



UNIVERSITATEA „BABEȘ-BOLYAI”
CLUJ- NAPOCA
FACULTATEA DE ȘTIINȚA ȘI INGINERIA MEDIULUI



TEZĂ DE DOCTORAT

STUDIUL UNOR COMPUȘI FARMACEUTICI IMPLICAȚI ÎN POLUAREA MEDIULUI

Rezumatul tezei de doctorat

Doctorand:
Ing. HOREA GABRIEL POPENECIU

Conducător științific:
Prof. Univ. Dr. DUMITRU RISTOIU

CLUJ NAPOCA
2018

CUPRINS

INTRODUCERE	1
CAPITOLUL 1. DETERMINAREA STRUCTURII CRISTALINE ȘI A MASEI MOLECULARE PENTRU COMPUȘI FARMACEUTICI	2
1.1 Polimorfismul ingredientelor farmaceutice active	2
CAPITOLUL 2. CORELAREA STRUCTURII ȘI A MASEI MOLECULARE ÎN SPECTROMETRIA DE MASĂ	2
2.1 Generalități	2
CAPITOLUL 3. ELIMINAREA POLUANȚILOR DIN CLASA FARMACEUTICE ORGANICE DIN MEDIU APOS PRIN UTILIZARE DE MATERIALE POROASE	2
3.1 Generalități	2
CAPITOLUL 4. REZULTATE EXPERIMENTALE PRIVIND DETERMINAREA STRUCTURII CRISTALINE ȘI A MASEI MOLECULARE PENTRU COMPUȘI FARMACEUTICI	3
4.1 Prepararea de forme solide noi de compuși farmaceutici	3
4.1.1 Scopul experimentului	3
4.1.2 Metoda experimentală	3
4.1.3 Rezultate experimentale	3
4.2 Metode de analiză structurală	3
4.2.1 Determinarea structurii cristaline din monocristale	3
4.3 Dimensiunea moleculei	4
4.3.1 Teoria Densității Funcționale (DFT)	4
4.3.2 Scopul experimentului	5
4.3.3 Metode de investigare	5
4.3.3.1 Compusul $C_{11}H_{16}O_4P_1S_2N_1$	5
4.3.3.2 Compusul $C_{12}H_{18}O_4P_1S_2N_1$	5
4.3.3.3 Compusul $C_{14}H_9ClF_3NO_2$	5
4.3.4 Determinarea dimensiunii moleculei clorhidratului de pitofenonă prin Teoria Densității Funcționale	6
4.3.4.1 Metode experimentale aplicate	6
4.3.4.2 Interpretarea rezultatelor	6
4.4 Concluziile capitolului 4	6
CAPITOLUL 5. REZULTATE EXPERIMENTALE PRIVIND CORELAREA STRUCTURII ȘI A MASEI MOLECULARE ÎN SPECTROMETRIA DE MASĂ. DETERMINAREA POLUANȚILOR DIN MEDIU ÎNCONJURĂTOR	7
5.1 Rezultate experimentale privind colerarea structurii și a masei moleculare a clorhidratului de pitofenonă prin spectrometria de masă	7
5.1.1 Scopul experimentului	7
5.1.2 Metode de investigare	7
5.1.3 Interpretarea rezultatelor	7
5.2 Determinarea clorhidratului de pitofenonă prin cromatografie de lichide de înaltă performanță din mediu înconjurător	7
5.2.1 Scopul experimentului	7
5.2.2 Metode de investigare aplicate	7
5.2.3 Interpretarea rezultatelor	7
5.3 Analiza clorhidratului de pitofenonă utilizând sistemul cuplat cromatograf de gaze-spectrometru de masă	7
5.3.1 Scopul experimentului	7
5.3.2 Metode de investigare aplicate	8
5.3.3 Interpretarea rezultatelor	8
5.4 Concluziile capitolului 5	8
CAPITOLUL 6. REZULTATE EXPERIMENTALE PRIVIND UTILIZAREA ADSORBANȚILOR PENTRU ELIMINAREA POLUANȚILOR DIN MEDIU APOS	8
6.1. Organizarea experimentelor	8
6.2 Experimentări pentru determinarea ariei totale a suprafețelor și porozității adsorbentului de tip zeoliți	8
6.3 Experimentări pe cărbune activ și zeoliți	9
6.4 Eliminarea a clorhidratului de pitofenonă din soluții apoase prin utilizare de adorbantți de tip zeolit	9
6.4.1 Experimentări pe clorhidrat de pitofenonă	9
6.4.2 Metode experimentale si interpretarea rezultatelor	9
6.5 Rezultate experimentale obținute	10
6.5.1 Mod de lucru	10
6.5.2 Interpretarea rezultatelor	10

	6.6 Studii de eliminare clorhidratului de pitofenonă din soluții apoase prin utilizarea de adsorbanti de tip cărbune activ	10
	6.6.1 Materiale și aparatura	10
	6.6.2 Metode de lucru	10
	6.6.3 Rezultate experimentale obținute	11
	6.6.3.1 Mod de lucru	11
	6.6.3.2 Interpretare rezultate	11
	6.7 Studiul adsorbției utilizând cromatografia de Gaze cuplată cu Spectrometria de Masă	11
	6.7.1 Condiții experimentale	11
	6.7.2 Interpretarea rezultatelor	11
	6.8 Studiul procesului de adsorbție la concentrații mici de clorhidrat de pitofenonă pe cărbune activ	12
	6.8.1 Mod de lucru	12
	6.8.2 Interpretarea rezultatelor	12
	6.9 Date experimentale de adsorbție a clorhidratului de pitofenonă pe zeolit 13X	12
	6.9.1 Mod de lucru	12
	6.9.2 Interpretare rezultate	13
	6.10 Separarea și identificarea compușilor farmaceutici prin Cromatografia de Gaze cuplată cu Spectrometria de Masă	14
	6.10.1 Scopul experimentului	14
	6.10.2 Mod de preparare a probelor	14
	6.10.3 Rezultate experimentale	14
	6.11 Experimentări de prevenire a reziduurilor farmaceutice din mediu apos	16
	6.11.1 Prelevarea și pregătirea probelor	16
	6.11.2 Analiza prin Cromatografia de Gaze cuplată cu Spectrometria de Masă	17
	6.12 Interpretarea rezultatelor experimentale	17
	6.12.1 Adsorbția compușilor pe solide	17
	6.12.2 Rata de îndepărtare a farmaceuticelor în efluentul stației de epurare a apelor uzate	17
	6.13 Concluziile capitolului 6	18
	CAPITOLUL 7. STUDII CONEXE PE COMPUȘI FARMACEUTICI DE TIP CLORHIDRAT DE PITOFENONĂ ÎNCLUS ÎN β-CICLODEXTRINĂ	18
	7.1 Introducere	18
	7.2 Condiții experimentale	18
	7.2.1 Difracție de raze-X pe pulberi	18
	7.2.1.1 Interpretarea rezultatelor în Difracție de raze-X	18
	7.2.2 Analiza calorimetriei cu scanare diferențială	19
	7.2.2.1 Rezultate și concluzii în Calorimetria cu scanare diferențială	19
	7.2.3 Spectroscopia RMN pe solide	19
	7.2.3.1 Interpretarea rezultatelor Spectroscopiei de rezonanță magnetică nucleară	19
	7.2.4 Spectroscopie FTIR	20
	7.2.4.1 Interpretarea rezultatelor în Spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier	20
	7.2.5 Microscopie de scanare electronică	20
	7.2.5.1 Rezultate și concluzii în Microscopia de scanare electronică	21
	7.2.6 Modelare moleculară. Teoria Densității Funcționale	21
	7.2.6.1 Concluzii în tehnici de modelare moleculară	21
	7.3 Concluziile capitolului 7	22
	CONCLUZII	22
	BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	23
	LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE ISI ELABORATE PÂNĂ ÎN PREZENT ȘI INCLUSE ÎN TEMATICILE TEZEI DE DOCTORAT	25

Cuvinte cheie: clorhidrat de pitofenonă, substanță activă, pesticide, adsorbție, cărbune activ, compuși farmaceutici, ape de suprafață, site moleculare, zeoliți, spectroscopie magnetic și optică, modelare moleculară, calorimetrie cu scanare diferențială.

INTRODUCERE

Fenomenul în cadrul căruia același compus chimic poate forma structuri cristaline diferite se numește polimorfism și este un fenomen de larg interes în industria farmaceutică. Pe plan mondial, cercetările referitoare la obținerea de noi forme solide implică sinteza și caracterizarea fizico-chimică și structurală a formelor solide, în vederea îmbunătățirii calității medicamentelor și reducerii efectelor secundare. Identificarea a cât mai multor forme solide are un impact major în domeniul tehnologiei deoarece diferite forme cristaline pot genera o gamă largă de proprietăți fizico-chimice diferite care pot afecta utilizarea materialelor solide. Formele solide includ: polimorfi (același compus cu structura cristalină diferită), solvați (în structura cristalină a compusului este inclus solvenul), hidrați (în structura cristalină a compusului sunt incluse și molecule de apă), săruri sau co-cristale care includ în structura cristalină doi componenți diferiți. Tehnica de cristalizare paralelă oferă posibilitatea de a aplica o gamă largă de metode de cristalizare care furnizează diversitatea experimentală necesară pentru descoperirea de noi forme solide ale ingredientelor farmaceutice active. Pentru cristalizarea paralelă se folosește o platformă de cristalizare care oferă posibilitatea efectuării a până la 48 de experimente concomitent folosind diverși solvenți sau amestecuri de solvenți. de cristalizare oferă posibilitatea de a aplica diverse regimuri termice (încălzire, răcire controlată) precum și posibilitatea de agitare și filtrare în diverse etape. Scopul experimentelor efectuate în activitatea de cercetare care stă la baza realizării tezei a fost aplicarea diverselor condiții de cristalizare pe compusul clorhidrat de pitofenonă și punerea în evidență a diverselor forme solide ale acestuia. În cadrul lucrării sunt prezentate: obținerea monocristalelor, colectarea și corecția intensităților de difracție, determinarea celulei elementare și a grupului spațial, obținerea modelului structural, rafinarea modelului structural obținut. Deoarece aceste metode se întrepătrund și în mare măsură sunt rezolvate de programe de calcul s-a determinat, prin modelare moleculară bazată pe teorii din chimia cuantică, structura geometrică și dimensiunea moleculară.

În studiul de față s-a propus **caracterizarea structurală prin difracție de raze X și spectrometrie de masă a compușilor farmaceutici: clorhidrat de pitofenonă, efavirenz, compuși de incluziune a clorhidratului de pitofenonă cu β -ciclodextrină precum și a unor compuși din clasa pesticidelor. De asemenea s-au studiat efectul cărbunelui activ asupra apei potabile în vederea purificării acesteia. S-au dezvoltat metode privind extragerea compușilor farmaceutici din probe de apă în cadrul laboratoarelor Institutului National de Cercetare - Dezvoltare pentru Tehnologii Izotopice și Moleculare. Obiectivul final al lucrării constă în studiul compușilor farmaceutici de tipul clorhidrat de pitofenonă, Ibuprofen, Naproxen, Indometacin și Carbamazepină implicați în tratamentul apei potabile având la baza procesele de adsorbție pe cărbune activ și site moleculare precum și prepararea de noi compuși de incluziune pe bază de clorhidrat de pitofenonă cu β -ciclodextrină.**

Tehnicile analitice utilizate sunt prezentate mai jos.

Difracția de raze X este metodă importantă în studiul substanțelor și compușilor în stare solidă și cristalină folosită pentru a obține informații structurale despre aceștia. Deoarece s-au reușit obținerea a mici cristale prin diverse metode de cristalizare, difracția de raze X pe monocristale este metoda optimă pentru a determina structura cristalină.

Spectrometria de masă este o metodă fizică utilizată, în special, pentru analiza substanțelor organice ce constă, în esență, în ionizarea substanței investigate, urmată de separarea ionilor obținuți (ion molecular plus ion fragment) în funcție de raportul dintre masă și apoi sarcină și înregistrarea lor. Spectrul de masă reprezintă înregistrarea maselor și a abundențelor relative ale ionilor obținuți și este o caracteristică a fiecărui compus. Prin spectrometria de masă se pot elucida următoarele aspecte principale în ceea ce privește o substanță organică: determinarea masei moleculare, determinarea formulei moleculare, elucidarea structurii moleculare și stabilirea marcajelor izotopice. Spectrometria de masă este metoda standard pentru analiza rezultatelor experimentelor de marcare izotopică, permițând stabilirea cu ușurință a prezenței izotopilor și a poziției acestora în moleculă.

Prin *chromatografia de lichide de înaltă performanță* s-a înregistrat dreapta de calibrare a clorhidratului de pitofenonă care va putea fi utilizată ulterior pentru determinarea acesteia din probele de apă.

Analiza clorhidratului de pitofenonă s-a realizat prin *chromatografia de gaze de înaltă performanță cu detector de ionizare în flacără*, detectorul fiind în cazul nostru spectrometru de masă. S-a determinat experimental dreapta de calibrare a soluției de clorhidrat de pitofenonă, iar pe baza dreptei de calibrare s-a determinat concentrația compusului de interes din probe de apă prelevate de pe râul Someș. Ținând cont de modul de preparare a probelor de apă rezultă limita de cuantificare și limita de detecție.

Măsurătorile prin *spectrofotometria UV-VIS* au urmărit adsorbția clorhidratului de pitofenonă (poluant din categoria medicamentelor) din ape reziduale pe materiale poroase de tip site moleculare și cărbune activ. Cu ajutorul chromatografiei de gaze cuplată cu spectrometria de masă și a spectrofotometriei UV-VIS s-a determinat cinetica adsorbției clorhidratului de pitofenonă pe materiale poroase. Studiile se pot continua cu teste de adsorbție la diferite temperaturi pe diferite materiale adsorbante și cu diverși poluanți.

Lucrarea este structurată în șapte capitole care acoperă tematica tezei.

Capitolul I prezintă aplicarea diverselor condiții de cristalizare pe clorhidrat de pitofenonă și punerea în evidență a formelor solide ale acestuia. Pornind de la probe solide rezultate în urma experimentului, analizate prin difracție de raze X pe pulberi s-au identificat trei forme noi ale clorhidratului de pitofenonă. În continuare se tratează metoda de caracterizare structurală prin care se determină structura cristalină din monocristale. Se deduce structura cristalină a unei forme solide prin obținerea sistemului cristalografic în care compusul respectiv cristalizează, a parametrilor celulei elementare, a grupului spațial și a poziției atomilor în celulă. Se determină structurile cristaline pentru (4s)-6-cloro-4-(2-ciclopropiletin)-4-(trifluorometil)-2,4-dihidro-1h-3,1benzoxazin-2-onă, Efavirenz, mai precis tipul de sistem, grupul spațial și câte molecule se regăsesc în celula elementară. Sunt determinate ca și mai sus structurile cristaline pentru compușii: 2-(4-Methy(phenylsulfanyl-amido-2-thiono-5,5-dimethyl 1,3,2 dioxaphosphorinane $C_{11}H_{16}O_4P_1S_2N_1$ și 2-Phenylsulfonyl-amido-2-thiono-5,5-dimethyl1,3,2-dioxaphosphorinane $C_{12}H_{18}O_4P_1S_2N_1$ mai precis sistemul cristalografic, grupul spațial, parametrii celulei elementare și poziția atomilor în celula elementară. Și nu în ultimul rând se tratează prezentate dimensiunea moleculei care s-a calculat cu programul Gaussian.

În **Capitolul 2** sunt determinate structura și masa moleculară a compusului preparat, utilizând metoda spectrometriei de masă. Astfel această determinare, poate fi realizată în unele cazuri, în urma interpretării fragmentelor obținute de la ionul molecular, iar atribuirea structurală poate fi făcută prin compararea datelor spectrale cu cele existente în literatura de specialitate. În prima parte se, determină semnalele clorhidratului de pitofenonă și a standardului intern utilizând programul de temperatura de la 90°C la 300°C și spectre de masă prin impact electronic. Deducerea masei moleculare poate fi determinată direct dacă este posibilă măsurarea cu precizie cu cel puțin 4 zecimale. Această precizie necesită spectrometru de înaltă rezoluție (mai mare de 10⁴). Se analizează clorhidratul de pitofenonă utilizând cromatografia de lichide de înaltă performanță cu detecție în domeniu ultraviolet-vizibil. Prin această metodă s-au stabilit timpul de retenție și lungimea de undă maximă specifică a clorhidratului de pitofenonă. **Capitolul 2** se continuă cu analiza clorhidratului de pitofenonă utilizând cromatografia de gaze cuplată cu spectrometru de masă. Metoda prezintă un avantaj net față de cromatografia gazoasă cu detector de ionizare în flacără în vid. Metoda cuplată este foarte selectivă, însemnând că pot fi urmăriti ionii care provin de la compusul de interes eliminându-se în acest mod interferențele. În continuare analiza clorhidratului de pitofenonă realizat prin cromatografia de gaze cuplată cu spectrometria de masă și se pune în evidență limita de detecție și limita de cuantificare.

În **Capitolul 3** sunt determinate aria suprafețelor zeolitului și porozitățile din izoterma de desorbție folosind modelul Dollimer Heal. Este prezentată, absorbția clorhidratului de pitofenonă pe materiale poroase, zeolit 13X și cărbune activ, mai exact cantitatea de clorhidrat de pitofenonă depusă pe materialul poros. **Capitolul 4** prezintă rezultatele experimentale privind determinarea structurii cristaline și a masei moleculare pentru compușii farmaceutici studiați.

Scopul **Capitolului 5** este de a dezvolta o metodă sensibilă și selectivă pentru determinarea farmaceuticelor polare din probele de apă. Metoda este folosită pentru studiul procesului de extragere a farmaceuticelor din mediu apos pe fază solidă. Concentrația unor farmaceutice polare este determinată în influent și efluentul stației de epurare a apelor uzate din Cluj-Napoca.

Capitolul 6 discută studiul adsorbției compușilor farmaceutici pe faza solidă mai exact pe cărbune activ și site moleculare zeolitice.

În **Capitolul 7** compușii de incluziune ai β ciclodextrinei cu clorhidrat de pitofenonă au fost preparați prin metode de coprecipitare și liofilizare, în scopul de a crește capacitatea adsorbției orale a medicamentului prin îmbunătățirea gustului și mirosului lui. Pentru caracterizarea lor fizico-chimică acești compuși de incluziune au fost analizați prin difracție cu raze X, spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier, spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară, calorimetrie de scanare diferențială, microscopie de scanare electronică și tehnici de modelare moleculară. Arhitectura structurală a compusului de incluziune a fost propusă prin tehnici de modelare moleculară. Noul produs obținut poate fi utilizat în industria farmaceutică, deoarece acesta oferă miros și gust îmbunătățite în comparație cu materia primă, clorhidratul de pitofenonă.

Partea finală prezintă concluziile lucrării. Se evidențiază principalele rezultate obținute și se sintetizează contribuția autorului, prin obținerea de noi forme solide prin experimentele de cristalizare paralelă, prin determinarea structurii cristaline prin difracție de raze X., astfel încât în ultimul capitol al tezei se prezintă și problemele rămase deschise, reprezentând direcții noi de cercetare.

Capitolul 1. Determinarea structurii cristaline și a masei moleculare pentru compuși farmaceutici

1.1 Polimorfismul ingredientelor farmaceutice. Studiul formelor solide ale compușilor farmaceutici (polimorfi, hidrați, solvați, săruri, co-cristale) constituie un aspect important în industria farmaceutică, datorită faptului că o schimbare minoră în structura compusului farmaceutic activ poate duce la schimbări majore ale proprietăților esențiale cum ar fi solubilitatea și biodisponibilitate, prin urmare eficacitatea medicamentului poate fi îmbunătățită [Werner M, 2004].

Capitolul 2. Corelararea structurii și a masei moleculare în spectrometria de masă

2.1 Generalități. Pentru confirmarea structurii și a masei moleculare a compusului preparat, se impune analiza acestuia prin metoda spectrometriei de masă. Prin spectrometrie de masă se pot elucidă următoarele aspecte principale în ceea ce privește o substanță organică: (1) *Determinarea masei moleculare*; (2) *Determinarea formulei moleculare*; (3) *Elucidarea structurii moleculare* (4) *Stabilirea marcajelor izotopice*.

Capitolul 3. Eliminarea poluanților din clasa farmaceutice organice din mediu apos prin utilizare de materiale poroase

3.1 Generalități. Prezența produselor farmaceutice și de igienă personală în mediu acvatic a fost recunoscută ca o problemă importantă în chimia mediului. Reziduurile de produși farmaceutici și de igienă personală se găsesc atât în apele reziduale cât și în apele de suprafață. Clorhidratul de pitofenonă este unul dintre antispasmodicele utilizate în contractia mușchilor moi în special în organele tubulare ale tractului gastrointestinal, având ca efect prevenirea spasmelor stomacului, vezicii urinare și a intestinului. Datele despre concentrația și comportamentul produșilor farmaceutici în râuri și lacuri, inclusiv nămoluri, sunt foarte rare. Date detaliate legate de prezența și transformarea acestor compuși în râuri și ape subterane sunt limitate doar la câteva țări [Moldovan Z., 2006].

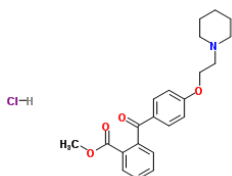
Varietatea tipurilor și structurilor poluanților impun tehnici și metode avansate de purificare a apelor astfel încât concentrațiile lor să scadă la concentrațiile minime acceptate de legislație [Bhatnagara A., 2010]. Mulți cercetători își îndreaptă atenția spre sorbenți (ex. Biopolimeri) și metode alternative care să înlocuiască unele metode convenționale (precipitarea, schimbul ionic, metode electrochimice) costisitoare sau sorbenți dificil de regenerat și scumpi (ex. Cărbune activ) [Monik A., 2013, Rahman N., 2013]. Literatura arată că cercetările au fost și sunt conduse în aria tratamentelor combinate adsorbție-biologic, pentru a îmbunătăți biodegradarea coloranților și a minimiza producerea de compuși secundari [Crini G., 2006]. În ultimele decenii zeoliții au fost investigați ca sisteme de transport de medicamente și ca adjuvanți în terapia împotriva cancerului, suplimente dietetice sau agenți antimicrobieni.

Zeoliții naturali și sintetici constituie suporturi care permit adsorbția unor cantități variabile de antibiotice și difuzarea treptată a acestora în forme active, putând fi utilizați ca sisteme de transport și eliberare controlată [Bhatnagara A., 2010].

Capitolul 4 Rezultate experimentale privind determinarea structurii cristaline și a masei moleculare pentru compuși farmaceutici

4.1 Prepararea de forme solide noi de compuși farmaceutici

4.1.1 Scopul experimentelor: aplicarea diverselor condiții de cristalizare pe compusul clorhidrat de pitofenonă pentru a obține noi forme solide care au fost puse în evidență ulterior [Popeneciu H., 2012]. Clorhidratul de pitofenonă (2- [4- (2-piperidin-1-il etoxi) benzil] benzoat) cu formula moleculară $C_{22}H_{25}NO_4$ HCl și cu masă moleculară 403.9 g/mol este un medicament cu activitate antispastică, disponibil în prezent într-un produs combinat cu bromură de fempiverinium și metamisol de sodiu.



Clorhidratul de pitofenonă



Figura 4.1 Platforma de cristalizare la scală mică

Primul pas în conceperea design-ului experimental pentru prepararea de forme solide noi ale compușilor farmaceutici este stabilirea profilului de solubilitate a compusului de interes într-o gamă largă de solvenți. În funcție de solubilitatea medicamentului, se iau în considerare diverse metode de preparare (Figura 4.2). Folosind platforma de cristalizare paralelă la scară mică a fost stabilit profilul de solubilitate al clorhidratului de pitofenonă în 24 de solvenți.

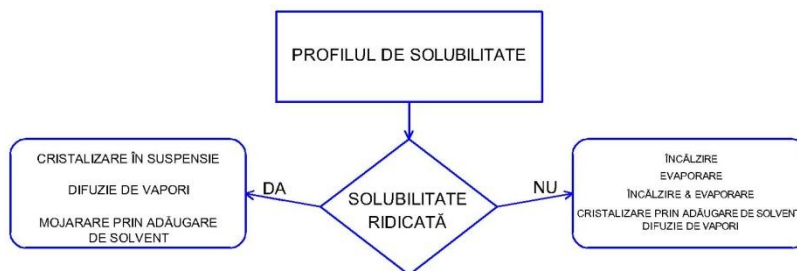


Figura 4.2 Schema de cristalizare funcție de solubilitatea compusului

4.1.2 Metoda experimentală. Inițial s-a aplicat o metodologie de estimare a solubilității compusului în diverși solvenți urmată de o metodă de cristalizare prin răcire și evaporare. Metodologia combinată s-a aplicat cu echipamentul de cristalizare paralelă Crissy (Zinsser Analytic) (Figura 4.1) și a constat din etapele: ♦dispensarea materialului solid de start în boluri de 4 mL; ♦adăugarea solvenților cu ajutorul echipamentului Crissy în 5 pași a câte 200 μl; ♦amestecarea suspensiilor/soluțiilor cu 600 rpm timp de 10 min la fiecare pas; ♦estimarea vizuală a solubilității la fiecare pas; ♦încălzirea suspensiilor/soluțiilor la 60°C pentru 18 min cu amestecare cu 600 rpm; ♦estimarea vizuală a solubilității la 60°C; ♦răcirea soluțiilor/suspensiilor fără amestecare până la 15°C în 3 ore; ♦menținerea soluțiilor/suspensiilor la 15°C timp de 16 h fără amestecare; ♦plasarea soluțiilor/suspensiilor la temperatura camerei timp de 17 h; ♦colectarea materialelor solide prezente și/sau evaporarea solvenților.

4.1.3 Rezultate experimentale. Rezultatele experimentale obținute privind profilul de solubilitate al compusului au fost folosite pentru indexarea compusului nou, adică pentru a determina sistemul cristalografic, parametrii celulei elementare și a atribui fiecărui maxim de difracție indicii Miller corespunzători. Pentru indexarea compusului noi am utilizat metoda DICVOL. În urma indexării a rezultat că clorhidratul de pitofenonă aparține sistemului cristalografic ortorombic și are următorii parametrii de rețea: $a=30.836\text{Å}$, $b=12.567\text{Å}$, $c=11.225\text{Å}$, $\alpha=\beta=\gamma=90[^\circ]$, $Z=8$ și volumul $V=4349\text{Å}^3$, respectiv indicii Miller identificați în Figura. 4.3 a. Probele solide rezultate în urma experimentului au fost analizate prin difracție de raze X pe pulberi. S-au identificat trei forme noi ale clorhidratului de pitofenonă (Figura. 4.3 b).

4.2 Metode de analiză structurală. După obținerea formelor solide (polimorfi, solvați, hidrați, săruri, co-cristale) una din cele mai importante metode de caracterizare structurală a acestora este determinarea structurii cristaline din monocristale, deoarece prin această metodă se obțin informațiile structurale cele mai complete.

4.2.1 Determinarea structurii cristaline din monocristale. Determinarea unei structuri cristaline a unei forme solide implică obținerea sistemului cristalografic în care compusul respectiv cristalizează, a parametrilor celulei elementare, a grupului spațial și a

pozițiilor atomilor în celula elementară. Din pozițiile atomilor în celula elementară se calculează distanțele dintre atomi, unghiurile de legătură și unghiurile de torsiune. Acestea permit descrierea completă a conformației moleculelor din structura și a interacțiunilor dintre acestea. Etapele principale pentru determinarea structurii cristaline din monocristale aplicate în cadrul prezentei teze: ♦obținerea monocristalelor; ♦colectarea și corecția intensităților de difracție; ♦determinarea celulei elementare și a grupului spațial; ♦obținerea modelului structural; ♦rafinarea modelului structural obținut. Aceste metode se întrepătrund și în mare măsură sunt rezolvate de programe de calcul.

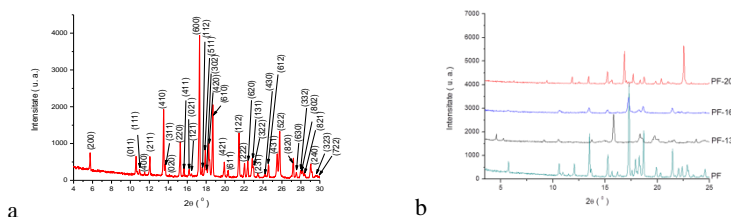


Figura 4.3. a. Spectrul de difracție de raze X al clorhidratului de pitofenonă.
b. Difractogramele celor 3 forme noi (PF-13. dat, PF-16. dat PF-20. dat) în comparație cu difractograma de bază a clorhidratului de pitofenonă

4.3 Dimensiunea moleculei

4.3.1 Teoria Densității Funcționale (DFT). Energia totală a unui sistem molecular în aproximația Born-Oppenheimer, nerelativist și independent de timp se poate obține prin rezolvarea ecuației:

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{K}, \mathbf{r}_N) = E\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{K}, \mathbf{r}_N) \quad (1.1)$$

unde \hat{H} este operatorul Hamiltonian al sistemului, $\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{K}, \mathbf{r}_N)$ reprezintă funcția de undă, iar E este energia. Acest sistem de ecuații definit prin (1.1) este de fapt o ecuație de valori și vectori proprii. Funcția de undă Ψ satisface proprietăți fundamentale ale unui sistem fermionic, și anume este o funcție asimetrică. O asemenea funcție poate fi construită cu ajutorul unui determinant de tip Slater (1.2)

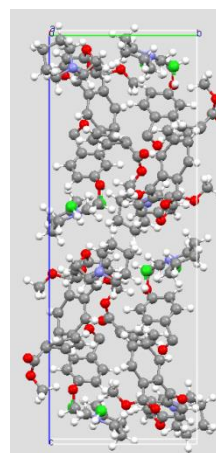
Prin difracție de raze X pe pulberi, s-a determinat structura cristalină a clorhidratului de pitofenonă forma de start. Compusul cristalizează în sistemul monoclinic în grupul spațial $P2_1/c$ cu două molecule în unitatea asimetrică, având următorii parametrii de rețea: $a = 12.547[\text{Å}]$, $b = 11.205[\text{Å}]$, $c = 30.786[\text{Å}]$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$ și $\beta = 90.064^\circ$.

$$\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{K}, \mathbf{r}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(r_1) & \varphi_1(r_2) & \Lambda & \varphi_1(r_N) \\ \varphi_2(r_1) & \varphi_2(r_2) & \Lambda & \varphi_2(r_N) \\ M & M & O & M \\ \varphi_N(r_1) & \varphi_N(r_2) & \Lambda & \varphi_N(r_N) \end{vmatrix} \quad (1.2)$$

unde $\varphi_i(r_j)$ reprezintă funcțiile de undă unielectronice.

O proiecție a celulei elementare este prezentată în Figura 4.4.

Figura 4.4 Proiecția celulei elementare a clorhidratului de pitofenonă



În urma determinării structurii cristaline s-a reușit obținerea unei bune concordanțe între difractograma experimentală și cea calculată (Figura 4.5).

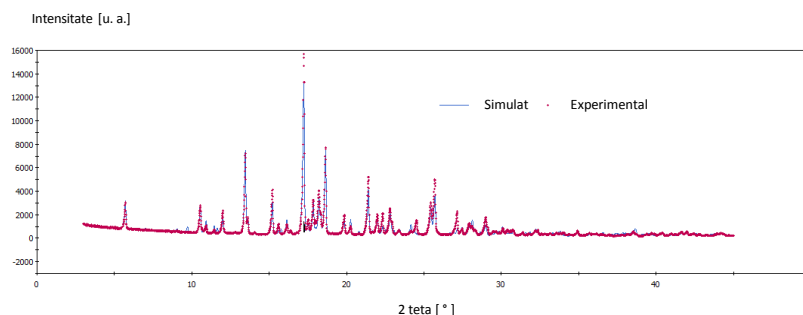


Figura 4.5 Difractograma experimentală și difractograma calculată a clorhidratului de pitofenonă folosind metoda Pawley cu difractometru de raze X SuperNova pe monocristale

4.3.2 Scopul

experimentului.

Determinarea structurilor cristaline s-a efectuat pentru compușii: $C_{11}H_{16}O_4P_1S_2N_1$, $C_{12}H_{18}O_4P_1S_2N_1$ și $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ cu ajutorul difractometrului de raze X pe monocristale.

4.3.3 Metode de investigare

4.3.3.1 Compusul $C_{11}H_{16}O_4P_1S_2N_1$. S-a stabilit că compusul cristalizează în sistemul monoclinic grupul spațial $P2_1/c$ care are 4 unități asimetrice în celula elementară.

Rezultate experimentale. În continuare sunt prezentate rezultatele obținute în urma determinării structurii cristaline a compușilor de mai jos. Configurația moleculară a compusului este prezentată în Figura 4.6, iar în Figura 4.7 este prezentat modul de împachetare a moleculelor în celula elementară. Din pozițiile atomilor în celula elementară se pot determina distanțele dintre atomii cei mai apropiați. Tot din pozițiile atomilor în celula elementară se pot determina și unghiurile de legătură dintre atomii vecini.

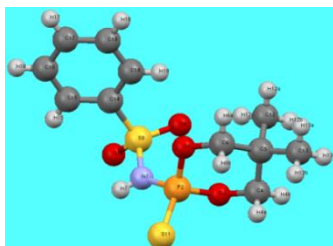


Figura 4.6 Configurația moleculară pentru $C_{11}H_{16}O_4P_1S_2N_1$

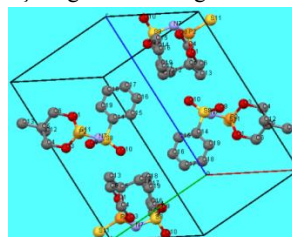


Figura 4.7 Împachetarea moleculelor în celula elementară pentru $C_{11}H_{16}O_4P_1S_2N_1$

4.3.3.2. Compusul $C_{12}H_{18}O_4P_1S_2N_1$. Un alt compus din clasa pesticidelor de care ne-am ocupat a fost $C_{12}H_{18}O_4P_1S_2N_1$. Compusul cristalizează în sistemul triclinic, grupul spațial P-1 având două molecule în celula elementară. Configurația moleculară a compusului este prezentată în Figura 4.8, iar în Figura 4.9 este prezentat modul de împachetare a moleculelor în celula elementară.

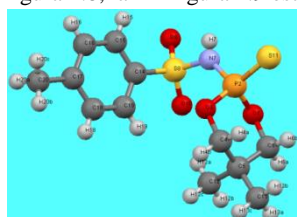


Figura 4.8 Configurația moleculară pentru $C_{12}H_{18}O_4P_1S_2N_1$

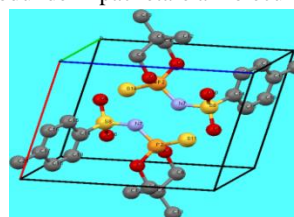


Figura 4.9 Împachetarea moleculelor în celula elementară pentru $C_{12}H_{18}O_4P_1S_2N_1$

Din pozițiile atomilor în celula elementară rezultă distanțele dintre atomii cei mai apropiați și de asemenea se pot calcula unghiurile de legătură pentru atomii vecini. Noul polimorf al compusului efavirenz a fost obținut dintr-un amestec de 1:1 efavirenz și acid maleic dizolvate în 1,5 mL metanol. Suspensia a fost încălzită la $60^{\circ}C$ timp de două și apoi răcită gradual la $15^{\circ}C$ și menținută timp de 24 ore. După 4 zile au fost obținute cristale albe în formă de ac [Popeneciu H., 2015].

4.3.3.3 Compusul $C_{14}H_9ClF_3NO_2$. Programele de calcul utilizate sunt: [Dolomanov O.V. 2009], [Macrae C.F., 2008], [CrysAlis PRO, 2014].

Detalii speciale

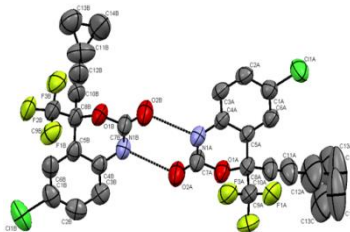
Geometrie. Toate esds (cu excepția esd în unghiul diedru dintre două plane l.s.) sunt estimate folosind matricea de covarianță completă. Esd-urile de celule sunt luate în considerare individual în estimarea de esds de distanțe, unghiuri și unghiuri de torsiune;

corelații între esds ale parametrilor de celule sunt utilizate numai atunci când sunt definite prin simetrie cristalină. O abordare aproximativă (izotropă) a esds de celule este utilizată pentru estimarea esds care implică plane l.s.

Rafinarea. Rafinarea lui F^2 împotriva tuturor reflecțiilor. Factorul R ponderat wR și calitatea de potrivire S se bazează pe F^2 , factorii-R R convențional se bazează pe F, cu F setat la zero pentru F^2 negativ. Pragul expresiei $F^2 > 2 \sigma(F^2)$ este folosit doar pentru a calcula factorii-R (gt) etc. și nu este relevantă pentru alegerea reflecțiilor pentru rafinament. Factorii R bazați pe F^2 sunt statistic de două ori mai mari decât cei bazați pe F, și factorii R bazați pe toate datele vor fi chiar mai mari.

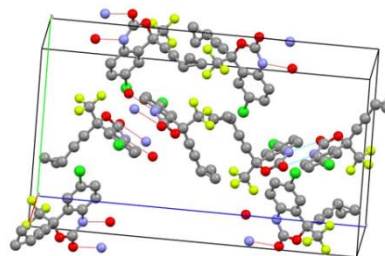
Noul polimorf al compusului efavirenz a fost obținut dintr-un amestec de 1:1 efavirenz și acid maleic dizolvate în 1,5 mL metanol. Suspensia a fost încălzită la 60°C timp de două și apoi răcită gradual la 15°C și menținută timp de 24 ore. După 4 zile au fost obținute cristale albe în formă de ac (Figura 4.10) [Popeneciu H., 2015].

Figura 4.10 Dezordinea de poziție la atomii de carbon pentru $C_{14}H_9ClF_3NO_2$



Moleculile de Efavirenz în unități asimetrice au 50% probabilitatea să înlocuiască elipsoizii. Atomii de hidrogen sunt omiși pentru claritate. Legăturile punctate reprezintă punțile de hidrogen (Figura 4.11).

Figura 4.11 Împachetarea moleculelor în celula elementară pentru Efavirenz $C_{14}H_9ClF_3NO_2$



4.3.4 Determinarea dimensiunii moleculei clorhidratului de pitofenonă prin Teoria Densității Funcționale. Determinarea structurii spațiale s-a efectuat folosind metoda *Teoria Densității Funcționale* pe clorhidrat de pitofenonă și determinarea dimensiunii acesteia.

4.3.4.1 Metode experimentale aplicate. S-a aplicat cu ajutorul teoriei densității funcționale implementat în pachetul de programe de chimie cuantică Gaussian 09 C.01.

4.3.4.2 Interpretarea rezultatelor. Structura geometrică a fost obținută prin optimizarea energiei totale folosind metoda Teoria densității funcționale (DFT) cu funcționala de schimb-corelare M06-2X [Garcia-Ac A., 2009] și setul de baze (de tipul triplu zeta (TZV) [Corcoran J., 2010] implementat în pachetul de programe de chimie cuantică Gaussian 09 C.01 [Daughton C.G., 2010] (Figura 4.12).

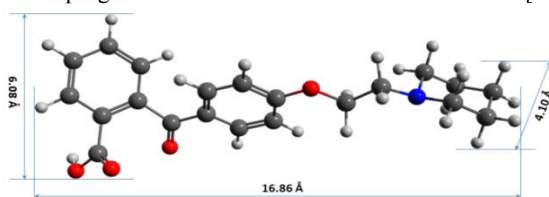


Figura 4.12 Structura spațială a clorhidratului de pitofenonă

4.4 Concluziile capitolului 4

- S-a determinat prin difracție de raze X: ♦structura cristalină completă pentru forma de pornire a medicamentului **clorhidrat de pitofenonă**, mai precis: sistemul cristalografic; parametrii celulei elementare; grupul spațial; pozițiile atomilor în celula elementară, din care rezultă și: ♦distanțele dintre atomi; ♦unghiurile de legătură; ♦legăturile de hidrogen.
- Dimensiunea moleculei s-a calculat cu pachetul de programe de chimie cuantică Gaussian 09 C.01 și s-a obținut, 16,446 Å.
- Compusul $C_{11}H_{16}O_4P_1S_2N_1$ cristalizează în sistemul monoclinic, prezentând grupul spațial $P2_1/c$ și următorii parametrii celulei elementare: a [Å]: 9.29217, b [Å]: 11.87197, c [Å]: 14.26229, α [°]: 90, β [°]: 107.7514, γ [°]: 90.
- Compusul $C_{12}H_{18}O_4P_1S_2N_1$ cristalizează în sistemul triclinic, prezentând grupul spațial $P-1$, și următorii parametrii celulei elementare: a [Å]: 7.4469(4), b [Å]: 10.9588, c [Å]: 11.0534, α [°]: 112.166, β [°]: 97.291, γ [°]: 102.556.
- Compusul $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ cristalizează în sistemul ortorombic, prezentând grupul spațial $P2_12_12_1$ și următorii parametrii celulei elementare: a [Å]: 8,002(5), b [Å]: 14,2147(11), c [Å]: 25,2003(14).
- În urma procesării datelor experimentale au rezultat pozițiile atomilor în celula elementară pentru ambii compuși, pe baza cărora s-au calculat distanțele dintre atomii vecini și unghiurile de legătură. U_{iso} pentru atomii de H au fost determinați din formula: $U_{iso}(H) =$

1.2- $U_{eq}(CN)$. Dezordinea a fost rezolvată după inelul de ciclopropan al moleculei de Efavirenz în care după poziții au fost evidențiate pentru atomii de carbon C_{13} și C_{14} .

Capitolul 5. Rezultate experimentale privind corelarea structurii și a masei moleculare în spectrometria de masă. Determinarea poluanților din mediul înconjurător prin tehnici cromatografice

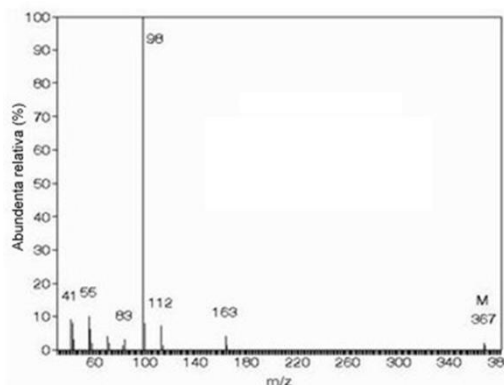
5.1 Rezultate experimentale privind corelarea structurii și a masei moleculare a clorhidratului de pitofenonă prin spectrometria de masă

5.1.1 Scopul experimentului. Determinarea structurii și masei moleculare pentru compusul farmaceutic prin spectrometrie de masă de înaltă rezoluție [Popenețiu H., 2014].

5.1.2 Metode de investigare. (i) Substanța investigată: Clorhidrat de pitofenonă (Metil-2-[4-(2-piperidin-1-ilethoxi)benzoi]benzoate); (ii) Tipul de aparat folosit: *Spectrometru de masă cu trapă ionică* model *Polaris Q* producător Thermo Electron (Figura 2.15); ♦Sistemul de ionizare: ionizare prin ciocnire cu electroni; ♦Temperatura: variabilă pe domeniul (25– 350)⁰C; ♦Domeniu baleat: (25 – 450) unități atomice de masa (Daltons). Pentru analiza compusului farmaceutic s-a utilizat o probă solidă în cantitate de 0,5 mg. Proba a fost introdusă prin sistemul dedicat pentru solide: introducere direct prin sursa de ioni. Condiții experimentale: Temperatura probei a fost ridicată programat de la 25⁰C la 350⁰C cu o rată de 25⁰C/min. S-a utilizat o sursă de ionizare cu impact electronic: energia electronilor: 70 eV și curentul de emisie: 100 μA. Domeniul de masă baleat a fost între 25-400 u.a.m. În tot intervalul de urcare au fost înregistrate spectre de masă cu frecvența de un spectru la 10 sec. Spectrele de masă au fost înregistrate în sistemul normal față de picul de bază (picul de bază egal cu 100%, iar celelalte semnale se calculează că procent din acesta). În Figura 5.1 este prezentat spectrul de masă complet al compusului examinat, clorhidrat de pitofenonă.

Pentru observarea detaliilor structurale, s-a înregistrat și spectrul normal față de ionul cu masă, $m/z=55$ care în spectrul original este de 10%.

Figura 5.1 Spectrul de masă obținut prin impact electronic la energia de 70 eV cu normare la $m/z = 98$



5.1.3 Interpretarea rezultatelor. În spectrele de masă se observă următoarele caracteristici semnificative: ♦Se observă picul ionului molecular (molecula întreagă nefragmentată) $M=367$ u.a.m. ♦După configurația picurilor izotopice, raportul ionului 368 față de ionul 367, rezultă că molecula conține un număr de 22 atomi de carbon. ♦După valoarea intensității peak-urile importante sunt: 98, 112 și 163. Structura acestor ioni este prezentată în metodele de analiză descrise mai jos. Ele sunt produse din ionul molecular prin fragmentări simple și au structurile atomice. Ionul $m/z=98$ formează picul de bază și se produce prin ruperea simplă a legăturii C-C din poziția β față de N, fiind efectul localizării sarcinii pozitive (+) pe atomul N. Ionul $m/z=112$ este produs prin ruperea legăturii simple C-O (legătură eterică) și localizarea sarcinii pe atomul de C. Ionul $m/z=163$ este produs prin ruperea legăturii C-C din poziția 2 față de C=O.

5.2 Determinarea clorhidratului de pitofenonă prin cromatografie de lichide de înaltă performanță din mediul înconjurător

5.2.1 Scopul experimentului. Analiza compusului farmaceutic clorhidrat de pitofenonă s-a realizat prin cromatografia de lichide de înaltă performanță cuplată cu spectrometria UV-VIS.

5.2.2 Metode de investigare aplicate. Aparatură și condițiile cromatografice: ♦Cromatograf de lichide de înaltă performanță Shimadzu 2010, alcătuit dintr-o pompă binară, degazor, autosampler, termostat setat la temperatura de 35⁰C, detector PDA (detector cu șir de diode). ♦Coloana – LiChrosorb[®] RP-18 (250 mm x 4 mm i.d., particule de 5 μm). ♦Faza mobilă – formată din acetonitril – apă cu acid formic (pH=3) = 80:20, v/v. Debitul fazei mobile a fost de 1 mL/min, iar volumul de probă injectată de 10 mL.

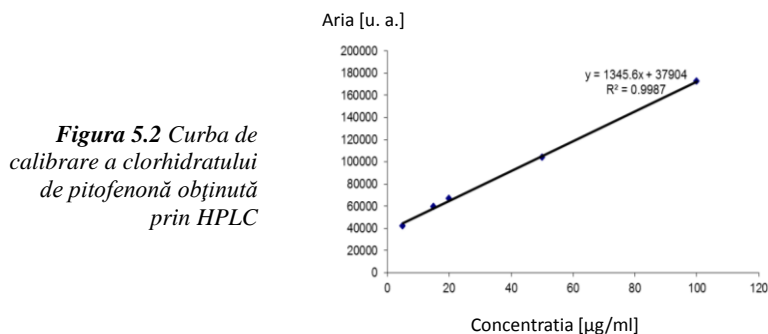
5.2.3 Interpretarea rezultatelor. În urma analizei s-a determinat timpul de retenție a clorhidratului de pitofenonă la 1,79 min și lungimea de undă maximă la care absoarbe (196 nm). Pentru analiza cantitativă a clorhidratului de pitofenonă din probe de apă se utilizează metoda standardului extern. Probele de apă luate din trei puncte diferite de pe râul Someș au fost concentrate cu ajutorul rotavaporului. Pentru trasarea curbei de calibrare s-au preparat soluții de clorhidrat de pitofenonă cu concentrații cuprinse în intervalul 5–100 μg/mL, preparate prin diluții succesive dintr-o soluție de 1 mg/mL. Soluțiile au fost preparate în metanol. Limita de detecție a fost de 3,345 μg/mL, în timp ce limita de cuantificare a fost de 6,532 μg/mL.

5.3 Analiza clorhidratului de pitofenonă utilizând sistemul cuplat cromatograf de gaze-spectrometru de masă

5.3.1 Scopul experimentului. Analiza clorhidratului de pitofenonă s-a realizat prin cromatografia de gaze de înaltă performanță și un detector spectrometru de masă.

5.3.2 Metode de investigare aplicate. Aparatura și condițiile cromatografice sunt: ♦cromatograf de gaze de înaltă performanță Trade GC Ultra; ♦coloana cu polaritate mică: lungime 30m și Ø 0,25 mm; ♦faza mobilă – Gazul folosit He 1,5 mL/min; ♦se lucrează în program de temperatură ; ♦faza staționară - coloana DB5-MS (metal silicon + 5% fenil silicon); ♦detector: spectrometru de masă, Polaris Q. Au fost preparate substanțe etalon de clorhidrat de pitofenonă pură. Soluția de clorhidrat de pitofenonă s-a preparat prin cântărire, 1mg de substanță în 2 mL acetonitril și s-a obținut compusul cu concentrația de 500μg/mL echivalent a 500ng/μl. Prin diluții succesive au fost preparate soluțiile etalon D₁-D₇: D₁= 2000ng/mL; D₂= 3000ng/mL; D₃= 4000 ng/mL; D₄=5000 ng/mL; D₅= 6000 ng/mL; D₆= 8000 ng/mL;D₇= 10000 ng/mL. Fiecare probă a fost injectată de două ori și pentru dreapta de calibrare s-au utilizat valorile medii.

5.3.3 Interpretarea rezultatelor. Aria cromatografică peak-urilor a fost determinată prin integrare automată. (Figura. 2.2)



5.4 Concluziile capitolului 5

- Prin spectrometrie de masă, s-a determinat pe baza înregistrării și interpretării următoarele datelor furnizate de spectrele de masă, pentru clorhidratul de pitofenonă: masa moleculară; ♦formula moleculară; ♦structura moleculară.
- Metoda poate fi folosită pe eliminarea interferențelor cu alți poluanți.
- Din curba de calibrare se determină: ♦limita de detecție; ♦limita de cuantificare.
- Parametrii de validare a metodei HPLC sunt: Limita de detecție 3.3 μg/mL (pentru raportul semnal/zgomot = 10), Limita de detecție 6,6 μg/mL.
- Parametrii de validare pentru metoda GC-MS sunt: Limita de detecție 0,92 μg/mL (pentru raportul semnal/zgomot = 6), Limita de detecție 1,41 μg/mL (pentru factor de recuperare 65%).
- Limita de cuantificare se îmbunătățește prin utilizarea unei cantități de probă apoasă mai mare Pentru o probă apoasă de 100 mL rezultă limita de cuantificare = 0,14 μg/mL = 14 ng/mL de probă apoasă.

CAPITOLUL 6. Rezultate experimentale privind utilizarea adsorbanților pentru eliminarea poluanților din mediu apos

6.1 Organizarea experimentelor. Prezența produselor farmaceutice și de igienă personală în mediu acvatic a fost recunoscută ca o problemă importantă în chimia mediului. Reziduurile de produși farmaceutici și de igienă personală se găsesc atât în apele reziduale cât și în apele de suprafață. Clorhidratul de pitofenonă este unul dintre antispasmodicele utilizate în contracția mușchilor moi în special în organele tubulare ale tractului gastrointestinal, având ca efect prevenirea spasmelor stomacului, vezicii urinare și a intestinului. Datele despre concentrația și comportamentul produșilor farmaceutici în râuri și lacuri, inclusiv nămoluri, sunt foarte rare. Date detaliate legate de prezența și transformarea acestor compuși în râuri și ape subterane sunt limitate doar la câteva țări [Moldovan Z., 2006]. Varietatea tipurilor și structurilor poluanților impun tehnici și metode avansate de purificare a apelor astfel încât concentrațiile lor să scadă la concentrațiile minime acceptate de legislație [Bhatnagara A., 2010]. Mulți cercetători își îndreaptă atenția spre sorbenți (ex. Biopolimeri) și metode alternative care să înlocuiască unele metode convenționale (precipitarea, schimbul ionic, metode electrochimice) costisitoare sau sorbenți dificil de regenerat și scumpi (ex. Cărbune activ) [Monik A., 2013, Rahman N., 2013]. Literatura arată că cercetările au fost și sunt conduse în aria tratamentelor combinate adsorbție-biologic, pentru a îmbunătăți biodegradarea coloranților și a minimiza producerea de compuși secundari [Crini G., 2006]. În ultimele decenii zeoliții au fost investigați ca sisteme de transport de medicamente și ca adjuvanți în terapia împotriva cancerului, suplimente dietetice sau agenți antimicrobieni. Zeoliții naturali și sintetici constituie suporturi care permit adsorbția unor cantități variabile de antibiotice și difuzarea treptată a acestora în forme active, putând fi utilizați ca sisteme de transport și eliberare controlată [Bhatnagara A., 2010].

6.2 Experimentări pentru determinarea ariei totale a suprafețelor și porozității adsorbanților de tip zeoliți

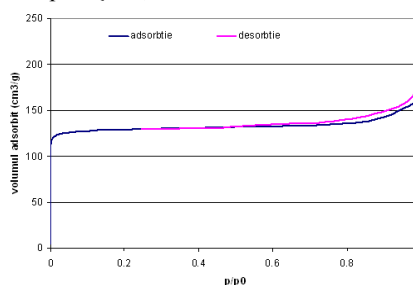
Scopul experimentului: ♦determinarea ariei suprafețelor zeolitului. ♦determinarea porozității din izoterma de desorbție folosind modelul Dollimer Heal [Cabrita I., 2010].

Metoda aplicată: ♦metoda Brunauer, Emmett și Teller (BET) pentru interpretarea rezultatelor obținute din izotermele de adsorbție-desorbție a azotului la temperatura azotului lichid (-196 °C).

Metode de investigare: ♦se cântăresc 0,5-0,8 g zeolit, se pun la degazat la 150⁰ C, în vid, timp de 3 ore; după degazare se măsoară izoterma de adsorbție a azotului și izoterma de desorbție.

Aparatura utilizată: ♦aparat pentru măsurarea ariei suprafețelor, SORPTOMATIC 1900.

Figura 6.1 Izoterma de adsorbție desorbție pentru zeolit 13X.



Interpretarea rezultatelor. În urma măsurătorilor s-a obținut (Figura. 6.1): ♦izoterma de adsorbție, ♦izoterma de desorbție, ♦valoarea ariei suprafeței, ♦volumul porilor și raza medie a porilor. *Izoterma de adsorbție:* este de tip 1. *Izoterma de desorbție:* prezintă histereză moderată la presiuni mari. *Aria totală a suprafeței:* 401,6 m²/g. *Volumul specific al porilor:* 0,22 cm³/g. *Porozitate.* Raza porilor este cuprinsă aproximativ între 20-200Å.

Concluzii: avem o distribuție largă a dimensiunii porilor. Aria suprafeței este mare, și permite recomandarea utilizării acestuia ca adsorbant. Porii sunt în domeniu mezoporilor (o dimensiune medie). Are potențial ca material adsorbant [Deegan A.M., 2011]. Din compușii farmaceutici activi s-au identificat (♦Clorhidrat de pitofenonă, ♦Carbamazepina, ♦Ibuprofen, ♦Naproxen, ♦Indometacin, ♦Pentoxifilină), pe care s-a încercat adsorbția pe materiale poroase (♦cărbune activ, respectiv pe ♦site moleculare).

6.3 Experimentări pe cărbune activ și zeoliți. Experimentul începe cu dizolvarea compușilor farmaceutici activi: Clorhidrat de pitofenonă Bisoprolol Pentoxifilină, Naproxen, Carbamazepină, Indometacin, Ibuprofen, Nifedipin, Nitrazepan în solvenți pentru a determina solubilitatea acestora. S-au efectuat încercări pe mai multe tipuri de solvenți: acetonă, acetonitril, cloroform și izoctan. După prepararea soluțiilor s-a încercat adsorbția compușilor pe cărbune activ și site moleculare. Pentru identificarea acestor compuși în apele de suprafață s-au folosit 2 tipuri de cărbune activ cu granulație de 60-80 mesh produs de Pierce chemical company, Rokford, Illinois, S.U.A., cărbunele de lemn cu granulație 1-1,5-2 mm (18-10 mesh) procurată de la fabrica Romcarbon din Buzău și 4 tipuri de site moleculare cu caracteristicile lor: site moleculare 5A cu granulație 60-80 mesh (0,250-0,177 mm) fabricat în Italia, site moleculare cu granulație 18-10 mesh (1-2 mm) de proveniență Anglia, site moleculară 5A cu granulație 70-18 mesh (0,2-1 mm) fabricată în Germania, și nu în ultimul rând site moleculare 5A cu granulație 120-140 mesh (0,125-0,105 mm) procurată din Anglia. S-au efectuat mai multe măsurători după cum urmează: s-au cântărit în prima parte câte 10 mg din ambii cărbuni (cărbune SK-4 și cărbune de lemn de Buzău) după care s-a cântărit 1 mg din cei cinci compuși farmaceutici activi. S-au amestecat cantitățile cântărite de compuși farmaceutici cu 3 mL de acetonă, 100 mL apă distilată, iar înainte de a fi adăugat la agitare (300 rpm) și temperatura camerei (18-20⁰C) se prelevează probe din ambele flacoane (proba martor sau proba 0) înainte de a fi adăugat cărbunele. După aceasta se adaugă materialul poros și se începe agitare timp de 4 zile și se preiau probe după fiecare 24 h. Procesul similar se repetă pentru sitele moleculare, se cântăresc 10 mg din fiecare sită moleculară în parte, se adaugă câte 1 mg din compușii farmaceutici, se dizolvă în 100 mL apă distilată. Înainte de a adăuga sitele moleculare se extrage proba (proba martor). Între timp se adaugă sitele și se începe agitarea timp de 4 zile și după fiecare 24 h se i-a probă pentru analizat.

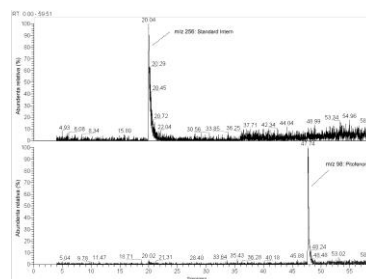
6.4 Eliminarea clorhidratului de pitofenonă din soluții apoase prin utilizarea de adsorbanti de tip zeolit

6.4.1 Experimentări pe clorhidrat de pitofenonă. Determinarea semnalelor clorhidratului de pitofenonă și a standardului intern care s-au determinat din cantitate adsorbită pe o anumită cantitate de zeolit.

6.4.2 Metode experimentale și interpretarea rezultatelor. Pentru coloana cromatografică s-a utilizat programul de temperatură de la 90⁰C la 300⁰C, iar spectrele de masă s-au obținut prin impact electronic la 70 eV (sistemul cuplat Gaz cromatograf-Spectrometru de masă Trade GC Ultra-Polaris Q). Tip de coloană: DB5 – MS. Pornim de la prepararea a 0,04 g clorhidrat de pitofenonă în 100 mL de acetonitril de concentrație 10⁻⁴ M. Între timp condiționăm porii zeoliților 13X în etuvă să se usuce la 200⁰C timp de 3 ore. Adăugăm 5g zeolit 13X în soluția de clorhidrat de pitofenonă și acetonitril și agităm circa 2-3 zile la temperatura de 20⁰C și turația 250 rpm. După agitare centrifugăm 10 minute la o turație de 4000 rpm și determinăm cu GS-MS dacă se modifică concentrația sau nu.

S-au făcut măsurători pe baza standardului intern [Yin C.Y., 2007]. În fiecare probă s-au introdus o probă de standard intern. Prin compararea semnalelor compusului de interes, clorhidrat de pitofenonă cu standardul intern a rezultat în proba inițială: 40 mg/100 mL = 0,40 mg/1 mL = 400 μg/1 mL. În proba care a venit în contact cu zeolitul timp de 3 zile, în urma comparării semnalului probei etalon cu semnalul clorhidratului de pitofenonă a rezultat următoarea concentrație: 32,71 mg/100 mL = 0,3271 mg/1 mL = 327,1 μg/1 mL. Prin reprezentarea grafică: timp în funcție de abundența relativă, s-au obținut: semnalele clorhidratului de pitofenonă și a standardului intern. Diferența este de 72,9 μg/1 mL = 7290 μg/100 mL = 7,290 mg/100 mL. Rezultă cantitatea adsorbită/g zeolit este de 1,458 mg. (1,458 mg/1 g zeolit).

Figura 6.2 Cromatograma GC-MS a clorhidratului de pitofenonă: 1) peak-ul standardului intern ($m/z = 256$)
2) peak-ul clorhidratului de pitofenonă ($m/z = 98$)



Concluzie: s-au obținut semnalele clorhidratului de pitofenonă și a standardului intern, s-a determinat cantitatea absorbită pe gram de zeolit.

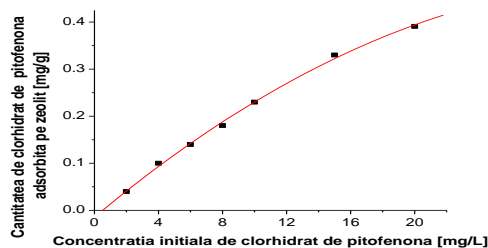
6.5 Rezultate experimentale obținute

6.5.1 Mod de lucru. Din cele 6 soluții etalon se iau câte 100 mL în baloane cotate. În fiecare balon se adaugă 2,5g zeolit 13X. Probele se pun la agitare la temperatura de 20°C cu 400 rpm timp de 24 ore. Soluțiile obținute au fost centrifugate timp de 20 minute cu 4000 rpm. Cantitatea de clorhidrat de pitofenonă adsorbită a fost calculată cu ajutorul formulei:

$$q_{t\text{ PF}} = (C_0 - C_1) \cdot \frac{V}{m} \quad [\text{g PF/g zeolit}] \quad (3.2)$$

unde: $q_{t\text{ PF}}$ – capacitatea de adsorbție de pitofenonă; $C_{0\text{ PF}}$ – concentrația inițială de pitofenonă; $C_{1\text{ PF}}$ – concentrația finală de clorhidrat de pitofenonă; $V_{\text{sol PF}}$ – volumul soluției de clorhidrat de pitofenonă; m_{zeolit} – cantitatea de zeolit.

Figura 6.3 Măsurători prin metoda spectrofotometrică a soluțiilor de clorhidrat de pitofenonă și obținerea dreptei de etalonare ($\lambda = 190\text{ nm}$)



6.5.2 Interpretarea rezultatelor. Datele obținute indică faptul că în fiecare caz, indiferent de concentrația inițială care se află în domeniul 2-20 mg/L, procentul de adsorbție este constant (Figura 6.3). În cazul studiat 2,5 g zeolit/probă, procentul de adsorbție a fost în jurul a 50 %. Încărcătura pe suport fiind între 4 mg și respectiv 0.4 mg/g. Raportul de încărcare fiind între 1/2500 și 1/25000 considerând că referință masa zeolitului adsorbent. Ecuația curbei este redată mai jos:

$$Y = A + B1 \cdot X + B2 \cdot X^2$$

$$Y = -0,0144 + 0,02853 \cdot 10^{-4} \cdot X - 4,05244 \cdot 10^{-4} \cdot X^2 \quad (3.3)$$

unde: R coeficientul de corelare 0,99806; SD deviația standard 0,00675; N număr de puncte experimentale 7.

Concluzie zeolitul absoarbe 0,391 mg Clorhidrat de pitofenonă/g zeolit.

6.6 Studii de eliminare a clorhidratului de pitofenonă din soluții apoase prin utilizarea de adorbantilor de tip cărbune activ

6.6.1 Materiale și aparatură. ♦Clorhidratul de pitofenonă a fost achiziționată de la Microsin București, România. ♦Cărbunele activ este de proveniență: Alfa –Aesar GmbH&Co KG și are dimensiunea: -4+8 mesh. ♦Zeolitul 13X de proveniență: Linde, SUA, are dimensiunea: 60-80 mesh. ♦Balanță analitică Radwag AS220/C/1 cu precizie 10^{-4} g; ♦Agitator magnetic Heidolph MR-Hei Mix D; ♦Centrifugă Hettich Protifix 32A; ♦Spectrofotometru UV-VIZ Szimatzu UV 1800.

6.6.2 Metode de lucru. Mod de lucru. Se cântăresc 20 mg clorhidrat de pitofenonă pe balanța analitică și se aduc la cotă cu apă distilată într-un balon de 1L. Se obține astfel primul etalon de concentrație 20 mg/L. Următoarele etaloane se obțin prin diluții succesive și au următoarele concentrații: 10mg/L, 8mg/L, 6mg/L, 4 mg/L, 2 mg/L. Etaloanele astfel obținute au fost analizate spectrofotometric obținându-se două maxime caracteristice clorhidratului de pitofenonă la 192nm, respectiv 289nm. Valorile absorbanțelor înregistrate cu aceste etaloane au fost reprezentate în funcție de concentrația acestora (figura 6.2).

Interpretarea rezultatelor. S-a obținut astfel dreapta de etalonare cu ordonata la origine $A = 0,05244 (+/-0,02532)$ și panta $B = 0,04589 (+/-0,00249)$. Ecuația dreptei de etalonare este de ordinul I și are forma:

$$Y = 0,05244 + 0,04589 \cdot X \quad (3.1)$$

unde:

Y absorbanta; X concentrația de clorhidrat de pitofenonă; SD deviația standard = 0,03551; N numărul de puncte = 6; R coeficient de corelare (ideal este 1) = 0,99416.

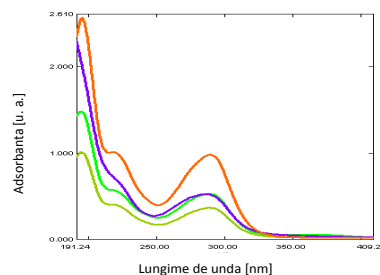
6.6.3 Rezultate experimentale obținute

6.6.3.1 Mod de lucru. Din cele 6 soluții etalon se iau câte 100 mL în baloane cotate. În fiecare balon se adaugă 2,5 g cărbune activ. Probele se pun la agitare la temperatura de 20⁰ C cu 400 rpm timp de 24 ore. Soluțiile obținute au fost centrifugate timp de 20 minute cu 4000 rpm. Faza lichidă a fost analizată la spectrofotometru în intervalul 190-600 nm, iar valorile absorbanțelor obținute au fost comparate cu cele ale etaloanelor. Cantitatea de clorhidrat de pitofenonă adsorbită a fost calculată cu ajutorul formulei :

$$q_{i\text{ PF:HCl}} = (C_0 - C_t) \cdot \frac{V}{m} \text{ [mg PF:HCl/g cărbune activ]} \text{ [Nguyen L.N., 2013]} \quad (3.4)$$

unde: $q_{i\text{ PF:HCl}}$ – capacitatea de adsorbție de clorhidratului de pitofenonă; $C_0\text{ PF:HCl}$ – concentrația inițială de clorhidratului de pitofenonă; $C_t\text{ PF:HCl}$ – concentrația finală de clorhidratului de pitofenonă; $V_{\text{sol PF:HCl}}$ – volumul soluției de clorhidratului de pitofenonă; $m_{\text{cărb. activ}}$ – cantitatea de cărbune activ.

Figura 6.4 Spectru de absorbție UV-VIS al clorhidratului de pitofenonă (25 mL de probă 20 mg clorhidrat de pitofenonă/L (roșu) adsorbită de 10 mg cărbune activ (mov), respectiv 8mg/L (vernii) și 6 mg/L (verde)



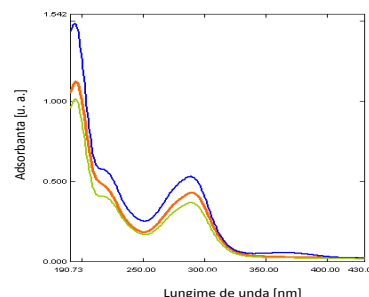
6.6.3.2 Interpretarea rezultatelor. Datele obținute arată că clorhidratul de pitofenonă a fost adsorbită în totalitate de cărbunele activ, astfel încât nu se poate estima cantitatea maximă de clorhidrat de pitofenonă care poate fi adsorbită pe acest material (figura 6.4). Pentru a determina gradul de saturație a clorhidratului de pitofenonă cu cărbune activ s-au efectuat alte serii de măsurători. Ecuația dreptei este descrisă mai jos:

$$Y = A + B \cdot X = -5.55112 \cdot E-17 + 0.04 \cdot X \quad (3.5)$$

unde: R coeficientul de corelare 1; SD deviația standard $6,2010^{-17}$; N număr de puncte experimentale 6.

S-au preparat 4 probe de 25 mL de concentrații 20 mg/L clorhidrat de pitofenonă în care am adăugat cantități diferite de cărbune activ: 250 mg, 100 mg, 50 mg și respectiv 10 mg. Timpul de adsorbție a fost de 24 ore la temperatura de 20⁰ C cu 400 rpm. După centrifugarea probelor acestea au fost analizate cu spectrofotometru.

Figura 6.5 Spectrul de absorbție UV-VIS a clorhidratului de pitofenonă (25 mL de probă 20 mg clorhidrat de pitofenonă/L (roșu) adsorbită pe 10 mg cărbune activ (albastru) – suprapunerea cu 2 spectre de calibrare, Figura 6.4



Din rezultatele obținute se poate estima valoarea maximă a cantității de clorhidrat de pitofenonă adsorbită de cărbune activ care este 27,5 mg/g (Figura 6.5).

6.7 Studiul adsorbției utilizând Cromatografia de gaze cuplată Spectrometria de masă

6.7.1 Condiții experimentale

Separarea compușilor s-a făcut pe o coloană capilară de tip 5DB-MS cu următoarele caracteristici: $L = 30\text{m}$, $\varnothing = 0,25\text{ mm}$ și faza staționară cu un strat de grosime $0,25\text{ }\mu\text{m}$. Faza este de tipul metil polisiloxan plus fenil polixiloxan (5%); Temperatura la interfața dintre cromatograf și spectrometru a fost de 300⁰C; Sistemul de introducere (injector) probă s-a menținut la 250⁰C. Detectia s-a realizat cu spectrometru de masă în modul fullscan luând în considerare înălțimea semnalului mai mare de 10 ori decât zgomotul (raport semnal/zgomot = 10), (Figura 6.4). Separarea s-a făcut cu program de temperatură astfel: Temperatura inițială 90⁰C (1 minut) urcă la 120⁰C cu 10⁰C/minut (0 minute) urcă cu 3,5⁰C/min până la 190⁰C (0 minute) și apoi urcă cu 4⁰C/min până la 300⁰C unde se menține 8 minute. S-a folosit gaz purtător He la un debit de 1,5 mL/min. Cantitatea de probă injectată: 2 μ L. Timpul de retenție 46,91 minute pentru clorhidrat de pitofenonă. Pentru calcule cantitative aria picului de clorhidrat de pitofenonă a fost comparat cu aria standardului intern PCB 30, care eluează la 19,06 minute. S-au realizat 3 experimente: Experimentul cu zeoliți 13X 2,5 g zeolit/L; Experimentul cu cărbune activ 2,5 g cărbune activ/L; Experimentul cu cărbune activ 0,005 g cărbune activ /L. **Notă:** S-au preparat în paralel 6 probe cu zeolit 13X și 6 probe cu cărbune activ.

6.7.2 Interpretarea rezultatelor.

Experimentul cu zeoliți 13X 2,5 g/L. Au fost investigate un număr de 6 probe cu concentrații de pitofenonă de: 2 mg/L, 4 mg/L, 6 mg/L, 8 mg/L, 10 mg/L, 20 mg/L care au fost puse în contact cu zeolit aflat în concentrație de 2.5 g/L. Probele au fost testate cu

sistemul cuplat cromatograf de gaze-spectrometrul de masă care are sensibilitate de 2 µg/L (limita de detecție). Cantitatea de clorhidrat de pitofenonă în fiecare din probele testate a fost sub limita de detecție. Explicația a fost că masa de material, zeolit de 2,5 g/L a fost prea mare și clorhidratul de pitofenonă s-a absorbit în 24 ore (s-a produs o adsorbție totală).

Experimental cu cărbune activ 2,5 g/L. A fost testată în alt experiment clorhidratul de pitofenonă în apă la concentrația 0.2 mg/L. S-a adăugat o cantitate de 6 mg/L de cărbune și s-a asigurat contactul între clorhidratul de pitofenonă și cărbune activ prin agitare timp de 24 h și s-a constatat o concentrație de pitofenonă de 1,53 %. Adsorbția a fost prin urmare de 98,47 % (Figura 6.6).

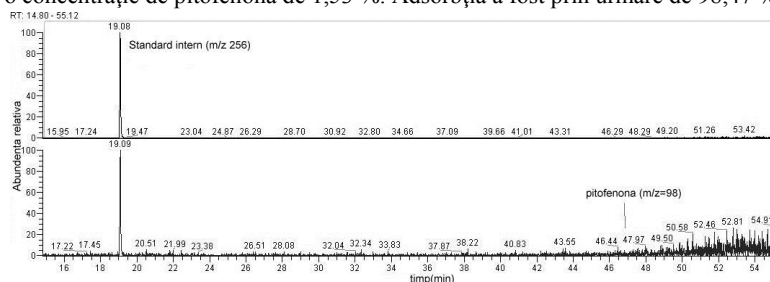


Figura 6.6 Cromatograma CG-MS după adsorbție

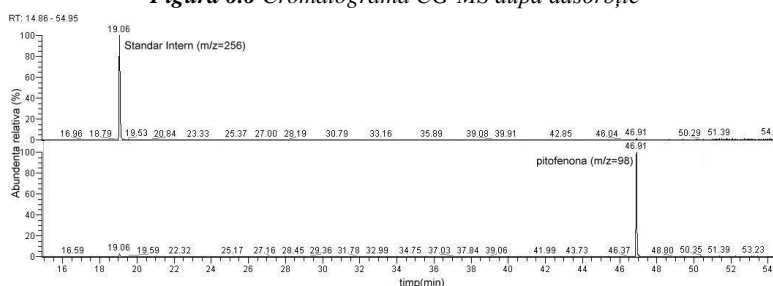


Figura 6.7 Cromatograma CG-MS pentru proba inițială.

Experimental cu cărbune activ 0,005g/L. Au fost investigate un număr de 4 probe cu concentrații de clorhidrat de pitofenonă a câte 20 mg/L. Probele au fost testate cu sistemul cuplat Cromatograf de Gaze –Spectrometru de Masă. Proba aceasta are aceeași cantitate de clorhidrat de pitofenonă ca și proba inițială, 20 mg/L dar s-a adăugat 50 mg/L (0,05 g/L) cărbune activ și s-a agitat 24 h și la analiză rezultă o cantitate mai mică de clorhidrat de pitofenonă decât proba martor (proba inițială). Se calculează procentul de adsorbție de clorhidrat de pitofenonă/cărbune activ în 24 h. Rezultatele obținute sunt în concordanță cu datele din literatură. Chiar la sfârșit datele noastre pot fi utilizate procesul de depoluare a stațiilor de epurare. Clorhidratul de pitofenonă se adsorbește pe cărbune activ și este raportată la cantitatea de cărbune activ cu care vine în contact. În 24 h are loc o adsorbție de 83,30 % (Figura 6.7).

6.8 Studiul procesului de adsorbție a clorhidratului de pitofenonă pe cărbune activ

6.8.1 Mod de lucru. A fost investigat un număr de 6 probe rezultate din concentrații de clorhidrat de pitofenonă de câte 0,002 mg/mL în apă. La 10 mL soluție de clorhidrat de pitofenonă în apă (2 mg/L) s-a adăugat 2 mg/L cărbune activ și s-a agitat timp de 6 h. S-au prelevat probe de câte 1 mL din oră în oră. Probele au fost testate cu sistemul cromatograf de gaze cuplat cu spectrometrul de masă și se determină cantitatea de clorhidrat de pitofenonă adsorbită pe cărbune activ în timp.

6.8.2

6.8.2 Interpretarea rezultatelor. Masa de clorhidrat de pitofenonă în soluție este dată de:

$$q_{i PF} = (C_0 - C_t) \frac{V}{m} [mg_{PF}/g_{c\grave{a}rbune\ activ}] \quad [Hohenberg P., 1956] \quad (3.6)$$

unde: $q_{i PF}$ – capacitatea de adsorbție de clorhidrat de pitofenonă; C_0 – concentrația inițială de clorhidrat de pitofenonă; C_t – concentrația finală de clorhidrat de pitofenonă; $V_{sol PF}$ – volumul soluției de clorhidrat de pitofenonă; $m_{c\grave{a}rb. activ}$ – cantitatea de cărbune activ.

Curba de adsorbție obținută este descrisă de ecuația de gradul II de forma:

$$Y = AX^2 + B_1 \cdot X + B_2 \quad (3.7)$$

unde: Y este concentrația finală de clorhidratului de pitofenonă (în %); A, B₁, B₂ parametrii curbei de adsorbție și au valorile: A = 0,0008, B₁ = 0,5215, B₂ = 105,09; X = concentrația de clorhidrat de pitofenonă după adsorbție; R² = 0,9558 coeficient de corelare; N = 5 numărul de puncte experimentale.

6.9 Datele experimentale de adsorbție a clorhidratului de pitofenonă pe zeolit 13X

6.9.1 Mod de lucru. Probele care au fost experimentate cu zeolit au fost extrase din apă prin metoda lichid –lichid (L-L). Extracția s-a făcut în următorul fel: s-a luat 0,5 mL din proba de analizat și s-a trecut într-un tub de 5 mL. S-a adăugat standardul intern

(SI) și apoi s-a adăugat 0,5 mL hexan (Nc₆). S-a făcut o agitare energetică la agitatorul mecanic timp de 3 minute, după care a fost colectat hexan din partea superioară a probei și s-a introdus în sistemul GC-MS.

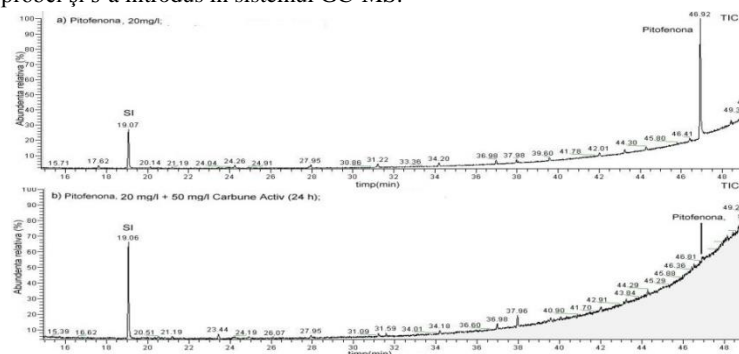
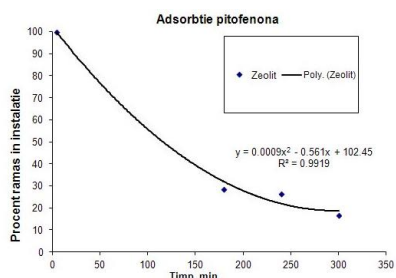


Figura 6.8 Adsorbția clorhidratului de pitofenonă pe cărbune activ:
 a) Cromatograma ionilor totali la proba inițială 20 mg/L, clorhidrat de pitofenonă;
 b) Cromatograma ionilor totali la proba de clorhidrat de pitofenonă 20 mg/L + 50 mg cărbune activ după 24 h de adsorbție

6.9.2 Interpretarea rezultatelor. Probe extrase după 1h, respectiv 2h au fost diluate accidental și nu au fost considerate la grafic (Figura 6.8).

Figura 6.9 Curba de adsorbție a clorhidratului de pitofenonă în funcție de timpul de interacțiune cu adsorbantul (zeolit)



S-a obținut curba de adsorbție (Figura 6.9):

$$Y = AX^2 + B_1 \cdot X + B_2 \quad (3.8)$$

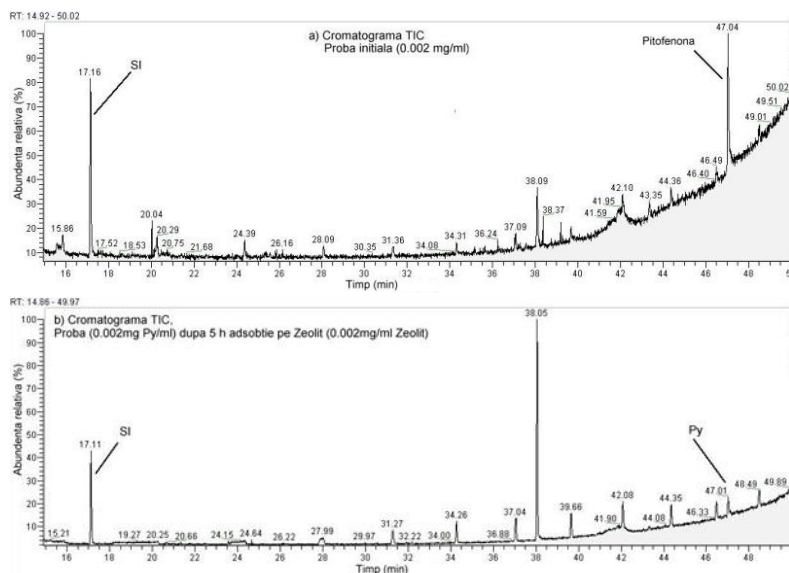


Figura 6.10 a) CG-MS la proba inițială; b) CG-MS după 5 h de adsorbție pe zeolit

Făcând referire la cele două studii ale procesului de adsorbție, datele conduc la concluzia că procesul de adsorbție este guvernat atât în cazul zeolitului cât și în cazul cărbunelui activ de procese care este descrisă de o funcție de gradul II (Figura 6.10). Paralelismul proceselor poate fi observat în Figura 6.11, unde sunt redată ambele funcții de adsorbție (atât pentru zeolit 13X cât și pentru cărbune activ). A fost testată o soluție de clorhidrat de pitofenonă în apă de concentrație 0,002 mg/mL. S-a determinat adsorbția pe două tipuri de substanțe: ♦Cărbune activ cu suprafața specifică: 1230 m²/g; ♦Zeolit 13X cu suprafața specifică: 401,6m²/g;

Cantitatea de adsorbent (cărbune activ) este de 0,004 mg/mL Experimentele s-au făcut la temperatura camerei. Pentru studiul procesului de adsorbție au fost colectate din oră în oră, probe de câte 1 mL. Pentru analiza cantității de clorhidrat de pitofenonă rămasă în soluție după adsorbție s-a trecut la analiza cantității de pitofenonă din faza apoasă. Pentru aceasta s-a făcut mai întâi extracția clorhidratului de pitofenonă prin *procedeu extracție pe faza solidă*. Eluția finală pe faza solidă s-a făcut cu solvent acetoneitril. S-au făcut două teste: ♦Eluție cu 0,5 mL de acetoneitril; ♦Eluție cu 2 mL de acetoneitril.

Rezultatele satisfăcătoare s-au obținut prin eluția cu 2 mL de acetoneitril. Că urmare la toate extracțiile s-a utilizat pentru eluția finală 2 mL acetoneitril.

$$Q_{tPF} = (C_0 - C_t) \cdot \frac{V}{m} [mg_{PF}/g_{c\text{ărbune activ}}] \quad (3.9)$$

unde :

q_{tPF} – capacitatea de adsorbție de clorhidrat de pitofenonă; C_{0PF} – concentrația inițială de clorhidrat de pitofenonă; C_{tPF} – concentrația finală de clorhidrat de pitofenonă; V_{solPF} – volumul soluției de clorhidrat de pitofenonă; $m_{c\text{ărb. activ}}$ – cantitatea de cărbune activ.

S-au obținut curbele (ecuațiile polinomiale de regresie) de adsorbție de forma:

$$Y = A \cdot X^2 + B_1 \cdot X + B_2 \quad (3.10)$$

unde:

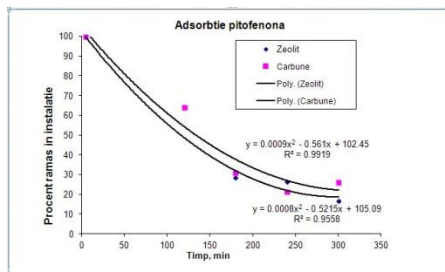
A, B_1, B_2 parametrii curbei de adsorbție pe **zeolit**, $A = 0,0008, B_1 = 0,5215, B_2 = 105,09; R^2 = 0,9919$ coeficientul de corelare

A, B_1, B_2 parametrii curbei de adsorbție pe **cărbune activ**, $A = 0,0009, B_1 = 0,561, B_2 = 102,45; R^2 = 0,9558$ coeficientul de corelare;

Y – cantitatea de clorhidrat de pitofenonă rămasă în soluție (%); X – timpul (minute).

Procesul de adsorbție este foarte similar în cele două situații (Figura 6.11). În 6 ore clorhidratul de pitofenonă în soluție a ajuns la 16,8 % din inițial, când se folosește că adsorbant zeolit, respectiv 26,27% când se folosește că adsorbant cărbune activ.

Figura 6.11 Curbele de adsorbție rezultată reprezentând procentul rămas în instalație al clorhidratului de pitofenonă în funcție de timpul de interacțiune cu adsorbantul pe cărbune activ respectiv zeolit



6.10 Separarea și identificare compușilor farmaceutici prin Cromatografia de Gaze cuplată cu Spectrometria de Masă

6.10.1 Scopul experimentului. S-au utilizat 4 compuși farmaceutici, prin procesul de adsorbție pe site moleculare și cărbune activ dintre care doar: Carbamazepină, Ibuprofen, Naproxen, Indometacin au fost adsorbite în proporție de 90%. Analizele s-au efectuat prin GC-MS în condițiile descrise la capitolul 6.7.1.

Condiții spectrometrice. Detecția s-a realizat cu spectrometru de masă de tip POLARIS Q de tip Ion Trap, în următoarele condiții: ♦Modul de ionizare: Impact electronic (EI); ♦Energia electronilor: 70 eV; ♦Domeniul de masa baleat: 50-650 Daltoni; ♦Modalitate achiziției date; ♦Cantitatea de probă injectată: 2μL.

6.10.2 Mod de prepararea probelor. Concentrația fiecărui farmaceutic se calculează: ex: 1.02 mg+100 mL apă distilată+3 mL acetone = 104.02 concentrația = 1,02 mg naproxen·100/ 104.02 = 0,98 %

Descrierea adsorbantului. Granulația: cărbune activ SK-4 0.250-0.177 mm (60-80 mesh), cărbune de lemn: 1-1,5-2 mm (18-10 mesh) sită moleculară: 5A 0,125-0,177 mm (60-80 mesh), sită moleculară 5A: 0,2-1 mm (70-18 mesh), sită moleculară 5A: 0,125-0,105 mm (120-140 mesh).

Derivatizare probelor. În cromatografia în fază gazoasă pentru analiza cu precizie a compușilor cu hidrogen activ este necesară derivatizare. În această categorie intră compușii din categoria: alcoolii, acizi, fenoli, amine, steroizi. Prin reacții de derivatizare compușii studiați devin stabili termic și interacțiunea cu suprafețele metalice este mult mai mică. Condițiile de reacție au fost următoarele: ♦proba de analizat se aduce la sec; ♦se adaugă reactivul de sililare; ♦proba cu reactivul se mențin la 80°C timp de 30 minute; ♦proba se trece în izo-octan și se injectează în sistemul GC-MS.

6.10.3 Rezultate experimentale. Concentrațiile compușilor se determină din ariile cromatografice luate pe ioni caracteristici respectiv, 160, 185, 193 și 139 pentru Ibuprofen, Naproxen, Carbamazepina și Indometacin. Separare cromatografică este dată în Figura 6.12. Cantitățile de compus exprimate în procente concentrației rămasă în urma interacțiunii cu adsorbantul că o funcție de timp de interacțiune sunt prezentate în Figurile 6.13-6.18 pentru 6 tipuri de adsorbenți (două specii de cărbune activ și patru specii de zeoliți).

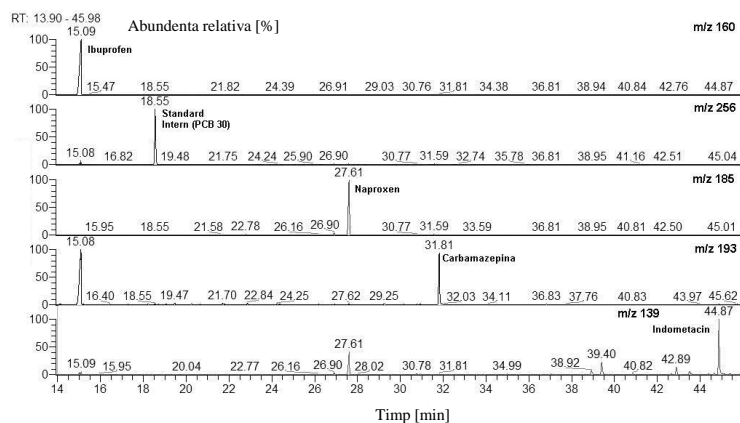


Figura 6.12 Separarea GC-MS a compușilor Ibuprofen, Naproxen, Carbamazepina și Indometacin sub forma de compuși siliiați (ITMS)

Adsorbție pe C1(SK-4)

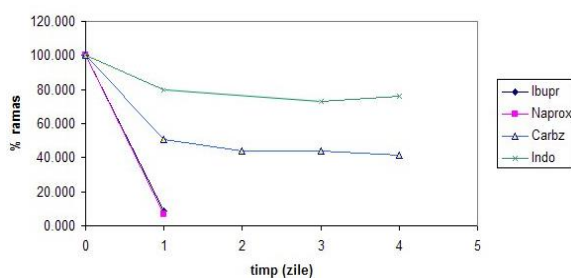


Figura 6.13 Variația adsorbției compușilor farmaceutici în timp

Adsorbție pe C2(carbune lemn)

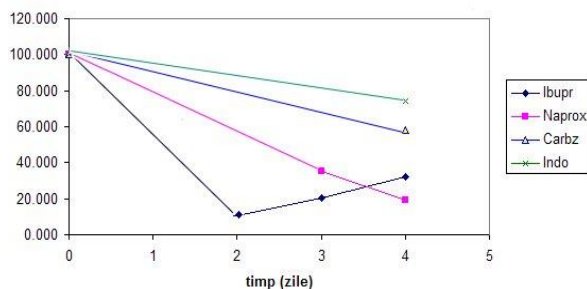


Figura 6.14 Variația adsorbției compușilor farmaceutici în timp.

Adsorbție pe Sita M-S4

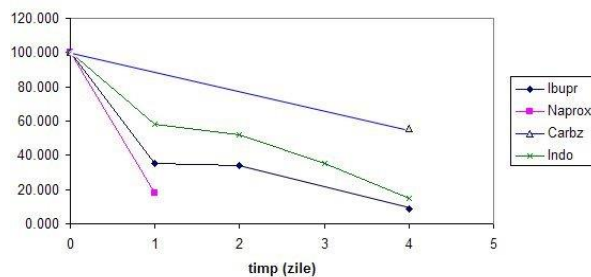


Figura 6.15 Variația adsorbției compușilor farmaceutici în timp

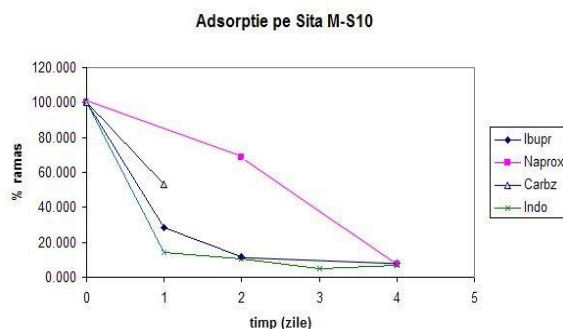


Figura 6.16 Variația adsorbției compușilor farmaceutici în timp

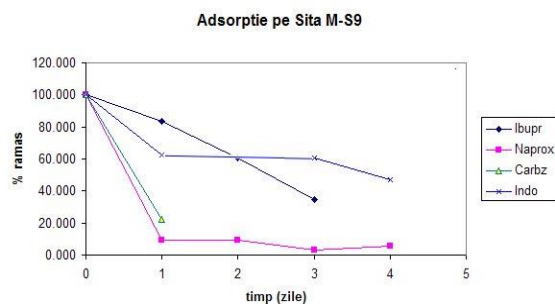


Figura 6.17 Variația adsorbției compușilor farmaceutici în timp

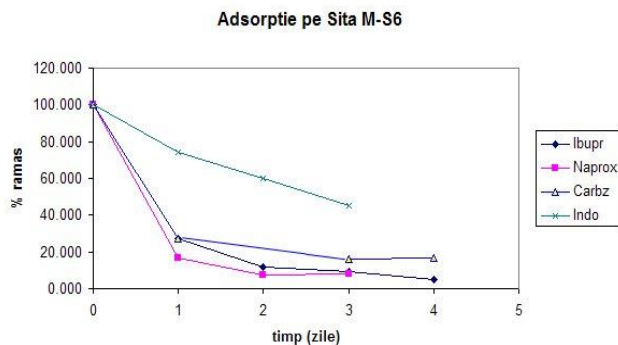


Figura 6.18 Variația adsorbției compușilor farmaceutici în timp

6.11 Experimentări de prevenirea reziduurilor farmaceutice din mediu apos.

Apariția farmaceuticelor în mediul acvatic a fost recunoscută ca una dintre problemele care apar în chimia mediului. După admisie, produsele farmaceutice sunt excretate în urină și fecale, fie ca substanțe active sau metaboliți. Prezența pe scară largă a produselor farmaceutice în mediul acvatic se datorează îndepărtării lor incomplete în stațiile de epurare a apelor uzate (SEAU). Obiectivul prezenței lucrării este dezvoltarea de metode destinate eliminării produselor farmaceutice din probe de apă pe bază de procese de adsorbție care implică cărbune activ și site moleculare. Sunt prezentate: rezultate provenite din analiza eficienței privind eliminarea câtorva farmaceutice acide pe materiale solide și rezultate privind determinarea ratei de eliminare a farmaceuticelor de către stațiile municipale de tratare cu apele uzate în condiții normale. Scopul lucrării este de a dezvolta o metodă sensibilă și sensibilă pe baza sistemului cuplat Gaz Cromatograf - Spectrometru de Masă, pentru determinarea farmaceuticelor polare din probe de apă. Metoda este folosită pentru: a) Studiul procesului de extragere a farmaceuticelor din mediu apos pe fază solidă. b) Determinarea concentrației unor farmaceutice polare (frecvent prescrise) în influentul și efluentul stației de epurare a apelor uzate (WWTP) din Cluj-Napoca [Popeneciu H., 2016].

6.11.1 Prelevarea și pregătirea probelor. Probele utilizate pentru studiul de adsorbție au fost preparate în laborator. Pentru investigarea eficienței stației de epurare au fost luate probe de la Stația de epurare Someșeni a Companiei de Apa Someș S.A. în punctele selectate. Probele au fost concentrate prin proceduri lichid-lichid (L-L) [www.chromacademy.com, 2014, Juhascik M. P., 2009] folosind n-hexan ca fază organică. Au fost folosite un volum de 250 mL probe apoase cu (250 ng de PCB s-au adăugat ca standard intern) și 5 mL de n-hexan. După 30 min de agitare faza organică a fost colectată și concentrată la 250 μ l. Proba a fost sililată și 2 μ l a fost injectat în sistemul gaz cromatograf cuplat cu spectrometru de masă. Pentru a obține precizia necesară prin gaz cromatografie și analiza de spectrometrie de masă compușii au fost derivați prin sililare [Moldovan, Z., 2002]. Compușii derivați sunt stabili termic și interacțiunile cu suprafețele metalice sunt mult mai reduse. Prin procedeul de sililare hidrogenul activ este substituit cu grupa trimetilsilil -Si (CH₃)₃. Condițiile de reacție au fost următoarele: a) Proba se aduce la sec; b) se adaugă reactivul de sililare; c) proba cu reactivul sunt menținute la 70⁰ C timp de 60 minute; d) proba este extrasă în izo-octan și 2 μ l injectat în sistemul gaz cromatograf cuplat cu spectrometru de masă. Pentru îndepărtarea compușilor organici selectați în urma proceselor de adsorbție a apei asupra unor materiale solide, au fost studiate două tipuri de cărbune activat și patru tipuri de site moleculare.

6.11.2 Analizele prin cromatografia de gaze cuplată cu spectrometria de masă. Analizele au fost efectuate pe un sistem gaz cromatograf cuplat cu spectrometru de masă (Thermo Electron Polaris Q). Spectrometrul de masă a operat în modul Electron Impact (EI) la 70 eV. Temperatura sursei a fost de 250⁰ C și curentul de emisie de 300 Ma. Cromatograful în fază gazoasă a fost echipat cu o coloană capilară HP-5MS (30 mm x 0.25 mm), cu o grosime de film 0.25 μm. Temperatura a fost programată la 90⁰ C (1 min) la 120⁰ C la 10⁰ C/min și apoi la 200⁰ C la 3.5⁰ C/min pe urma la 315⁰ C la 5⁰ C/min (păstrând această temperatură timp de 11 min). Temperatura injectorului a fost de 250⁰ C și 2 μl de probă a fost injectată prin tehnica nedivizată, cu divizarea de curgere 50 mL/min și nedivizat timp 1 min. Spectrele de masă au fost obținute în modul de scanare completă în intervalul de 50-650 Daltoni.

6.12 Interpretarea rezultate experimentale

6.12.1 Adsorbția compușilor pe solide. Farmaceutice studiate în această lucrare au fost Ibuprofen, Indometacin, Naproxen și Carbamazepină. Pentru îndepărtarea compușilor organici selectați din apă au fost studiate procesele de adsorbție pe unele materiale solide incluzând două tipuri de cărbune activat și patru tipuri de site moleculare. În studiile noastre a fost selectat cărbune activat având intervalul de granulație 60-80 mesh (Charcoal – Serviciul TL S.R.L., Milano, Italia), precum și un cărbune cu o granulație de 10-18 mesh (Romcarbon Buzău, România). De asemenea experimentele de îndepărtare raportate au fost efectuate pe site moleculare (zeoliți) [Li J., 2001, Damjanović L., 2010., Yousef R. I., 2011, Senturk H. B., 2009, Alkaram U. F., 2009, Khalid M., 2004, Anderson M. A., 2000, Kamble S. P., 2008]. În studiile noastre au fost utilizate și patru tipuri de site moleculare de granule 60-80 mesh (Machery Nagel, Duren, Germania, 10-18 mesh (Carlo Erba Strumentazione Toscana, Italia), 18-70 mesh (Service TL SRL, Milano, Italia) și 120-140 mesh (TL Serviciu S.R.L., Milano, Italia). Experimentele au fost efectuate după cum urmează. Pentru fiecare adsorbant studiat s-au preparat soluții inițiale (probă) într-un vas Berzelius de volum de 250 mL la care s-au adăugat 100 mL de apă distilată și 1 mg din fiecare farmaceutic. De asemenea a fost pregătit eșantion martor care conține amestecul farmaceutic în aceleași cantități, dar nu adsorbant. Amândouă, proba și eșantion martor au fost agitate (300 rpm) la temperatura camerei timp de patru zile. La fiecare 24 de ore s-au colectat 5 mL de probă și farmaceuticele au fost extrase prin procedee lichid-lichid folosind 2 mL de n-hexan. Extractul final a fost adus la 0,25 mL și după derivatizare (sililare) 2 μl a fost introdus în sistemul gaz cromatograf cuplat cu spectrometru de masă. Separarea GC-MS este prezentată în Figura 6.12.

Pentru cuantificarea fiecărui compus s-au folosit aria peakului de bază. Rezultatele ca procente din concentrația inițială, pe șase tipuri de adsorbanți (două specii de cărbune activ și patru specii de sită moleculară) obținuți în intervalul de patru zile sunt prezentate în tabelul 6.1.

6.12.2 Rata de îndepărtare a farmaceuticelor în efluentul stației de epurare a apelor uzate. Înainte de eliminarea din mediu, de obicei, în râuri, apa utilizată trebuie purificată. Rata de eliminare a poluanților este un obiectiv fundamental pentru caracterizarea eficienței de epurare a apelor uzate [Moldovan Z., 2007]. În cadrul lucrării s-a determinat rata de îndepărtare a unor produse farmaceutice comune ca ibuprofen, naproxen, carbamazepină și indometacinul în etapa biologică a stației de epurare din Cluj-Napoca. Probele au fost colectate de la influentul și efluentul de epurare din Stația de epurare Someșeni. Concentrația compusului s-a determinat prin procedeele lichid-lichid (folosind ca solvent de extracție n-hexan) s-a descris în *Experimental*. Probele au fost colectate în două sezoane diferite de precipitare: una uscată și, respectiv, una umedă. Rezultatul bun a fost obținut în perioada uscată. În perioada umedă în probele de efluenți concentrația de compuși a fost sub limita de detecție. După concentrare probele au fost sililate și analizate prin sistemul gaz cromatograf cuplat cu spectrometru de masă. Cuantificarea a fost realizată folosind zona de compuși din cromatogramă pe maximumul de bază și prin comparații cu maximumul standardului intern (PCB 30-2,4,6-triclorobifenil). Datele obținute sunt prezentate în Tabelul 6.1 în medie pe trei probe. Rata de îndepărtare obținută pentru ibuprofen pe unitate biologică a 95,15%. Valoarea este în acord cu lucrări recent publicate pe apele reziduale tratate în instalația pilot de spital [Langenhoff A., 2013] sau în experimente pentru studiul a eficienței de extracție prin tratament biologic utilizând nămolul activ la scară de laborator [Zupanc M., 2013]. Pentru compușii de tip galaxolide și tonalide, digestia biologică este mai puțin eficientă. Pentru galaxolide rata de îndepărtare a fost de 9,01%, iar pentru tonalide eliminarea a fost de 30,54%. Compușii galaxolide și tonalide sunt frecvent detectați în apele reziduale, ei fiind utilizați formularea detergentilor.

Tabelul 6.1 Rezultatele obținute la probele de apă colectate înainte și după etapa biologică a stației de epurare Cluj-Napoca. Nota: (*) este greutatea moleculară după sililare; (**); Limita de detecție obținută a fost de 10 ng/L

Compus	Timpul de eluție (min)	Greutatea moleculară (M) (*)	Ion utilizat pentru cuantificare (m/z)	Influența concentrației [ng/L]	Efluentul concentrației [ng/L]	Procent de îndepărtare [%]
Ibuprofen	15.09	278	160	245,92±13.2	11,88±1.05	95,17
Standard Intern	18.55	256	256	1000.00	1000.00	-
Naproxen	27.61	302	185	<LOQ (**)	<LOQ	n.d.
Carbamazepină	31.81	308	193	<LOQ	<LOQ	n.d.
Indometacin	44.87	429	139	<LOQ	<LOQ	n.d.

6.13 Concluziile capitolului 6

• Atât cărbunele activ cât și zeolitul pot fi utilizate cu succes pentru adsorbția clorhidratului de pitofenonă în stațiile de epurare municipale. Clorhidratul de pitofenonă poate fi adsorbit din ape reziduale cu materiale poroase de tip sită moleculară și cărbune activ. Datorită dimensiunii mici a porilor, zeolitul 13X adsorbte o cantitate mai mică de clorhidrat de pitofenonă decât cărbunele activ. Studiile pot continua cu teste de adsorbție la diferite temperaturi, de asemenea se poate evalua viteza de adsorbție a clorhidratului de pitofenonă pe adsorbantul mai eficient, respectiv pe cărbune activ cu experimente care urmăresc concentrația de clorhidrat de pitofenonă în timpul adsorbției pe acest material.

• Pentru o stație de epurare cu debit de 2 m³/s rezultă următoarele cantități: debit = 2 m³/s echivalent cu 2·3600 = 7.200 m³/h echivalent cu 7200·24 = 172.800 m³/zi. Dacă cantitatea de poluant este de 1 mg/m³ rezultă o cantitate necesară de 518.400 mg de cărbune activ = 518 g/zi = 5,18 kg/10 zile = 15 kg/lună = 93 kg/6 luni.

• Din motive economice este de preferat zeolitul, preturile de cost fiind mult mai mici.

• Procesul de adsorbție pentru Ibuprofen, Naproxen, Carbamazepina și Indometacin a fost studiat pe 6 tipuri de adsorbenți, 2 tipuri de cărbune activ și 6 tipuri de zeoliți pe o perioadă de 4 zile (96 ore).

• În toate cazurile Ibuprofenul și Naproxenul au fost adsorbite în proporție de mai bine de 90 %. Excepție este cazul adsorbției pe cărbune activ unde Ibuprofenul este adsorbit în raport de 80 % și Naproxenul de aproximativ 70 %. De asemenea Ibuprofenul a fost adsorbit în proporție de numai 60 % pe zeolit SM-S9. Carbamazepina și Indometacinul au arătat un raport de adsorbție de sub 54 %. Excepție se observă pentru Carbamazepină în cazul Zeolitului SM-S6 unde adsorbția este de aproximativ 80 % după 4 zile, iar în cazul Indometacinului, adsorbția este de aproximativ 90 % pe adsorbent de tip SM-S10. Cel mai eficient adsorbent se pare a fi zeolitul SM-S10 caz în care 3 compuși (Ibuprofen, Naproxen, Indometacin) se adsorb în decurs de 4 zile în jur de 90 % și în timp ce carbamazepina se adsorbte în proporție de aproximativ 50 %.

• Procesele de adsorbție pentru Ibuprofen, Naproxen, Indometacin și Carbamazepină au fost studiate pe șase tipuri de adsorbenți: 2 tipuri de cărbune activat și 6 tipuri de zeolit, pentru o perioadă de 4 zile (96 ore). În toate cazurile, Ibuprofenul și Naproxenul au fost adsorbite pe cărbune activ (C2) pe care ibuprofenul este adsorbit într-o proporție de 80% și naproxen de aproximativ 70 %. Ibuprofenul a fost adsorbit la o rată de numai 60 % pe zeolitul SM-S9.

• Carbamazepina și Indometacinul au arătat un raport de adsorbție în jur de 54 %. O excepție este observată pentru carbamazepina pe zeolit SM-S6 în cazul în care adsorbția este de aproximativ 80 % după 4 zile, și adsorbția pentru Indometacin este de aproximativ 90 % pe adsorbant SM-S10. Cel mai eficient adsorbant pare, a fi, SM-S10 în care caz cei trei compuși (Ibuprofen, Naproxen, Indometacin) sunt absorbiți în termen de 4 zile este de peste 90 %, iar Carbamazepina este absorbită într-o proporție de circa 50 %. Aceste date sunt în acord cu rezultatul raportat de un document recent publicat [Anderson M. A., 2000], care concluzionează că rata de retenție este în creștere pentru valori ridicate ale raportului Si/Al.

• Concentrația obținută pentru ibuprofen în influent de stațiile de epurare din Cluj-Napoca a fost de 245.92 ng/L și de 11,88 ng/L la efluent. Rata de eliminare pentru ibuprofen prin stațiile de epurare din Cluj-Napoca a fost de 95.17 %, concentrații rămase în efluent a fost de 4,83 % față de influent. Prin diluare în râul receptor (Râul Someșul Mic cu un debit de 12 m³/s) concentrația ibuprofen este redusă la 1,98 ng/L. Pentru compușii naproxen, carbamazepină și indometacin, viteza de eliminare nu a fost calculată, deoarece concentrațiile în probe au fost sub limita de cuantificare (LOQ = 10 ng/l).

CAPITOLUL 7 Studii conexe pe compuși farmaceutici de tip clorhidrat de pitofenonă inclus în β-ciclodextrină

7.1 Introducere

Produsul numit Spasmalgon având ca substanță activă clorhidratul de pitofenonă, este o combinație de droguri și este utilizat pentru eliberarea de durere și spasme ale musculaturii netede. Scopul urmărit a fost de a prepara compuși de incluziune ai clorhidratului de pitofenonă cu β-ciclodextrină prin coprecipitare și liofilizare și de a le caracteriza prin folosirea de difracție de raze X pe pulberii, spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier, spectroscopie rezonanță magnetică nucleară, calorimetrie cu scanare diferențială, microscopie de scanare electronică și teoria densității funcțională, adică modelare moleculară [Popenețiu H., 2016].

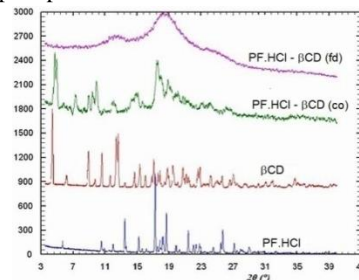
7.2 Condiții experimentale

7.2.1 Difracția de raze X pe pulberi. Difractogramele pe pulberi s-au colectat în domeniu unghiular $2\theta = 3.5-40^\circ$ cu un difractometrul Bruker D8 Advance, folosind radiație Cu K α_1 ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) (40 Kv; 40 Ma). Pentru a crește rezoluția, un monocromator Ge 111 a fost utilizat pentru a elimina radiații CuK α_2 . Colectarea datelor s-a realizat cu pachetul de program DIFFRAC plus XRD Commander, la temperatura camerei. Modul de scanare a fost realizată cu un pas de 0.01° la o rată de 1 pas/s. Probele au fost ușor de mojarate într-un mojar de agat pentru a controla dimensiunea de cristale și pentru a minimiza efectele de orientare preferate.

7.2.1.1 Interpretarea rezultatelor în Difracție de raze-X. Difractogramele clorhidratului de pitofenonă, β-ciclodextrină și ale compușilor de incluziune obținuți prin coprecipitare și liofilizare sunt prezentate în Figura. 7.1. Se poate observa că difractogramele de difracție cu raze X pentru produșii obținuți prin coprecipitare și liofilizare sunt diferite în comparație cu difractogramele de compuși de pornire, se obțin acei compuși de incluziune. Cele mai importante reflecții care apar pentru clorhidratul de pitofenonă – β-ciclodextrină nu fac parte din β-CD, nici pentru clorhidratul de pitofenonă. Aceste reflecții apar la următoarele unghiuri (2θ): 4.70° , 4.94° , 5.87° , 7.31° , 9.44° , 9.88° și 14.94° . Mărimea cristalitelor a fost evaluată utilizând relația Scherrer [Klug H.P., 1974]. Am obținut pentru dimensiunile cristalitelor $D = 300 \text{ \AA}$ pentru clorhidratul de pitofenonă – β-ciclodextrină în timp ce dimensiunea cristalitelor pentru β-

cyclodextrină sunt $D = 1200 \text{ \AA}$ și pentru clorhidratul de pitofenonă sunt $D = 1300 \text{ \AA}$. Este confirmat caracterul amorf al produsului liofilizat și, de asemenea, caracterul parțial amorf pentru produsul co-precipitat.

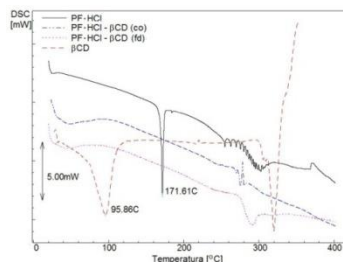
Figura 7.1 Difractogramele pulberilor de clorhidrat de pitofenonă, de β -cyclodextrină și ale compușilor de incluziune obținuți coprecipitare (co) și liofilizare (fd)



7.2.2 Analiza calorimetriei cu scanare diferențială. Termogramele DSC au fost înregistrate cu un calorimetru Shimadzu cu scanare diferențială DSC 60 prin încălzirea a 1.5 mg de probă de la temperatura camerei până la 400°C , într-o cutie de aluminiu ondulantă, sub curent flux de azot, viteza de încălzire fiind $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Pentru colectarea datelor au fost utilizat Shimadzu TA-WS60 și softwar-ul TA 60 2.1.

7.2.2.1 Rezultate și concluzii în Calorimetrie cu scanare diferențială. Termogramele DSC ale clorhidratului de pitofenonă, respectiv β -cyclodextrină și a compușilor de incluziune formați între clorhidratul de pitofenonă- β -cyclodextrină, sunt prezentate în Figura. 7.2. Curba DSC a β -cyclodextrinei prezintă un semnal endoterm larg între $74\text{--}118^{\circ}\text{C}$, cu $\Delta H = 190 \text{ kJ/mol}$, care corespunde pierderii moleculelor de apă incluse în cavitate [J.A.Castro-Hermida, 2004, M.K. Rotich, 2003] și a celor existente ca umiditate reziduală. De la 290°C apare topirea urmată de descompunerea compusului [J. Szejtli, 1988, F. Trotta, 2000]. Curba DSC a clorhidratului de pitofenonă prezintă un vârf endoterm ascuțit la $171,6^{\circ}\text{C}$, cu $\Delta H = 117,7 \text{ kJ/mol}$, corespunzând topirii medicamentului, compusul prezintă stabilitate termică până la 230°C , când începe degradarea (Figura 7.2). Curbele DSC ale compușilor obținuți prin coprecipitarea, respectiv liofilizarea clorhidratului de pitofenonă și β -cyclodextrină nu prezintă nici semnalul endoterm de deshidratare al β -cyclodextrinei, nici cel de topire al clorhidratului de pitofenonă. Aceste fapte sunt indicații pentru formarea complexului de incluziune între clorhidratul de pitofenonă și β -cyclodextrină [H.P. Klug, 1974].

Figura 7.2 Curbele DSC ale clorhidrat de pitofenonă, de β -cyclodextrină și a compușilor de incluziune obținuți prin metode de uscare co precipitare și liofilizare



7.2.3 Spectroscopie RMN pe solide. Spectrele ^{13}C RMN pe solide au fost obținute pe un spectrometru Bruker Avance III 500 MHz-alezaj larg RMN operând la temperatura camerei, folosind un cap de sondă 4 mm CP-MAS. RAMP spectrul standard CP-MAS au fost achiziționate de la frecvența de filare de 14 kHz, 2 ms timp de contact CP, de mare putere (100 kHz) protoni decuplare sub TPPM, întârziere de recirculare a 5S de medie 1200 tranzitorii pentru clorhidrat de pitofenonă și β -cyclodextrină, și 15.500 tranzitorii pentru clorhidrat de pitofenonă- β -cyclodextrină. Spectrele înregistrate sunt calibrate în raport cu linia CH_3 în TMS (tetrametilsilan), printr-o procedură indirectă care folosește forma α de L-Glicina ca standard extern (C – O Glycine la 176.5 ppm).

7.2.3.1 Interpretarea rezultatelor spectroscopiei de rezonanță magnetică nucleară. Spectrele ^{13}C CP-MAS RMN pe solide ale clorhidratului de pitofenonă, β -cyclodextrină și acei doi compuși ai clorhidrat de pitofenonă- β -cyclodextrină, obținuți prin tehnici de coprecipitare (co) și liofilizare (fd) sunt prezentate în figura 7.3. Compusul clorhidrat de pitofenonă- β -cyclodextrină obținut prin coprecipitare (Figura. 7.3.c) este un amestec de fază amorfă și cristalină în timp ce cea obținută prin liofilizare este una amorfă (Figura 7.3.d). În ciuda caracterului amorf al spectrelor, diferența cea mai evidentă observată între starea liberă și starea complexată a clorhidratului de pitofenonă, este deplasarea liniei situată la 66.1 ppm în spectrul clorhidrat de pitofenonă, marcat cu linii negre în spectrele RMN (Figura 7.3b, 7.3c, 7.3d) aceasta indicând un mediu chimic diferit pentru atomul C 16 corespunzător clorhidratului de pitofenonă și posibilitatea formării compușilor de incluziune.

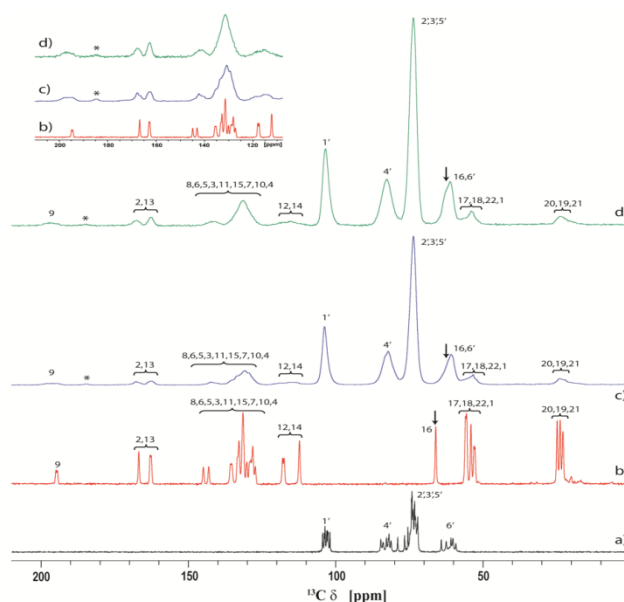


Figura 7.3 Spectrele ^{13}C CP-MAS RMN de: a) β -cyclodextrină, b) clorhidratului de pitofenonă, c) clorhidrat de pitofenonă- β -cyclodextrină (coprecipitare), d) clorhidrat de pitofenonă- β -cyclodextrină (liofilizare). În figura medalion sunt liniile corespunzătoare din clorhidratului de pitofenonă din domeniul 110 – 200 ppm. Benzile laterale sunt marcate prin asteriscuri

7.2.4 Spectroscopie FTIR. Spectrele FTIR au fost înregistrate în intervalul spectral 4000 – 400 cm^{-1} cu o rezoluție de 4 cm^{-1} cu JASCO 6100 FTIR prin utilizarea tehnicii pelete de Br; spectrele au fost prelucrate cu software-ul de analiză spectrală.

7.2.4.1 Interpretarea rezultatelor în Spectroscopie în Infraroșu cu Transformata Fourier. În Figura. 7.4 A și B sunt prezentate spectrele FTIR ale clorhidratului de pitofenonă, de β -cyclodextrină și ale compușilor de incluziune obținuți prin coprecipitare și liofilizare.

Figura 7.4A Spectrele FTIR ale clorhidratului de pitofenonă, β -cyclodextrină, ale compușilor de incluziune clorhidrat de pitofenonă- β cyclodextrină obținute prin metode de coprecipitare și prin liofilizare, 4000-400 cm^{-1} domeniu spectral

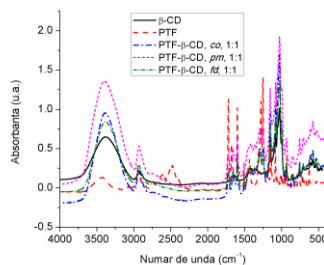
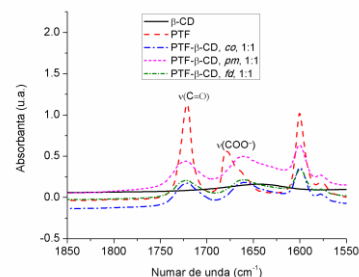


Figura 7.4B Spectrele FTIR ale clorhidratului de pitofenonă, β -cyclodextrină, ale compușilor de incluziune clorhidrat de pitofenonă- β cyclodextrină obținute prin metode de coprecipitare și prin liofilizare, 1850-1550 cm^{-1} domeniu spectral



Se poate concluziona (vezi Figura 7.4B.) că frecvența de vibrație $\nu(\text{C}=\text{O})$ situată la $\sim 1721 \text{ cm}^{-1}$ nu este deplasată prin complexare, în timp ce modul vibrațional $\nu(\text{COO}^-)$ de la 1679 cm^{-1} este deplasat la 1658 cm^{-1} prin complexare cu β -cyclodextrină. Acesta este un indiciu al formării compusului de incluziune, atât prin coprecipitare și prin procese de liofilizare.

7.2.5 Microscopie electronică de scanare. SEM a fost realizat pe un UHR-SEM HITACHI 8230. Probele au fost picurate și distribuite uniform pe plachete de siliciu. Probele au fost analizate în starea lor naturală, fără acoperire cu stratul conductor. Analizele SEM sunt efectuate în vid. Avantajele EDX (EDS) spectroscopie de raze X: x_{max} au fost realizate cu 80 mm^2 tip de instrument SDD

Oxford (siliciu detector deplasare). S-au folosit de tensiune 15 kV, vid mai mare sau egal $\geq 10^{-4}$, utilizarea de electroni secundari de imagini: au fost folosiți.

7.2.5.1 Rezultate și concluzii în Microscopia de scanare electronică. Imaginile SEM ale clorhidratului de pitofenonă, β -ciclodextrină și ale compușilor de incluziune clorhidrat de pitofenonă- β -ciclodextrină obținute prin metode de coprecipitare și liofilizare sunt prezentate în Figura 7.5 A-D. Pe imaginile microscopie de scanare electronică de aceeași mărime se poate observa că dimensiunile cristalitelor sunt diferite pentru substanțele pure (substanțe cristaline) și pentru compușii de incluziune.

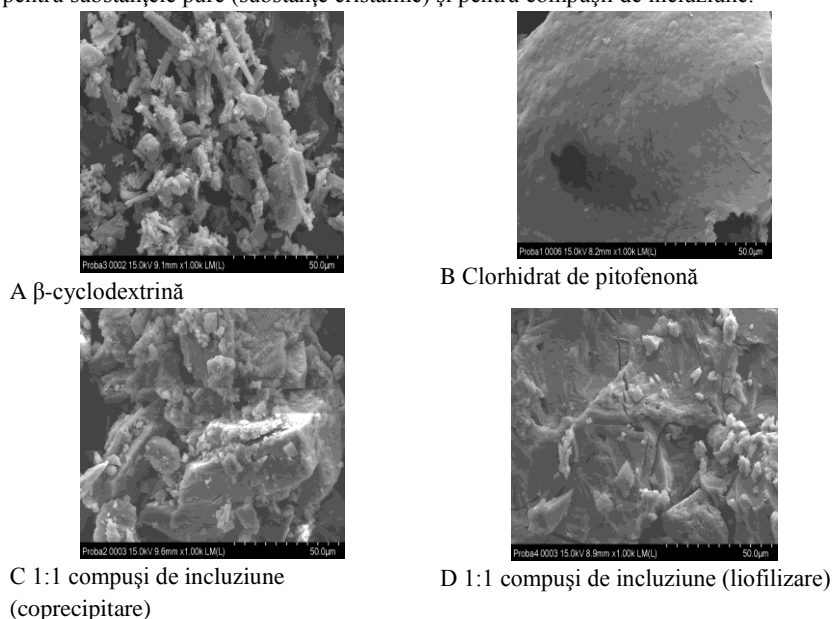


Figura 7.5 A-D Microfotografii: prin scanarea de electroni A – β -ciclodextrină, B – Clorhidrat de pitofenonă, C 1:1 compusul de incluziune (coprecipitare), și D 1:1 compusul de incluziune (liofilizare)

7.2.6 Modelare moleculară. Teoria Densității Funcțională. Optimizarea geometriei și calculele de frecvență pentru β -ciclodextrină, molecule clorhidrat de pitofenonă și compusul lor gazdă-oaspete au fost efectuate în fază gazoasă la nivelul teoriei densității funcționale, având în vedere M11 [Peverati R., 2011] corelarea de schimb împreună cu def2-SVP [Weigend F., 2005] au fost implementate în pachetul de programe mod Gaussian 09 [Gaussian 09, 2009]. Nici un număr de undă negativ nu s-a obținut pentru toate cele trei cazuri, dovedind că adevăratul minim al potențialilor suprafețelor de energie a fost găsit în optimizare.

7.2.6.1 Concluzii în tehnici de modelare moleculară. Geometria de echilibru a clorhidratului de pitofenonă, β -ciclodextrină, complexul supramolecular gazda-oaspete a fost obținut la nivelul teoriei densității funcționale folosind M11 [Peverati R., 2011] de schimb de corespondență funcțională, având în vedere setul de bază def2-TZVP [Weigend F., 2005] pus în aplicare în pachetul Gaussian 09 programul de chimie cuantică [Frisch M.J., 2009]. Configurația geometrică a compusului de incluziune clorhidrat de pitofenonă- β -ciclodextrină poate fi privită din două puncte de vedere: vedere laterală și vedere de jos, a se vedea figura 7 6.A și respectiv B,.

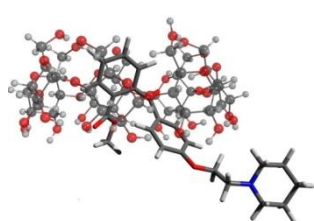


Figura 7.6A Vedere laterală a compusului de incluziune clorhidrat de pitofenonă- β -ciclodextrină

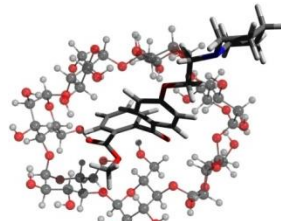


Figura 7.6B Vedere din partea inferioară a compusului de incluziune clorhidrat de pitofenonă- β -ciclodextrină

Pentru a estima efectele termodinamice pe procesul de incluziune a fost efectuată în continuare o analiză modul normal pentru a calcula energia liberă Gibbs, prin utilizarea dimensiunii mai mici def2-SVPP [Weigend F., 2005] din setul de bază. Prin urmare, calculul energiei de interacțiune intermoleculară a fost efectuat utilizând ambele seturi de bază, mici și mai mari. Energia de interacțiune intermoleculară obținută la nivelul M11/def2-SVPP al teoriei este -61.41 kcal/mol, în timp ce valoarea similară obținută cu metoda M11/def2-TZVP este de -41.87 kcal/mol. După cum putem vedea, cu creșterea dimensiunii setului de bază energia de interacțiune intermoleculară scădea drastic. Pentru a ține seama de efectele termodinamice, am calculat, de asemenea, energia liberă Gibbs având în vedere nivelul M11/def2-SVPP al teoriei. Pentru această valoare s-au obținut -6.36 kcal/mol prezentând un proces de complexare spontan, dar ar trebui să fie acceptată cu anumite rezerve datorită efectelor dimensiunii de bază. Pe de altă parte, este important să se

cunoască efectele care pot împiedica complexarea. În acest sens, am calculat energia de deformare, care este diferența de energie dintre valorile energetice ale elementelor constitutive moleculare obținute la configurația geometriei de echilibru în cazuri izolate și complexe. Energia de deformare a β -CD este de 29.28 kcal/mol pentru M11 caz / def2-SVPP și respectiv de 19.67 kcal/mol pentru M11/def2-TZVP. Valorile similare pentru clorhidrat de pitofenonă sunt 6.04 kcal/mol pentru cazul M11/def2-SVPP și respectiv 2.81 kcal/mol pentru M11/def2-TZVP. Se poate observa că procesul de incluziune induce, de asemenea, o deformare puternică a cavității β -cyclodextrină, în timp ce cea a clorhidrat de pitofenonă este relativ mică. O altă caracteristică interesantă a complexării este că molecula clorhidrat de pitofenonă face doar două legături de hidrogen cu grupările OH ale β -cyclodextrinei, cea mai mare parte a interacțiunii este dată de contribuția pe termen lung a forțelor de dispersie. Totodată deplasarea liniei în spectrele spectroscopiei de rezonanță magnetică nucleară pentru atomul de carbon C16 poate fi indusă prin una din legăturile de hidrogen realizate de atomul O13 cu o grupare OH din partea de jos a β -cyclodextrinei.

7.3 Concluziile capitolului 7

S-au preparat compușii de incluziune ai clorhidratului de pitofenonă cu β -cyclodextrină prin coprecipitare și prin liofilizare. S-au caracterizat în fază solidă prin difracție cu raze X, calorimetrie cu scanare diferențială, spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier, spectroscopie rezonanță magnetică nucleară, microscopie de scanare electronic și modelare moleculară. Difracție a razelor X arată un compus în stare amorfă dacă este obținut prin liofilizare. Prin coprecipitare s-a obținut un compus parțial amorf cu o fază importantă cristalină. Curbele calorimetriei cu scanare diferențială indică formarea de compuși diferiți față de reacții de început. Spectroscopia în infraroșu indică implicarea grupului COO^- în procesul de complexare. Spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară indică formarea unui compus amorf (cele obținute prin liofilizare) și un compus parțial cristalin (cele obținute prin coprecipitare) cu posibilitatea formării compușilor de incluziune (o linie shiftată de clorhidrat de pitofenonă în Spectrele ^{13}C CP- MAS a noilor compuși în comparație cu spectrul clorhidratului de pitofenonă).

CONCLUZII

- S-au obținut trei forme solide noi prin experimentele de cristalizare paralele.
- S-a determinat, prin difracție de raze X, structura cristalină completă pentru forma de pornire a medicamentului clorhidrat de pitofenonă, astfel: sistemul cristalografic, parametrii celulei elementare, grupul spațial, pozițiile atomilor în celula elementară din care rezultă și: distanțele dintre atomi, unghiurile de legătură, legăturile de hidrogen.
- Compusul $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{P}_1\text{S}_2\text{N}_1$ cristalizează în sistemul monoclinic, prezentând grupul spațial $P2_1/c$ și următorii parametrii celulei elementare: a [Å]: 9.29217, b [Å]: 11.87197, c [Å]: 14.26229, α [°]: 90, β [°]: 107.7514, γ [°]: 90.
- Compusul $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{P}_1\text{S}_2\text{N}_1$ cristalizează în sistemul triclinic, prezentând grupul spațial $P-1$ și următorii parametrii celulei elementare: a [Å]: 7.4469(4), b [Å]: 10.9588, c [Å]: 11.0534, α [°]: 112.166, β [°]: 97.291, γ [°]: 102.556.
- Compusul $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{C}_1\text{F}_3\text{NO}_2$ cristalizează în sistemul ortorombic, prezentând grupul spațial $P2_12_12_1$ și următorii parametrii celulei elementare: a [Å]: 8,002(5), b [Å]: 14,2147(11), c [Å]: 25,2003(14).
- S-a determinat prin spectrometrie de masă, pe baza înregistrării și interpretării spectrelor de masă, pentru clorhidratul de pitofenonă: masa moleculară, formula moleculară, structura moleculară.
- S-a încercat determinarea concentrației de clorhidrat de pitofenonă din apa râului Someș.
- În probele de apă analizate nu a fost găsit clorhidrat de pitofenonă.
- Pentru poluanții de tipul compușilor farmaceutici s-au pus la punct metode de depoluare.
- Clorhidratul de pitofenonă poate fi adsorbit din ape reziduale cu materiale poroase de tip sită moleculară și cărbune activ. Datorită dimensiunii mici a porilor, zeolitul 13X adsorbe o cantitate mai mică de clorhidrat de pitofenonă decât cărbunele activ.
- Studiile pot continua cu teste de adsorbție la diferite temperaturi, de asemenea, se poate evalua viteza de adsorbție a clorhidrat de pitofenonă pe adsorbantul mai eficient, respectiv pe cărbune activ cu experimente care urmăresc concentrația de clorhidrat de pitofenonă în timpul adsorbției pe acest material.
- Atât cărbunele activ cât și zeolitul pot fi utilizate cu succes pentru adsorbția clorhidratului de pitofenonă în stațiile de epurare municipale.
- Pentru o stație de epurare cu debit de $2 \text{ m}^3/\text{s}$ rezultă următoarele cantități: debit = $2 \text{ m}^3/\text{s}$ echivalent cu $2 \cdot 3600 = 7.200 \text{ m}^3/\text{h}$ echivalent cu $7200 \cdot 24 = 172.800 \text{ m}^3/\text{zi}$.
- Dacă cantitatea de poluant este de $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ rezultă o cantitate necesară de 518.400 mg de cărbune activ = $518 \text{ g}/\text{zi} = 5,18 \text{ kg}/10 \text{ zile} = 15 \text{ kg}/\text{lună} = 93 \text{ kg}/6 \text{ luni}$.
- Din motive economice este de preferat zeolitul, preturile de cost fiind mult mai mici.
- Procesul de adsorbție pentru Ibuprofen, Naproxen, Carbamazepina și Indometacin a fost studiat pe 6 tipuri de adsorbenți, 2 tipuri de cărbune activ și 6 tipuri de zeoliți pe o perioadă de 4 zile (96 ore).
- În toate cazurile Ibuprofenul și Naproxenul au fost adsorbite în proporție de mai bine de 90 %. Excepție este cazul adsorbției pe cărbune activ unde Ibuprofenul este adsorbit în raport de 80 % și Naproxenul de aproximativ 70 %. De asemenea Ibuprofenul a fost adsorbit în proporție de numai 60 % pe zeolit SM-S9.
- Carbamazepina și Indometacinul au arătat un raport de adsorbție de sub 54 %. Excepție se observă pentru Carbamazepină în cazul zeolitelui SM-S6 unde adsorbția este de aproximativ 80 % după 4 zile, iar în cazul Indometacinului ,adsorbția este de aproximativ 90 % pe adsorbent de tip SM-S10.

- Cel mai eficient adsorbant pare pe zeoliți SM-S10 în care caz cei trei compuși (Ibuprofen, Naproxen, Indometacin) sunt absorbiți în termen de 4 zile este de peste 90%, iar Carbamazepina este absorbită într-o proporție de circa 50%. Aceste date sunt în acord cu rezultatul raportat de un document recent publicat [ANDERSON M. A., 2000], care concluziona că rata de retenție este în creștere pentru valori ridicate ale raportului Si/Al.

- Cantitatea obținută pentru Ibuprofen în influentul de la stațiile de epurare din Cluj-Napoca a fost de 245.92 ng/L și de 11,88 ng/L la efluent. Rata de eliminare pentru Ibuprofen prin stațiile de epurare din Cluj-Napoca a fost de 95.17 %. De aceea, concentrația compusului în efluent a fost de 4,83% față de influent. Prin diluare în râul receptor (Raul Someșul Mic cu un debit de 12 m³/s) concentrația Ibuprofen este redusă la 1,98 ng/L. Pentru compușii Naproxen, Carbamazepină și Indometacin, viteza de eliminare nu a fost calculată, deoarece concentrațiile au fost sub limita de cuantificare (LOQ = 10 ng/l).

- S-au preparat compuși de incluziune ai clorhidratului de pitofenonă cu β-ciclodextrină prin coprecipitare și prin liofilizare. S-au caracterizat în fază solidă prin difracție cu raze X, calorimetrie cu scanare diferențială, spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier, spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară, microscopie de scanare electronică și modelare moleculară. Difracție a razelor X arată un compus în stare amorfă dacă este obținut prin liofilizare. Prin coprecipitare s-a obținut un compus parțial amorf cu o fază importantă cristalină. Curbele calorimetriei cu scanare diferențială indică formarea de compuși diferiți față de reacțanții de început.

- Spectroscopia în infraroșu indică implicarea grupului COO⁻ în procesul de complexare.

- Spectroscopia de rezonanță indică formarea unui compus amorf (cele obținute prin liofilizare) și un compus parțial cristalin (cele obținute prin co-precipitare) cu posibilitatea formării compușilor de incluziune (o linie shiftată de clorhidrat de pitofenonă în Spectrele ¹³C CP- MAS a noilor compuși în comparație cu spectrul clorhidratului de pitofenonă). Pe baza rezultatelor difracție cu raze X și spectroscopiei de rezonanță magnetică, compușii astfel obținuți (prin co-precipitare și liofilizare) sunt amorfi și parțial amorfi. Există indicii că difractogramele de difracție de raze X a compușilor de incluziune obținuți prin co-precipitare sunt diferite față de cele de pornire. Tehnica teoriei densității funcționale de modelare moleculară dă arhitectura spațială a compusului de incluziune.

Bibliografie selectivă

Alkaram U. F., Muchlis A. A., Al-Dujaili A. H., The removal of phenol from aqueous solutions by adsorption using surfactant-modified bentonite and kaolinite, *J. Hazard. Mater.*, vol. 169, p. 324, 2009.

Anderson M. A., [Removal of MTBE and Other Organic Contaminants from Water by Sorption to High Silica Zeolites](#), *Environ. Sci. Technol.*, vol. 34, p. 725, 2000.

Bhatnagara A., M. Sillanpa M., Utilization of agro-industrial and municipal waste materials as potential adsorbents for water treatment A review, *Chem. Eng. J.*, vol. 157 p. 277–296, 2010.

Cabrita I., Ruiz R., Mestre A.S., Fonseca I.M., Carvalho A.P., Ania C.O., Removal of an analgesic using activated carbons prepared from urban and industrial residues, *Chem. Eng. J.* vol. 163, p. 249–255, 2010.

Crini G., *Review Paper, Non-conventional low-cost adsorbents for dye removal: A review*, *Bioresource Technology*, vol. 97, p. 061–1085, 2006.

Corcoran J., Winter M.J., Tyler Ch.R., Pharmaceuticals in the aquatic environment: A critical review of the evidence for health effects in fish, *Crit. Rev. Toxicol.*, vol. 40, p. 287–304, 2010.

Castro-Hermida J.A., H. Gomez-Couso, M.E. Ares-Mazas, M.M. Gonzales-Bedia, N. Castaneda-Cancio, F.J. Otero-Espinar, J. Blanco-Mendez, Anticryptosporidial activity of furan derivative G1 and its inclusion complex with beta-cyclodextrin, *J. Pharm. Sci.*, vol. 93, p. 1197, 2004.

Deegan A.M., Shaik B., Nolan K., Urell K., Oelgemöller M., Tobin J., Morrissey A., Treatment options for wastewater effluents from pharmaceutical companies, *Int. J. Environ. Sci. Tech.* vol. 8, p. 649–666, 2011.

Daughton C.G., Pharmaceutical Ingredients in Drinking Water: Overview of Occurrence and Significance of Human Exposure, in: R. Halden (Ed.) *Contaminants of Emerging Concern in the Environment: Ecological and Human Health considerations*, *Am. Chem. Soc.*, Washington, DC, p. 9–68, 2010.

Damjanović Lj., Rakić V., Rac V., Stošić D., Auroux A., The investigation of phenol removal from aqueous solutions by zeolites as solid adsorbents, *J. Hazard. Mater.* vol. 184, p. 477–484, 2010.

Escher B.I., Bramaz N., Eggen R.I.L., Richter M., In vitro assessment of modes of toxic action of pharmaceuticals in aquatic life., *Environ Sci Technol.*; vol. 39 p. 3090–100, 2005.

Engel G.E., S. Wilke, Koning O., Harris. K. D. M., Leusen F. J. J., *J. Appl. Cryst.*, vol. 32, p. 1169–1179, 1999.

Garcia-Ac A., Segura P.A., Gagnon Ch., Sauve S., Determination of afibrate, methotrexate, cyclophosphamide, orlistat and enalapril in waste and surface waters using on-line solid-phase extraction liquid chromatography coupled to polarity-switching electrospray tandem mass spectrometry, *J. Environ. Monit.*, vol. 11, p. 830–838, 2009.

Hohenberg P. and Kohn W., Inhomogeneous Electron Gas, *Phys. Rev.* vol. 136 p. B864, 1964.

Kohn W. and L.J. Sham, *Phys. Rev.*, vol. 140 A1133 1956.

http://www.chromacademy.com/lms/sco59/Sample_Preparation_Liquid-Liquid_Extraction_Techniques.pdf, 2014

Juhascik M. P., Jenkins A. J., Comparison of liquid/liquid and solid-phase extraction for alkaline drugs, *J. Chromatogr. Sci.*, vol. 47, p. 553, 2009.

Klug H.P., L.E. Alexander, “X-Ray Diffraction Procedures: For Polycrystalline and Amorphous Materials, 2nd Edition”, John Wiley & Sons Inc., New York, p. 687–703, 1974.

Kacso I., Borodi G., Farcas S.I., Hernanz A., Bratu I., *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*, Vol. 68, p. 175, 2010.

- Kim S.D.**, Cho J., Kim I.S., Vanderford B.J., Snyder S.A., Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and wastewaters, *Water Res.*, vol. 41 p. 1013–21, 2007.
- Knappe D.**, Matsui Y., Snoeyink V., Roche P., Prados M., Bourbigot M., Predicting the capacity of powdered activated carbon for trace organic compounds in natural waters, *Environ Sci Technol.*, vol. 32 p. 1694–8, 1998.
- Khalid M.**, Joly G., Renaud A., Magnoux P., Removal of phenol from water by adsorption using zeolites, *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 43, p. 5275, 2004.
- Langenhoff A.**, Inderfurth N., Veuskens T., Schraa G., Blokland M., Kujawa-Roeleveld K., Rijnaarts H., *BioMed Research International*, Article ID 325806, Hindawi Publishing Corporation, vol. 2013, p. 9, 2013.
- Li J.**, Charles J., Werth C. J., *Environ. Sci. Technol.*, Evaluating Competitive Sorption Mechanisms of Volatile Organic Compounds in Soils and Sediments Using Polymers and Zeolites, *Environ Sci Technol* vol. 35, p. 568, 2001.
- Moldovan Z.**, Jover, E., Bayona, Gas chromatographic and mass spectrometric for the methods for characterisation of long chain fatty acids. Application to wool wax extracts, *J. M., Anal. Chim. Acta*, vol. 465, p. 359, 2002.
- Moldovan Z.**, Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania, *Chem*, vol. 64, p. 1808-1817, 2006.
- Moldovan Z.**, Schmutzer G., Tusa F., Calin R., Alder A. C., An overview of pharmaceuticals and personal care products contamination along the river Somes watershed, Romania, *J. Environ. Monit.*, vol. 9, p. 986, 2007.
- Monik A.** Nanopulberi de MgO cu proprietati antibacteriene, Universitatea Politehnica Bucuresti, Facultatea de Chimie aplicata și Știința materialelor, 2013.
- Popeneciu H.**, Mariana L. A., Zaharia M., Dumitru R., Eliminarea polunatilor din clasa farmaceutice organice din mediu apos prin utilizare de materiale poroase, Conferința Națională de chimie cu participare internațională, Călimănești-Căciulata, 2014.
- Popeneciu H.**, Zaharia M., Dumitru R., Removing residues of pharmaceuticals in aqueous medium by adsorption on solid phase, *Revista de chimie*, Bucuresti, vol 10 p.1979-1983, 2016.
- Popeneciu H. G.**, Maria-O. M., Gheorghe B., Dumitru R., *Crystal Structure of pitofenone hydrochloride from X- ray powder diffraction data*, Conferința Națională de chimie cu participare internațională, Călimănești-Căciulata, 2012.
- Popeneciu H.**, Adrian C., Cristian T., Luiza B.-I. *DFT investigation on the electronic structure of Faujasite*, Processes in Isotopes and Molecules, AIP Conf. Proc, Issue: 1565, vol. 71, p. 67-70, 2013. .
- Popeneciu H.**, Zaharia M., Dumitru R., *Characterization of pitofenone by EI mass spectrometry and GC/MS system*, Processes in Isotopes and Molecules, Conf. Proc, Issue: 1565, vol. 67 p. 71-74, 2013.
- Popeneciu H.**, Carmen T., Gheorghe B., Irina K., Mihaela M. P., Dumitru R., *(4S)-6-chloro-4-(2-cyclopropylethynyl)-4-(trifluoromethyl)-2,4-dihydro-1H-3,1-benzoxazin-2-one*, Efavirenz, Conference on Processes in Isotopes and Molecules, AIP Conf. Proc, Issue 1700, vol. 0400031-0400035, 2015.
- Popeneciu H.**, Ioan Bratu, Gheorghe Borodi, Attila Bende, Lucian Barbu – Tudoran, Dumitru Ristoiu, *Inclusion compounds of β-cyclodextrin-pitofenone hydrochloride. Investigations of solid forms*, Studia Univeristatea Babeș-Bolyai Seria Chemia, Cluj Napoca Editia 2, vol.61, p. 61-67, 2016
- Peeverati R.**, D. G. Truhlar, Improving the accuracy of hybrid meta- GGA density functionals by range separation, *J. Phys. Chem. Lett.*, vol. 2(21), p. 2810, 2011.
- Redding A.M.**, Cannon F.S., Snyder S.A., Vanderford B.J., A QSAR-like analysis of the adsorption of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals, and personal care products on modified activated carbons, *Water Res.*, vol. 43 p. 3849–61, 2009.
- Rahman N.**, Sato N., Yoshioka S., Sugiyama M., Okabe H., Hara K., Selective Cu(II) Adsorption from Aqueous Solutions Including Cu(II), Co(II), and Ni(II) by Modified Acrylic Acid Grafted PET Film, *ISRN Polymer Science*, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/536314>, vol. 2013, p. 9, 2013.
- Rotich M .K.**, M. E. Brown, B. D. Glass, Thermal studies on mixtures of benzoic and salicylic acids with cyclodextrins *J. Therm. Anal. Calorim.*, vol. 73, p. 671, 2003.
- Szejtli J.**, “Cyclodextrin Technology”, Kluw. Acad. Pub., 1988.
- Senturk H. B.**, Ozdes D., Gundogdu A., Duran C., Soylak M., Kinetic and thermodynamic study *J. Hazard. Mater.*, vol. 172, p. 353, 2009.
- Tourad E.**, Roig B., Sumpter J.P., Coetsier C., Drug residues and endocrine disruptors in drinking water: risk for humans? *Int. J. Hyg Environ. Health*, vol. 214 p. 437–41, 2011.
- Trotta F.**, M. Zanetti, G. Camino, Thermal Degradation of cyclodextrins, *Polymer Degradation and Stability*, vol. 69, p. 373, 2000.
- Weigend F.**, R. Ahlrichs, Phys. Chem. Chem. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: design and assessment of accuracy, *Phys.*, vol.7, p.3297, 2005.
- Werner M.**, Crystal structure determination, Springer – Verlag Berlin, 2004
- Yin C.Y.**, Aroua M.K., Daud W.M.A.W., Review of modifications of activated carbon for enhancing contaminant uptakes from aqueous solutions, *Sep. Purif. Technol.*, vol. 52 p. 403–415, 2007.
- Yousef R. I.**, EL-Eswed B., Al-Muhtasseb A. H., Adsorption characteristics of natural zeolites as solid adsorbents for phenol removal from aqueous solutions: kinetics, mechanism, and thermodynamics studies, *Chem. Eng. J.*, vol. 171, p.1143, 2011.
- Zupanc M.**, Kosjek T., Petkovšek M., Dular M., Kompare B., Širok B., Blažeka Ž., Heath E., Removal of pharmaceuticals from wastewater by biological processes, hydrodynamic cavitation and UV treatment, *Ultrason Sonochem*, vol 20, p. 1104, 2013.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE ELABORATE PÂNĂ ÎN PREZENT ȘI INCLUSE TEMATICII TEZEI DE DOCTORAT

Articole publicate cotate ICI

1. **Horea Popeneciu**, Ioan Bratu, Gheorghe Borodi, Attila Bende, Lucian Barbu – Tudoran, Dumitru Ristoiu, Inclusion compounds of β -cyclodextrin-pitofenone hydrochloride. Investigations of solid forms, *Studia Universitatis Babeș-Bolyai Seria Chimia*, Cluj Napoca Editia 2, Vol. 61 2016 (p.61), <http://chem.ubbcluj.ro/~studiachemia/>, factor de impact ISI: 0.81
2. **Horea Popeneciu**, Zaharia Moldovan, Dumitru Ristoiu, Removing residues of pharmaceuticals in aqueous medium by adsorption on solid phase, *Revista de chimie*, Bucharest Vol. 67 Nr. 10, 2016, <http://www.revistadechimie.ro>, cotată ISI factor de impact ISI: 0.677
3. **Horea Popeneciu**, Zaharia Moldovan, Dumitru Ristoiu, 2013 *Characterization of pitofenone by EI mass spectrometry and GC/MS system*, A IX-a International Conference on Processes in Isotopes and Molecules, Cluj-Napoca Romania, AIP Conference Proceeding 1565, 67 25-27 Septembrie, <http://www.itim-cj.ro/contact> cotată ISI, fără factor de impact
4. **Horea Popeneciu**, Adrian Calborean, Cristian Tudoran, Luiza Buimaga-Iarinca 2013 *DFT investigation on the electronic structure of Faujasite*, A IX-a International Conference on Processes in Isotopes and Molecules, Cluj-Napoca Romania, AIP Conference Proceeding 1565, 71 25-27, Septembrie, <http://www.itim-cj.ro/contact>, cotată ISI fără factor de impact
5. **Horea Popeneciu**, Carmen Tripon, Gheorghe Borodi, Irina Kacso, Mihaela Maria Pop, Dumitru Ristoiu, 2015 *(4S)-6-chloro-4-(2-cyclopropylethynyl)-4-(trifluoromethyl)-2,4-dihydro-1H-3,1-benzoxazin-2-one*, *Efavirenz*, A X-a International Conference on Processes in Isotopes and Molecules, Cluj-Napoca Romania, AIP Conference Proceeding 23-25 Septembrie, <http://www.itim-cj.ro/contact> cotate ISI, fără factor de impact

Lucrări – comunicare

1. **Horea Gabriel Popeneciu**, Maria-Olimpia Miclăuș, Gheorghe Borodi, Dumitru Ristoiu, 2012 *Crystal Structure of pitofenone hydrochloride from X-ray powder diffraction data*, A XXXII-a Conferința Națională de chimie cu participare internațională, Caciulata, 03-05 Octombrie <http://conference.oltchim.ro>, poster
2. **Horea Gabriel Popeneciu**, Mariana Lucia Andrei, Zaharia Moldovan, Dumitru Ristoiu, 2014 *Eliminarea polunților din clasa farmaceutice organice din mediu apos prin utilizare de suport poroase*, A XXXIII-a Conferința Națională de chimie cu participare internațională, Călimănești-Caciulata, 01-03 Octombrie <http://conference.oltchim.ro>, poster
3. Mariana Lucia Andrei, **Horea Gabriel Popeneciu**, Dumitru Ristoiu, Obtaining of compounds to be used as pesticides but also to be less polluting for the environment is an important and actuality topic, The Central and Eastern European Conference on Health and Environment. The Environment – A Platform for Health 25-30 Mai 2014, Cluj Napoca, România, <http://enviro.ubbcluj.ro/evenimente/CEECH202014.php>, poster
4. Vasile Rednic, Nicolae Aldea, Marius Rada, Petrică Mărginean, **Horea Gabriel Popeneciu**, Global, local and electronic structure of supported nanostructured Ni-Cu alloys, Romanian Conference series on Advanced Materials, the 7th International Conference on Advanced Materials, ROCAM p.131, 28-31 August 2012 Brașov, România, <http://rocam.unibuc.ro/>, poster
5. **Popeneciu . H. G.** Albert S., Turza A., Ristoiu D., Borodi G., Crystal and molecular structure of a Pitofenone Hydrochloride polymorph, A XI-a International Conference on Processes in Isotopes and Molecules, Cluj-Napoca Romania, 27-29 Septembrie, 2017, <http://www.itim-cj.ro/contact>, poster