New York, 2004, Cap. 1,8.
220. Spacu P., Popa-Rang A., „Chimia și structura combinațiilor complexe”, Ed. Did. Și Ped., București, 1974, Cap. 1.
221. Ralea R., Popa-Rang A., „Chimia și structura combinațiilor complexe”, Ed. Did. Și Ped., București, 1965, Cap. 1.
222. Figueiras A., Carvalho R.A., Ribeiro L., Torres-Labandeira J.J., Veiga F.J.B., *Eur J Pharm Biopharm.* 67 (2007) 531-539.
223. Pose-Vilarnovo B., Perdomo-López I., Echezarreta-López M., Schroth-Pardo

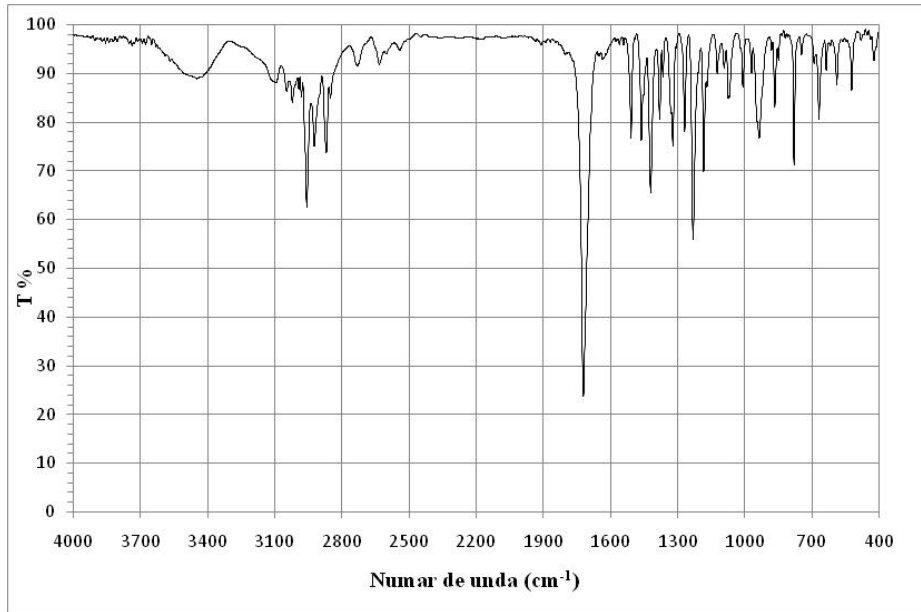
- P., Estrada E., Torres-Labandeira J.J., *Eur J Pharm Sci.* 13 (2001) 325-331.
224. Refat M.S., Mohamed G.G., de Farias R.F., Powell A.K., El-Garib M.S., El-Korashy S.A., Hussien M.A., *J Therm Anal Cal.* 102 (2010) 225-232.
225. Soliman M.H., Mohamed G.G., Mohamed E.A., *J Therm Anal Cal.* 99 (2010) 639-647.
226. Muresan-Pop M., Kacsó I., Tripon C., Moldovan Z., Borodi Gh., Simon S., Bratu I., *J Therm Anal Cal.* 104 (2011) 299-306.
227. Bannach G., Cervini P., Cavalheiro E.T.G., Ionashiro M., *Thermochim Acta.* 499(2010) 123-127.
228. Masoud M.S., El-Merghany A., Ramadan A.M., Abd El-Kaway M.Y., *J Therm Anal Cal.* 101 (2010) 839-847.
229. Gokakakar S.D., Salker A.V., *J Therm Anal Cal.* 101 (2010) 809-813.
230. Stevanato A., Mauro A.E., Netto A.V.G., *J Therm Anal Cal.* 97 (2009) 149-152.
231. Bán M., Bombicz P., Madarász J., *J Therm Anal Cal.* 95 (2009) 895-901.
232. Szterner P., *J Therm Anal Cal.* 98 (2009) 337-341.
233. Pearson R.G., *J Amer Chem Soc* 85 (1963) 3533-3539.
234. Urşica L., Tița D., Palici I., **Tița B.**, Vlaia V., *J Pharm Biomed Anal* 37 (2005) 931-936.
235. Marian E., Jurca T., Bratu I., Bănică F., **Tița B.**, Tița D., *Timișora Medical Journal* 58 (2008) 69-72.
236. Fuliș A., **Tița B.**, Rusu G., Bandur G., Tița D., *Timișora Medical Journal* 58 (2008) 46-54.
237. **Tița B.**, Fuliș A., Palici I., Toma C.C., Măruțoiu F.O., Măruțoiu C., Tița D., *Timișora Medical Journal* 58 (2008) 102-108.
238. Tița D., Fuliș A., Marian E., Măruțoiu F.O., **Tița B.**, Măruțoiu C., *Timișora Medical Journal* 58 (2008) 109-117.
239. Marian E., Jurca T., Bănică F., **Tița B.**, Tița D., *Rev Chim (București)* 59 (2008) 495-498.
240. **Tița B.**, Marian E., Tița D., Vlase G., Doca N., Vlase T., *J Therm Anal Cal* 94 (2008) 447-452.
241. Fuliș A., **Tița B.**, Bandur G., Tița D., *Rev Chim (București)* 60 (2009) 1079-1083.
242. Fuliș A., Vlase G., Vlase T., **Tița B.**, Tița D., Doca N., *Rev Roum Chim* 55 (2010) 481-486.
243. Tița D., Fuliș A., **Tița B.**, Vlase G., Vlase T., Doca N., *Rev Roum Chim* 55(2010)1047-1052.
244. **Tița B.**, Fuliș A., Tița D., *Medicine in Evolution XVII* (2011) 73-78.
245. Yiyun C., Tongwen X., *Eur J Med Chem.* 40 (2005) 1188-1192.
246. Yiyun C., Tongwen X., Rongqiang F., *Eur J Med Chem.* 40 (2005) 1390-1393.
247. Abbaspour A., Mirzajani R., *J Pharm Biomed Anal.* 44 (2007) 41-48.
248. Tran C.D., Oliveira D., Grishko V.I., *Anal Biochem.* 325 (2004) 206-214.
249. Michaux C., Charlier C., Julémont F., de Leval X., Dogné J.-M., Pirotte B., Durant F., *Eur J Med Chem.* 40 (2005) 1316-1324.
250. Na M., Yiyun C., Tongwen X., Yang D., Xiaomin W., Zhenwei L., Zhichao C., Guanyi H., Yunyu S., Longping W., *Eur J Med Chem.* 41 (2006) 670-674.
251. Kafarska K., Czakis-Sulikowska D., Wolf W.M., *J Therm Anal Cal.* 96 (2009) 617-621.
252. Kovala-Demertzi D., Hadjikakou S.K., Demertzis M.A., Deligiannakis Y., *J Inorg Biochem.* 69 (1998) 223-229.
253. Konstandinidou M., Kourounakis A., Yiangou M., Hadjipetrou L., Kovala-

- Demertzi D., Hadjikakou S., Demertzis M., *J Inorg Biochem.* 70 (1998) 63-69.
254. Kovala-Demertzi D., Theodorou A., Demertzis M.A., Raptopoulou C.P., Terzis A., *J Inorg Biochem.* 65 (1997) 151-157.
255. Kovala-Demertzi D., *J Inorg Biochem.* 79 (2000) 153-157.
256. Theodorou A., Demertzis M.A., Kovala-Demertzi D., Lioliou E.E., Pantazaki A.A., Kyriakidis A.D., *BioMetals* 12 (1999) 167-172.
257. Rubner G., Bendorf K., Wellner A., Bergemann S., Ott I., Gust R., *Eur J Med Chem.* 45 (2010) 5157-5163.
258. Long G.T., Vyazovkin S., Gamble N., Wight C.A., *J Pharm Sci.* 91 (2002) 800-809.
259. Barbarić M., Kralj M., Marjanović M., Husnjak I., Pavelić K., Filipović-Grčić J., Zorc D., Zorc B., *Eur J Med Chem.* 42 (2007) 20-29.
260. Galani A., Kovala-Demertzi D., Kourkoumelis N., Koutsodimou A., Dokorou V., Ciunik Z., Russo U., Demertzis M.A. *Polyhedron.* 23 (2004) 2021-2030.
261. Jubert A., Legarto M.L., Massa N.E., Tévez L.L., Okulik N.B., *J Mol Struct.* 783 (2006) 34-51.
262. Teslyuk O.I., Beltyukova S.V., Yegorova A.V., Yagodkin B.N., *J Anal Chem.* 62 (2007) 330-335.
263. Hoa M.T.L., Chi T.N., Triet M.N., Nhan T.N.L., Chien M.D., *J Phys: Conference Series* 187 (2009) 1-4.
264. Choi H.S., Kim Y.S. Ryoo J.J., Park Y.J. Lee P.K., *Anal Sci.* 17 (2001) 1785-1788.
265. Mura P., Manderioli A., Bramanti G., Furlanetto S., Pinzauti S., *Int J Pharm.* 119 (1995) 71-79.
266. Fedotov A.P., Shakhshneider T.P., Chesalov Y.A., Surov E.V., *Pharm Chem J.* 43(2009)68-70.
267. Marian E., Jurca T., Kacso I., Borodi G., Bratu I., *Rev. Chim. (București)* 60 (2009) 599-604.
268. Patel M. N., Pansuriya P. B., Parmar P. A., Gandhi D. S., *Pharm Chem J.* 42 (2008) 687-692.
269. Li X., Wu Y., Gu D., Gan F., *J Therm Anal Cal.* 98 (2009) 387-394.
270. Ajibade A.P., Kolawole A.G., Brien O.P., Raftery J., *Inorg Chim Acta* 359 (2006) 3111-3116.
271. El-Boraey A.H., El-Saied A.F., Aly A.S., *J Therm Anal Cal* 96 (2009) 599-606.
272. Bajpoi A., Tiwari S., *Termochim Acta* 411 (2004) 139-148.
273. Qu Q.J., Sun C., Wang F.L., Rongzu H., Qizhen S., *Chem Pap* 60 (2006) 214-219.
274. Dutta S., Padhye S., Mckee V., *Inorg Chem Comm.* 7 (2004) 1071-1074.
275. Lu Y., Zhang X., Lai J., Yin Z., Wu W., *Particuology.* 7 (2009) 1-8.
276. Abuhijleh A.L., Khalaf J., *Eur J Med Chem.* 45 (2010) 3811-3817.
277. Orlova T.V., Pankrusheva T.A., Nesterova A.V., Ogneshchikova N.D., *Pharm Chem J.* 44 (2010) 265-267.
278. Dokorou V., Primikiri A., Kovala-Demertzi D., *J Inorg Biochem.* 105 (2011) 195-201.
279. Baboota S., Agarwal S.P., *J Incl Phenom. Macrocycl Chem.* 51 (2005) 219-224.
280. Russeau W., Mitchell J., Tetteh J., Lane M.E., Hadgraft J., *Int J Pharm.* 374 (2009) 17-25.
281. Orlova T.V., Pankrusheva T.A., *Pharm Chem J.* 44 (2010) 401-403.
282. Gilroy D.W., Tomlinson A., Greenslade K., Seed M.P., Willoughby D.A.,

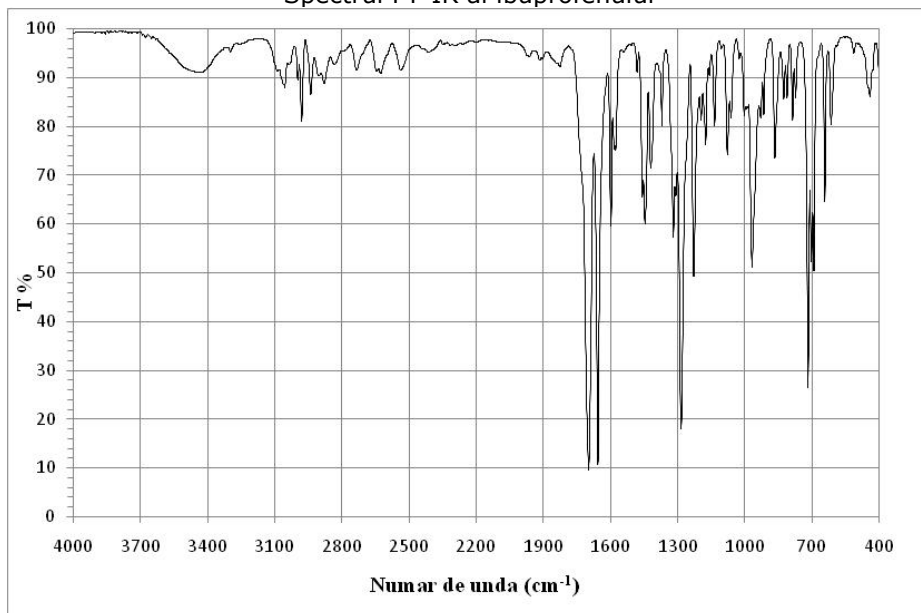
- Inflammation. 22 (1998) 509-519.
283. Kovala-Demertzi D., Dokorou V.N., Jasinski J.P., Opolski A., Wiecek J., Zervou M., Demertzis M.A., *J Organomet Chem.* 690 (2005) 1800-1806.
284. Snor W, Liedl E, Weiss-Greiler P., Viernstein H., Wolschann P., *Int J Pharm.* 381(2009)146-152.
285. Kovala-Demertzi D., Dokorou V., Primikiri A., Vargas R., Silvestru C., Russo U., Demertzis M.A., *J Inorg Biochem.* 103 (2009) 738-744.
286. Findoráková L., Győryová K., Večerníková E., Balek V., *J Therm Anal Cal.* 98(2009)765-769.
287. Findoráková L., Győryová K., Kovarova J., Balek V., Hales L., *J Therm Anal Cal.* 95 (2009) 923-928.
288. Zeleňák V., Sabo M., Massa W., Llewellyn P., *Inorg Chim Acta.* 357 (2004) 2049-2059.
289. Cirri M., Maestrelli F., Mennini N., Mura P., *J Pharm Biomed Anal.* 50 (2009) 683-689.
290. Kovala-Demertzi D., *J Organomet Chem.* 691 (2006) 1767-1774.
291. Kobelnik M., Bernabe A.G., Ribeiro C.A., Capela V.M.J., Fertonani L.F., *J Therm Anal Cal.* 97 (2009) 493-496.
292. Kobelnik M., Cassimiro D.L., Ribeiro C.A., dos Santos Dias D., Crespi M.S., *J Therm Anal Cal.* 102 (2010) 1167-1173.
293. Underhill A.E., Bury A., Odling R.J., Fleet M.B., Stevens A., Gomm P.S., *J Inorg Biochem.* 37 (1989) 1-5.
294. Halova-Lajoie B., Brumas V., Fiallo M.M.L., Berthon G., *J Inorg Biochem.* 100(2006)362-373.
295. Miche H., Brumas V., Berthon G., *J Inorg Biochem.* 68 (1997) 27-38.
296. Brumas V., Brumas B., Berthon G., *J Inorg Biochem.* 57 (1995) 191-207.
297. Roy S., Banerjee R., Sarkar M., *J Inorg Biochem.* 100 (2006) 1320-1331.
298. Dimizaa F., Perdihb F., Tangoulisa V., Turelb I., Kessissogloua D.P., Psomasa G., *J Inorg Biochem.* 105 (2011) 476-489.
299. Fini A., Fasio G., Benetti L., Ghedini V., *Thermochim Acta.* 464 (2007) 65-74.
300. Kenawi I.M., *J Mol Struc.* 754 (2005) 61-70.
301. Kobelnik M., Ribeiro C.A., dos Santos Dias D., de Almeida S., Spirandeli Crespi M., Capela J.M.V., *J Therm Anal Cal.* 105 (2011) 467-471.
302. ***, *Farmacopeea Română*, Ed. a X-a, Editura Medicală, București, 1993.
303. ***, *Farmacopeea Europeană*, Ed. a 6-a, Council of Europe, Strasbourg, 2007.
304. Ramani R., Alam S., *Thermochim Acta.* 511 (2010) 179-188.
305. Simon P., *J Therm Anal Cal.* 79 (2005) 703-708.
306. Khawam A., Flanagan D.R., *Thermochim Acta.* 436 (2005) 101-112.
307. **Țița B.**, Fuliăș A., Ștefănescu M., Marian E., Țița D., *Rev Chim (București)* 62(2011)216-221.
308. **Țița B.**, Fuliăș A., Țița D., *Rev Chim (București)* 61 (2010) 1037-1041.
309. **Țița B.**, Fuliăș A., Ștefănescu M., Marian E., Țița D., *Rev Chim (București)* 62 (2011) 31-36.
310. **Țița B.**, Fuliăș A., Bandur G., Rusu G., Țița D., *Rev Roum Chim* 55 (2010) 553-558.
311. Țița D., Fuliăș A., **Țița B.**, *J Therm Anal Cal* 105 (2011) 517-527.
312. **Țița B.**, Fuliăș A., Rusu G., Țița D., *Rev Chim (București)* 60 (2009) 1210-1215.
313. **Țița B.**, Fuliăș A., Marian E., Țița D., *Rev Chim (București)* 60 (2009) 524-528.

314. **Tița B.**, Fuliș A., Marian E., Tița D., Rev Chim (București) 60 (2009) 419-423.
315. de Souza F.S., Basílio I.D., Oliveira E.J., Macedo R.O., J Therm Anal Cal. 72 (2003) 549-554.
316. Macêdo R.O., do Nascimento T.G., Veras E.W.J., J Therm Anal Cal. 67 (2002) 483-489. 64 (2001) 751-756
317. Brown M.E., Antunes E.M., Glass B.D., Lebeta M., Walker R.B., J Therm Anal Cal. 56 (1999) 1317-1322.
318. de Souza N.A.B., de Souza F.S., Basílio I.D., Medeiros A.C.D., Oliveira E.J., Santos A.F.O., Macwdo R.O., Macêdo R.O., J Therm Anal Cal. 72 (2003) 535-538.
319. **Tița B.**, Fuliș A, Szabadai Z, Rusu G, Bandur G, Tița D, J Therm Anal Cal 105(2011)517-527.
320. **Tița B.**, Fuliș A., Bandur G., Marian E., Tița D, J Pharm Biomed Anal 56 (2011) 221-227.
321. **Tița B.**, Fuliș A., Bandur G., Ledeti I., Tița D., Rev Chim (București) 62 (2011) 443-454.
322. **Tița B.**, Ștefănescu M., Tița D., Rev Chim (București) 62 (2011) 1002-1007.
323. **Tița B.**, Ștefănescu M., Tița D., Rev Chim (București) 62 (2011) 1060-1065.

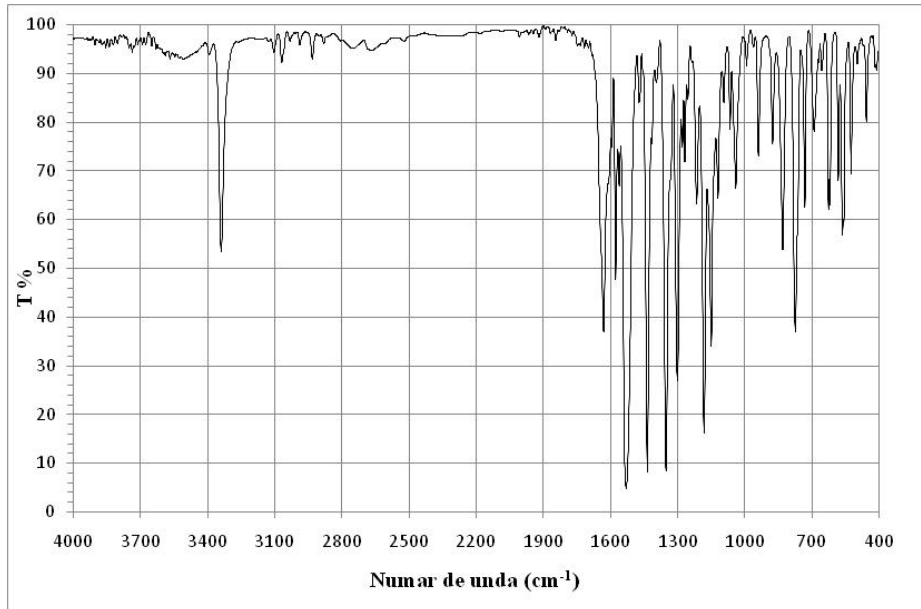
Anexa 1



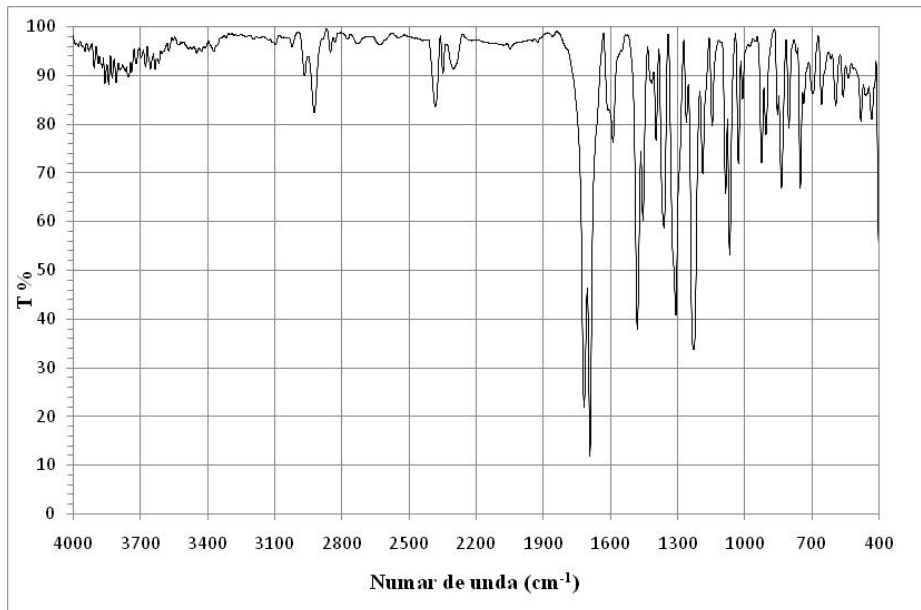
Spectrul FT-IR al ibuprofenului



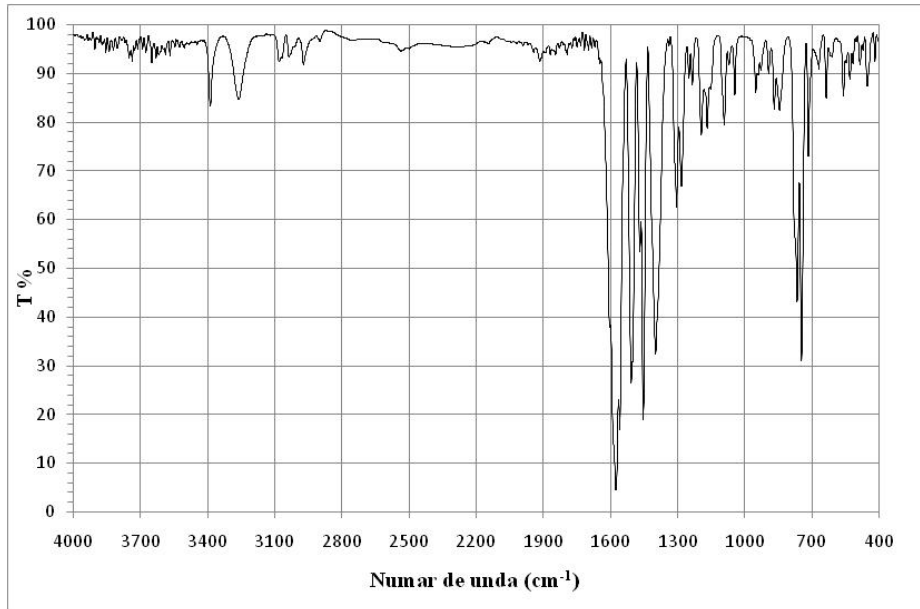
Spectrul FT-IR al ketoprofenului



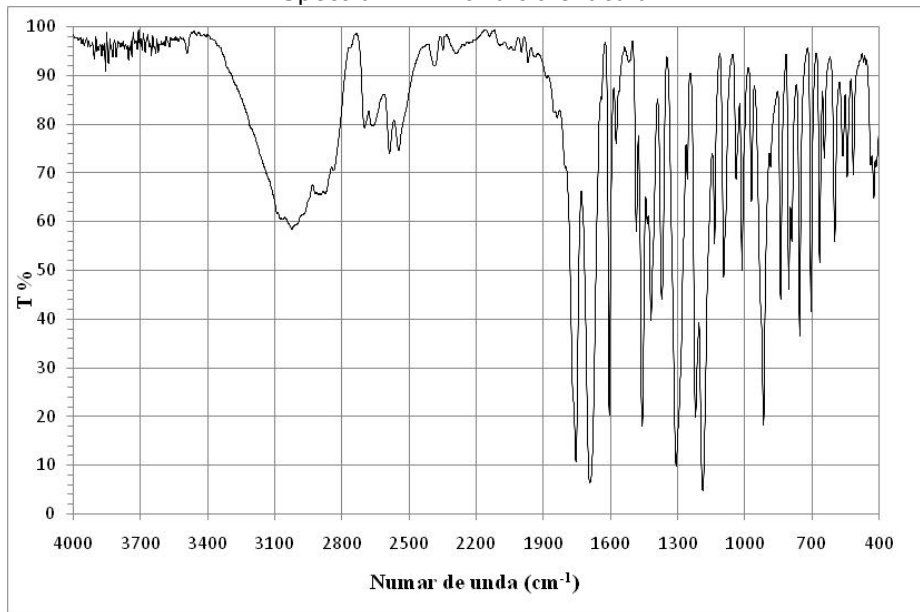
Spectrul FT-IR al piroxicamului



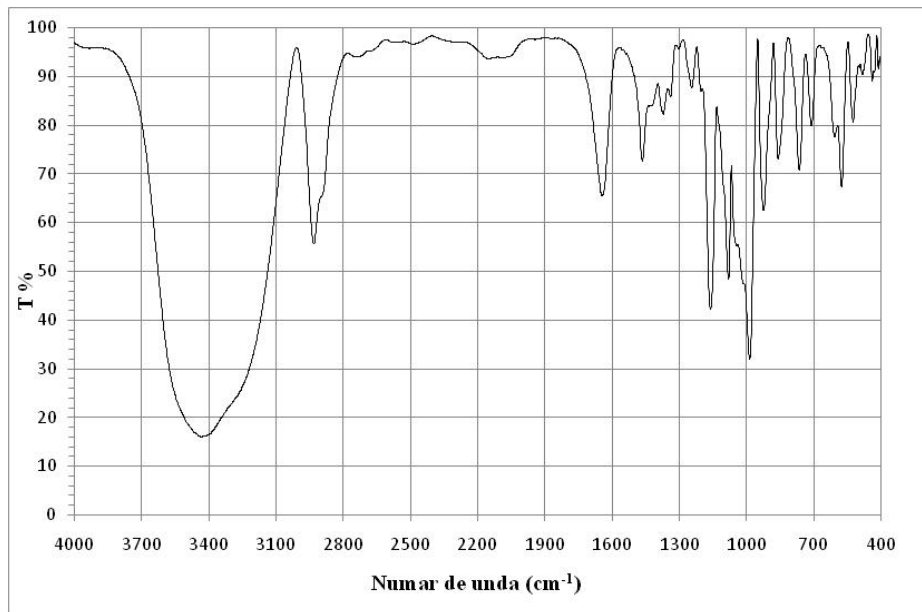
Spectrul FT-IR al indometacinului



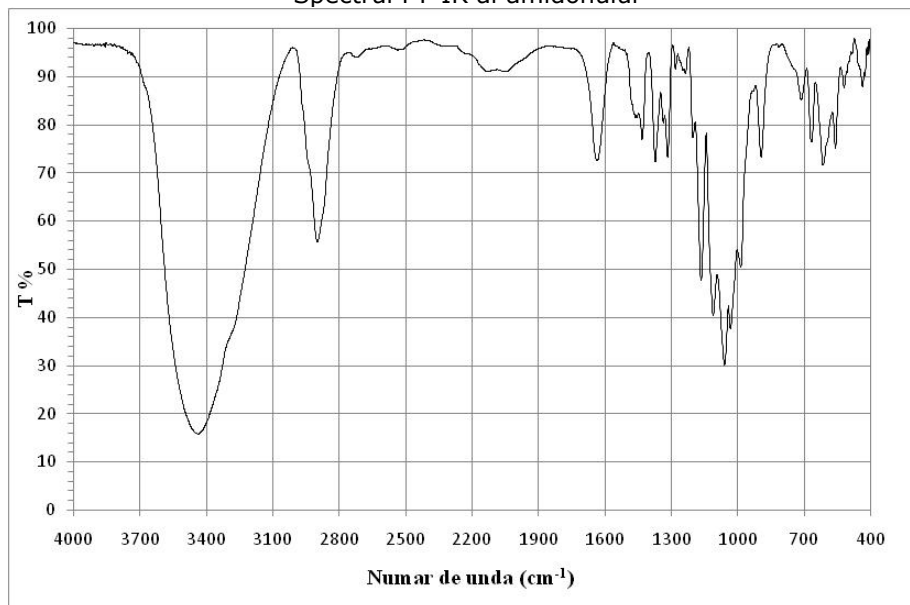
Spectrul FT-IR al diclofenacului



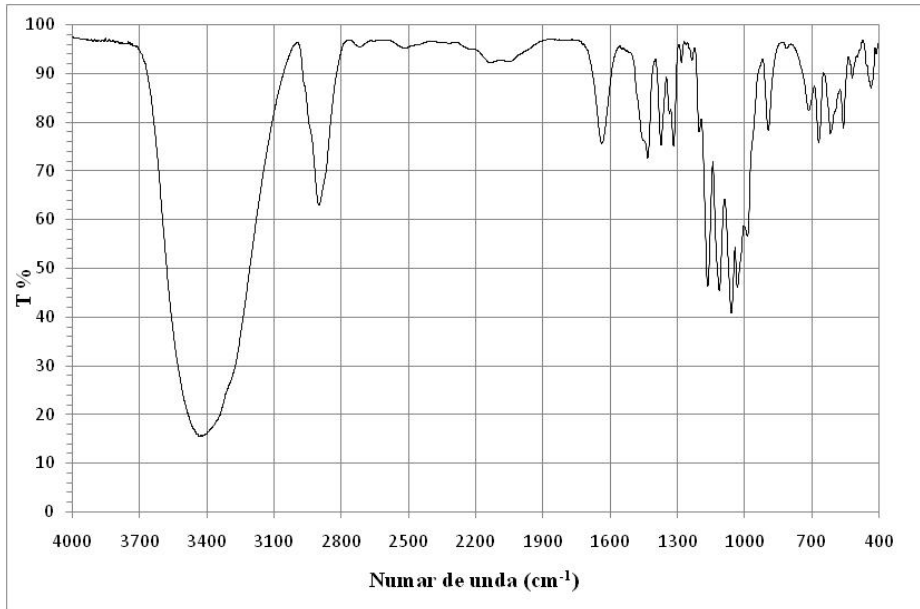
Spectrul FT-IR al acidului acetilsalicilic



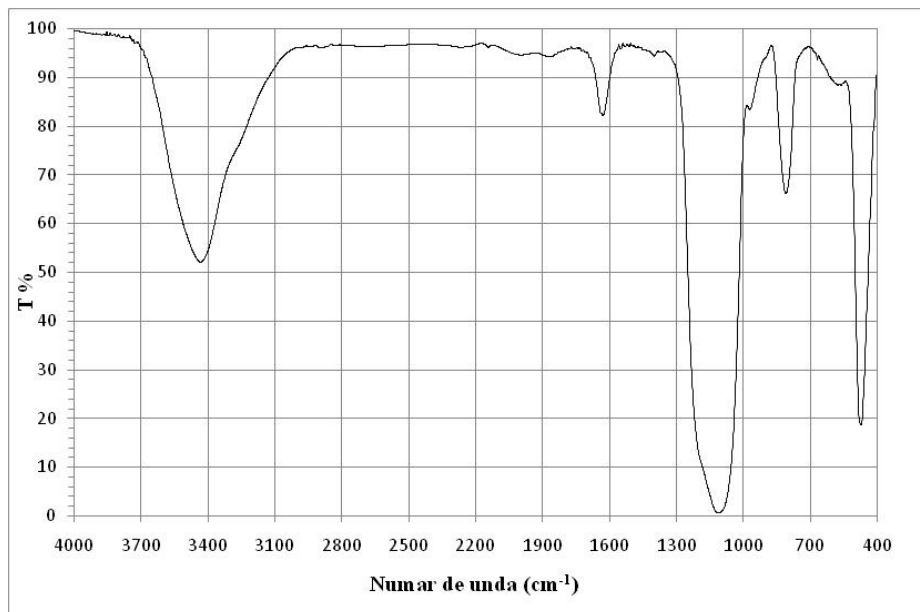
Spectrul FT-IR al amidonului



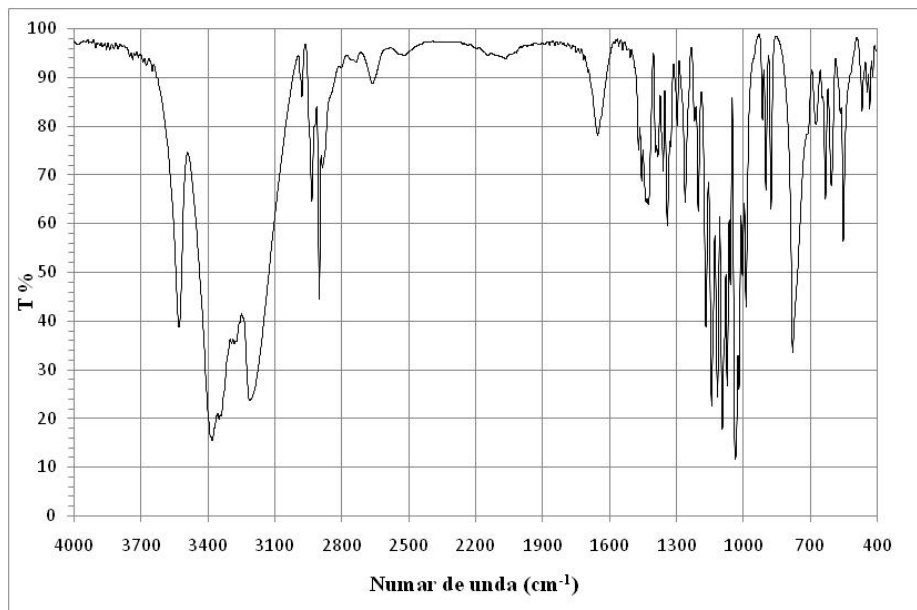
Spectrul FT-IR al celulozei microcristaline PH-102-Avicel



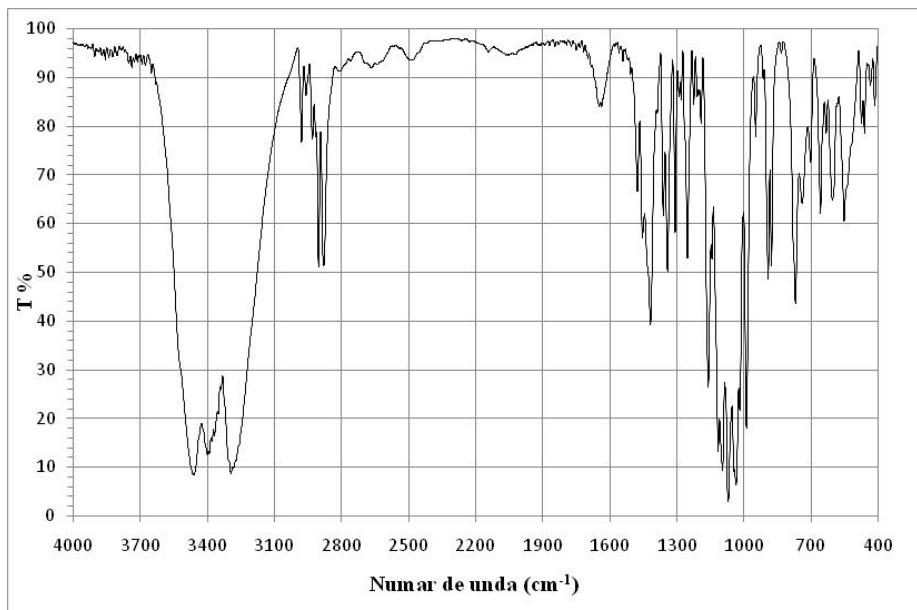
Spectrul FT-IR al celulozei microcristaline PH-101-Avicel



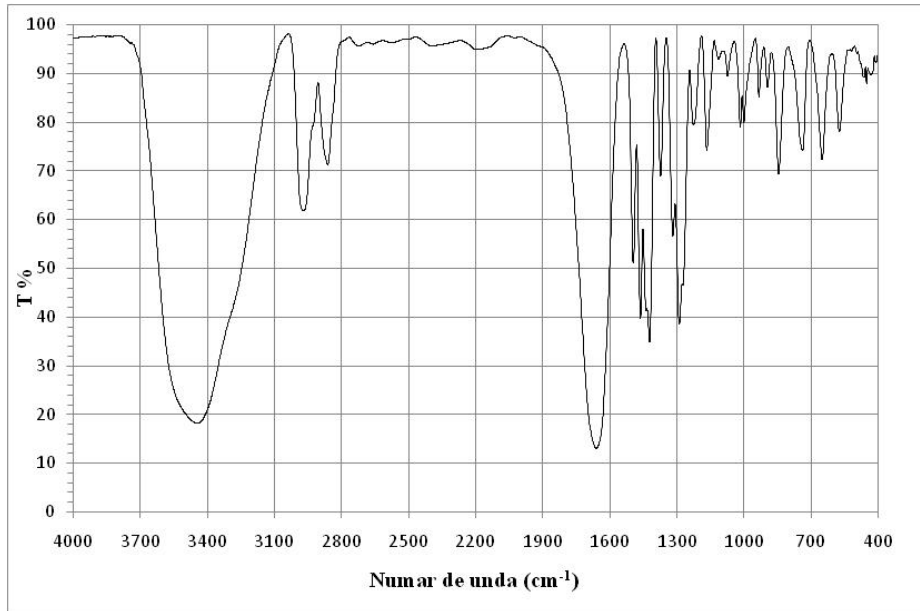
Spectrul FT-IR al dioxidului de siliciu coloidal



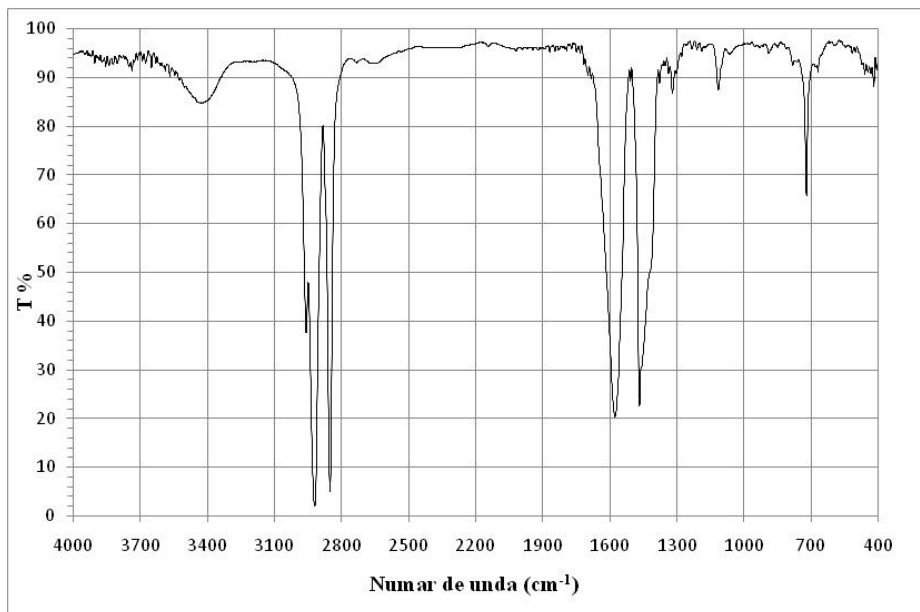
Spectrul FT-IR al α -lactozei



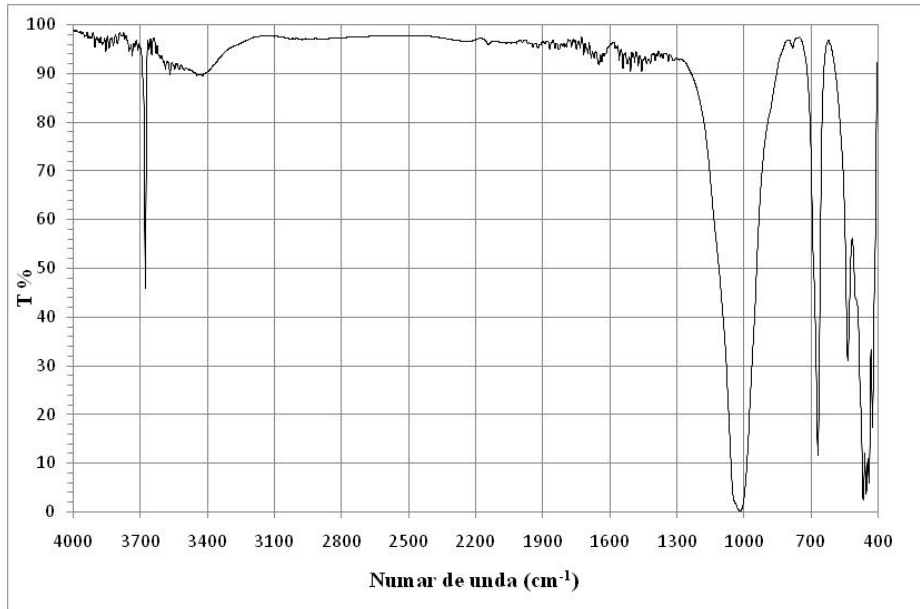
Spectrul FT-IR al β -lactozei



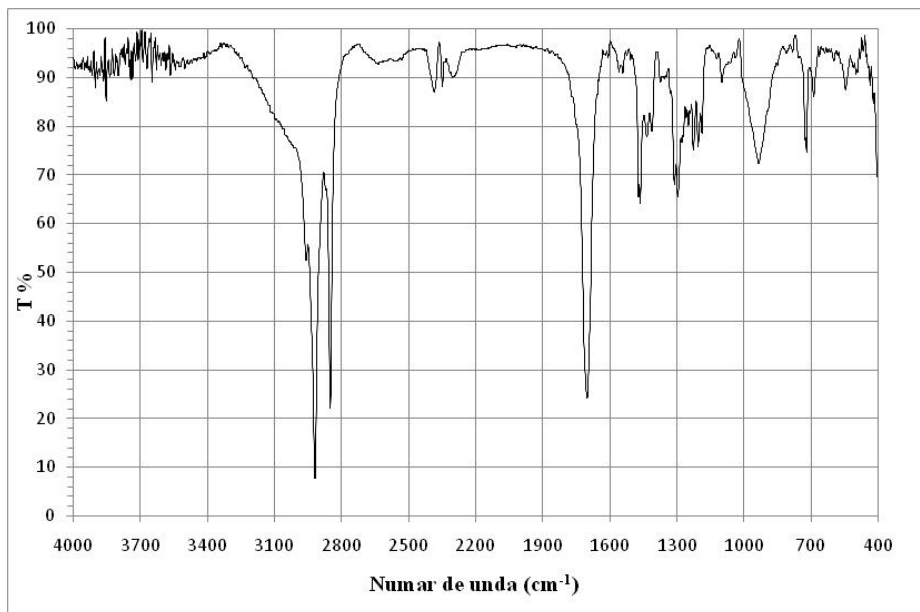
Spectrul FT-IR al polivinilpirolidonei K30



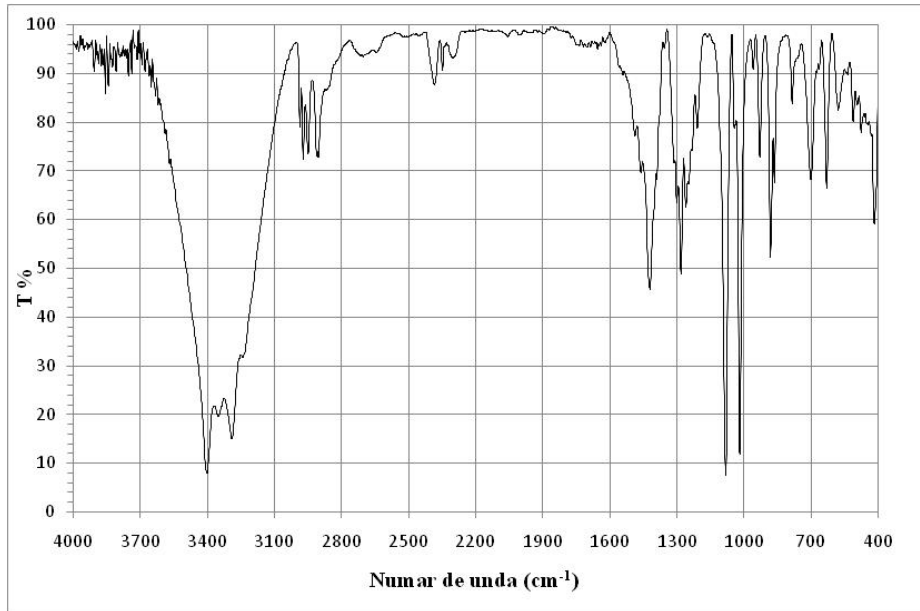
Spectrul FT-IR al stearatului de magneziu



Spectrul FT-IR al talcului

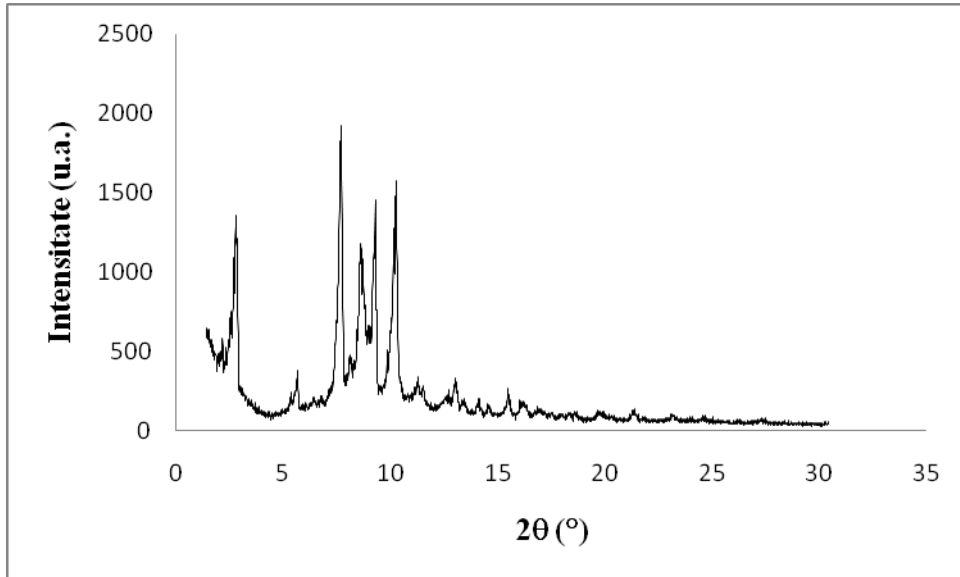


Spectrul FT-IR al acidului stearic

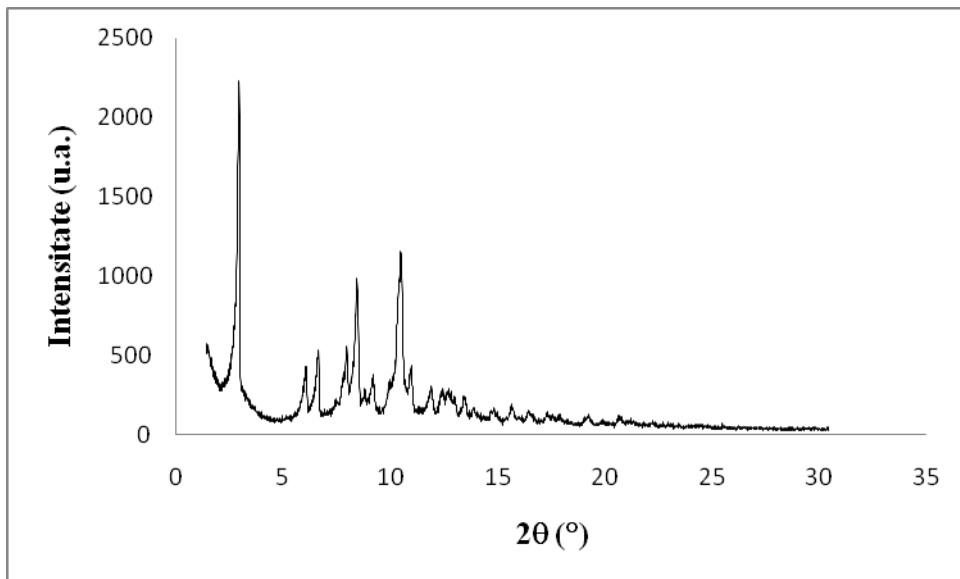


Spectrul FT-IR al manitolului

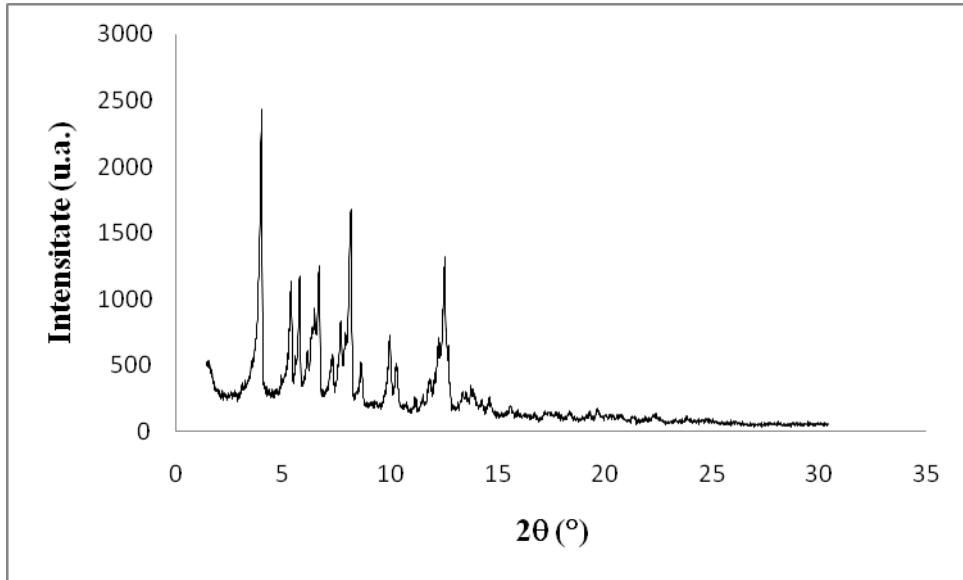
Anexa 2



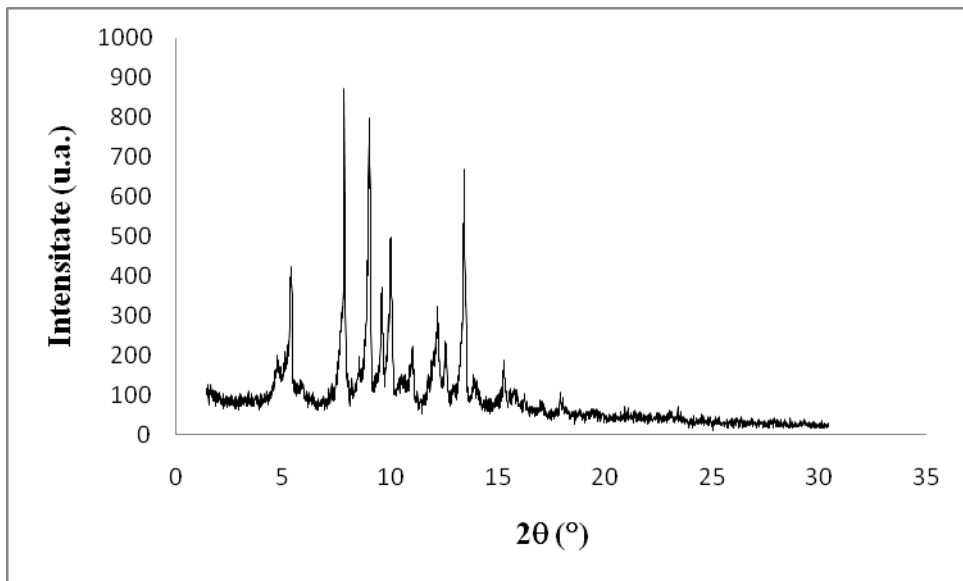
Difractograma ibuprofenului



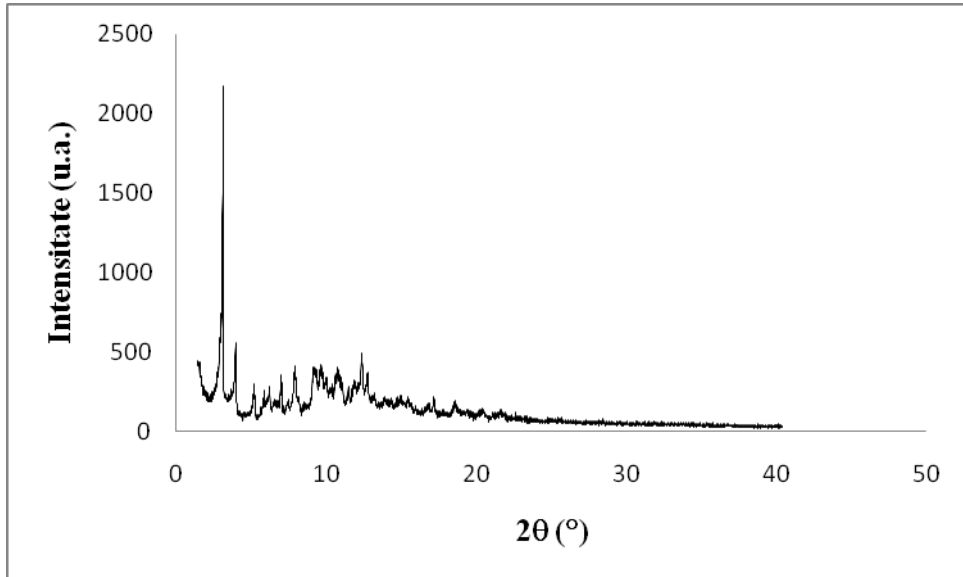
Difractograma ketoprofenului



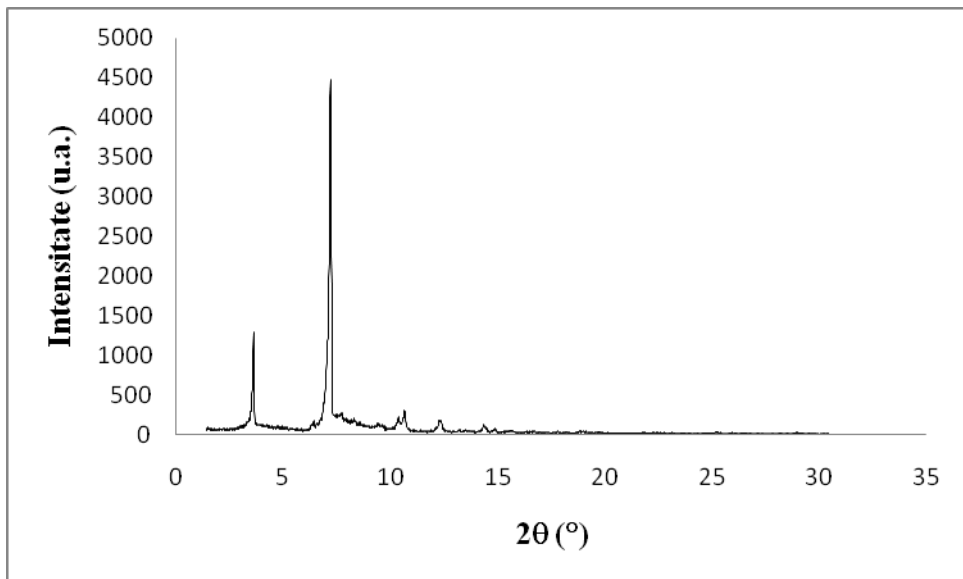
Difractograma piroxicamului



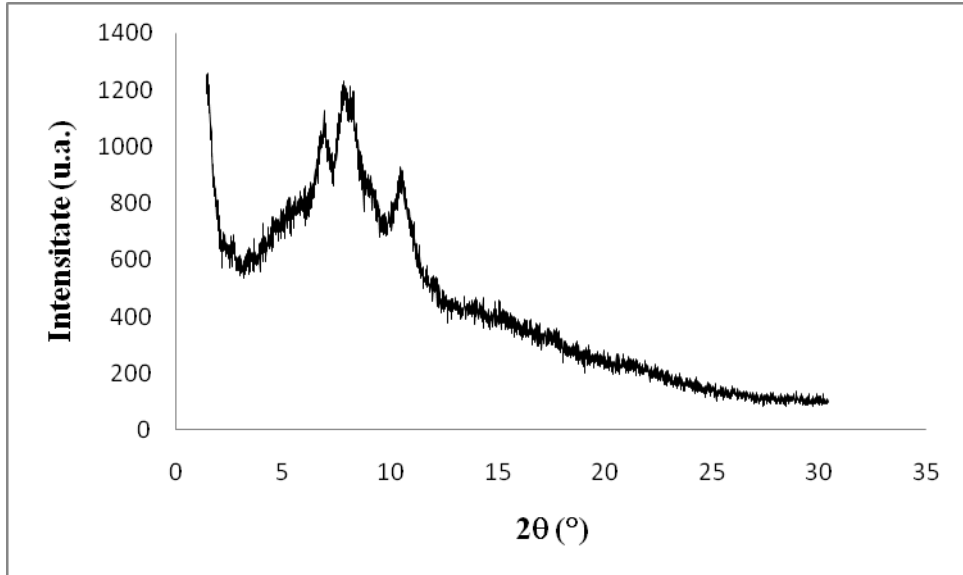
Difractograma indometacinului



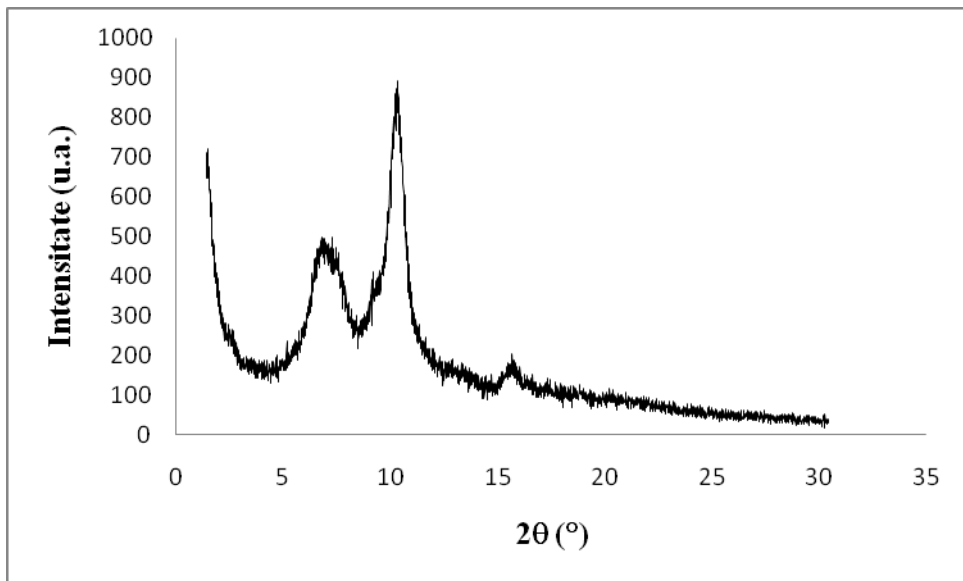
Difractograma diclofenacului



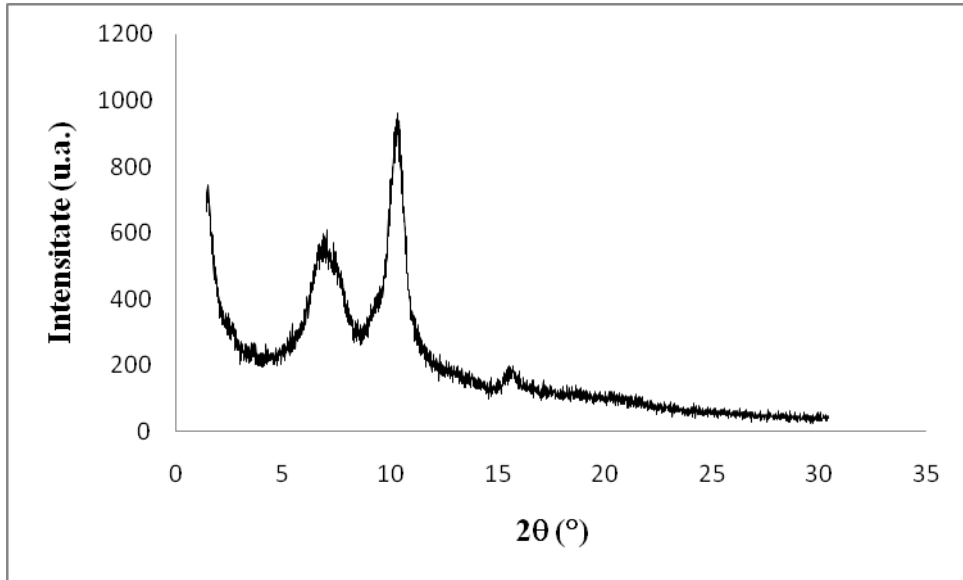
Difractograma acidului acetilsalicilic



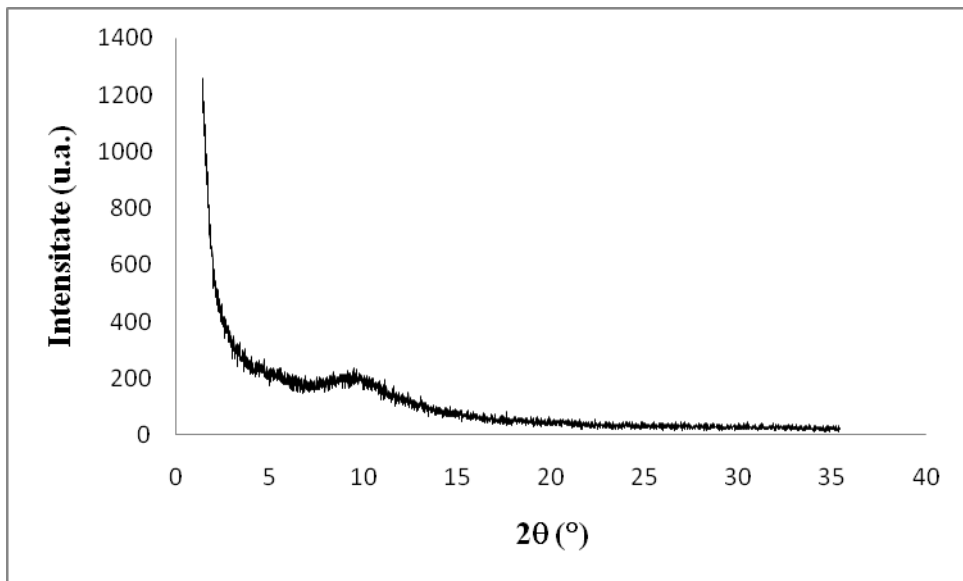
Difractograma amidonului



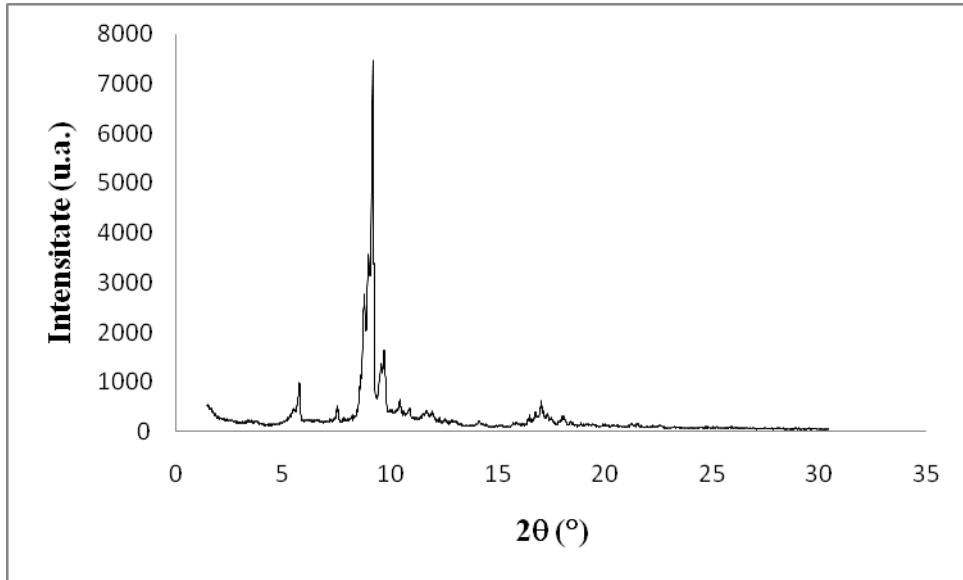
Difractograma celulozei microcristaline PH-102-Avicel



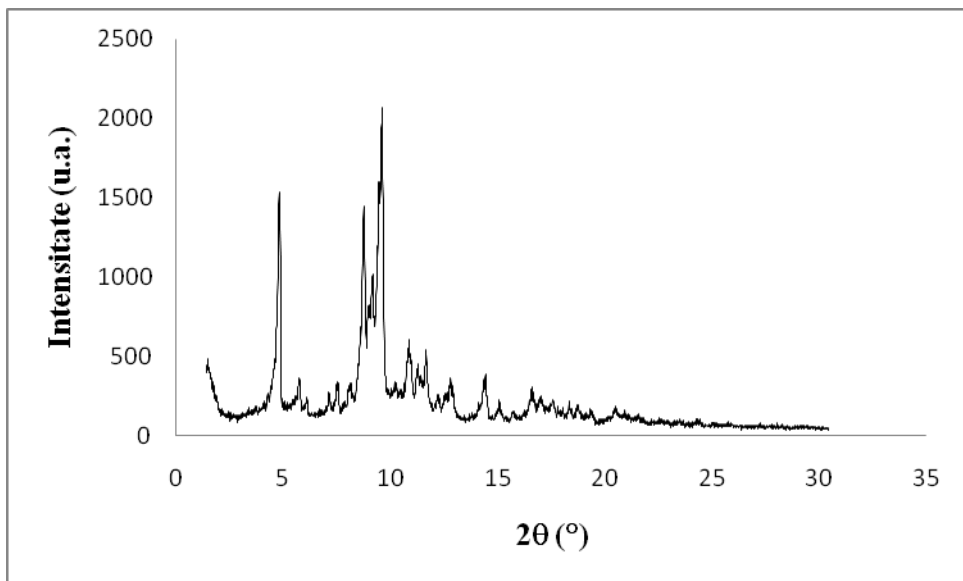
Difractograma celulozei microcristaline PH-101-Avicel



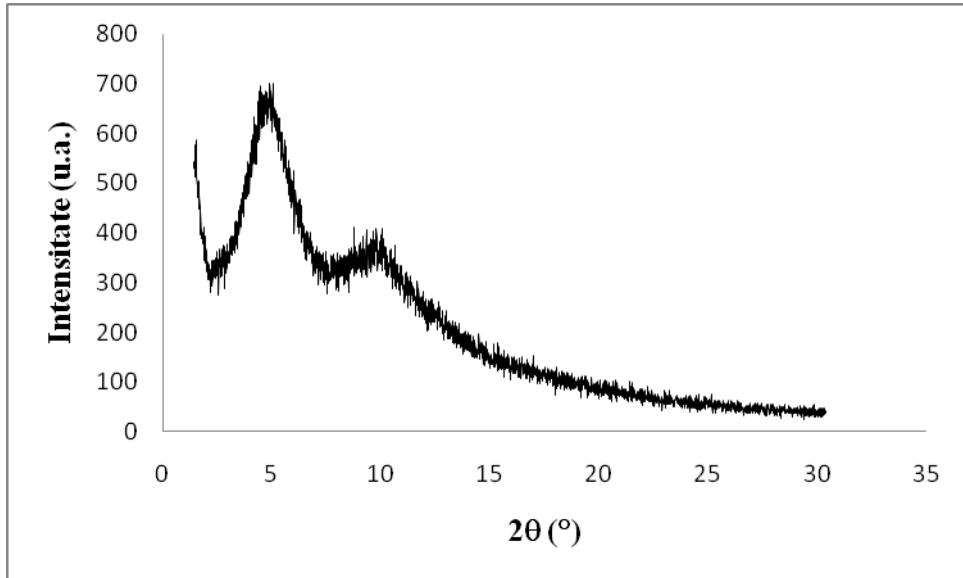
Difractograma dioxidului de siliciu coloidal



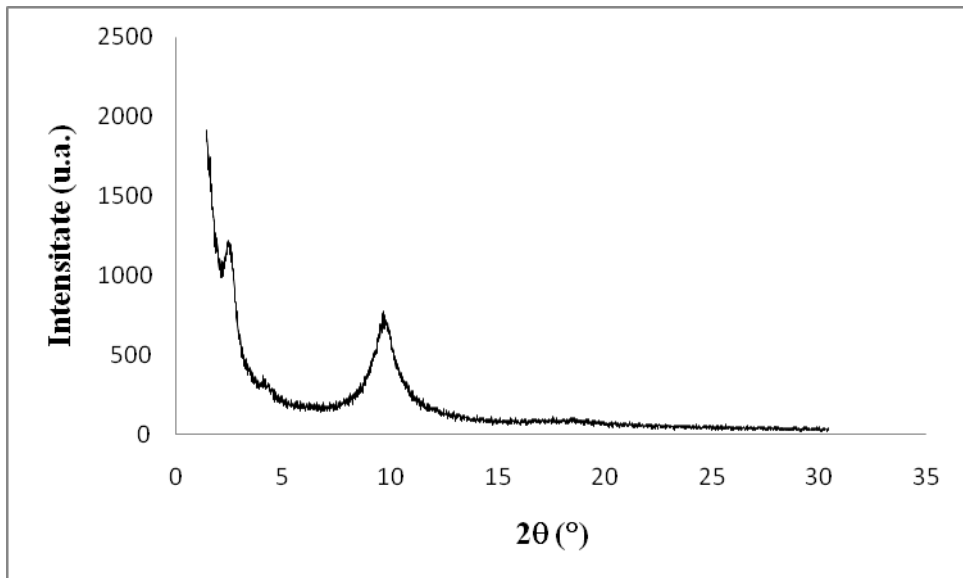
Difractograma α -lactozei



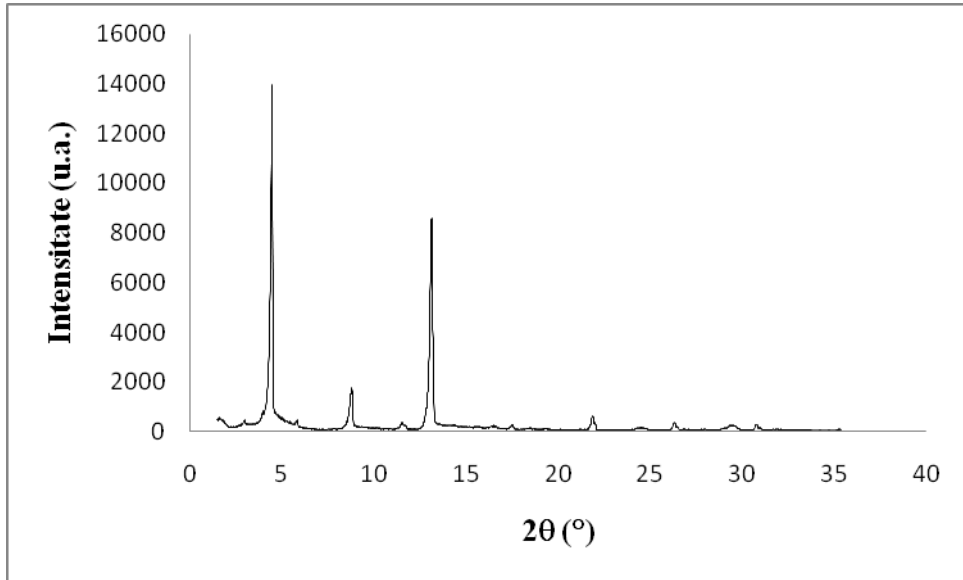
Difractograma β -lactozei



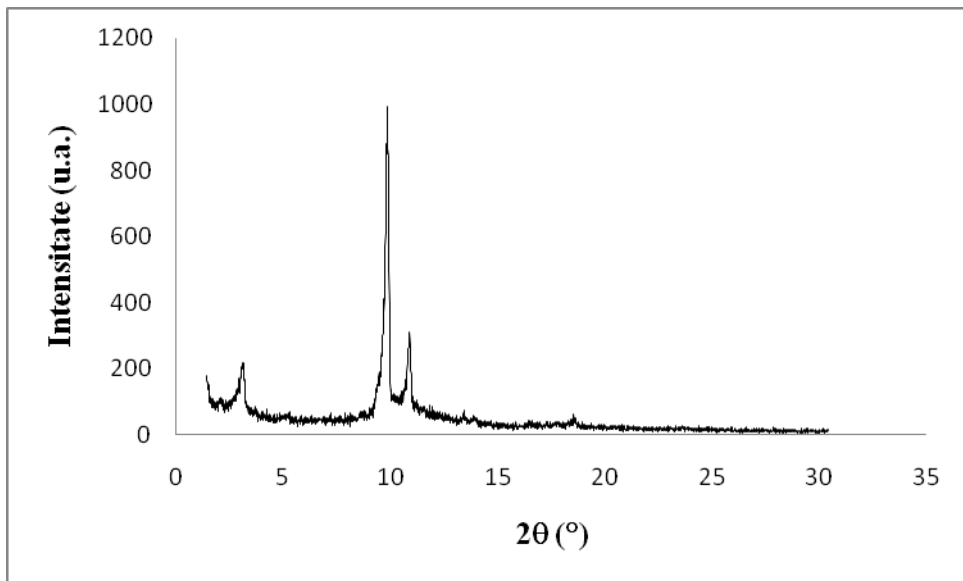
Difractograma polivinilpirolidonei K30



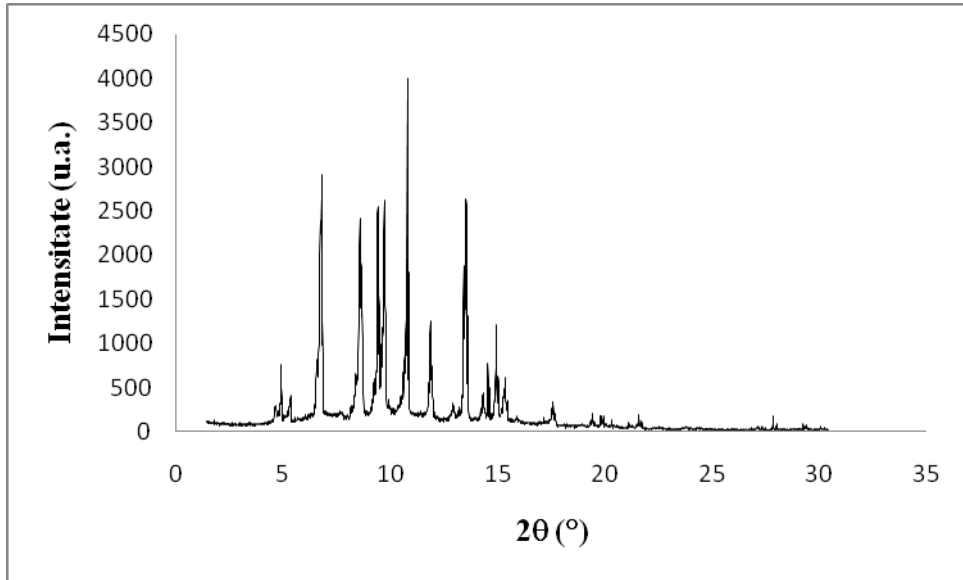
Difractograma stearatului de magneziu



Difractograma talcului

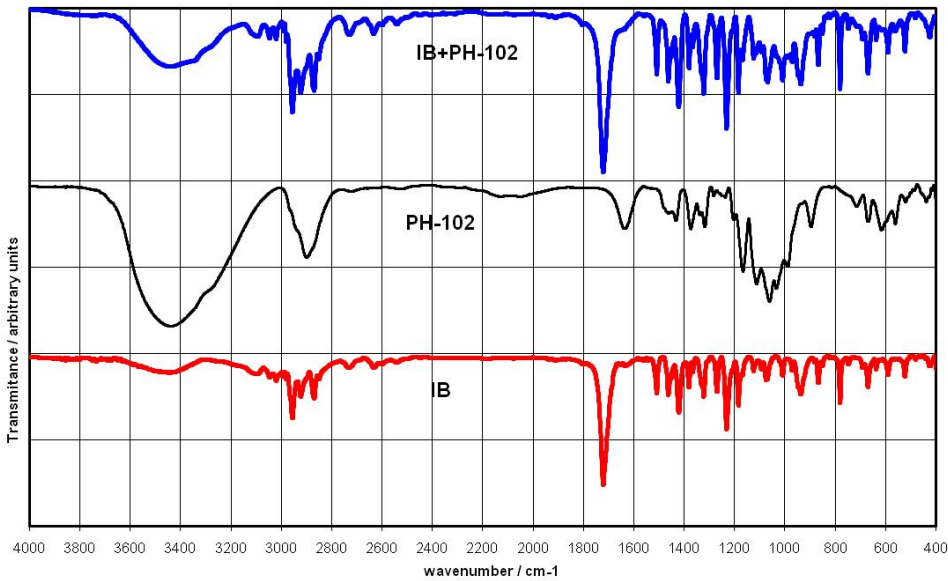
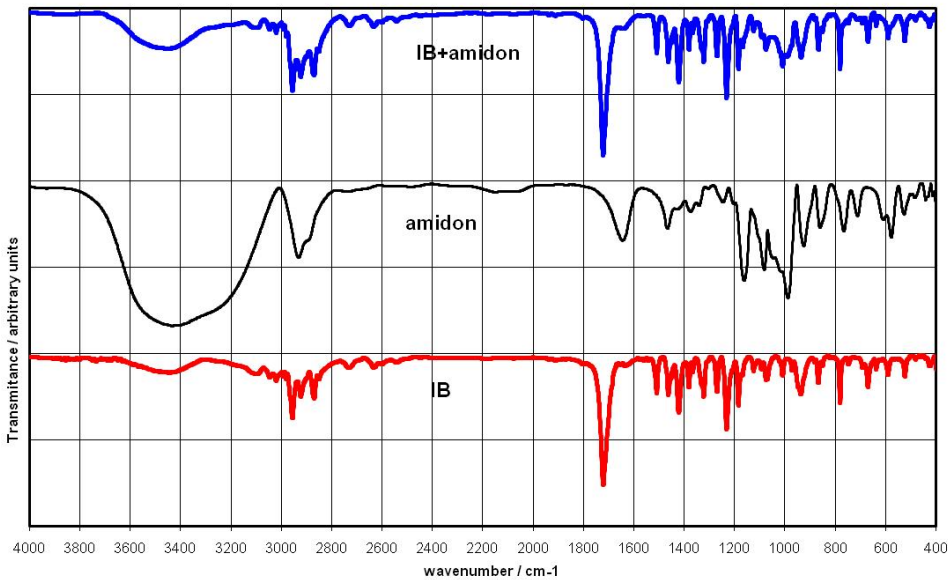


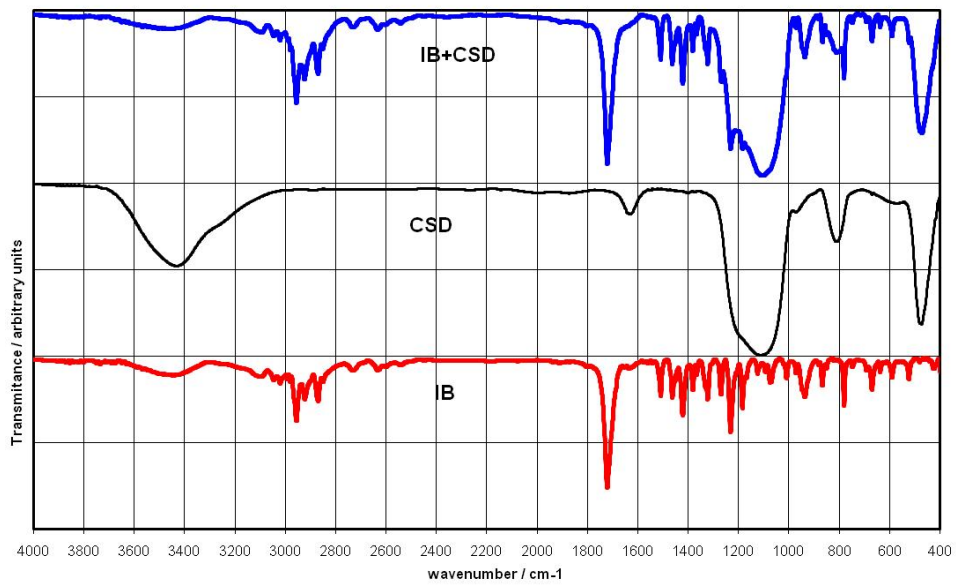
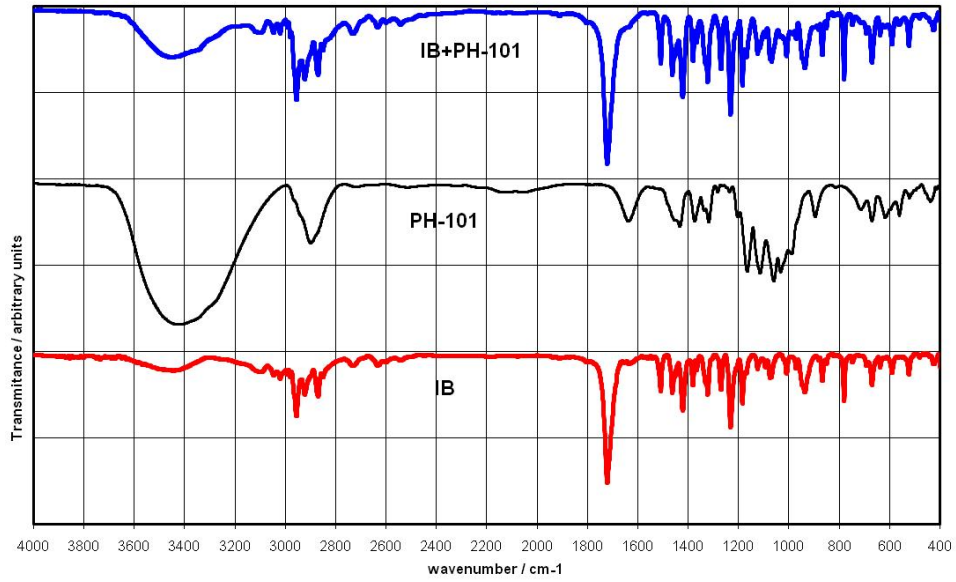
Difractograma acidului stearic

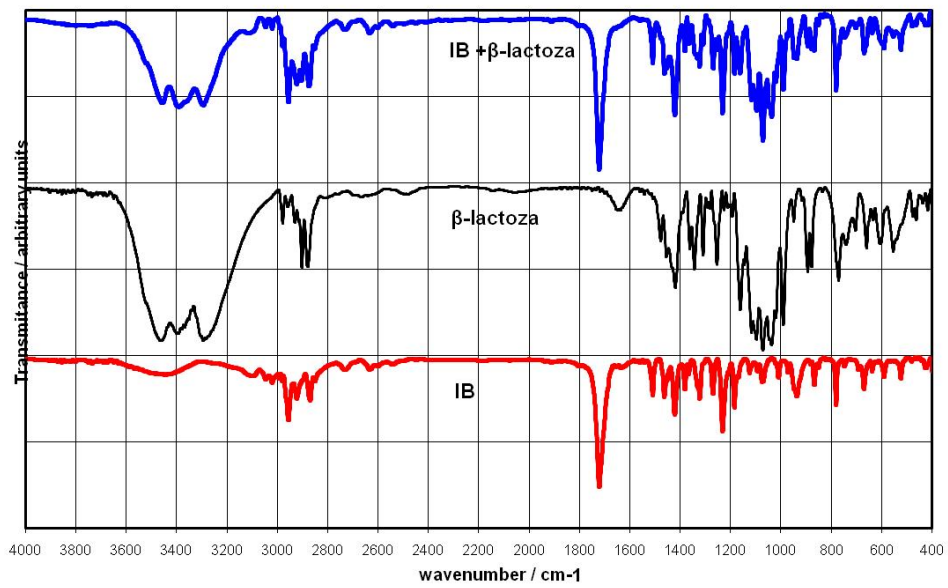
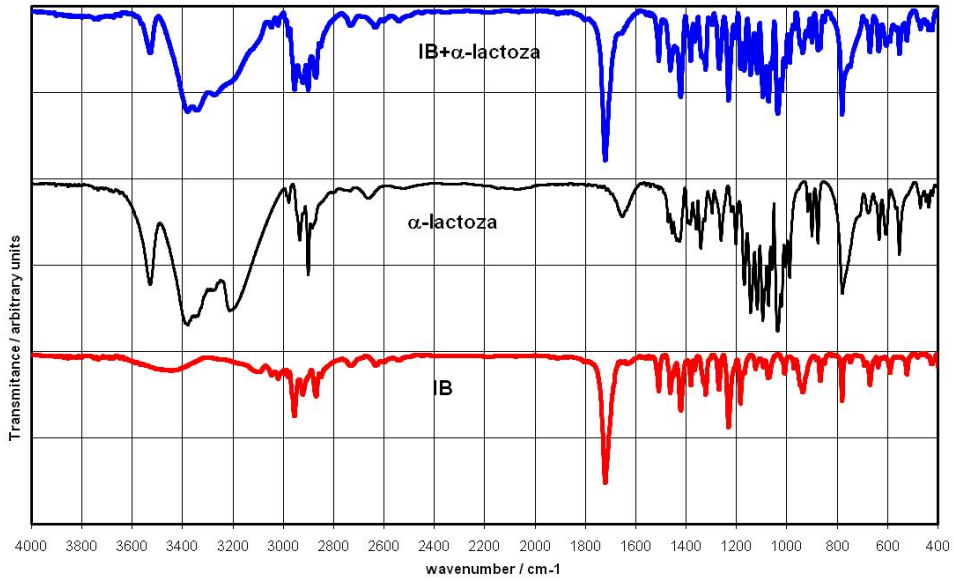


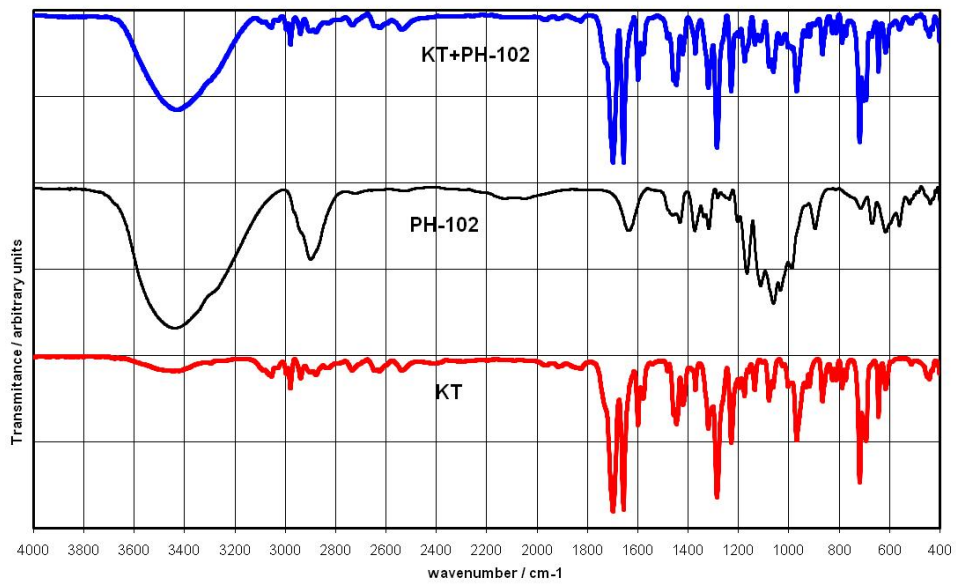
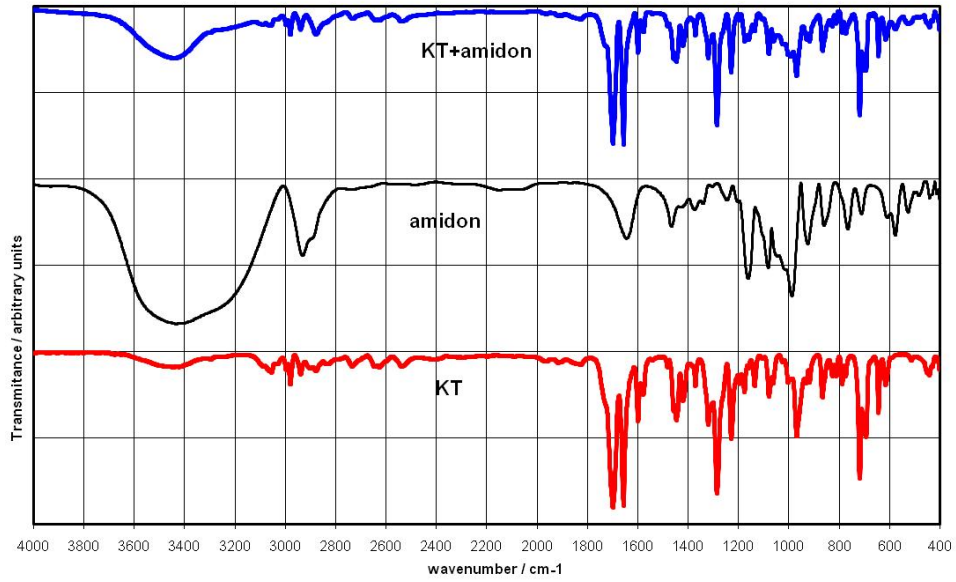
Difractograma manitolului

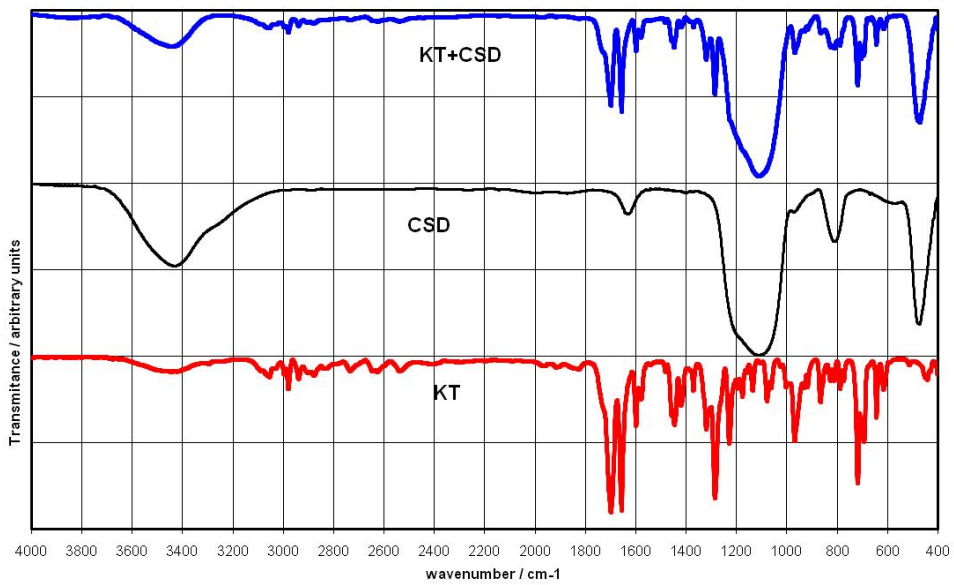
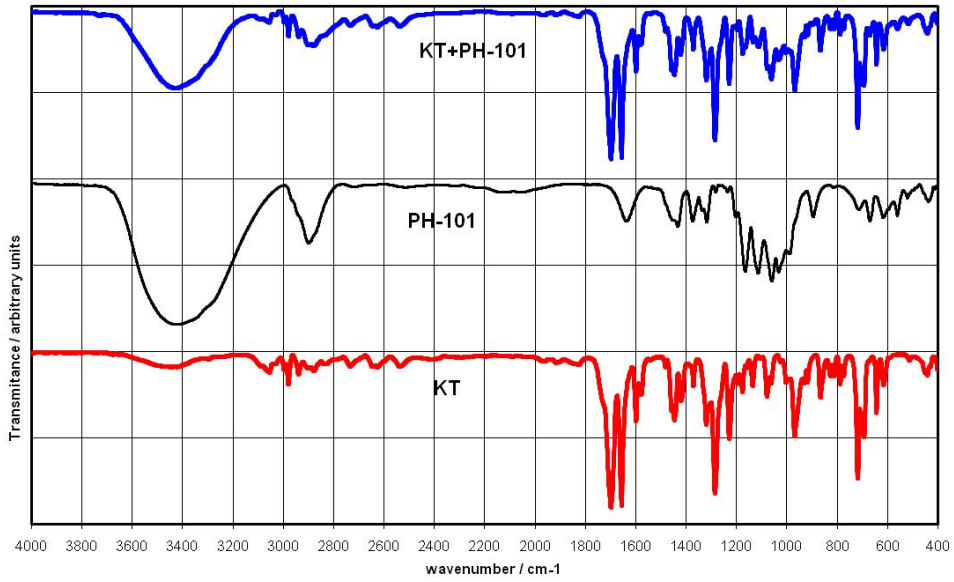
Anexa 3

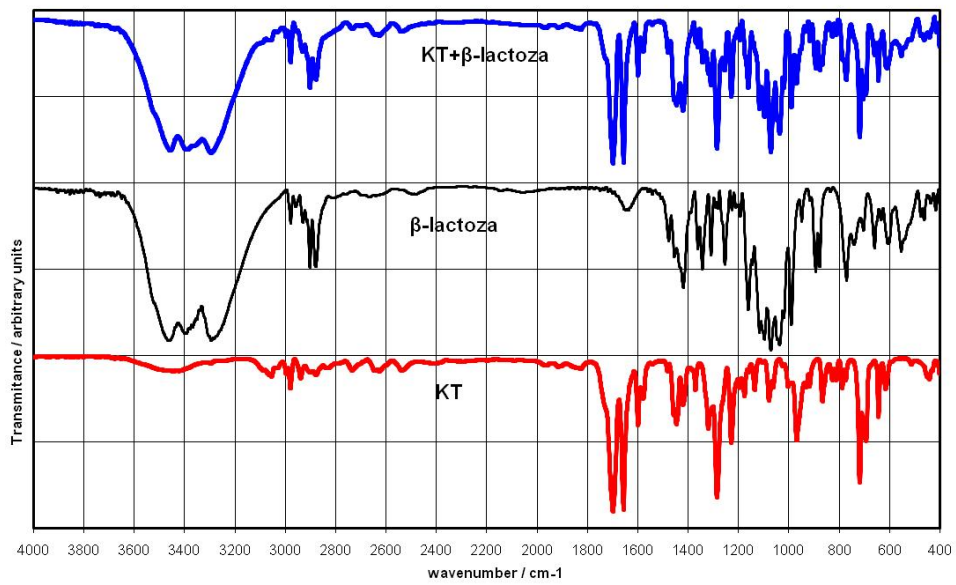
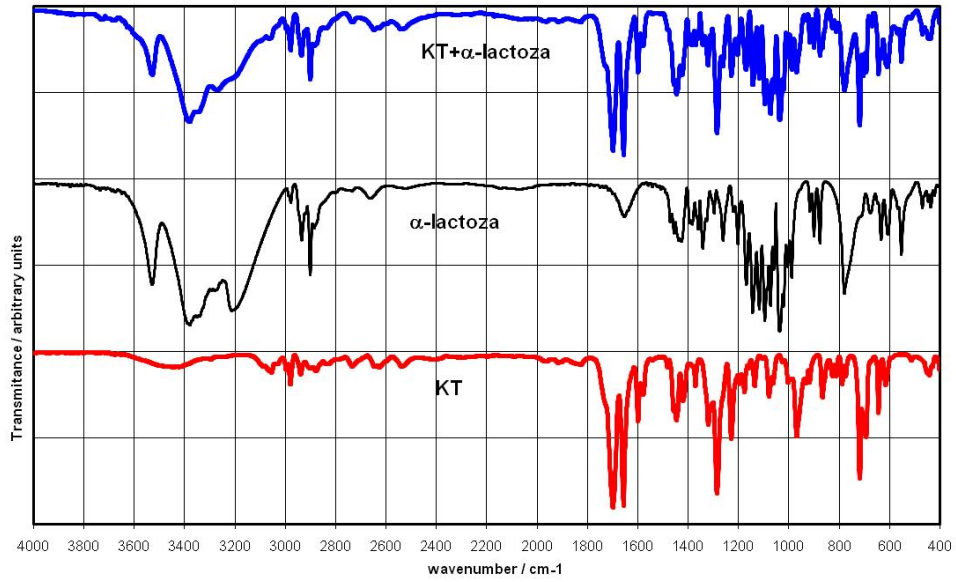


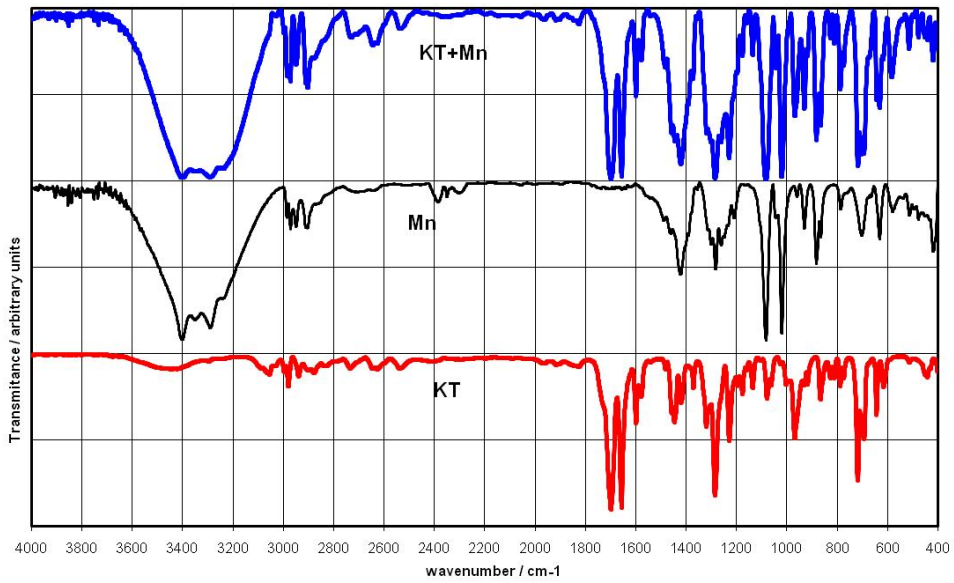
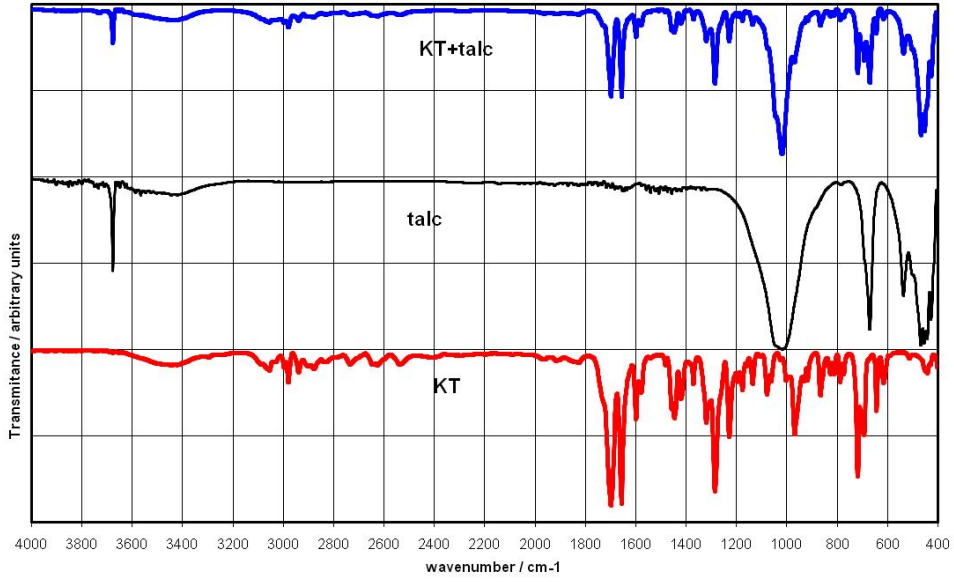


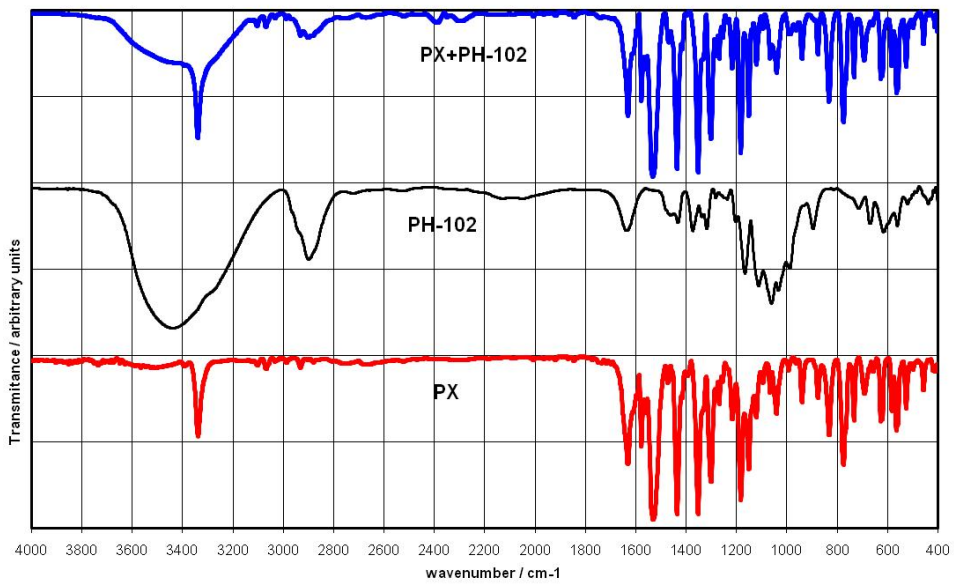
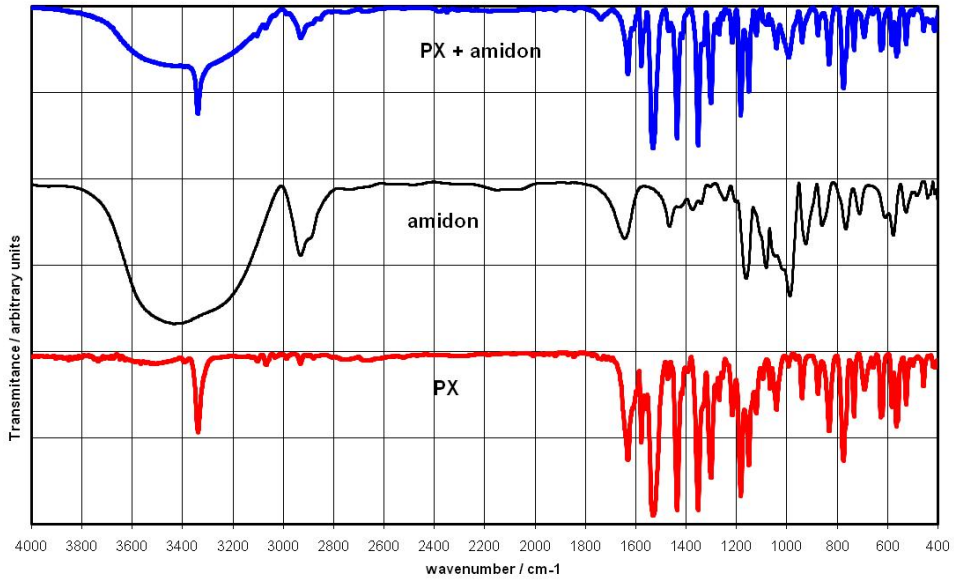


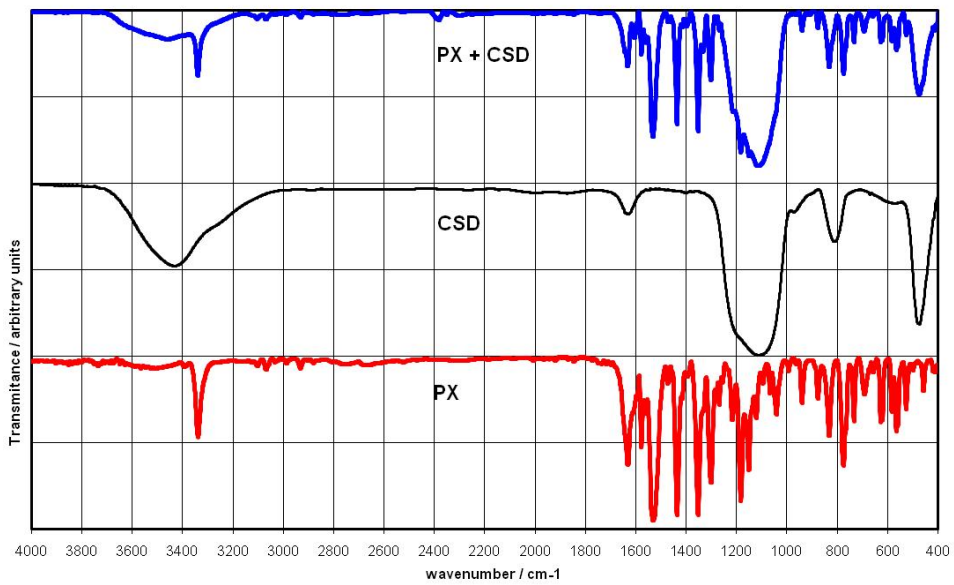
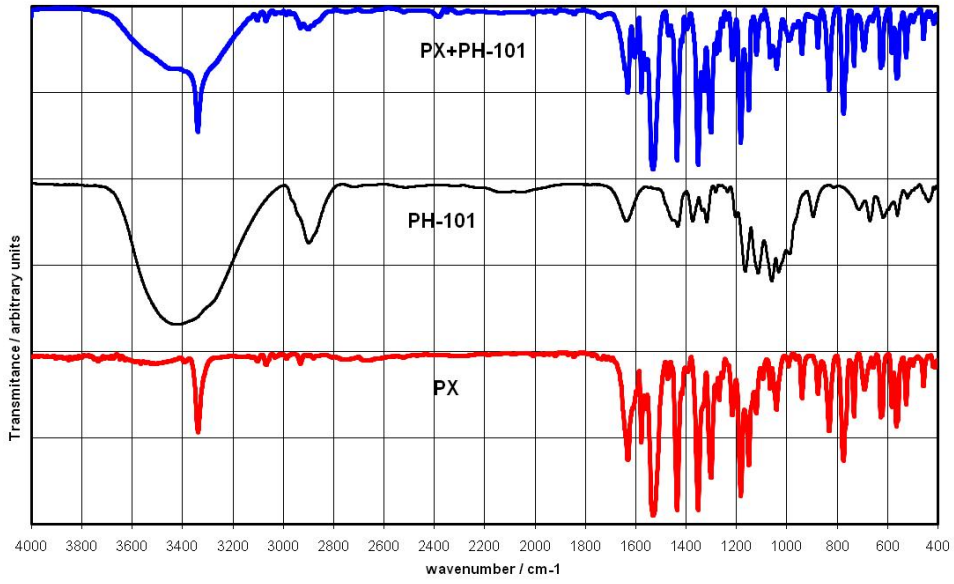


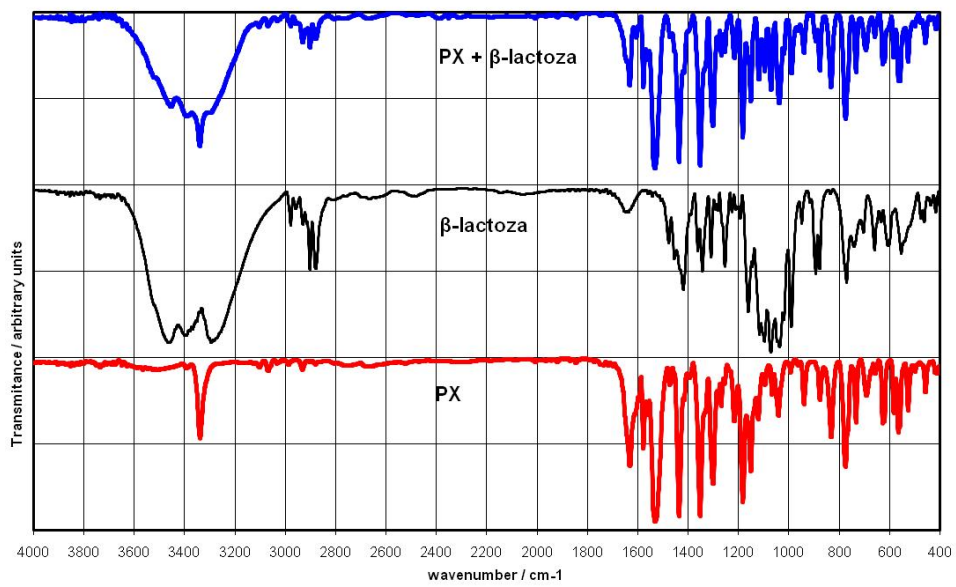
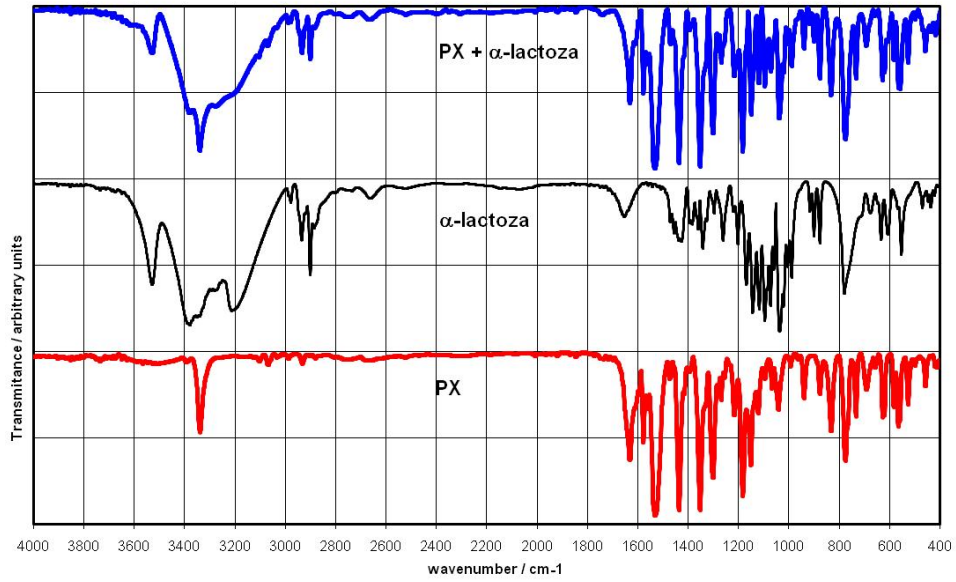


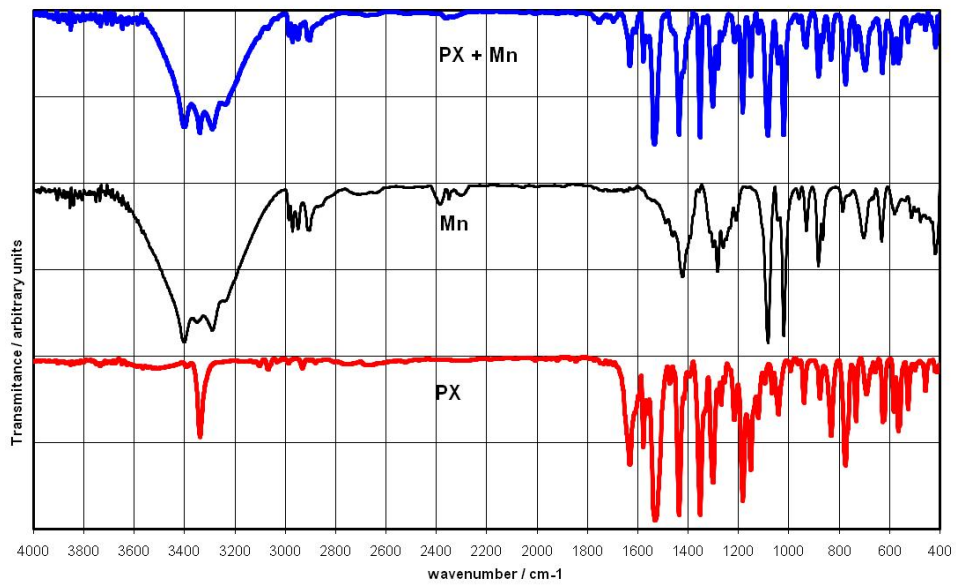
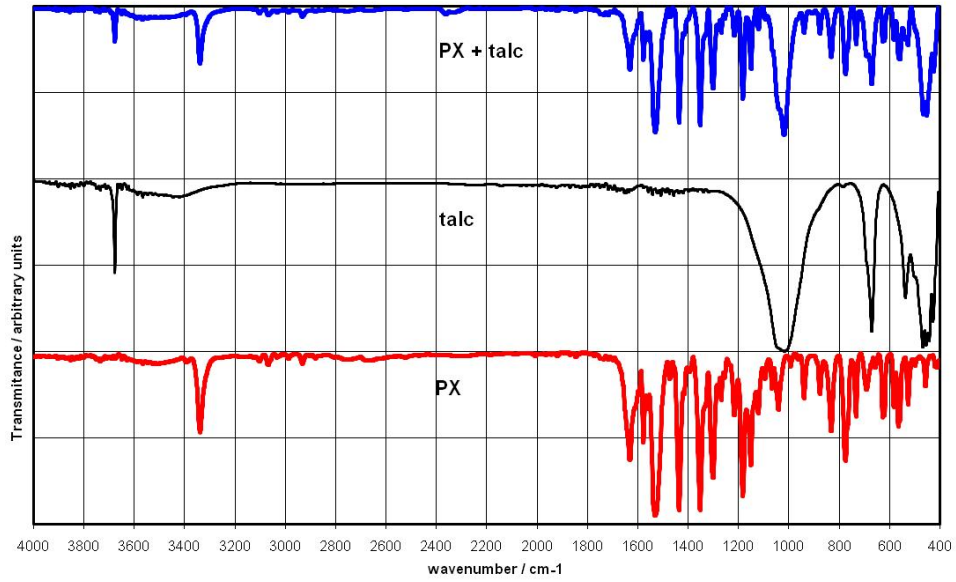


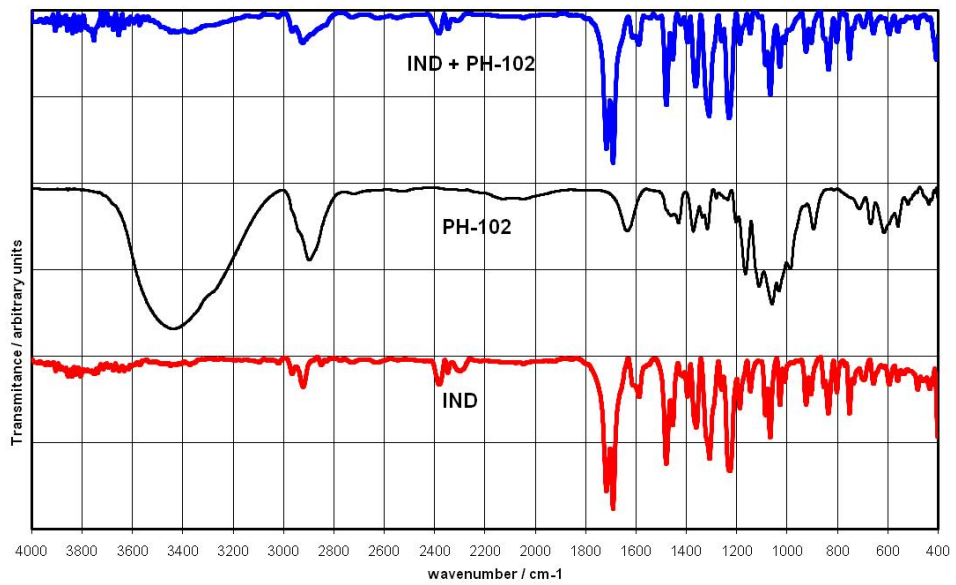
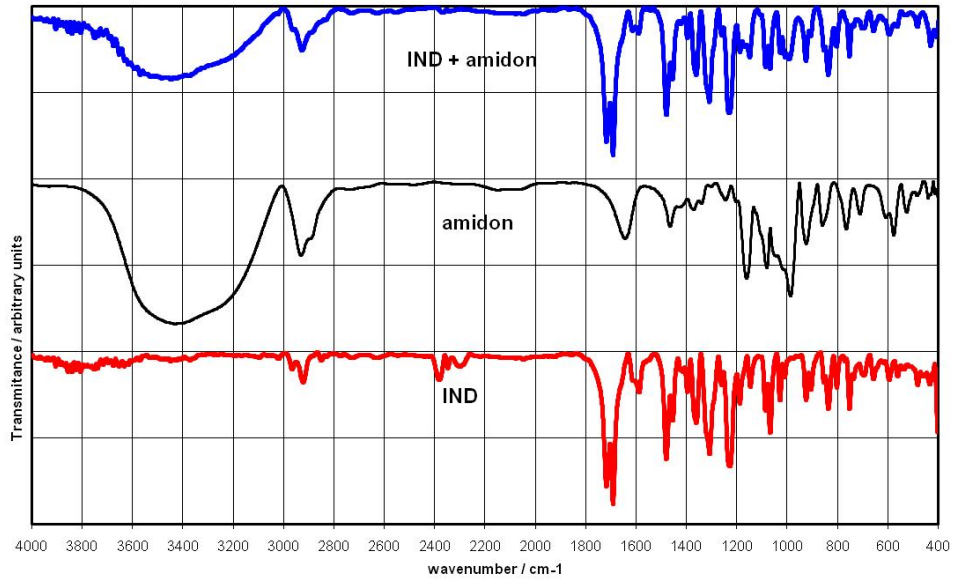


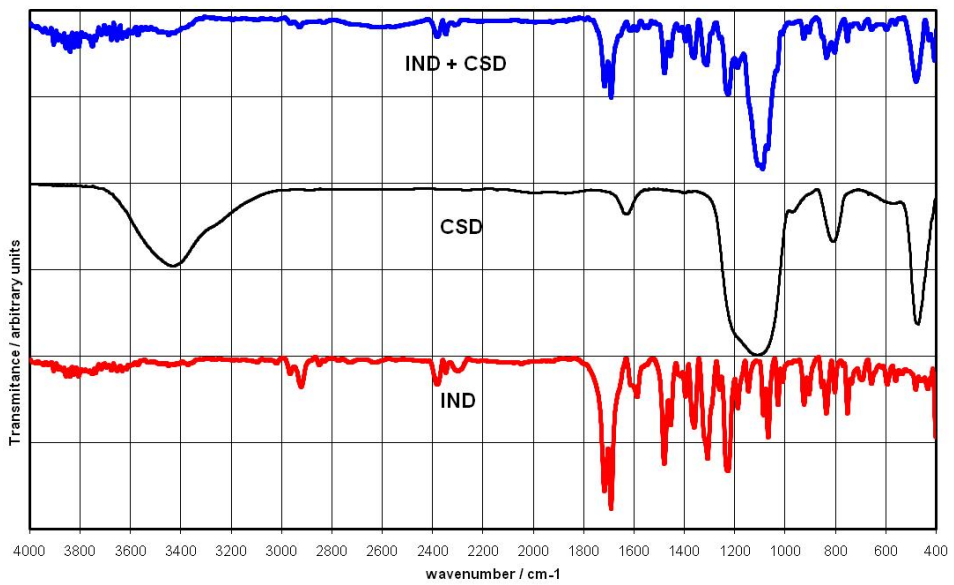
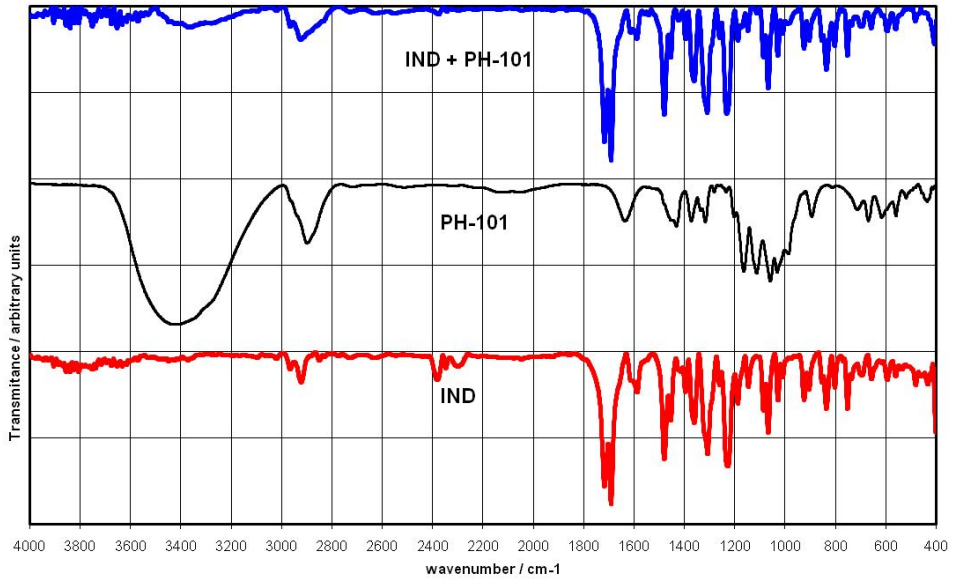


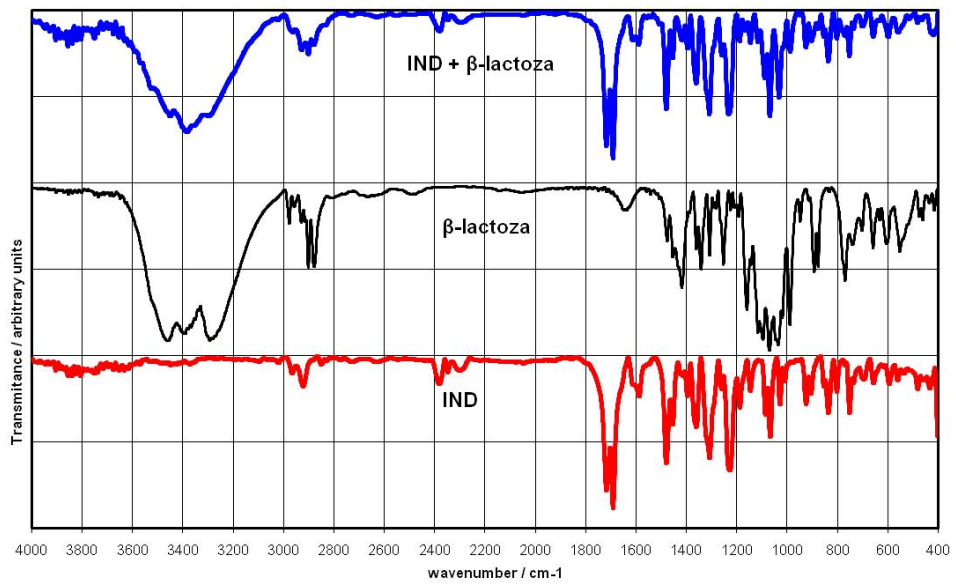
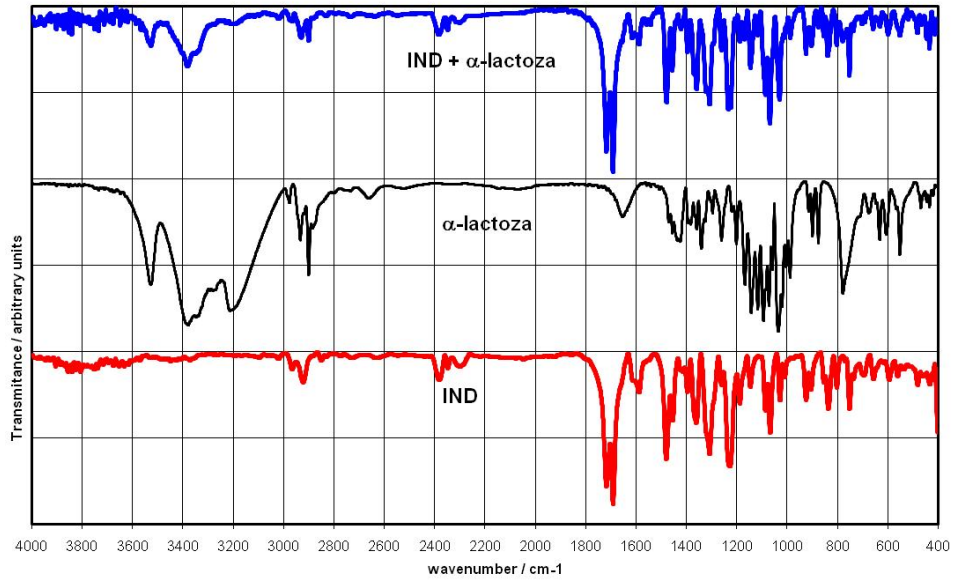


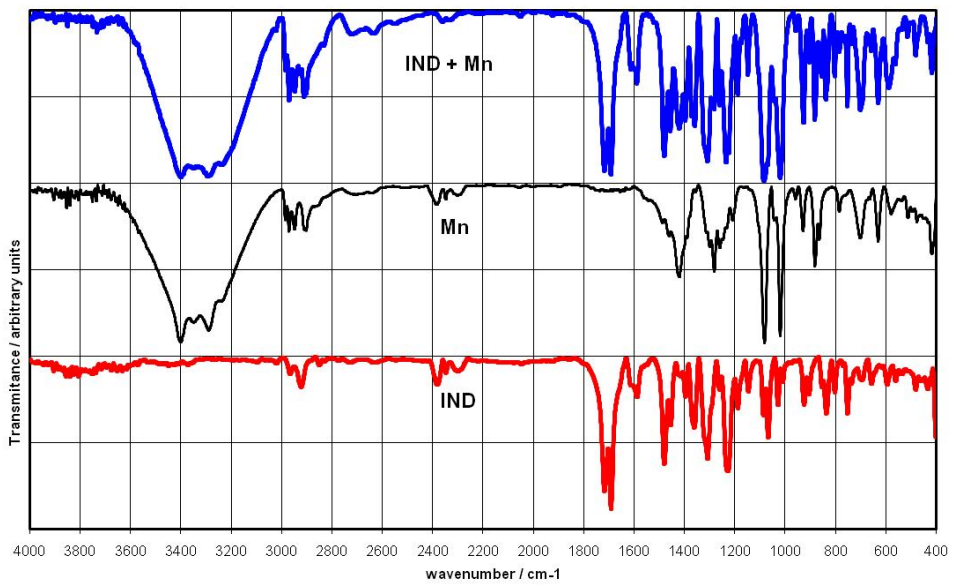
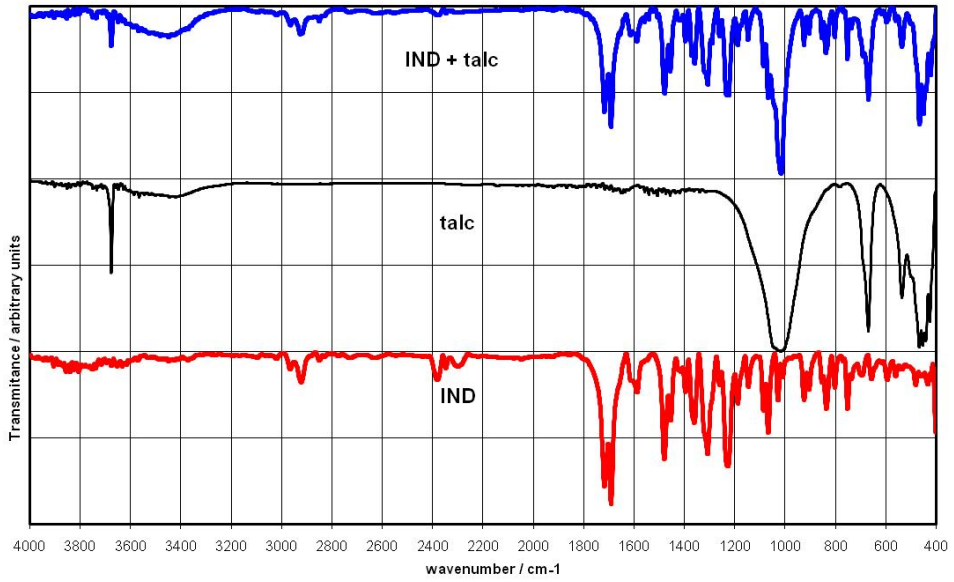


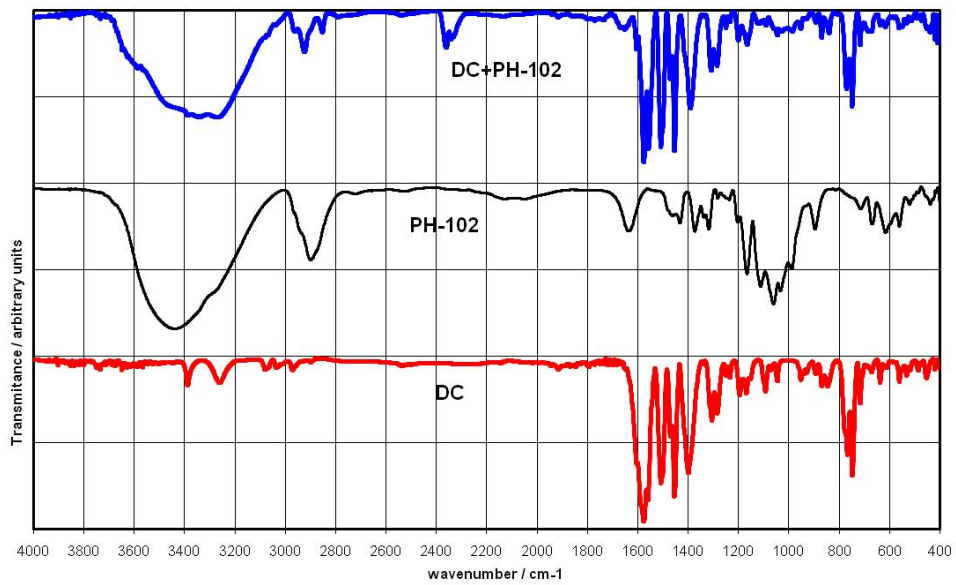
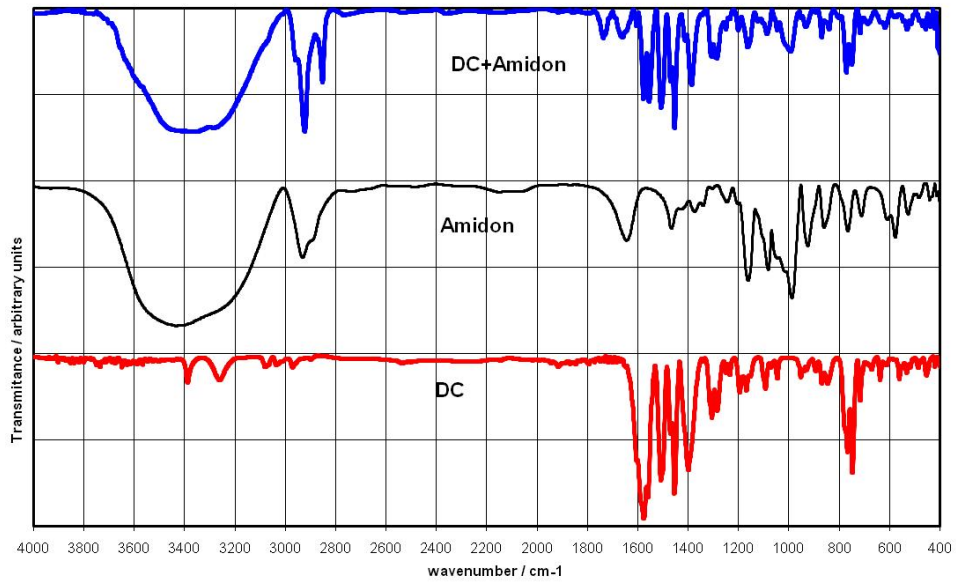


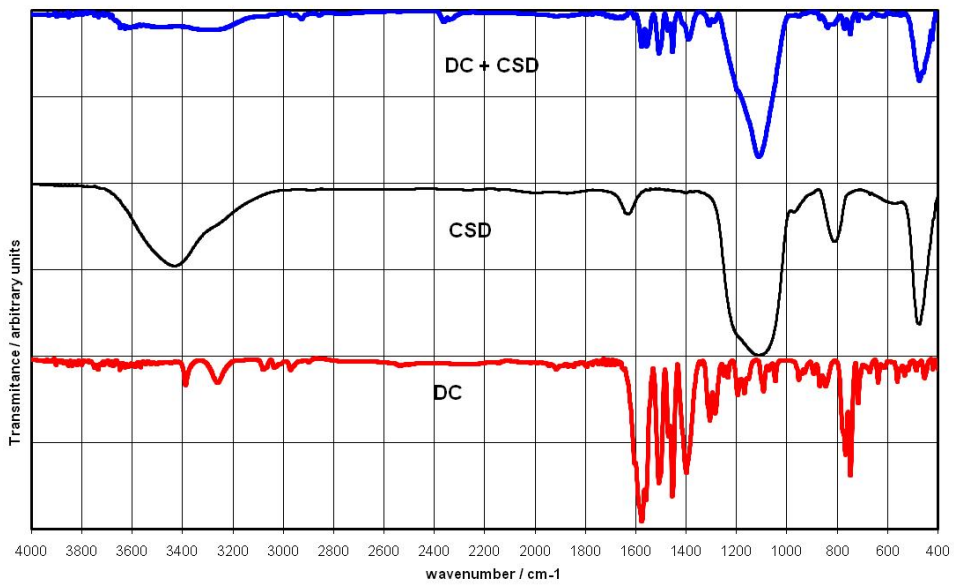
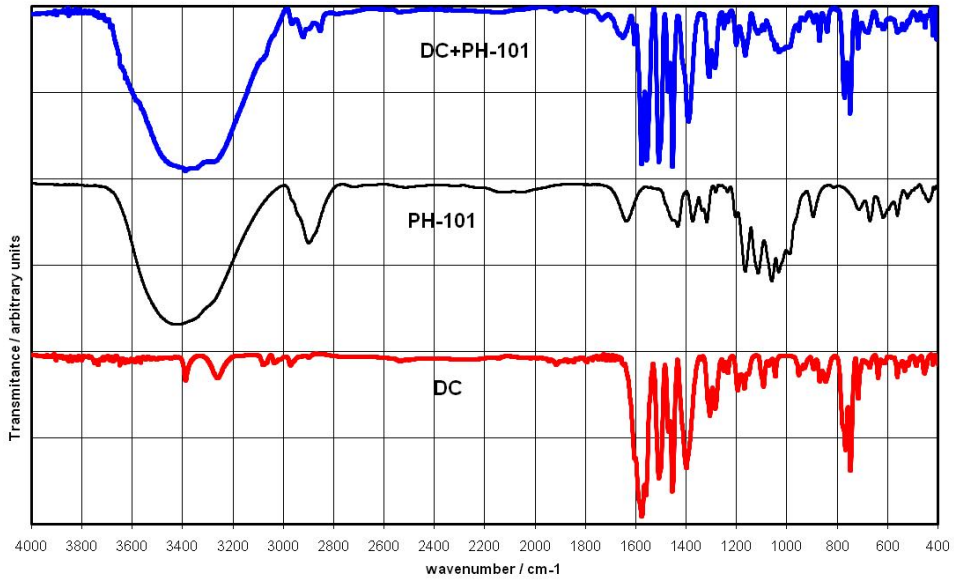


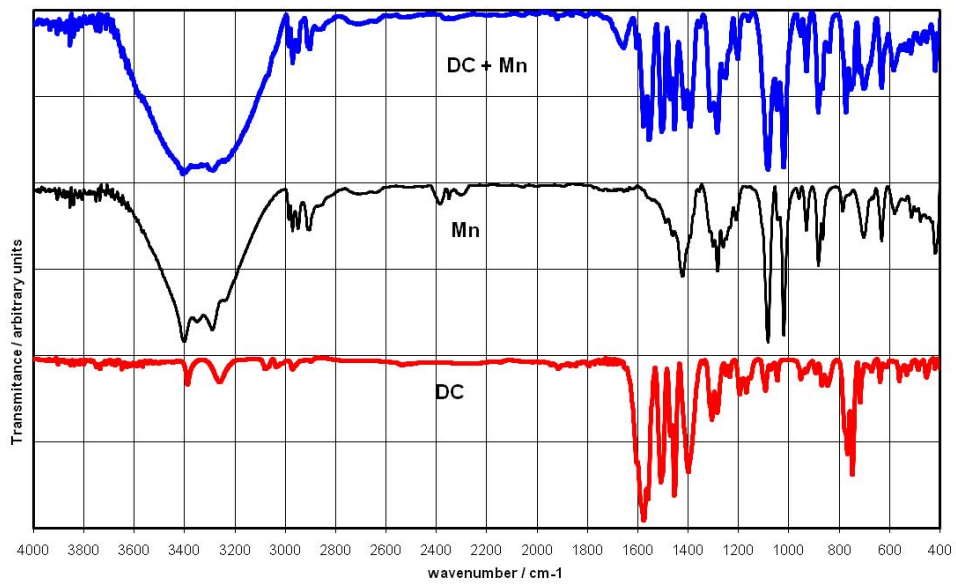
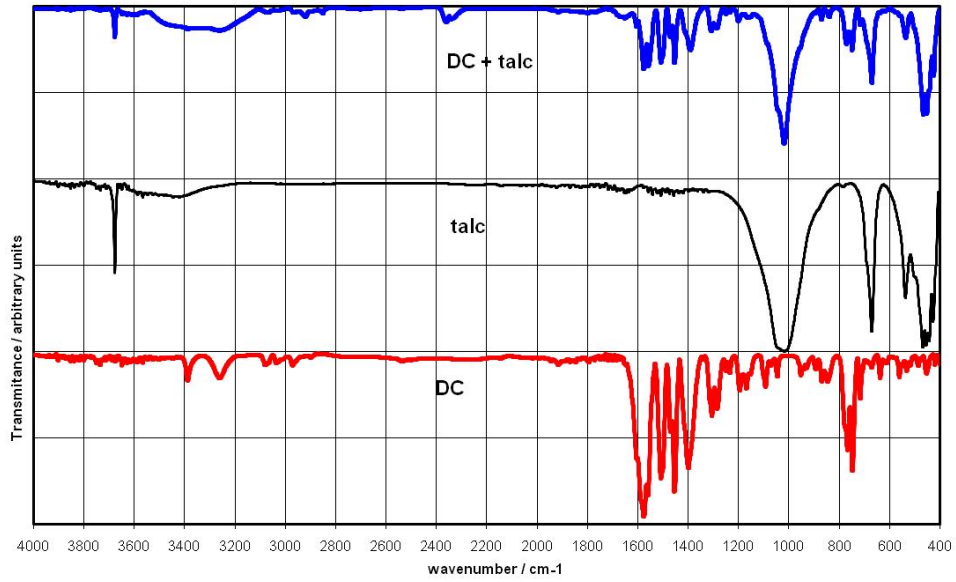


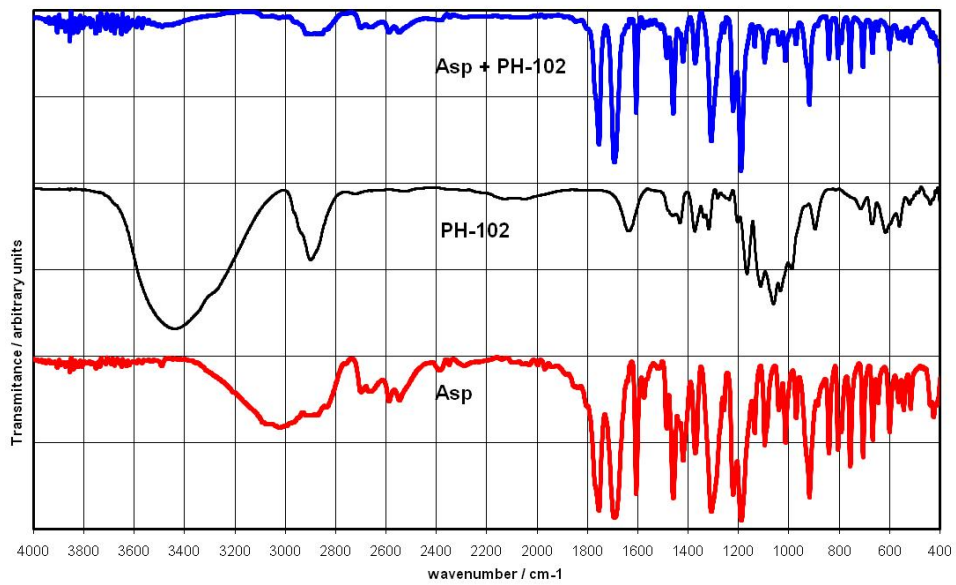
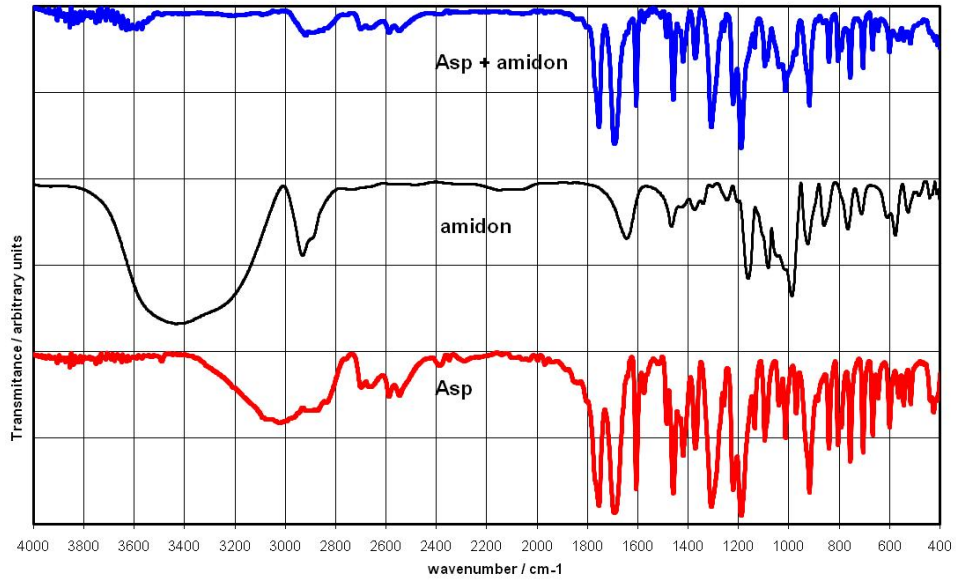


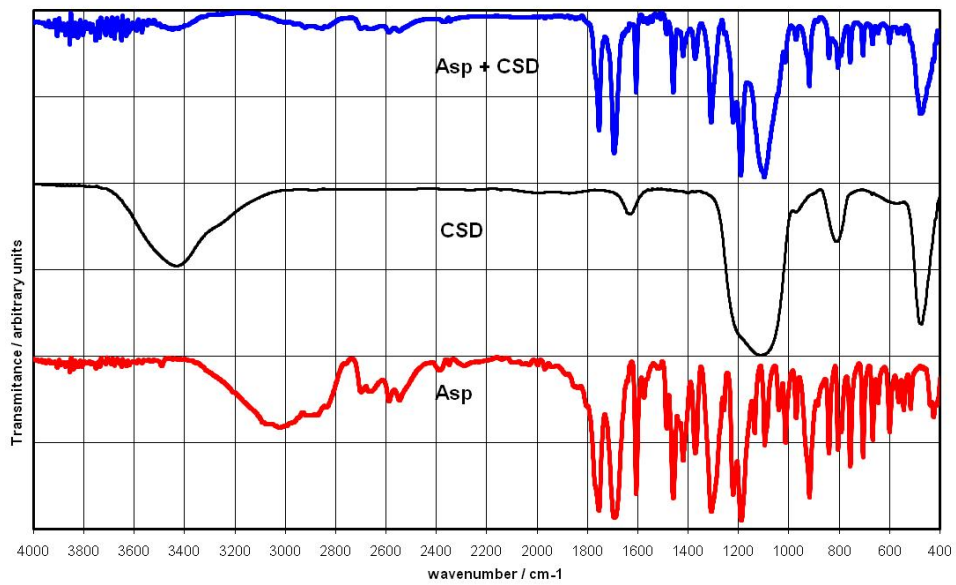
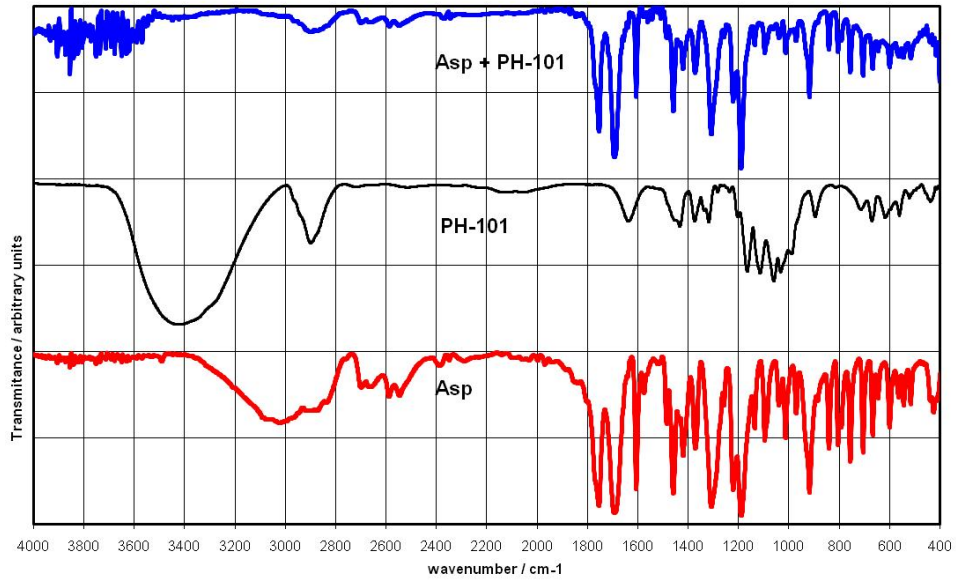


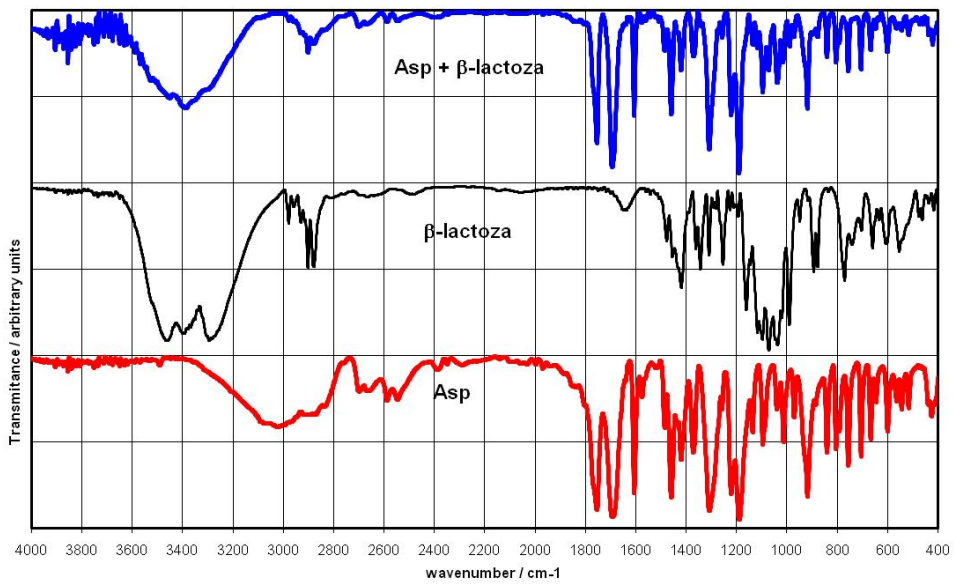
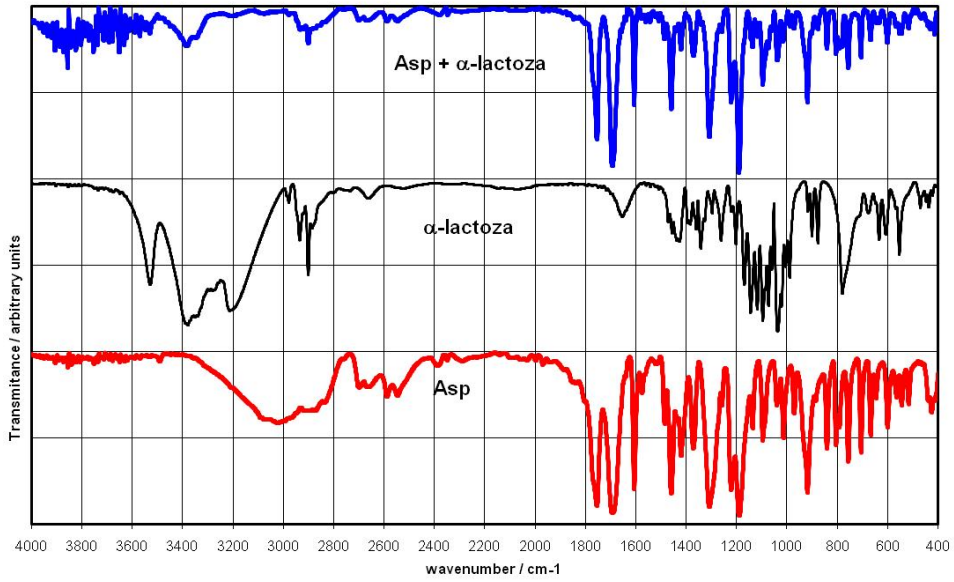


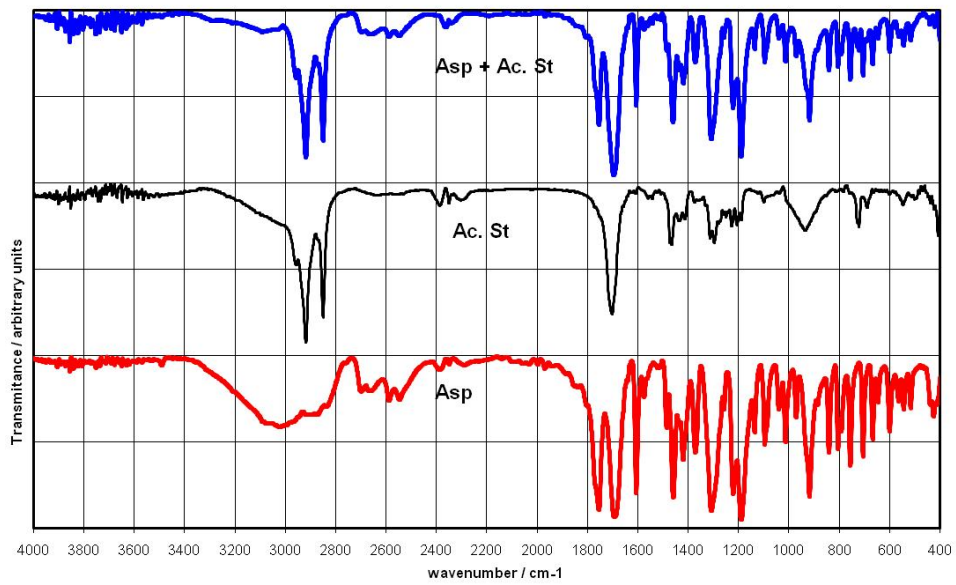
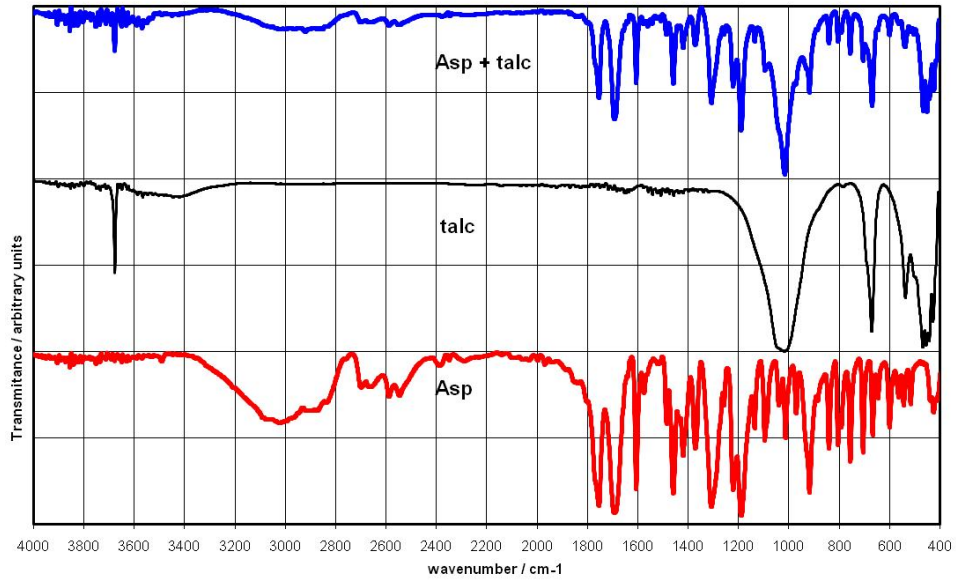


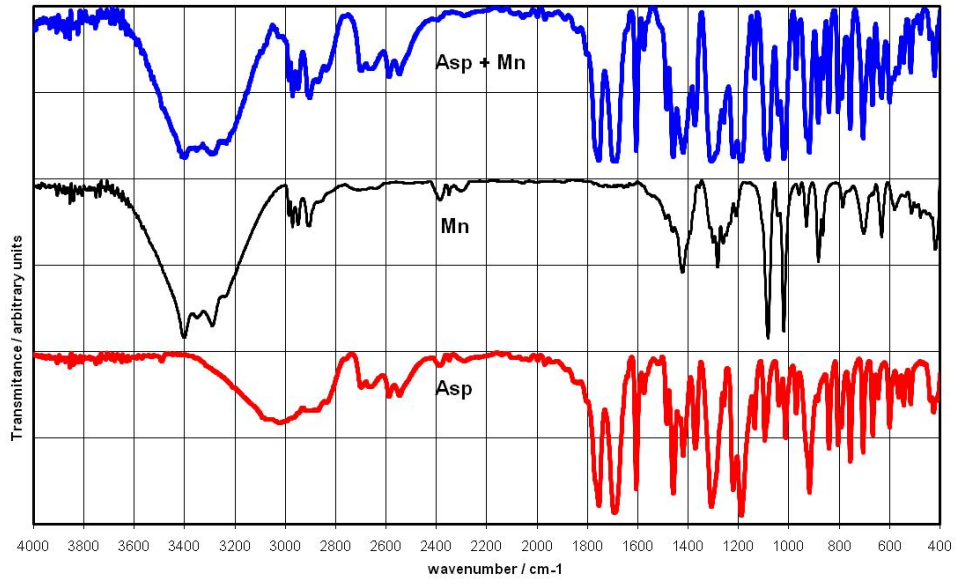












Anexa 4

