



UNIVERSITATEA "POLITEHNICA" DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE CHIMIE INDUSTRIALĂ ȘI INGINERIA MEDIULUI

Piața Victoriei Nr.2 - 300006 TIMIȘOARA - ROMÂNIA

Tel: 40-256-40.30.63

Fax: 40-256-40.30.60

E - Mail: decanatch@rectorat.upt.ro

REZUMAT

Prezenta teză de doctorat se înscrie într-un domeniu de mare actualitate al cercetării științifice actuale din domeniul farmaceutic, în continuă și constantă efervescență.

Medicamentele, conform unor reglementări legale, 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 lor farmacologice, ceea ce va afecta eficacitatea terapeutică. De aceea, 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 mod uzual, evaluarea stabilității se face prin testul clasic de stabilitate, corepsunzător 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 acestuia 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.

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

Obiectivul tezei de doctorat a fost orientat spre trei direcții distincte, și anume:

- evaluarea stabilității medicamentelor studiate, bazată, în special, pe valoarea temperaturii de topire și a domeniului de stabilitate termică, precum și pe determinarea timpilor (duratelor) de evaluare a activității biologice;

- evaluarea compatibilității medicamentelor studiate cu diverși excipienți farmaceutici, posibila interacțiune a acestora fiind principalul factor de degradare a stabilității medicamentelor;

- sinteza unor complecși metalici ai unora dintre medicamentele studiate, ținând cont de faptul că de obicei aceștia prezintă activitate biologică.

Prezenta teză de doctorat, extinsă pe parcursul a 219 pagini, conține 66 de tabele, 175 de figuri și 4 anexe cu 124 de figuri. Bibliografia, cu un număr de 323 indicații bibliografice, multe de actualitate, acoperă bine domeniul abordat, relevând vastul material studiat. Teza este structurată în două părți cu 7 capitole, prima – cea teoretică – fiind dedicată unui studiu de literatură, iar cea de a doua – cea experimentală – contribuțiilor originale; ea se încheie cu prezentarea concluziilor generale și a referințelor bibliografice.

Prima parte (capitolele 1-3) cuprinde studii teoretice referitoare la stabilitatea medicamentelor, evaluarea stabilității termice a acestora și complecși, împreună cu implicațiile biomedicale ale acestora.

Capitolul 1 prezintă un studiu riguros de literatură în care se urmărește importanța stabilității și compatibilității medicamentelor la nivelul actual al cercetărilor în domeniul abordat, atât din punct de vedere fundamental cât și aplicativ.

În acest capitol sunt prezentate principalele aspecte cu privire la stabilitatea medicamentelor de la *preformulare*, până la dozare.

Preformularea este poate faza cea mai importantă 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.

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. Pierdere/reducerea 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.

Principalele căi de degradare chimică sunt: hidroliza, decarboxilarea și eliminarea, oxidarea, fotodegradarea etc.

Hidroliza este una dintre cele mai comune reacții prezentă în produsele farmaceutice, datorită contactului SM cu apa sau umiditatea.

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.

Principalii factori care afectează stabilitatea chimică sunt: ecuațiile de viteză și modelele cinetice de degradare, temperatura, starea cristalină și polimorfismul, efectul umidității asupra SM solide și semisolidă etc.

Temperatura este unul dintre factorii principali care afectează stabilitatea S.M. Evident, temperatura este un parametru important, pentru că cele mai multe reacții decurg mai rapid la temperaturi ridicate, decât la temperaturi mai scăzute.

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.

În continuare sunt prezentate principalele căi ale degradării fizice și factorii corespunzători.

Capitolul continuă cu prezentarea celui mai des întâlnit fenomen în degradarea stabilității și anume interacțiunea substanței medicamentatoase cu excipienți farmaceutici, adică sau așa zisa incompatibilitate sau *compatibilitate* a acestora.

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”.

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. Majoritatea excipienților sunt clasificați pe baza funcționalității lor, astfel: diluanți, dezagreganți, glisanți sau lubrifianți, adezivi etc.

În continuare sunt prezentate aspecte cu privire la natura interacțiunilor substanță medicamentoasă – excipienți, punând în evidență:

- interacțiuni de natură fizică, ca: pulverizarea, comprimarea, adsorbția solid-solid, adsorbția lichid-solid, transformări de fază;

- interacțiuni de natură chimică, ca: reacții acido-bazice, interacțiunea sarcinii, reacții de hidroliză, reacția Maillard etc.

Reacțiile acido-bazice sunt des întâlnite, deoarece multe substanțe medicamentoase sunt acizi slabi sau baze slabe; 75% dintre acestea sunt baze slabe, în timp ce 20% sunt acizi slabi. 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.

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 lângă interacțiunile substanță medicamentoasă – excipienți, pot avea loc și interacțiuni între două sau trei substanțe medicamentoase, efectul fiind același ca și în cazul precedent, și anume scăderea biodisponibilității medicamentelor.

În ultima parte sunt prezentate diverse metode de evaluare a compatibilității medicamentelor, insistând pe metodele termice, din cadrul cărora se remarcă metoda calorimetriei cu scanare diferențială (DSC), folosită în mod curent pentru astfel de studii.

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.

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.

Dintre metodele termice de analiză, 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 etapă a studiilor de preformulare, pentru investigarea și prevederea incompatibilității fizico-chimice, între o SM și excipienți farmaceutici. 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.

Capitolul 2 se referă la posibilitatea evaluării stabilității termice a medicamentelor.

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 acea 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 tehnologice 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.

Analiza termică reprezintă 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.

Principalele metode termice de analiză sunt:

- analiza termogravimetrică sau termogravimetria (TG), care 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;
- analiza termogravimetrică derivată sau termogravimetria derivată (DTG), care constă în înregistrarea vitezei de reacție (dm/dt) în funcție de timp sau temperatură;
- analiza termică diferențială (DTA), care constă în înregistrarea diferenței de temperatură (ΔT), între probă și un material inert termic, în funcție de temperatură sau timp;

- calorimetria cu scanare diferențială (DSC) care constă în înregistrarea fluxului termic ($d\phi/dt$) în funcție de temperatură sau timp.

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, nesesizabile 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.

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.

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 acestora asupra stabilității termice.

În cadrul studiului cinetic sunt prezentate foarte pe scurt principalele metode folosite pentru determinarea parametrilor cinetici, dintre care constanta de viteză (k) se folosește pentru calculul diversilor timpi de viață.

Capitolul 3 încheie partea teoretică și se referă la câteva aspect cu privire la complexii metalici ai medicamentelor și implicațiile biomedicale ale acestora. În acest sens sunt prezentate succint câteva aspecte cu privire la rolul combinațiilor complexe în general, respectiv al celor chelate în special, ca și substanțe biologice active; capacitatea cationilor, respectiv liganzilor de a forma complexi și clasificarea acestora după Pearson. De asemenea, sunt prezentate câteva aspecte cu privire la rolul biologic al ionilor metalici și o serie de exemple de liganzi și complexi utilizați în biologie și medicină.

Partea a doua a tezei (capitolele 4–7) prezintă rezultatele experimentale originale ale autorului, referitoare la studiile întreprinse pe cele trei direcții menționate anterior.

Capitolul 4 prezintă cele 6 substanțe medicamentoase studiate care sunt: ibuprofenul (IB), ketoprofenul (KT), piroxicamul (PX), indometacinul (IND), diclofenacul sodic (DC) și acidul acetilsalicilic sau aspirina (Asp).

Alegerea unor medicamente din această clasă s-a făcut datorită faptului că acestea continuă să surprindă datorită efectelor lor, fiind cel mai des folosite pentru tratamentul durerii, inflamației și febrei, deoarece acestea însumează proprietăți *analgezice*, *antipiretice* și *antiinflamatoare*. Conform celor menționate, ele sunt folosite curent ca inhibitori ai enzimei ciclooxygenază, mai exact a izomerului Cox-2.

O serie de studii recente, experimentale, epidemiologice și clinice sugerează că medicamente din această clasă pot acționa împotriva cancerului de colon, vezicii urinare, de sân, esofag, plămâni, stomac, ficat, pancreas etc.

Sunt prezentate foarte pe scurt câteva caracteristici farmacologice ale celor 6 substanțe medicamentoase.

În continuare este prezentată o scurtă pledoarie (expunere) cu privire la necesitatea preparării de complecși metalici cu liganzi medicamente și rolul acestora în organism. Se știe că sinteza unui nou medicament necesită timp îndelungat, pe când sinteza unor complecși de genul celor menționați se realizează mult mai ușor. Evident, se urmărește sinteza unor complecși care să prezinte activitate biologică. Acesta este motivul pentru care medicamentele AINS participă curent la astfel de sinteze cu elemente metalice ca: zincul, cuprul, cobaltul, cadmiul, nichelul, manganul, fierul, dar nu numai. Din motivele expuse, a sintetizat și doctorandul astfel de complecși ai ibuprofenului și ketoprofenului cu Zn(II) și Cu(II). Cele două elemente au fost alese datorită rolului biologic important pe care îl îndeplinesc în organism.

Odată cu cele 6 substanțe medicamentoase, au fost prezentați și mai ales caracterizați cei 11 excipienți farmaceutici, folosiți pentru studii de compatibilitate, după cum urmează: amidon de porumb, celuloză microcristalină PH-101 și PH-102 (MCM-101 și MCM-102), dioxid de siliciu coloidal (CSD), lactoză monohidrat (α -lactoză) și lactoză anhidră (β -lactoză), polivinilpirolidonă K30 (PVP K30 sau PVP), stearat de magneziu (MS), talc, acid stearic (AcSt) și manitol (Mn). Toate substanțele, atât substanțele medicamentoase cât și excipienții, au fost de puritate corespunzătoare folosirii în procesul farmaceutic.

Cei 11 excipienți au fost testați pentru fiecare din cele 6 substanțe medicamentoase în ceea ce privește compatibilitatea acestora, motiv pentru care caracterizarea lor termică, spectrofotometrică și difractometrică, s-a făcut în acest stadiu al lucrării. S-a insistat pe caracterizarea termică, adică modul de comportare la încălzire, care reiese din cele 3 curbe termice (TG, DTG și DTA), deoarece analiza termică este cea care decide existența sau nu a interacțiunilor. Ca metode suplimentare s-au folosit: spectroscopia FT-IR și difracția de raze X, metode nedistructive, folosite în mod curent pentru caracterizarea substanțelor.

Capitolul 5 se referă la evaluarea stabilității termice a medicamentelor AINS studiate. Evaluarea s-a făcut în două moduri:

- pe baza comportării termice a celor 6 substanțe medicamentoase, comparativ cu medicamentele (comprimate) corespunzătoare. În acest scop au fost înregistrate curbele termice (TG, DTG și DTA) în aceleași condiții și discutate comparativ, în ceea ce privește în special temperaturile de topire, domeniile de stabilitate termică și intervalele de descompunere termică. Din compararea menționată a reieșit că medicamentele prezintă stabilitate termică mai scăzută decât substanța medicamentoasă corespunzătoare. Acest lucru se datorează prezenței excipienților în formulare, care pot deplasa intervalul de descompunere spre valori de temperatură mai mici, cu atât mai mult dacă aceștia interacționează cu substanța medicamentoasă. Deoarece, forma curbelor termice (picuri, intervale de descompunere, $T_{pic\ DTG\ sau\ DTA}$), depinde de condițiile de lucru, s-a urmărit influența vitezei de încălzire (β) și a masei probei (m) în sensul menționat, rezultatul fiind deplasarea intervalelor de descompunere (în special T_f), precum și a temperaturilor maxime ale picurilor, spre valori mai mari, în special în cazul creșterii valorii lui β . Picurile se alungesc și își măresc aria.

- pe baza studiului cinetic al celor 6 substanțe medicamentoase. Medicamentele corespunzătoare celor 6 substanțe medicamentoase nu au fost supuse studiului cinetic, chiar dacă au existat experimente în acest sens, deoarece ele prezintă comportări mai mult sau mai puțin diferite între ele, datorită componenților relativ diferiți, calitativ și cantitativ, care intră în compoziția lor. Valorile parametrilor cinetici variază într-un interval relativ larg, iar atribuirea acestora unui anumit proces ar fi irelevantă.

Studiul cinetic a urmărit două aspecte:

- determinarea parametrilor cinetici: n , k , E și A .
- determinarea mecanismului reacției de descompunere.

Cunoașterea valorilor parametrilor cinetici permite printre altele:

- evaluarea stabilității termice pe baza lui E și A ;
- determinarea vitezei de reacție pe baza lui k ;
- determinarea ecuațiilor cinetice sau modelelor cinetice, caracteristice unui anumit mecanism de reacție;
- determinarea diversilor timpi (durate) de viață.

Studiile de cinetică au fost efectuate atât în regim izoterm, cât și neizoterm, folosind diverse metode de calcul a parametrilor cinetici. Astfel, pentru regimul izoterm s-au folosit următoarele metode:

- metoda izotermă model-fitting (MF);
- metoda izoterm-izoconversională (IIs);
- metoda Friedman izoterm-izoconversională (Fd);

Pentru regimul neizoterm s-au folosit următoarele metode:

- diferențiale: Friedman izoconversională (Fd), Chang, Freeman-Caroll (F-C);
- integrale: Flynn-Wall-Ozawa (FWO), Kissinger-Akahira-Sunose (KAS), Coats-Redfern (C-R), Madhusudanan (Md), Starink (St), Li-Tang (LT) etc.

Pe baza valorilor temperaturilor de topire, respectiv a temperaturilor de început de descompunere, se poate stabili o ordine relativă de stabilitate, după cum urmează:

$$T_{t\ IB} < T_{t\ KT} < T_{t\ Asp} < T_{t\ IND} < T_{t\ PX} < T_{t\ DC} ,$$

respectiv:

$$T_{t\ Asp} < T_{t\ IB} < T_{t\ PX} < T_{t\ KT} < T_{t\ IND} < T_{t\ DC} .$$

În ceea ce privește studiul cinetic, se pot face o serie de observații, după cum urmează:

- valorile parametrilor cinetici determinați cu metode izoterme și neizoterme concordă între ele;
- valorile parametrilor cinetici determinați cu diverse metode în regim izoterm, respectiv neizoterm, concordă între ele;

- s-a constatat o oarecare neconcordanță în cazul IB, pentru cinetica izotermă, când $E_{Fd} < E_{IIS}$ cu $\approx 15\%$, ceea ce se datorează modului de deducere a relațiilor de rezolvare a metodelor integrale;

- atât în cazul regimului izoterm, cât și neizoterm, nu s-a constatat dependența lui E de α , ceea ce confirmă prezența unui proces unistadial, mai mult sau mai puțin complex;

- totuși, dependența lui E de α a fost constatată în cazul aspirinei, metoda Friedman izoconversională, ceea ce indică prezența unui proces multistadial, în două etape, aspect confirmat de metoda NPK;

- valorile lui n nu depind de temperatură, ceea ce indică, de asemenea, existența unui proces unistadial;

- valorile lui n , de 1,000 sau 0,500, determinate prin verificarea mai multor funcții cinetice, presupun un mecanism de reacție corespunzător modelului ordinului de reacție;

- un astfel de mecanism este caracteristic cineticii omogene, ceea ce este valabil în cea mai mare parte și pentru cinetica în fază condensată, cum este cazul medicamentelor;

- valorile lui A se încadrează în intervalul $2 \cdot 10^3 - 2 \cdot 10^{14} \text{ s}^{-1}$, cu excepția piroxicamului, care corespund modelului ordinului de reacție, în special unei cinetici de ordinul unu;

- valorile energiei de activare, relativ scăzute, în intervalul $60 - 135 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ par să indice o stabilitate termică relativ scăzută a celor 6 substanțe medicamentoase;

- o evaluare relativă a stabilității termice pe baza lui E este următoarea:

$$E_{Asp} < E_{PX} < E_{KT} < E_{IB} < E_{IND} < E_{DC};$$

Capitolul 6 prezintă practic cea mai importantă problemă în ceea ce privește stabilitatea medicamentelor, și anume compatibilitatea acestora. În acest sens a fost studiată compatibilitatea fiecăreia din cele 6 substanțe medicamentoase cu cei 11 excipienți.

Metoda care decide posibilele interacțiuni este analiza termică, în special tehnica DSC. Principiul metodei este următorul: se compară curbele termice (TG, DTG, DSC) ale substanțelor medicamentoase și excipienților, împreună cu cele ale amestecurilor corespunzătoare. Existența unei interacțiuni este dată de:

- dispariția picului corespunzător topirii;
- deplasarea acestuia spre temperaturi mai mici;

- dispariția acestuia și apariția altuia la temperaturi mai scăzute;
- deplasarea acestuia și suprapunerea cu alte picuri: de topire sau de deshidratare, ale excipienților sau chiar a substanței medicamentoase;
- modificarea entalpiei de topire astfel:
 - scăderea sub valoarea jumătății acesteia față de $\Delta H_{top\ SM}$, indică o interacțiune chimică;
 - scăderi mai mici sau ceva mai mari ale lui ΔH_{top} , dar nu la jumătate, indică interacțiuni de natură fizică;
 - creșterea semnificativă a lui ΔH_{top} indică suprapunerea topirii cu un alt proces.

În paralel cu informațiile obținute din DSC, și curbele TG/DTG oferă informații, în sensul deplasării lui T_i și $T_{pic\ DTG}$ spre valori mai mici, ceea ce indică scăderea stabilității termice a substanței medicamentoase în prezența excipienților.

Amestecurile binare substanță medicamentoasă–excipient, au fost preparate prin mojarare într-un mojar de agat cu pistil, în raport masic de 1:1, pentru a maximiza eventualele interacțiuni.

De obicei, în componența medicamentelor (tablete) raportul este cu totul altul, masa de excipient fiind mult mai mică decât cea a substanței medicamentoase. Totuși există o serie de medicamente în care procentul unuia sau mai multor excipienți este comparabil cu cel al substanței medicamentoase, chiar mai mare în unele cazuri.

Conform profilului curbelor DSC, corelat cu valorile lui T_{top} și ΔH_{top} , variațiile mai mici ale acestor doi parametri indică interacțiuni de natură fizică. Ținând cont de aceste aspecte s-a considerat că au loc următoarele interacțiuni:

- IB interacționează cu PVP, MS, AcSt, Mn;
- KT interacționează cu PVP, MS;
- PX interacționează cu PVP, MS;
- IND interacționează cu PVP, MS, AcSt;
- DC interacționează cu α și β -lactoză, PVP, MS, AcSt;
- Asp interacționează cu PVP, MS.

În ceea ce privește interacțiunile de natură fizică, acestea sunt probabile în cazul:

- CSD cu cele 6 substanțe medicamentoase;
- α -lactoză cu PX;
- β -lactoză cu IB;
- Mn cu DC.

În vederea certificării posibilelor interacțiuni chimice evidențiate de curbele DSC, s-au utilizat și metodele complementare, spectroscopia FT-IR și difracția de raze X, care pun în evidență interacțiunile de natură chimică, pe când pe cele de natură fizică nu le pun în evidență, probabil din cauza unor modificări limitate.

Confirmarea interacțiunilor cu tehnicile FT-IR și raze X, se face pe baza spectrelor înregistrate ale substanțelor medicamentoase, excipient și amestecul binar, în care se constată:

- dispariția unor benzi, respectiv linii;
- apariția unor benzi, respectiv linii;
- modificarea unor benzi sau linii, în ceea ce privește poziția și intensitatea acestora.

Cele două tehnici de lucru au confirmat interacțiunile chimice menționate anterior.

În **capitolul 7** este prezentată sinteza complexilor IB și PX cu Zn(II) și Cu(II). Motivul pentru care au fost alese cele două metale, au fost menționate.

Sinteza celor 4 complecși decurge în raport de 1:2 (Metal-Ligand). Raportul a fost determinat prin încercări și confirmat ulterior de analiza elementală. Complecșii cu IB au fost sintetizați în soluții apoase, la încălzire (70-80°C), pe când cei cu PX, în soluții alcoolice, la încălzire (70-80°C). Caracterizarea acestora s-a făcut cu ajutorul următoarelor metode:

- analiza chimică elementală, care a permis determinarea formulei moleculare și confirmarea raportului de combinare.
- spectroscopia FT-IR și difracția de raze X care au permis determinarea structurii complecșilor sintetizați. Astfel, pe baza spectrelor FT-IR s-a determinat modul de legare al celor două elemente metalice, de către liganzi, astfel:
 - Zn (II) coordonează bidentat la cei doi atomi de oxigen O ai grupării carboxilice, din molecula IB;

- Cu (II) coordinează bidentat, dar la câte unul din cei doi atomi de O ai grupării carboxilice, din molecula IB.

Modul de legare al Zn(II) și Cu(II) la IB, a fost determinat pe baza diferenței dintre vibrațiile $\nu_{as\ COO}$ și $\nu_{sim\ COO}$.

În ceea ce privește legarea celor două metale la PX, acestea coordinează la N-ul piridinic și carbonilul (C=O) grupării amidice.

Formulele complexelor sintetizați sunt: $[Zn(IB)_2(H_2O)_2]$; $[Cu(IB)_2]$; $[Zn(PX)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$; $[Cu(PX)_2(H_2O)_2] \cdot H_2O$.

Spectrele FT-IR au pus în evidență prezența apei din complexi, 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 structurii complexelor sintetizați și a formei particulelor acestora.

- analiza termică și-a adus contribuția însemnată la determinarea naturii apei de coordinare, respectiv cristalizare, împreună cu determinarea numărului de molecule.

De asemenea, analiza termică a permis confirmarea formulei empirice a complexelor, pe baza rezidului de ZnO sau Cu metalic. În același timp, a fost urmărită și comportarea termică a complexelor în urma încălzirii, în aer, al 1200°C.

Metodele de analiză menționate au permis caracterizarea completă și corectă a complexelor sintetizați.

După capitolul 7 urmează concluziile finale, care scot în evidență contribuția autorului în cadrul cercetărilor originale efectuate, cercetări complexe în cadrul a două domenii foarte importante: cel farmaceutic și cel al chimiei.

Teza se încheie cu prezentarea bibliografiei consultate, după care urmează o serie de 4 Anexe.