

APLICAREA METODELOR TERMOANALITICE LA CONTROLUL PURITĂȚII ȘI INTERACȚIUNII SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE *

dr. T. Goina, Catița Rif, Gerda Schmidt

Metodele termice sub diversele lor variante: termogravimetrie (TG), analiză termică diferențială (ATD), metoda microscopului cu masă de încălzire, ocupă azi un loc destul de important în cercetarea purității substanțelor medicamentoase, precum și a interacțiunilor fizico-chimice dintre ele.

Utilizarea metodelor termice pentru detectarea formării de eutectice, compuși moleculari sau de incluziune are la bază obținerea preparatelor de contact și a diagramelor de fază, din datele termice. Cu ajutorul diagramelor de fază se poate determina stoechiometria de reacție precum și stabilitatea compușilor formați.

Puținele cercetări în acest sens la noi le datorăm colectivului catedrei de chimie farmaceutică de la Facultatea de farmacie din Cluj (1, 2), care construiește diagramele de fază pentru câteva sisteme medicamentoase binare, folosind microscopul cu masă de încălzire.

Mai recent *Guillory*, *Hwang*, și *Lach* (3) au cercetat, prin metode termice, interacțiunile ce se produc în sisteme binare, stabilind în unele cazuri formarea de combinații moleculare. Astfel ei au stabilit că interacțiunile au loc în sistemele:

- chinină — fenobarbital, 1:1
- teofilină — fenobarbital, 2:1
- cofeină — fenobarbital, 1:1
- atropină — fenobarbital, 1:1

* Lucrare prezentată la al VI-lea Congres național de farmacie, București, 4—6 iulie 1973

pe cînd în sistemele aspirină — fenobarbital, fenacetină — fenobarbital, difenilhidantoină — fenobarbital, acetaminofen — fenobarbital, asemenea interacțiuni nu au loc.

Ferrari (4) arată cu exemplificări concrete avantajele ATD pentru controlul purității unor substanțe farmaceutice. El utilizează o aparatură foarte sensibilă, automatizată (Du Pont 900 Differential Thermo Analyzer).

Plecînd de la aceste considerații, am inițiat la catedra de chimie anorganică de la I.M.F. Tirgu-Mureș studiul interacțiunilor dintre substanțele medicamentoase, prin metode termice. Dispunînd de un microscop cu masă de încălzire, am realizat cîteva preparate de contact în sisteme binare și am construit diagramele de fază atît cu ajutorul microscopului cu masă de încălzire, cît și folosind metoda analizei termice diferențiale (ATD). Nedispunînd de o aparatură pentru ATD, am confecționat o instalație simplă, cu mijloace proprii, cuplată cu un galvanometru sensibil de tip Multiflex ($5 \cdot 10^{-8}$ A/div), lipsindu-ne de asemenea un înregistrator destul de sensibil. Pentru verificarea sensibilității metodei, au fost reproduse mai întîi unele sisteme din literatură și apoi s-a trecut la studiul unor sisteme ce nu au fost pînă acum studiate pe această cale (5).

Partea experimentală

În fig. nr. 1 redăm schematic dispozitivul experimental de ATD, care constă dintr-un bloc metalic, plasat într-un mic cuptoraș electric, prevăzut cu trei ofiicii: unul pentru termometrul T la care se înregistrează temperatura blocului, și alte două, în care se plasează proba etalon și substanța de cercetare. Diferența de temperatură ΔT dintre etalon și substanța de cercetat este măsurată cu ajutorul unui termocuplu fier-constantan, legat la instrumentul de măsură, sudurile a și b fiind introduse direct în probele de studiat, respectiv în substanța etalon. Ca etalon am folosit $\alpha - \text{Al}_2\text{O}_3$. S-a lucrat în atmosferă normală, cu o viteză de încălzire de cca $10^\circ/\text{min}$.

Pentru construirea diagramele de fază s-au înregistrat mai întîi curbele termodiferențiale ale componentilor puri și pentru amestecuri în proporții variabile de greutate, din care s-au întocmit diagramele de fază.

Diagrama de fază (temperatură de topire — compoziție) pentru sistemul aspirină — fenobarbital (fig. nr. 2) arată că e vorba de un simplu eutectic între componentii, cu punctul de topire 127°C , la proporția 60% aspirină.

Sistemul binar chinină — fenobarbital (fig. nr. 3), cercetat și de noi, arată o diagramă cu 2 eutectice și 1 maxim, ceea ce denotă că e vorba de formarea unei combinații moleculare în raportul 1:1, cu punctul de topire 180°C .

Sistemul binar m — nitrofenol — urotropină, (fig. nr. 4), atestă de asemenea formarea unui compus molecular în raportul 1:1 cu temperatura de topire 170°C .

Un sistem mai complicat, cu 3 eutectice și două maxime, deci cu doi compuși între componentii, este sistemul cloramfenicol — urotropină (fig. nr. 5).

Sistemul prezintă 3 eutectice la temperaturile 125, 132 și 142°C și două combinații moleculare stabile la raporturile molare: 3 urotropină: 1

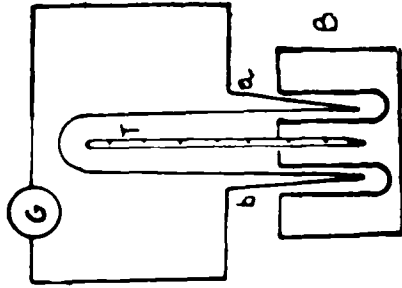


Fig. nr. 1: Schema dispozitivului de ATD. B = bloc metalic din fier, T = termometru, G = galvanometru multiflex, a, b - termocuplu

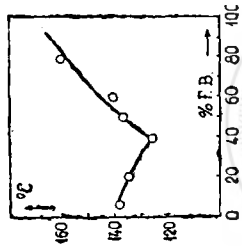


Fig. nr. 2: Diagrama de fază a sistemului aspirină - fenobarbital din datele ATD

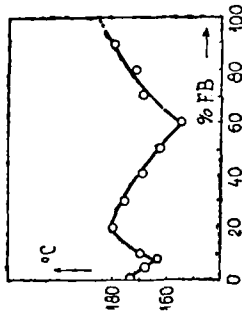


Fig. nr. 3: Diagrama de fază a sistemului chinină - fenobarbital din datele ATD

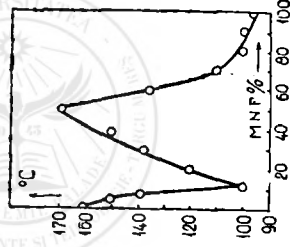


Fig. nr. 4: Diagrama de fază a sistemului m-nitrofenol - urotropină din datele ATD

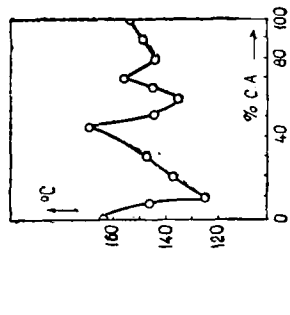


Fig. nr. 5: Diagrama de fază a sistemului clo-ramfenicol - urotropină din datele ATD

T. GOINA ȘI COLAB.: APLICAREA METODELOR TERMOANALITICE LA
CONTROLUL PURITĂȚII ȘI INTERACȚIUNII SUBSTANȚELOR
MEDICAMENTOASE

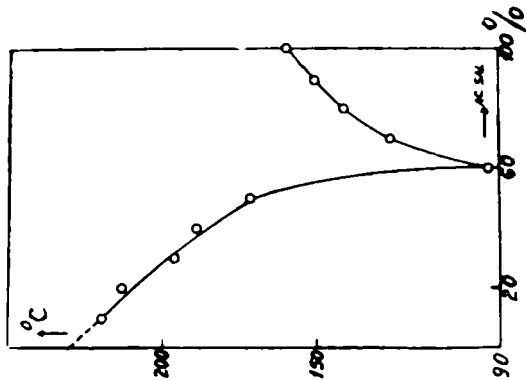


Fig. nr. 6: Diagrama de fază a sistemului acid salicilic — urotropină, din datele obținute cu microscopul cu masă de încălzire



Fig. nr. 8: Preparatul de contact pentru sistemul luminal — piramidon

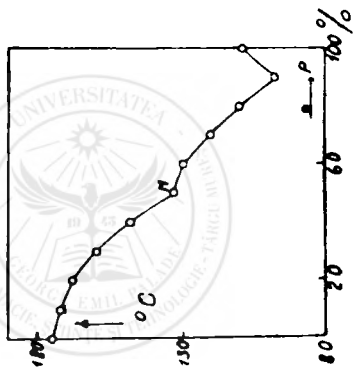


Fig. nr. 7: Diagrama de fază a sistemului luminal — piramidon, din datele obținute cu microscopul cu masă de încălzire

cloramfenicol cu punctul de topire 170°C și respectiv urotropină — cloramfenicol 1:1 cu punctul de topire 158°C .

Tot un sistem cu eutectic se dovedește a fi amestcul acid salicilic — urotropină pentru care redăm diagrama de fază construită pe baza datelor obținute cu microscopul cu masă de încălzire (fig. nr. 6).

Un sistem binar, în care combinația moleculară este nestabilă, este luminal — piramidonul a cărui diagramă de fază (fig. nr. 7) și preparat de contact (fig. nr. 8) sînt reproduse după datele obținute de noi.

Sosit la redacție: 21 decembrie 1973.

Bibliografie

1. *Arieșan V., Ionescu C., Tulinca A., Cojocaru Z., Pitea M.*: Articole și lucrări științifice. Inst. de med. și farm., Cluj, 1959, 377; 2. *Arieșan V.*: Farmacia (1961), 9, 65; 3. *Guillory K., Hwang S. C., Lach J.*: J. Pharm. Sci. (1969), 58, 3, 301; 4. *Ferrari H.*: in: Thermal Analysis. Ed. Robert F., Schwenker jr. Paul D. Garn, Ed. Acad. Press. New York, London 1969, 41; 5. *Kofler L., Kofler A.*: Handbuch der mikrochemischen Methoden, Ed. Springer Verlag, Berlin, 1954, 195.
-