



UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI

FACULTATEA DE FIZICĂ

Pop Viorel-Cornel

**Studiul reologic și spectroscopic al unor sisteme
polimerice de interes farmaceutic**

Rezumatul Tezei de Doctorat

Conducător științific
Prof. Dr. Simion Aștilean

Cluj-Napoca

2010

Cuprins:

I. Introducere	2
Geluri polimerice	4
II. Studiul prin metode reologice și electrice al matricelor de PEO și carbopol	9
2.1 Studiul reologic al matricelor polimerice de polioxietilenă și carbopol	10
2.1.1. Materiale și aparatura utilizată	10
2.1.2. Efectul concentrației	11
2.1.3 Influența masei moleculare asupra comportamentului reologic al PEO	19
2.1.4. Influența tratării termice asupra matricelor polimerice.	23
2.2. Analiza matematică a curbelor de curgere	32
2.3. Investigarea sistemelor polimerice de PEO și carbopol prin metode electrice.	43
2.4. Concluzii	48
III. Studiul vibrațional efectuat pe matricele de PEO și carbopol	53
3.1. Materiale și aparatura folosită	54
3.2. Rezultate experimentale	
3.2.1. Investigarea prin spectroscopie Raman a unor geluri de polioxietilenă	57
3.2.2. Efectul uscării matricei polimerice de PEO	65
3.2.3 Investigarea prin spectroscopie Raman a gelurilor de carbopol	69
3.2.4 Efectul uscării matricei polimerice de carbopol	74
3.2.5 Efectul iradierii matricei polimerice	78
3.4. Concluzii	89
VI. Concluzii generale	93
Anexa 1.	97
Anexa 2.	116
Anexa 3.	123

Cuvinte cheie: reologie, spectroscopie Raman, polieoxietilenă, carbopol, clotrimazol, matrice polimerică.

I. Introducere

Dezvoltarea noilor clase de medicamente cu suport polimeric impune cunoașterea cât mai amănunțită a tuturor componentelor constituente ale produsului farmaceutic. Totodată, este necesară și cunoașterea interacțiunilor chimice și fizice dintre aceste componente, atât în momentul producerii, cât și evoluția în timp a acestora în timpul utilizării. Aceste aspecte nu se mai pot realiza prin metode clasice specifice unui singur domeniu al științei, cum ar fi cel farmaceutic. Se impune o investigare cu metode moderne ale fizicii a tuturor compuşilor ce intră în componența produsului final, precum și evoluția în timp a acestora în condiții de temperatură și umiditate specifice aplicațiilor medicale.

În lucrarea de față se analizează unele proprietăți fizice ale unor geluri polimerice ce înglobează în matricea lor un component activ, prin metode reologice, spectroscopice și electrice. Polimerii folosiți sunt: PEO (*polioxietilenă*) cu două mase moleculare diferite și carbopolul (*acidul poliacrilic*). Substanța activă medicamentoasă este clotrimazolul (*1- [(2 - clorofenil) difenilmetil] – 1H-imidazol*). Produsul final farmaceutic este un antimicotic local ce se aplică pe piele sau mucoase, iar substanța activă trebuie să fie eliberată controlat. Produsul finit trebuie să fie biocompatibil, stabil în timp și fără agresiuni asupra țesutului.

Acești polimeri sunt printre cei mai utilizați în industria farmaceutică, iar multe aspecte ale interacțiunii lor cu alte produse farmaceutice și cu materia vie sunt deja cunoscute. Lucrarea de față analizează câteva aspecte de natură reologică și spectroscopică de ale unor matrice polimerice constituite pe baza acestor polimeri, în condiții apropiate de cele impuse de utilizarea lor medicală.

Lucrarea tratează câteva aspecte teoretice generale legate de gelurile polimerice, urmând: ca apoi să se prezinte rezultatele experimentale ale investigațiilor de natură reologică electrică și spectroscopică. Lucrarea de față se încheie cu concluziile ce reies în urma acestui studiu, precum și cu anexele corespunzătoare fiecărui tip de investigație.

Geluri polimerice

În general, un gel este format prin interconectarea lanțurilor polimerice între ele, prin intermediul nodurilor sau punctelor de reticulare și are o durată de viață apreciabilă [1]. Interconectarea lanțurilor se poate realiza prin procese fizice sau chimice și proprietățile finale ale rețelei astfel obținute, depind în mod esențial de modul de realizare și de natura acestor puncte de reticulare.

1. Gelurile temporare. Acestea se formează în sisteme cu o concentrație mare de segmente polimerice printr-o simplă rearanjare topologică determinată de formarea unor noduri temporare, mecanice între lanțurile polimerice.

2. Gelurile covalente (geluri chimice) se formează prin reticularea covalențelor libere ale lanțurilor preexistente în eșantion sau prin polimerizarea monomerilor, dintre care cel puțin o parte au o funcționalitate mai mare sau cel puțin egală cu 2.

3. Geluri fizice sunt sisteme care se încadrează între cele două prezentate anterior. Sunt constituite din lanțuri interconectate fizic (noduri) între ele. Aceste legături sunt caracterizate de o energie mică, comparabilă cu energia termică $k \cdot T$ și pot avea timpi de viață limitați sau foarte lungi.

4. Geluri de interes farmaceutic:

Din această categorie de geluri fac parte doar acele sisteme polimerice ce prezintă următoarele caracteristici: au o bună stabilitate chimică și fizică, nu sunt toxice pentru organism, prezintă o bună biocompatibilitate cu țesuturile cu care intră în contact, pot fi eliminate ușor din organism, nu interacționează chimic cu substanța medicamentoasă și se dizolvă în solvenți organici ce sunt bine tolerați de organismele vii, preferabil în apă.

II. Studiul prin metode reologice și electrice al matricelor de PEO și carbopol

2.1 Studiul reologic al matricelor polimerice de polioxietilena și carbopol

Pentru aplicații medicale, unele proprietăți ale acestor produse sunt de mare importanță, respectiv: flexibilitatea și cedarea controlată [5,6]. Aceste proprietăți trebuie investigate la temperatura standard a corpului uman, precum și la limitele de temperatură suportate de celulele vii din diferite țesuturi. Este importantă studierea acestor sisteme în condițiile unor șocuri termice și solicitări mecanice. Descrierea cantitativă a acestor proprietăți se bazează pe măsurarea unor parametri reologici, printre care vâscozitatea joacă un rol important [7].

2.1.1. Materiale și aparatura utilizată

Probele investigate au fost: polioxietilena PEO750 și PEO1105 cu masa moleculară 75000 g/mol și respectiv 110500 g/mol în stare pură precum și acidul poliactic carbopol 940 și 980 cu două mase moleculare 104400 g/mol și respectiv 1.021.317 g/mol. Din acești polimeri s-au obținut geluri cu concentrații cuprinse între 0,5% și 10% prin amestecarea lor cu apă bidistilată.

S-a măsurat vâscozitatea acestor probe la diferite viteze de forfecare, între 0 și 200 rot/min, cu un vâscozimetru Brookfield DV-II+ Pro. Determinările s-au efectuat în intervalul de temperatură 26 - 55° C.

2.1.2. Efectul concentrației.

În prima parte a studiului s-a urmărit comportamentul vâscozității unor geluri apoase de PEO netratate termic, în funcție de temperatură și de concentrația polimerului. S-a propus și testat un algoritm matematic pentru analiza datelor, pe baza legii specifice comportamentului newtonian, precum și legii de tip putere, specifică comportamentului non-newtonian.

În urma analizei datelor experimentale rezultă că fluidul trece de la comportamentul non-newtonian, $n = 1,32$ shear-thickening ($n > 1$) pentru concentrația de 3%, la comportament newtonian, $n \approx 1$ pentru concentrația de 5% și temperatura de 55° C, figura 2.2, iar apoi la

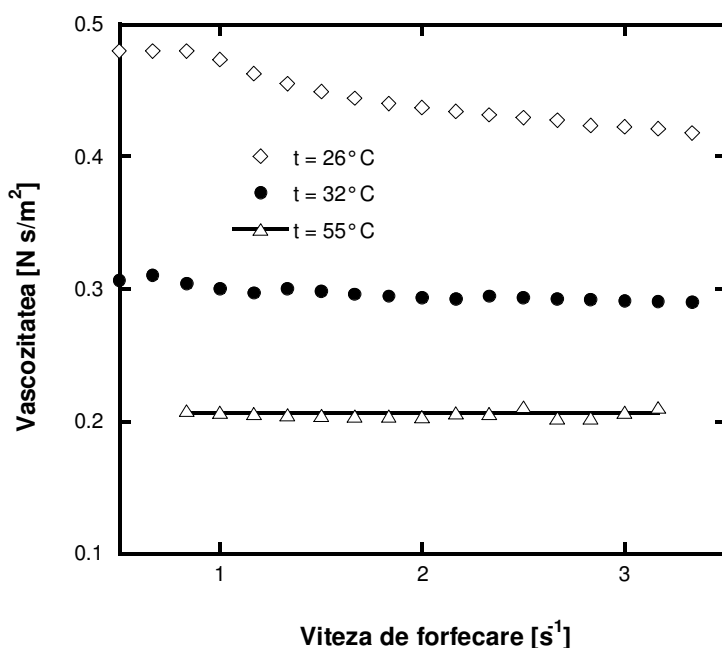


Fig. 2.2. Dependența vâscozității în funcție de viteza de forfecare, la diferite temperaturi pentru proba de PEO 750 cu concentrația de 5%.

comportament non-newtonian, (shear-thinning), $n < 1$ pentru concentrații mai mari de 5%. Atât temperatura, cât și concentrația afectează valoarea vâscozității gelului, dar influența concentrației este dominantă. Creșterea concentrației facilitează apariția de conexiuni între lanțuri și extinderea fazei de gel la domenii mai mari în probă. Comportamentul reologic al probei este descris de către modelul de tip putere.

2.1.3. Influența masei moleculare asupra comportamentului reologic al PEO

În continuare, se studiază comportamentul matricei polimerice PEO 1105 cu masă moleculară de 105 000 g / mol. Se observă la această probă că efectul de tranziție al curgerii de la comportamentul newtonian la cel non-newtonian apare la concentrația 3% în loc de 5%, așa cum a fost pentru proba de PEO 750, figura 2.8.

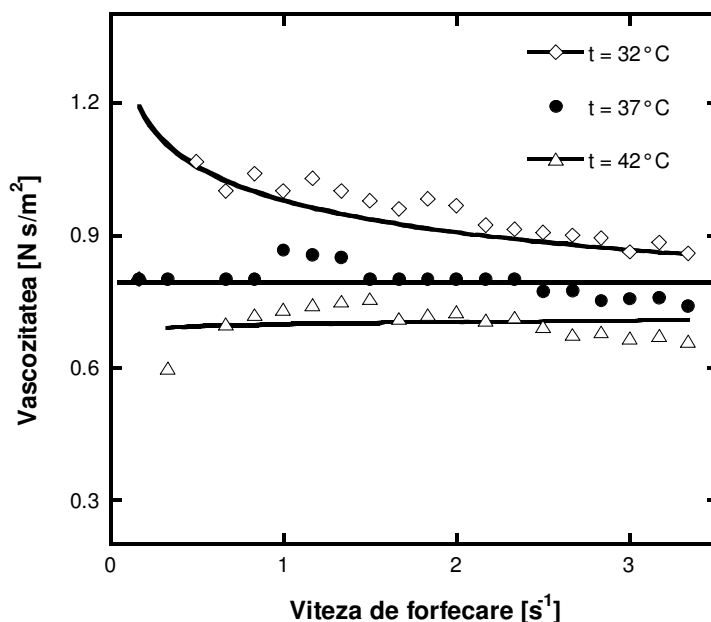


Fig. 2.8. Dependența vâscozității în funcție de viteza de forfecare la diferite temperaturi și concentrația de 3% pentru proba de PEO1105.

Scăderea vâscozității în funcție de temperatură a fost observată pentru toate probele de PEO, indiferent de masa moleculară. Variația vâscozității în funcție de viteza de forfecare indică diferite tipuri de curgere, shear-thinning ($n < 1$), shear-thickening ($n > 1$) și newtoniene, în funcție de temperatură și concentrația polimerului.

Trecerea de la shear-thinning ($n < 1$) la shear-thickening ($n > 1$) este în principal determinată de concentrația polimerului. Curgerea de tip newtonian a fost observată pentru ambele probe, dar acest comportament apare la concentrație scăzută pentru proba cu masă moleculară mare, comparativ cu proba cu masă moleculară mică. În regim non-newtonian, comportamentul reologic al probelor este descris de legea de tip putere.

2.1.4. Influența tratării termice asupra matricelor polimerice.

Tratarea termică s-a efectuat prin imersia în azot lichid, apoi proba a fost lăsată 24 ore să revină la temperatura inițială. Procesele de tratare termică au fost efectuate pe geluri apoase ale: PEO 750 și carbopol.

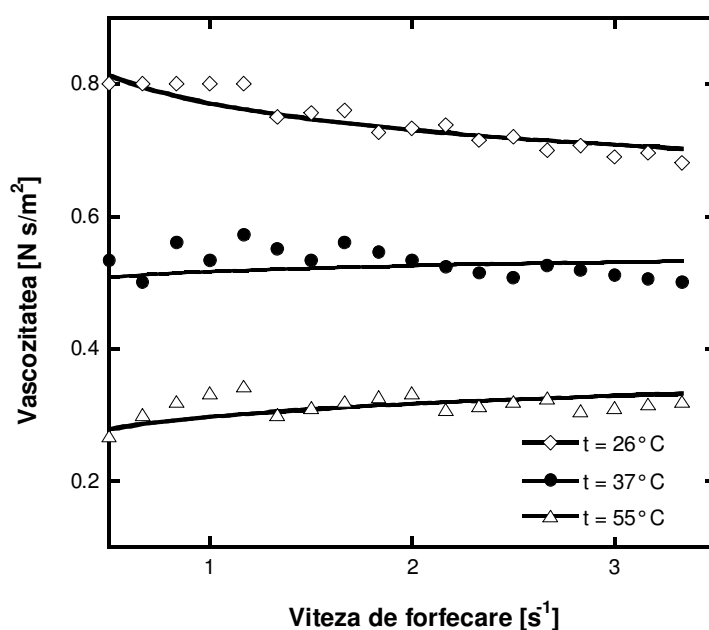


Fig. 2.13. Dependența vâscozității probei PEO 750 tratată termic în funcție de viteza de forfecare la diferite temperaturi și concentrația de 5%.

Studiul reologic și spectroscopic al unor sisteme polimerice de interes farmaceutic

Tabel 2.4. Valori experimentale și calculate pentru parametrii reologici ai gelului PEO 750 tratat și netratat termic, cu concentrațiile 3%, 5%, 7% și 9%.

Proba	t (°C)	a (Ns/m ²)		x		X_{av}		n		a^* (Ns/m ²)	
		Netratate	Tratate	Netratate	Tratate	Netratate	Tratate	Netratate	Tratate	Netratate	Tratate
PEO 750 3%	55	0.03	0.41	0.39	0.51	0.32	0.44	1.32	1.44	0.03	0.28
	37	0.05	0.87	0.36	0.40					0.05	0.53
	26	0.07	1.16	0.21	0.41					0.06	0.75
PEO 750 5%	55	0.20	0.78	0.04	-0.02	-0.02	-0.08	0.97	0.92	0.21	0.82
	32	0.30	1.36	-0.03	-0.12					0.30	1.32
	26	0.46	1.78	-0.08	-0.11					0.44	1.73
PEO 750 7%	42	1,04	1.5	-0.10	-0.1	-0.11	-0.12	0.89	0.88	1.02	1.57
	37	1,17	2.3	-0.11	-0.12					1.14	2.35
	32	1,35	3.08	-0.12	-0.15					1.34	2.99
PEO 750 9%	50	2.3	34.3	-0.21	-0.23	-0.23	-0.26	0.77	0.73	2.3	32.2
	32	4.7	29.2	-0.22	-0.27					4.8	28.3
	26	5.9	22.9	-0.28	-0.3					5.6	22.3

Concentrațiile de polimer din probe au fost aceleași cu cele din studiul anterior.

Se observă la această probă că efectul de tranziție al curgerii de la comportamentul newtonian la cel non-newtonian apare la concentrația 5%, așa cum a fost pentru proba de PEO 750 netratată termic, dar la o temperatură mai ridicată, respectiv 55° C, față de sistemul netratat la care tranziția are loc în jurul temperaturii de 37° C, figura 2.13. Valorile parametrului a sunt prezentate în tabelul 2.4.

Dispersiile apoase de carbopol

Din analiza rezultatelor obținute pe probele de carbopol, se observă că la aceste probele vâscozitatea prezintă o ușoară scădere în urma tratării termice. Pentru gelurile de carbopol se observă în toate domeniile de

Studiul reologic și spectroscopic al unor sisteme polimerice de interes farmaceutic

Tabel 2.5. Valori experimentale și calculate pentru parametrii reologici ai gelului de carbopol tratat și netratat termic, cu concentrațiile 0,5%, 1% și 1,5%.

Proba	t (°C)	a (Ns/m ²)		n		x_{av}		x		a^* (Ns/m ²)	
		Netratate	Tratate	Netratate	Tratate	Netratate	Tratate	Netratate	Tratate	Netratate	Tratate
Carbopol 0,5%	32	0.22	0.16	0.42	0.34	-0.63	-0.68	-0.58	-0.66	0.5	0.16
	42	0.25	0.23	0.38	0.34			-0.62	-0.66	0.55	0.23
	55	0.27	0.57	0.32	0.29			-0.68	-0.71	0.6	0.57
Carbopol 1%	26	4.84	0.84	0.26	0.15	-0.77	-0.83	-0.74	-0.85	4.81	0.84
	37	5.84	0.9	0.21	0.23			-0.79	-0.77	5.87	0.91
	55	6.58	1.09	0.20	0.15			-0.80	-0.85	6.61	1.08
Carbopol 1,5%	26	3.42	4.07	0.20	0.15	-0.78	-0.84	-0.80	-0.85	3.41	4.07
	32	3.50	4.38	0.25	0.17			-0.75	-0.83	3.47	4.32
	42	3.92	4.87	0.19	0.17			-0.81	-0.83	3.92	4.87

temperatură și concentrație că n , x și x_{av} prezintă o scădere la sistemele tratate termic față de sistemele netratate termic, tabelul 2.5.

Exponentul puterii n scade odată cu creșterea concentrației polimerice, de la $n = 0.34$ la 0,5% până la $n = 0.17$ la 1,5%. Probele sunt caracterizate de o curgere de tip non-newtonian (shear-thinning), $n < 1$ [7, 8].

Atât temperatura, cât și concentrația polimerului din probă afectează vâscozitatea gelului, dar influența concentrației este dominantă.

2.2. Analiza matematică a curbelor de curgere.

După cum se poate observa în rezultatele anterioare, η depinde de concentrație (notată cu Φ), T , și $\dot{\gamma}$. Această dependență a fost analizată separat, fără a se folosi o ecuație unică. În studiul de față, se încearcă concentrarea acestor dependențe într-o singură expresie. Un prim pas al acestui demers îl reprezintă determinarea E_a a procesului de curgere.

Pentru o largă categorie de fluide vâscoase această dependență este exponențială, exprimată de ecuația:

$$\eta = A \exp\left(\frac{E_a}{RT}\right) \quad (2.6.)$$

unde E_a este energia de activare a procesului de curgere la viteză de forfecare constantă, A este factorul pre-exponențial, T este temperatura absolută și R este constanta universală a gazelor.

Deoarece rezultatele precedente au arătat o dependență a vâscozității cu viteza de forfecare s-a testat și posibilitatea dependenței E_a de $\dot{\gamma}$. De aceea determinarea vâscozității s-a efectuat la viteze de forfecare diferite dar constante, respectiv la 50, 100 și 150 rot/min. Indiferent de viteza de forfecare, pentru toate concentrațiile se observă o dependență liniară a logaritmului vâscozității în funcție de inversul temperaturii, figura 2.22. Acest comportament indică o dependență

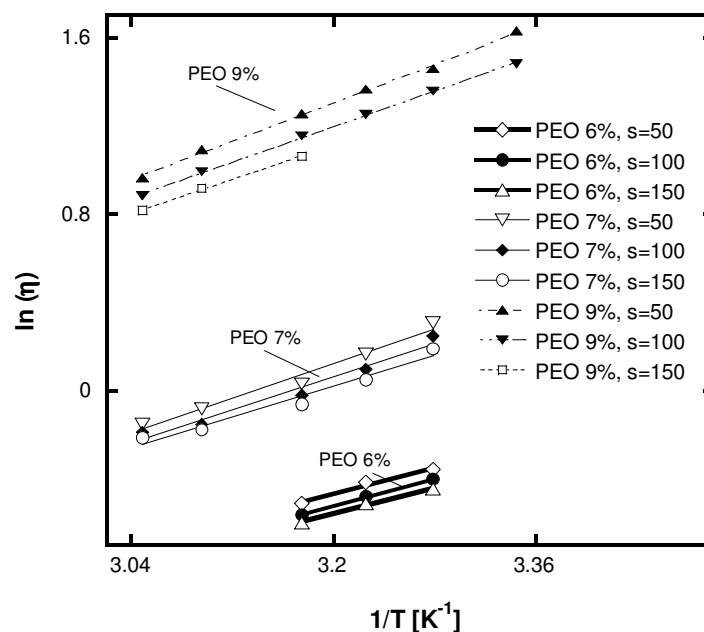


Fig. 2.22. Determinarea energiei de activare pentru gelurile de PEO 750 cu concentrații 6%, 7% și 9% la viteze de forfecare 50, 100 și 150 rot/min

Arrhenius și permite calcularea energiei de activare din panta acestor reprezentări liniare.

Modificarea concentrației duce la o variație a acestor pante, indicând o variație a lui E_a în funcție de concentrație. Această creștere a energiei de activare cu concentrația se explică prin creșterea numărului de legături temporare în structura gelului ceea ce implică o energie mai mare pentru curgere.

Pentru o mai bună caracterizare a comportamentului reologic al gelurilor polimerice investigate în acest studiu, se propune o analiză matematică ce îmbină cele două modele prezentate în paragrafele precedente.

În paragrafele anterioare s-a arată că, atât gelurile de PEO, cât și dispersiile apoase de carbopol au variații similare ale vâscozității în funcție de viteza de forfecare și s-a stabilit că cea mai bună aproximație a datelor experimentale este dată de modelul tip putere [17]. Ecuația care descrie această dependență este:

$$\eta = a \cdot (\dot{\gamma})^{n-1} \quad (2.7)$$

Unde, η reprezintă vâscozitatea, $\dot{\gamma}$ reprezintă viteza de forfecare, n este exponentul puterii.

La o viteză de forfecare constantă, termenul $(\dot{\gamma})^{n-1} = B = const$, devine constant, iar variația de vâscozitate este exprimată doar de funcția $a(T, \phi)$.

$$\eta = a(T, \phi) \cdot B \quad (2.8)$$

De obicei, dependența vâscozității de temperatură este exprimată printr-o lege experimentală de tipul [29]:

$$\eta = C(\phi) \cdot \exp\left(\frac{E_a}{RT}\right) \cdot B \quad (2.9)$$

E_a este energia de activare a curgerii, R este constanta universală a gazelor și $C(\phi)$ este un factor de proporționalitate, ce conține contribuția

concentrației. Combinând ecuațiile (2.8) și (2.9) obținem expresia explicită a lui $a(T, \phi)$.

$$a(T, \phi) = C(\phi) \exp\left(\frac{E_a}{RT}\right) \quad (2.10)$$

Pentru fiecare concentrație s-au folosit valorile medii corespunzătoare ale E_a , în ecuația (2.10), pentru a putea descrie dependența de temperatură a funcției $a(T, \phi)$. Combinând cele două dependențe de temperatură (ecuația 2.10), și viteza de forfecare (ecuația 2.7), putem scrie o ecuație nouă pentru vâscozitate.

$$\eta(\phi, T, \dot{\gamma}) = C(\phi) \cdot \exp\left(\frac{E_a(\phi)}{RT}\right) \cdot (\dot{\gamma})^{n-1} \quad (2.11)$$

Această ecuație exprimă dependența vâscozității în funcție de temperatură și viteza de forfecare.

Utilizând ecuația (2.11) se obține o mai bună caracterizare a curbelor de curgere față de rezultatele obținute prin aplicarea legii de tip putere, ecuația (2.5.). Acest rezultat se poate observa în figura 2.28, unde cu A este notată curba rezultată din analiza matematică pe baza legii de

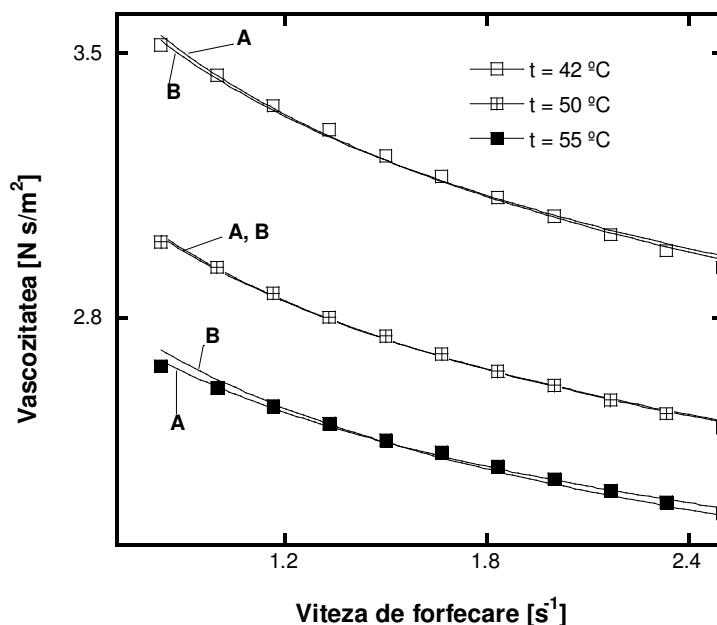


Fig. 2.28. Analiza matematică pentru proba de PEO 750 și concentrație de 9%, utilizând ecuația de tip putere curbele A și analiza matematică pentru aceeași probă cu ecuația 2.11, curbele B.

tip putere, iar cu B este notată curba ce rezultă din analiza ce utilizează ecuația (2.11.).

Buna concordanță între datele experimentale și cele teoretice, precum și faptul că $C(\phi)$ este constantă pentru toate temperaturile, confirmă valabilitatea acestei ecuații, pentru gelurile apoase de PEO.

2.3. Investigarea sistemelor polimerice de PEO și carbopol prin metode electrice.

Măsurătorile pentru determinarea constantei dielectrice au fost efectuate cu ajutorul Q-metrului Tesla BM 409G, cu frecvență cuprinsă între 15 –300 MHz. Valorile obținute ale constantei dielectrice, pentru toate eșantioanele investigate, au fost cuprinse în intervalul 2-10 pF/m.

Efectul concentrației.

Geluri apoase de PEO au fost preparate pentru următoarele concentrații: 0,5%, 2% și 4%. Rezultatele arată o creștere a constantei dielectrice odată cu creșterea concentrației, figura 2.29.

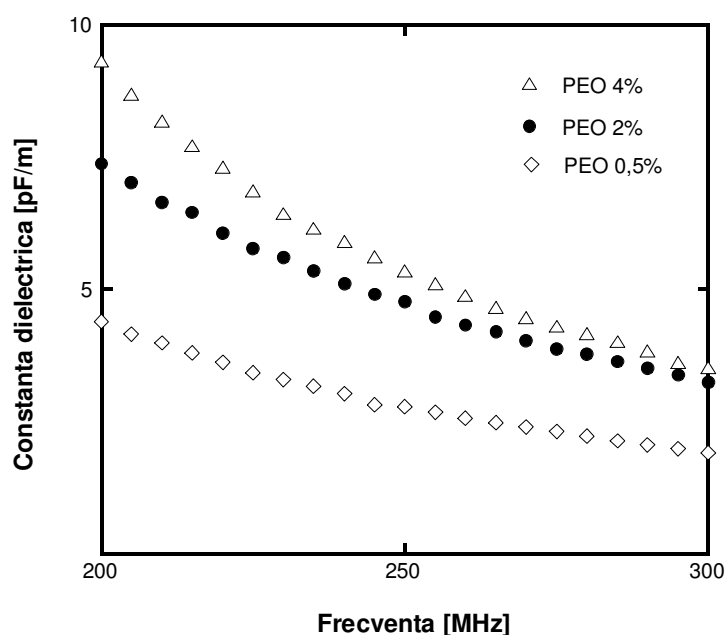


Fig. 2.29. Dependența constantei dielectrice în funcție de frecvență pentru gelurile de PEO la concentrațiile de 0,5%, 2% și 4%.

Efectul masei moleculare

Rezultatul acestui studiu arată că odată cu creșterea masei moleculare

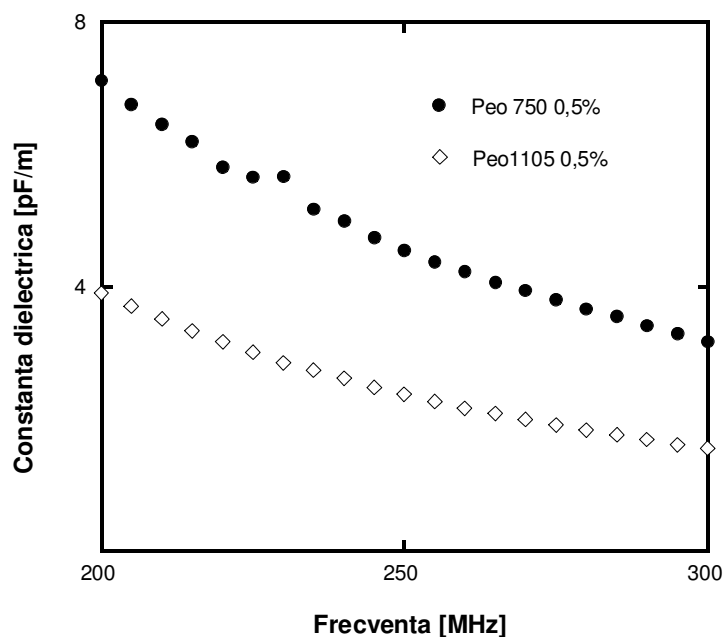


Fig. 2.31. Dependența constantei dielectrice în funcție de frecvență pentru gelurile de PEO 750 și PEO 1105 la aceeași concentrație de 5%.

scade constanta dielectrică a materialului, figura 2.31.

Efectul tratamentului termic

În continuare s-au efectuat același set de măsurători pentru

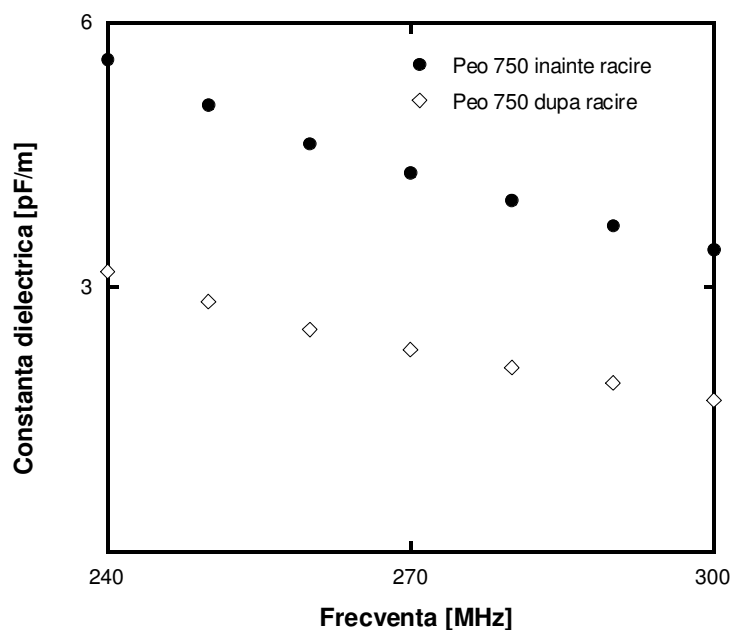


Fig. 2.32. Dependența constantei dielectrice în funcție de frecvență pentru gelurile de PEO 750 la aceeași concentrație de 0,5%, înainte și după tratament termic.

eșantioanele de PEO 750 cu concentrația de 0,5% netratate termic și pentru sistemul tratat termic.

În urma analizei rezultatelor experimentale, reiese o scădere a constantei dielectrice, după tratamentul termic, în acest interval de frecvență, figura 3.32.

III. Studiul vibrațional efectuat pe matricele de PEO și carbopol

Stabilitatea proprietăților fizico-chimice ale materialelor polimerice este determinată de procesele dinamice care au loc la nivel molecular și macromolecular. Aceste procese sunt puternic influențate de acțiunea unor agenți fizico-chimici exteriori, cum ar fi solicitările mecanice repetate, ciclurile de încălzire-răcire, acțiunea repetată a solvenților, acțiunea radiațiilor UV, γ , etc.

În studiul nostru am urmărit următoarele efecte:

- efectul masei moleculare
- acțiunea solventului asupra clotrimazolului
- efectul concentrației
- efectele ce apar în procesele de uscare și rehidratare repetată
- efectul radiației γ .

3.1. Materiale și aparatura folosită

S-au efectuat investigații spectroscopice folosind un microscop Raman confocal, model: Alpha300 R. Probele investigate au fost iradiate cu un laser (He-Ne) cu lungimea de undă 633 nm, precum și cu un laser frequency-doubled NdYAD cu lungimea de undă 532 nm.

Probele investigate au fost: polioxietilena PEO750 și PEO1105 cu masa moleculară 75000 g/mol și respectiv 110500 g/mol în stare pură

precum și acidul poliacrilic carbopol 940 și 980 cu două mase moleculare 104400 g/mol și respectiv 1.021.317 g/mol [4].

3.2.1. Investigarea prin spectroscopie Raman a unor geluri de polioxietilenă

Efectul masei moleculare.

S-au investigat probele PEO750 și PEO1105 sub formă de pudră cu masă moleculară diferită. Spectrele Raman ale acestor probe sunt identice (Fig. 3.6).

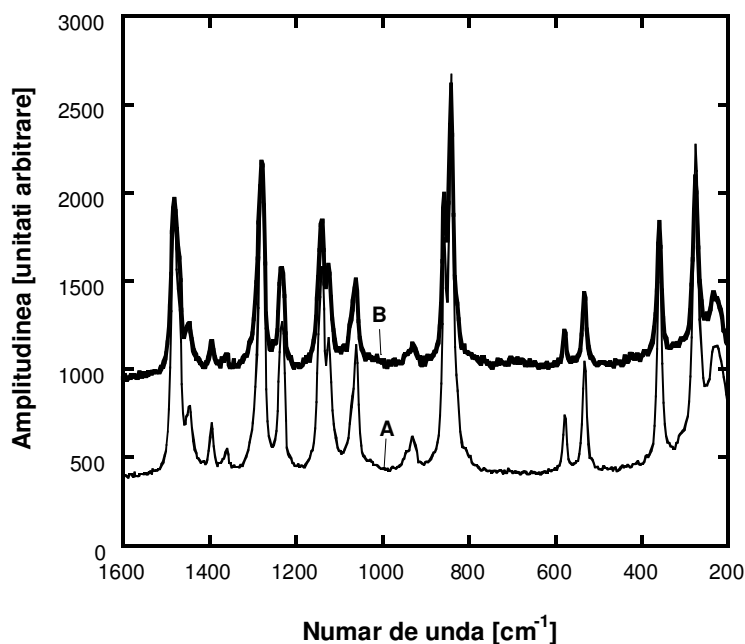


Fig. 3.6. Spectru Raman pentru proba PEO 750 (A) și PEO 1105 (B), în stare solidă.

Dispersiile apoase

S-a urmărit comparativ comportamentul dispersiilor apoase și cel al probelor solide de PEO 750. În soluția apoasă, o importantă modificare a spectrului apare în domeniul 200-600 cm⁻¹ unde spectrul nu este rezolvat ca urmare a difuziei luminii ce apare datorită conglomerării gelului polimeric în zone cu concentrație polimerică neomogenă, ceea ce duce la

apariția unei împrăștieri de tip Rayleigh, situație des întâlnită la suspensiile coloidale [25]. În domeniul $1000-1500\text{ cm}^{-1}$ spectrul soluției apoase conține aproximativ aceleași moduri ca și spectrul probei solide, dar liniile sunt mai largi, figura 3.7.

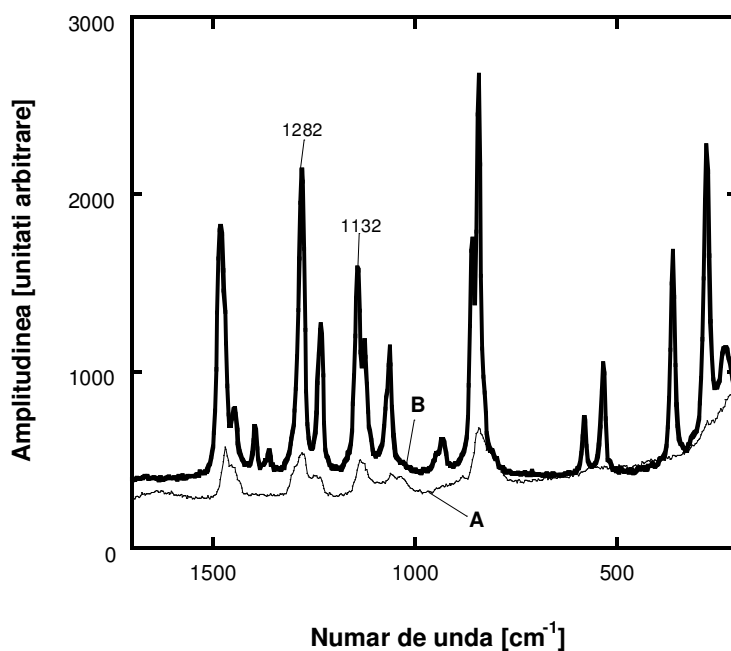


Fig. 3.7. Comparație între spectrul Raman al probei PEO 750 în stare de pudră (A) și proba dizolvată în apa (B)

Efectul concentrației

Modificarea concentrației polimerului în acest domeniu (5%-10%) nu modifică în mod substanțial vecinătatea apropiată a lanțurilor polimerice. Ca urmare, vibrațiile locale ale lanțului sunt foarte puțin influențate și spectrele Raman rămân neschimbate.

Sistemul PEO-clotrimazol

Analiza cu ajutorul microscopiei optice indică o suspensie coloidală a clotrimazolului în matricea polimerică, spectrele obținute din regiuni cu aparență optică diferită fiind diferite. De exemplu, curba A din

figura 3.9. reprezintă spectrul PEO 750 gel, iar curba B din fig. 3.9. reprezintă spectrul clotrimazolului tot din gel.

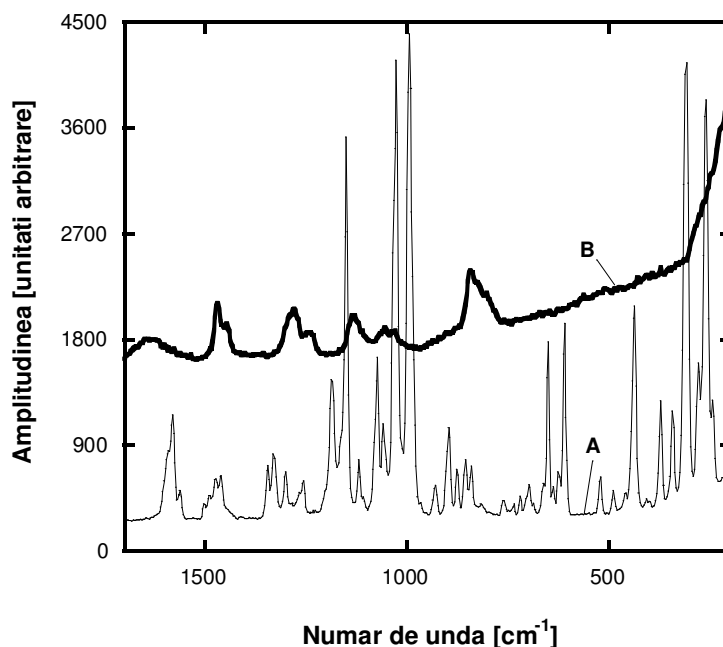


Fig. 3.9. Spectrul Raman obținut din două puncte cu aparențe optice diferite, s-a identificat spectrul Raman al clotrimazolului (A) și spectrul Raman a gelului de PEO 750 (B).

Pe de altă parte, dacă se compară spectrul clotrimazolului pur, sub formă de pulbere, cu spectrul unei granule de clotrimazol din gel constatăm că ele sunt identice. Prin urmare, matricea PEO 750 nu a influențat modurile vibraționale specifice ale clotrimazolului, figura 3.10. Ambele spectre sunt identice. Acest rezultat este foarte important pentru aplicațiile medicale, deoarece substanța activă (clotrimazolul) nu suferă nici o schimbare a proprietăților sale când este introdusă în matricea polimerică.

Metoda de investigare prin spectroscopie Raman a granulelor de clotrimazol poate fi optimizată, pentru identificarea exactă a zonei pe care o ocupă în matricea polimerică, prin metoda imagisticii Raman.

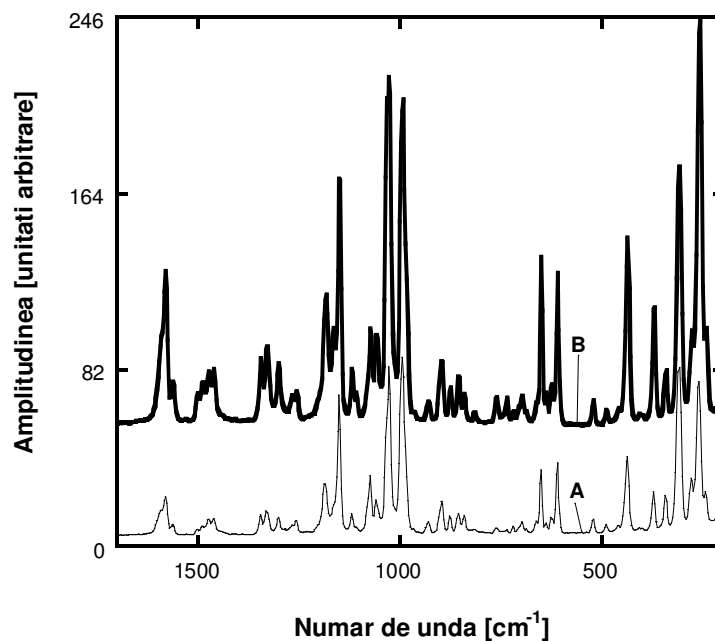


Fig. 3.10. Comparație între spectrul Raman al probei de clotrimazol pur (B) și spectrul înregistrat pe o granulă de clotrimazol înglobată în matricea gelului PEO 750 (A).

Deoarece nu apar alte zone distincte, de interfață, între clotrimazol și gelul polimeric, se poate afirma că cele două componente ale acestui sistem nu interacționează chimic între ele

3.2.2. Efectul uscării matricei de PEO

Procedeul experimental pentru urmărirea efectelor de hidratare-

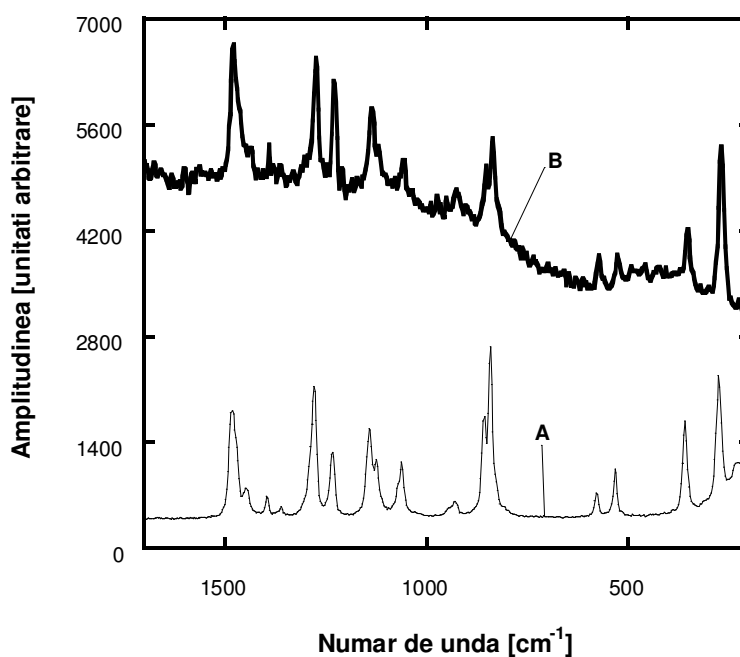


Fig. 3.14. Spectrul Raman al PEO 750 pur (A) și spectrul Raman obținut din gelul de PEO 750 cu concentrația de 5% după evaporarea apei (B).

uscare repetată, s-a efectuat pe baza monitorizării în permanență a concentrației, respectiv după fiecare uscare s-a adăugat cantitatea de apă pierdută în timpul uscării și s-a mixat până la obținerea unei mase omogene de gel polimeric. În figura 3.14 este prezentat comparativ spectrul Raman al gelului de PEO 750 cu concentrația de 5% după prima uscare și spectrul PEO 750 pudră.

Prin tehnica AFM s-a putut pune în evidență un efect al concentrației pentru gelurile uscate de PEO 750, precum și un efect al hidratării și uscării repetate ale acestor geluri. Creșterea în concentrație a gelurilor de PEO 750 duce la o accentuare a rugozității suprafeței, iar prin creșterea numărului de hidratări și uscări repetate scade rugozitatea la suprafață a acestor geluri. Rezultatele obținute prin tehnica AFM pot fi corelate cu măsurătorile reometrice prezentate în paragrafele anterioare, pentru a se putea stabili o rețetă optimă pentru un produs medicamentos final.

3.2.3 Investigarea prin spectroscopie Raman a gelurilor de carbopol

Probele de carbopol 940 și 980 cu mase moleculare diferite sunt

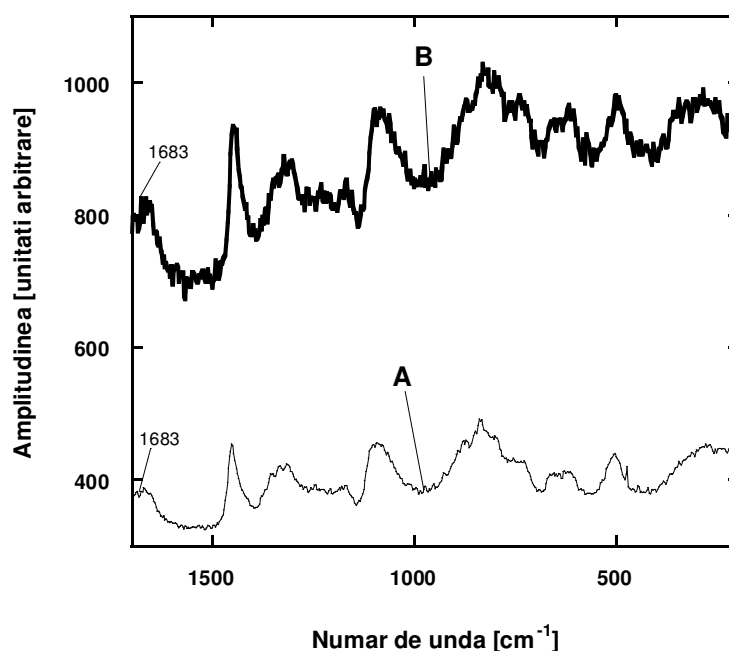


Fig. 3.20. Spectrul Raman al carbopolului cu diferite mase moleculare (carbopol 940, curba A, și carbopol 980, curba B).

caracterizate de spectre Raman similare (fig. 3.20.). Prin urmare, se poate afirma că lungimea lanțului polimeric și fluctuațiile extremităților au o foarte mică influență asupra structurii locale a monomerului [19].

Sistemul carbopol – clotrimazol

În această matrice polimerică este introdus clotrimazolul obținându-se o suspensie coloidală. S-au ridicat spectrele Raman din diferite puncte ale gelului stabilizat ce conține clotrimazol și s-au comparat cu spectrul acestuia în stare pură. În unele zone din probă, spectrul Raman este larg și fără o structură bine definită, similar cu spectrul dispersiei apoase formată din carbopol 940 și apă (curba C fig. 3.23.).

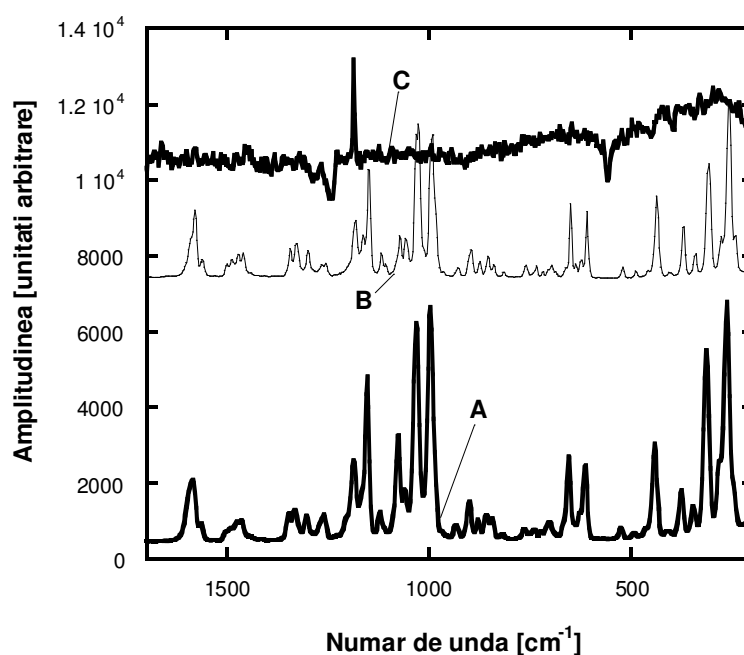


Fig. 3.23. Spectrele Raman înregistrate pe probele de clotrimazol în stare de pudră (A); clotrimazol înglobat în gelul stabilizat, de pe o granulă de clotrimazol (B); și spectrul ridicat din același gel stabilizat, din imediata vecinătate a granulelor de clotrimazol (C).

3.2.4 Efectul uscării matricei polimerice de carbopol

În continuare, s-a încercat o analiză a gelului uscat de carbopol prin metoda imagisticii Raman. S-a utilizat această metodă în aceleași condiții

și s-au urmărit aceleași etape de analiză ca și pentru gelul de PEO 750. S-a obținut în figura 3.25 o hartă Raman reprezentând o combinație între banda de la 1454 cm^{-1} a gelului de carbopol și banda de la 1045 cm^{-1} specifică clotrimazolului înglobat în gelul polimeric, benzile specifice celor două faze au fost extrase din spectrele Raman respective, figura 3.24. În figura 3.25 zona verde notată cu A este zona în care regăsim spectrul Raman al clotrimazolului, iar zona roșie notată cu B este o hartă Raman a spectrului specific gelului de carbopol.

În figura 3.25, în partea stângă se observă o imagine microscopică

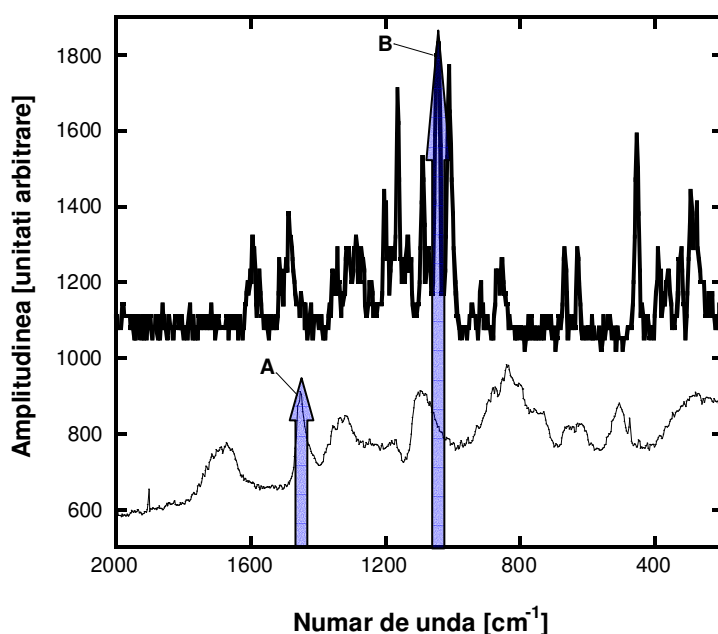


Fig. 3.24. Fig.3.14. Hartă Raman reprezentând combinația dintre benzile 1450 cm^{-1} a carbopolului (zona A) și banda 1045 cm^{-1} clotrimazolului (zona B)

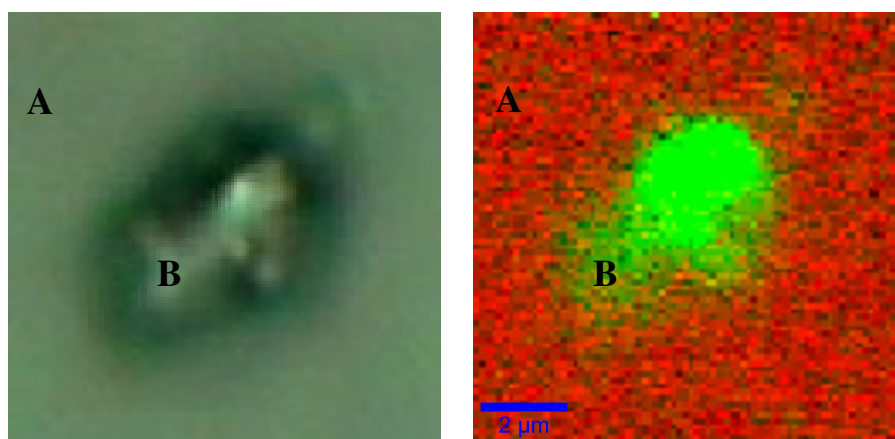


Fig. 3.25. Imagine microscopică (stânga) și hartă Raman reprezentând combinația dintre banda 1454 cm^{-1} specifică *Carbopolului* (A) și banda 1045 cm^{-1} specifică *Clotrimazolului* (B)

a zonei de $10 \times 10 \mu\text{m}$, de unde s-a efectuat scanarea hărții Raman.

Analiza imaginilor AFM arată că la creșterea concentrației polimerice, gelul de carbopol prezintă o intensificare a denivelării suprafeței. Aceasta se prezintă sub forma unor neomogenități în gelul polimeric, unde concentrația polimerului este mai mare. Crescând concentrația de polimer cresc dimensiunile zonelor neomogene, ceea ce conduce la creșterea denivelării puse în evidență de tehnica AFM.

3.2.5 Efectul iradierii matricei polimerice

S-a folosit ca sursă de radiații γ , radioelementul Co^{60} , având o doză de 930,8 Gy la data expunerii.

În urma iradierii gelului P0, se pot observa modificări importante ale modurilor vibraționale (fig. 3.29), în special în domeniul $1100\text{-}1450 \text{ cm}^{-1}$. Pentru benzile ce nu sunt cuprinse în acest domeniu nu apar modificări însemnate ale benzilor modurilor vibraționale.

Banda specifică vibrației de întindere legăturii C - O (stretching) și

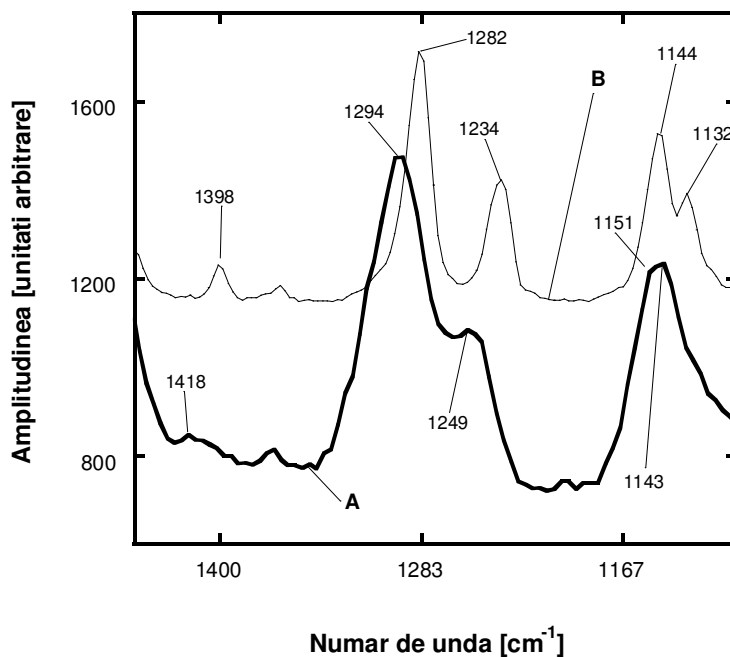


Fig. 3.29. Spectrul Raman PEO750 pur neiradiat, uscat (curba B) și spectrul Raman din gelul P0 uscat PEO750 iradiat cu doză de 930,88 Gy (curba A).

banda atribuită vibrație de legănare (rocking) a radicalului CH₂ de la 1144 cm⁻¹ după iradiere se lărgeste. De asemenea banda specifică vibrației de torsiune (twisting) a grupării CH₂ se deplasează de la 1234 la 1249 cm⁻¹. O altă deplasare importantă apare la modul vibrațional specific vibrației de torsiune al radicalului CH₂ de la 1282 la 1294 cm⁻¹.

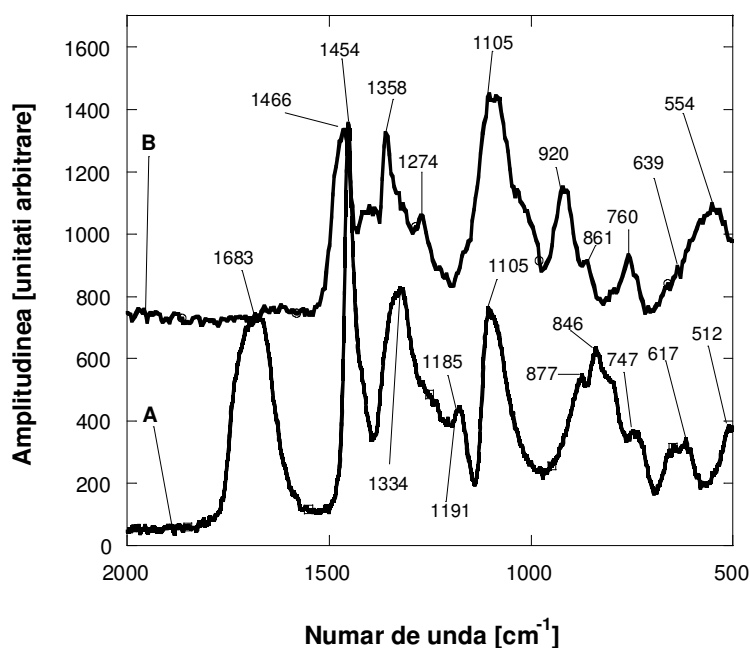


Fig. 3.30. Spectrul Raman al Carbo940 pur neiradiat (curba A) și spectrul Raman al Carbo940 după iradiere cu o doză de 930,88 Gy.

În urma iradierii probei de carbopol 940 cu radiație gamma la o doză de 930,88 Gy se observă importante modificări în spectrul Raman, figura 3.30. La o analiză atentă a spectrelor se observă că doar banda intensă de la 1105 cm⁻¹ rămâne exact la același număr de undă și după iradiere cu radiație γ . Această bandă este atribuită de Dong et al, vibrației de alungire dintre doi atomi de carbon vecini din catena acidului poliacrilic. Banda intensă de la 1683 cm⁻¹ dispăre după iradiere, această bandă fiind atribuită vibrației de alungire a legăturii C = O din gruparea carboxil. Această bandă, după iradiere a dispărut sau a scăzut foarte mult în intensitate datorită destabilizării grupării carboxil.

Spectrul Raman al clotrimazolului după iradiere nu prezintă modificări importante, respectiv toate benzile se regăsesc la același număr de undă după iradiere cu o doză de 814,52 Gy, figura 3.34.

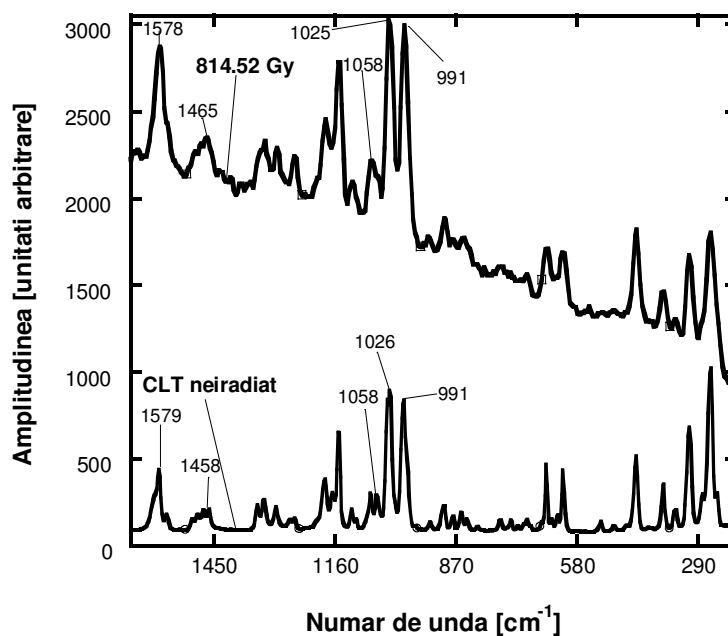


Fig. 3.34. Spectrul Raman al Clt0 și spectrul Raman al clotrimazolului pur, neiradiat.

VI. Concluzii generale

Variația vâscozității gelurilor apoase de PEO netratate termic, în funcție de temperatură și concentrație arată o trecere de la comportamentul non-newtonian la unul newtonian. Gelul polimeric trece în prima etapă de la o curgere de tip shear-thickening ($n > 1$) la o curgere newtoniană și apoi prezintă o tranziție spre curgerea de tip shear-thinning ($n < 1$).

Scăderea vâscozității în funcție de temperatură a fost observată și la probele de PEO 750 tratate termic. Tranziția de la comportamentul non-newtonian la cel newtonian are loc la o temperatură mai ridicată, la 55° C pentru probele tratate termic față de 37-55° C la probele netratate.

La probele de carbopol tratate termic se observă o scădere a vâscozității. De asemenea, la aceste probe se evidențiază o creștere a vâscozității cu temperatura și o scădere a vâscozității odată cu creșterea vitezei de forfecare. Acest comportament evidențiază o curgere non-newtoniană de tip shear-thinning ($n < 1$).

Rezultatele obținute prin tehnica AFM și cele electrice pot fi corelate cu măsurătorile reometrice prezentate în paragrafele anterioare, pentru a se putea stabili o rețetă optimă pentru un produs medicamentos final.

O suspensie coloidală este obținută prin introducerea clotrimazolului în gelurile de PEO și carbopol. Analiza cu ajutorul microscopiei optice nu evidențiază o dizolvare a clotrimazolului în gelurilor de PEO sau de carbopol [29]. Acest fapt este confirmat de spectroscopia și imagistica Raman.

Spectrul Raman al clotrimazolului după expunerea la radiații γ este influențat de deplasările benzilor ce apar între 1460 și 1510 cm^{-1} , dar la această doză de iradiere nu prezintă o destabilizare importantă a

moleculei, ci doar prezintă un slab efect al ionizării. Cu toate acestea, pentru utilizarea clotrimazolului în aplicațiile farmaceutice se recomandă evitarea expunerii îndelungate la radiații γ .

Matricea polimerică formată din gelurile de carbopol prezintă instabilitate chimică după expunerea la radiații γ ce depășesc doza de 698,16 Gy, evidențiată în special prin ruperea legăturii C = O din gruparea carboxil și a celorlalte modificări inerente ce apar în lanțul polimeric, datorită acestei scindări.

Bibliografie selectivă:

1. Savaș H, Güven O 2001 *Int. J. Pharm.* 224 151
2. Maggi L, Segale L, et al 2002 *Biomaterials* 23 1113
3. Kim Ch Ju 1995 *J. Pharm. Sci.* 84 303
4. Hoffman A S 2002 *Adv. Drug Del. Rev.* 43 3
5. Borgquist P, Korner A et al 2006 *J. Controlled Release* 113 3 216
6. Solomon M *Viscozimetrie și elemente de teorie a vâscozității* 1958 (Bucuresti: Ed. Tehnică)
7. Flory P J, *Statistical Mechanics of Chain Molecules* 1969 (New York: Interscience Publishers)
8. Rubinstein M and Colby R *Polymer Physics* 2002 (Oxford: Oxford University Press)
9. De Gennes P G, 1979, *Scaling Concepts in Polymer Physics*, (Ithaca: Cornell University Press)
10. Bingham E C, 1922 *Fluidity and Plasticity*, (New-York: McGraw-Hill)
11. Cohen-Addad J P *NMR and Fractal Properties of Polymeric Liquids and Gels* 1992 (London: Pergaman Press)
12. Nguyen Q D, Boger D V 1992 *Annual Review of Fluid Mech.* 24 47
13. Sang-Wook Park, Byoung-Silk Choi and Jae-Wook Lee 2005 *Korea-Australia Rheology Journal* 17 4 199
14. Jun Hee Sung, Sung Taek Lim, Chul Am Kim, Heejeong Chung and Hyoung Jin Choi 2004 *Korea-Australia Rheology Journal* 16 2 59
15. Mohammad T. Islam, Naír Rodríguez-Hornedo, Susan Ciotti and Chrisita Ackermann, 2004 *Pharmaceutical Research*, 21, No 7 119
16. Noh A. Park, Thomas F. Irvine. Jr., *J. Rheol.* Volume 41, Issue 1, pp. 167-173 (January 1997)
17. Hiroyuki Kojima, Keiichi Yoshihara, Toyohiro Sawada, Hiromu Kondo, Kazuhiro Sako 2008 *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 70 556
18. C. Ciobanu, D. Dorohoi, L. Ignat et al., *In-vitro studies concerning the release of nystatin from a polyurethane urea microporous membrane*, *Materiale Plastice*, 44 (2007), 204-207.
19. Aștilean Simion; *Metode și tehnici moderne de spectroscopie optică, Spectroscopie IR și Raman*. Editura Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca (2002).
20. T. Iliescu, S. Cîntă Pînzaru, D. Maniu, R. Grecu, S. Aștilean; *Aplicații ale spectroscopiei vibraționale*; Ed. Casa Cărții de Știință, 2002, ISBN973-686-292-5.
21. L. David, O. Cozar, C. Cristea, L. Găină; *Identificarea structurii moleculare prin metode spectroscopice*; Presa Universitara Clujeană, 2004
22. Richard L. C. Wang, H. Kreuzer and Michael Jurgen Grunze; *The interaction of oligo(ethylene oxide) with water: a quantum mechanical study*; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2000, 2, 3613-3622
23. J. Berger, M. Reist, A. Chenite, *Pseudo-thermosetting chitosan hydrogels for biomedical application*, *Int. J. Pharm.*, 228, 2 (2005), 197-206
24. Per Borgquist, Anna Korner et al., *A model for the drug release from a polymer matrix tablet-effects of swelling and dissolution*, *J. Controlled Release*, 113, 3 (2006) 216-225

25. Pornsak Sriamornsak, Ross A. Kennedy, *A novel gel formation method, microstructure and mechanical properties of calcium polysaccharide gel films*, Int. J. Pharm, 323, 1-2 (2006) 78-80
26. AP. Munasur, V. Pillay, Statistical optimisation of the mucoadhesivity and characterisation of multipolymeric propranolol matrices for buccal therapy, Int. J. Pharm, 323, 1-2 (2006) 43-51
27. Erem Bilensoy, M. Abdur Rouf et al., Mucoadhesive, thermosensitive, prolonged-release vaginal gel for Clotrimazole: β -cyclodextrin complex, AAPS PharmSciTech (2006), 7 (2), article 38
28. Barbara Stuart, *Polymer Analysis*, Wiley 2002
29. Michael Rubinstein and Ralph Colby, *Polymer Physics*, Oxford University Press, 2002.
30. K. Pielichowska, S. Glowinkowski, J. Lekki, D. Binias, K. Pielichowski, J. Jencyk, *PEO/fatty acid blends for thermal energy storage materials. Structural/morphological features and hydrogen interactions*, European Polymer Journal, 44 (2008), 3344-3360.
31. Gharima Sharma, S. Jain et al, *Once daily bioadhesive vaginal clotrimazole tablets: Design and evaluation*, Acta Pharm.56 (2006) 337-345
32. P. G. De Gennes, *Scaling Concepts in Polymer Physics*, Cornell University Press, Ithaca, 1979
33. J. P. Cohen-Addad, *NMR and Fractal Properties of Polymeric Liquids and Gels*, Pergaman Press, London, 1992
34. L.H. Sperling, *Introduction of Polymer Science*, 3 rd edition, Wiley, New York, 2001.
35. L. Bardet, G. Cassanas-Fabre, M. Alain, *Etude de la transition conformationnelle de l'acid polyacrylique syndiotactique en solution aqueuse par spectroscopie de vibration*, Journal of Molecular Structure, 24 (1975), 153-164.
36. J. Dong, Y. Ozaki, K. Nakashima, *Infrared, Raman, and Near-Infrared Spectroscopic Evidence for Coexistence of Various Hydrogen-Bond Forms in Poly(acrylic acid)*, Macromolecules, 30, (1997), 1111-1117.
37. Pîrnău, A. , Chiș, V. , Szabo, L. , Cozar, O. , Vasilescu, M. , Oniga, O, Varga R.A., *Experimental and theoretical investigation of 5-para-nitro-benzylidene-thiazolidine-2-thione-4-one molecule*, Journal of Molecular Structure, Volume 924-926, Issue C, 2009, Pages 361-370.
38. C. Lee, W. Yang and R.G. Parr, *Phys. Rev. B* **37** (1988), p. 785.
39. MOLEKEL 4.2 P. Flükiger, H.P. Lühti, S. Portmann, J. Weber, Swiss Center for Scientific Computing, Manno (Switzerland), 2000–2002;
40. S. Portmann, H.P. Lühti, MOLEKEL: An interactive molecular
41. Graphisc Tool, Chimia 54 (2000) 766.
42. V. Chis, A. Pîrnău, T. Jurcă , M. Vasilescu, S. Simon, O. Cozar, L. David. *Experimental and DFT study of pyrazinamide/* Chemical Physics 316 (2005) 153–163
43. Michel Vert, *Degradation of polymeric systems aimed at temporary therapeutic applications: Structure-related complications.e-Polymers*, (2005), nr.008
44. Lambov N, Dimitrov N, Tsankov S 1997 *Pharmazie* 52 – 790

Mulțumiri:

Mulțumesc în primul rând îndrumătorului științific Prof. Dr. Simion Aștilean pentru implicarea și răbdarea de care a dat dovadă, pentru soluționarea tuturor problemelor de ordin științific, și nu numai, pe care le-am întâmpinat în timpul perioadei dedicate elaborării Tezei de Doctorat.

Doresc să mulțumesc în mod deosebit d-ului Prof. Dr. Mihai Todica pentru tot sprijinul acordat pe întreg parcursul stagiului de Doctorat, sprijin ce a condus în mod decisiv la finalizarea acestei lucrări.

De asemenea mulțumesc referenților: Prof. Dr. Onuc Cozar , Prof. Dr. Dana Ortansa Dorohoi , Prof. Dr. Sanda Monica Filip, pentru obiectivitatea cu care au tratat această teză, pentru valoroasele sugestii și observații ce au dus la realizarea formei finale a tezei de doctorat.

Doresc să mulțumesc tuturor colegilor și personalului de laborator pentru amabilitatea și ajutorul acordat pentru realizarea măsurărilor experimentale cuprinse în această lucrare.

Mulțumesc familiei și îndeosebi soției mele, pentru răbdarea și sprijinul acordat în toți acești ani pentru a putea duce la bun sfârșit acest proiect.

Pop Viorel-Cornel

Cluj-Napoca, septembrie 2010