



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

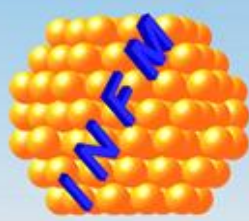
Proiect cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională
prin Programul Operațional Competitivitate 2014-2020

**ANALIZE FIZICO-CHIMICE, MATERIALE NANOSTRUCTURATE ȘI
DISPOZITIVE PENTRU APLICAȚII ÎN DOMENIUL FARMACEUTIC ȘI
MEDICAL DIN ROMÂNIA (AMD-FARMA-MED-RO)**

WORKSHOP

**Rezultate obținute în cadrul subcontractelor
de tip D**

29 OCTOMBRIE 2021



Programul Workshopului - 29 OCTOMBRIE 2021

Rezultate obținute în cadrul subcontractelor de tip D

| | |
|-------------------------------------|--|
| 8 ³⁰ - 9 ⁰⁰ | Înregistrare |
| 9 ⁰⁰ - 9 ¹⁰ | Implementarea proiectului pentru transfer de cunoștințe intitulat "Analize fizico-chimice, materiale nanostructurate și dispozitive pentru aplicații în domeniul farmaceutic și medical din România" - Dr. Mihaela Baibarac |
| 9 ¹⁰ - 9 ³⁰ | Detecția atorvastatinei și a compușilor fotodegradați din serul uman - Dr. K. Rakosi |
| 9 ³⁰ - 9 ⁵⁰ | Fotodegradarea atorvastatinei evidențiată prin studii de fotoluminescență- M. Daescu |
| 9 ⁵⁰ - 10 ¹⁰ | Proiectarea sistemului de transport gaz și interacția controlată cu suspensia în soluție compatibil cu sisteme de spectroscopie / fluorescență - Testarea funcționării individuale a subansamblelor sistemului de transport gaz. Adaptări mecanice pentru interfațarea subansamblelor sistemului - Dr. B. Chiricuta |
| 10 ¹⁰ - 10 ³⁰ | Fotodegradarea medicamentului antihipertensiv Nifedipina - M. Cristea |
| 10 ³⁰ - 10 ⁵⁰ | Aparat pentru măsurat acid folic în urina - C. Serbschi |
| 10 ⁵⁰ - 11 ⁰⁰ | Influența luminii UV asupra fotodegradării acidului acetilsalicilic - M. Daescu |
| 11 ⁰⁰ - 11 ²⁰ | Realizarea de structuri pentru creșterea eficienței amplificării împrăștierii Raman la suprafață - Dr. D. Năstac |
| 11 ²⁰ - 11 ⁴⁰ | Fotodegradarea azatioprinei în prezența tiosulfatului de sodiu - N. Toulbe |
| 11 ⁴⁰ - 12 ⁰⁰ | Realizarea modelului experimental de senzor pentru detecția pepsinei - Dr. A. Trandabăț |
| 12 ¹⁰ - 13 ¹⁰ | Noi evidențe optice privind fotodegradarea sării de sodiu a pantoprazolului - Dr. I. Smaranda |
| 13 ¹⁰ - 13 ³⁰ | Noi tipuri de ambalaje destinate produselor farmaceutice, în scopul reducerii efectelor negative ale expunerii accidentale a acestora la temperaturi ridicate și lumina UV - Dr. R.Ciobanu |

Implementarea proiectului intitulat “Analize fizico-chimice, materiale nanostructurate și dispozitive pentru aplicații în domeniul farmaceutic și medical din România”

M. Baibarac¹

¹*Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizica Materialelor, Măgurele, România*

Obiectivul proiectului intitulat “Analize fizico-chimice, materiale nanostructurate și dispozitive pentru aplicații în domeniul farmaceutic și medical din România”, finanțat în cadrul Programului Operațional Competitivitate 2014-2020, Axa prioritară 1 - Cercetare, Dezvoltare tehnologică și inovare (CDI) în sprijinul competitivității economice și dezvoltării afacerilor, este realizarea transferului de cunoștințe de la Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizica Materialelor (INCDFM) la întreprinderile din domeniul sănătății și industriei farmaceutice din România. Indicatorii realizați până în prezent sunt: i) nouă subcontracte de cercetare-dezvoltare în colaborare efectivă (subcontract de tip D) cu întreprinderile S.C. Sara Pharm Solutions S.R.L., S.C. Bioelectronic S.R.L., S.R.L. Pro-Vitam SRL, S.C. AGILROM SCIENTIFIC S.R.L., Centru IT pentru Știință și Tehnologie S.R.L., S.C. All Green S.R.L., S. C. Apel Laser S.R.L., S.C. Intelectro Iași S.R.L., din care 4 subcontracte sunt finalizate și 5 subcontracte sunt în derulare; și ii) un subcontract pentru servicii de testare probe (subcontract de tip C) oferite de INCDFM întreprinderii S.C. All Green S.A. Diseminarea rezultatelor a fost efectuată prin publicarea a 18 lucrări după cum urmează: i) Adsorption of 1,4-phenylene diisothiocyanate onto the graphene oxide sheets functionalized with polydiphenylamine in doped state, M. Baibarac et al., *Sci. Rep.*, 9, 1, 2019; ii) The influence of UV light on the azathioprine photodegradation: New evidences by photoluminescence, I. Smaranda et al., *Res. Phys.*, 14, 1, 2019; iii) Optical properties of folic acid in phosphate buffer solutions: the influence of pH and UV irradiation on the UV-VIS absorption spectra and photoluminescence, M. Baibarac et al., *Sci. Rep.*, 9, 1, 2019; iv) Electrochemical Synthesis of the Composites Based on Multi-Wall Carbon Nanotubes and Polypyrrole Doped with Phosphomolybdic Acid Heteropolyanions and Their Vibrational Properties, M. Baibarac et al., *Inter. J. Electrochem. Sci.*, 13, 10512, 2018; v) Novel anhydrous solid-state form of Azathioprine: The assessing of crystal structure by powder X-Ray diffraction, Infrared Absorption Spectroscopy and Raman scattering, O. I. Covaci et al., *J. Molec. Structr.*, 1178, 702, 2019; vi) Vibrational and photoluminescence properties of polydiphenylamine doped with silicotungstic acid hetero-polyanions and their composites with reduced graphene oxide, M. Baibarac et al., *J. Molec. Struct.*, 1184, 25, 2019; vii) Screen-Printed Carbon Electrodes Modified with Double-Walled Carbon Nanotubes Functionalized with Polypyrrole and Their Electrochemical Processes in the Presence of Folic Acid, M. Daescu et al., *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 21, 2376, 2021; viii) Vibrational and photo-luminescence properties of composites based on double-walled carbon nanotubes, poly (o-phenylenediamine) and poly(ethylene oxide), M. Daescu et al., *J.Nanosci.Nanotechnol.*, 21, 2334, 2021; ix) Influence of Reduced Graphene Oxide of the Electropolymerization of 5-amino-1-naphtol and the Interaction of 1,4-phenylene Diisothiocyanate with the Poly(5-amino-1-naphtol)/Reduced Graphene Oxide Composites, M. Baibarac et al., *Polymers*, 12, 1, 2020; x) Reusable on-plate immunoprecipitation method with covalent antibodies on a protein G covered microtiter plate K. Rakosi et al., *J.Immunolog. Methods*, 483, 112812, 2020; xi) Photoluminescence as a complementary tool for UV-VIS spectroscopy to highlight the photodegradation of drugs: a case study on melatonin, M. Daescu et al., *Molecules* 25, 3820, 2020; xii) Photoluminescence as a valuable tool in the optical characterization of acetaminophen and the monitoring of its photodegradation reactions, M. Daescu et al., *Molecules* 25, 4571, 2020; xiii) Reduced graphene oxide sheets as inhibitors of the photochemical reactions of alpha-lipoic acid in the presence of Ag and Au nanoparticles, N. Toulbe et al., *Nanomaterials* 10, 2238, 2020; xiv) Optical evidence for the assembly of sensors based on reduced graphene oxide and polydiphenylamine for the detection of epidermal growth factor receptor, M. Baibarac et al., *Coatings* 11, 258, 2021; xv) The influence of UV light on photodegradation of acetylsalicylic acid, M. Daescu et al., *Inter. J. Molec. Sci.* 22, 4046, 2021; xvi) Spectroscopic studies on photoegradation of atorvastatin calcium, M. Oprica, et al. *Sci. Rep.* 11, 15338, 2021; xvii) Optical properties of composites based on poly(o-phenylenediamine), poly(vinylene-fluoride) and double-wall carbon nanotubes, M. Baibarac et al., *Inter. J. Molec. Sci.s* 22, 8260, 2021; xviii) Chapter 3, Nanostructures based detection of pharmaceuticals and other contaminants of emerging concern, M. Baibarac, N. Toulbe, 75-114, in *Advanced Nano-structures for Environmental Health*, Ed. L. Baia, E. Pap, K. Hernadi, M. Baia, Elsevier, 2020. Nouă cereri de brevete au fost depuse la OSIM după cum urmează: i) Dispozitiv electronic pentru calibrare automată a senzorilor electrochimici de acid folic, pentru mărirea duratei de utilizare a acestora, M. Baibarac, C. Serbschi, cerere nr. A/00307/02.06.2020, ii) Procedee de preparare și utilizare ale noilor forme cristaline ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei, C.M. Manta, D. Samohvalov, D. Gherca, M. Baibarac, M. A. Lungan, I.

INSTITUTUL NATIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU FIZICA MATERIALELOR

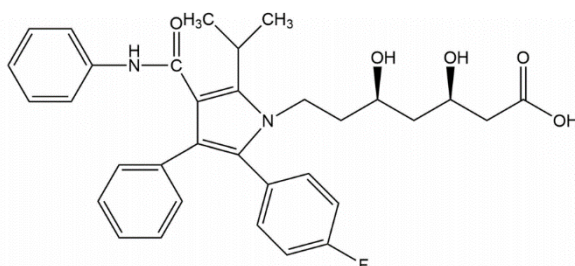
Smaranda, A. Barbatu, L. Buhalteanu, A. Udrescu, M. Daescu, M. Ilie, N. Toulbe, cerere nr A/00516/28.08.2019; iii) Celula de măsurare pentru senzori electrochimici de acid folic, M. Baibarac, C. Serbschi, cerere nr. A/00308/02.06.2020; iv) Rejecție erori măsurare pentru senzori electrochimici de acid folic bazați pe compozite de tip polipirol și nanotuburi de carbon, M. Baibarac, C. Serbschi, cerere nr. A 00553/02.09.2020; v) Procedeu chimic de asamblare a senzorilor bazați pe oxid de grafenă funcționalizați cu polidifenilamină pentru detecția hormonului de stimulare tiroidiană, S.N. Fejer, M. Baibarac, A00028/02.02.2021, vi) Suportți de ITO modificați cu oxid de grafenă redus funcționalizat cu nanoparticule de aur pentru aplicații în domeniul detecției optice a compușilor farmaceutici, M. Baibarac, A.M. Mogos, A00423/22.07.2021, vii) Procedeu chimic de asamblare a senzorilor bazați pe oxid de grafenă funcționalizați cu poli(5-amino-1-naftol) pentru detecția receptorului factorului de creștere epidermal, M. Dinescu, A. Udrescu, M. Baibarac, S. N. Fejer, A00735/16.11.2020, viii) Electrode serigrafiate de carbon modificate cu oxid de grafenă funcționalizat cu polipirol dopat cu heteropolianionii acidului fosformolibdic, M. Baibarac, C. Serbschi, A100487/16.08.2021 și ix) Aparatură electronică pentru măsurarea automată a concentrației de acid folic în urină, M. Baibarac, C. Serbschi, A100488/16.08.2021.

Studierea efectului antibiotic al atorvastatinei pe tulpinile de referință

K. Rákosi¹, M. Korodi¹, G. Hudák¹, S. N. Fejér¹

¹Pro-Vitam SRL, Str. Muncitorilor nr. 16, Sfântu Gheorghe, România

Atorvastatina este unul dintre cele mai vechi și mai importante medicamente din clasa statinelor, care din punct de vedere chimic este (3R,5R) -7-2- (4-fluorofenil)-3-fenil- 4-(fenil-carbamoil)-5-propan-2-il-pirrol-1-il-3,5-dihidroxi-heptanoic și prezintă cel mai ridicat nivel de eficacitate în scăderea nivelului de colesterol lipoproteic de densitate scăzută la om la o doză zilnică maximă de 80 mg. Atorvastatina are un timp de înjumătățire plasmatică semnificativ mai lung, de 18-24 h, în comparație cu alte statine. Se administrează în forma sa acidă activă, care ulterior este metabolizată în formă a doi metaboliți hidroxilici activi, și anume orto-hidroxi atorvastatina și para-hidroxi atorvastatina, și trei metaboliți lactonici inactivi. În vederea colectării probelor pentru detectarea atorvastatinei din ser uman, am căutat pacienți care se află sub tratament cu medicamente pe bază de atorvastatină, comercializate sub numele de “Sortis”, “Torvacard” și “Ascord” cu un conținut de 20 mg atorvastatină. În vederea măsurării atorvastatinei, am grupat serurile în 3 grupe: 1.Grupa baseline - pacienți fără valori patologice pentru determinări de colesterol seric total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride serice, TGO, TGP, gamma GT, acești pacienți nefiind sub tratament cu statine; 2.Grupa netratată - pacienți cu valori patologice pentru una dintre determinări de colesterol seric total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride serice, TGO, TGP, gamma GT, dar care nu sunt sub tratament cu statine; 3.Grupa tratată - pacienți cu diverse valori, normale sau patologice pentru determinări de colesterol seric total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride serice, TGO, TGP, gamma GT, care sunt sub tratament cu statine. În următoarea fază a proiectului, am efectuat studiul de literatură pentru găsirea unor metode care permit detecția cât mai precisă și exactă și permit evaluarea fotodegradabilității atorvastatinei din probe de ser uman. Cea mai bună abordare pentru analiza exactă a concentrației plasmatice de atorvastatină în ser uman este utilizarea tehnicilor de cromatografie lichidă de înaltă rezoluție, cum ar fi HPLC și UPLC cuplate cu spectrofotometrie UV sau detectoare MS/MS.



(3R,5R)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoic acid
Chemical Formula: C₃₃H₃₅FN₂O₅
Molecular Weight: 558.64

Fig. 1 Structura chimică a atorvastatinei

Fotodegradarea atorvastatinei evidențiată prin studii de fotoluminescență

M. Dăescu¹, M. Oprică¹, M. Ioța¹, S.N. Fejer², M. Baibarac¹

¹Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizica Materialelor, Măgurele, România

²Pro-vitam, Str. Muncitorilor, nr 16, Sfântu Gheorghe, România

Medicamentul Atorvastatina conținând compusul activ atorvastatin calciu (ATC) este administrat pacienților care prezintă boli cardiovasculare ¹, afecțiuni renale ² și pentru diminuarea nivelului de colesterol³. Un subiect care a atras atenție în ultimul timp în domeniul medicamentelor este fotodegradarea acestora, proces care conduce la formarea de compuși toxici, activitatea terapeutică a acestor produși farmaceutici fiind mult diminuată⁴. Până în prezent, metodele utilizate pentru studiul produșilor de degradare ai atorvastatinei au fost cromatografia pe lichide de înaltă rezoluție (HPLC)⁵ și rezonanța magnetică nucleară (RMN)⁶. În prezenta comunicare va fi evidențiat procesul de fotodegradare al atorvastatinei calciu prin fotoluminescență (PL), împrăștiere Raman și spectroscopie FTIR. Procesul de fotodegradare a ATC a fost studiat: i) în prezența și absența excipienților în stare solidă; și ii) în prezența tamponului fosfat având pH-ul egal cu 7 și 8⁷. O specială atenție a fost acordată reacției de hidroliză a ATC în prezența NaOH⁷.

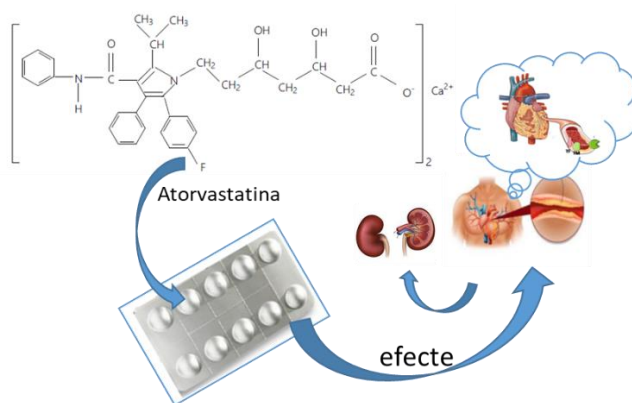


Fig. 1 Atorvastatina.

- [1] G.M. Rosa, F. Carbon, A. Parodi et al., European Journal of Clinical Investigation, 44, 2014.
- [2] X. Su, L.Zhang, L. J. Lv, J.Wang, W. Hou et al., American Journal of Kidney Diseases, 67, 2016.
- [3] V. M. Sonje, L. Kumar, C. L. Meena et al. Excipients and Related Methodology, 35, 2010.
- [4] D. Pluskota-Karwatka, M. Hoffmann, Curr. Org. Chem., 22, 2018.
- [5] M. A. Oliveira, M.I. Yoshida, V. J. Belinelo, R. S Valotto, Molecules, 18, 2013.
- [6] F. Cermola, M. Della Greca, M. R. Iesce et al., Tetrahedron, 62, 2006.
- [7] M. Oprica, M. Iota, M. Daescu, SN Fejer, C. Negri, M. Baibarac, Sci. Rep. 11, 15338, 2021.

Proiectarea sistemului de transport gaz și interacție controlată cu suspensia în soluție compatibil cu sisteme de spectroscopie / fluorescență - Testarea funcționării individuale a subsansamblelor sistemului de transport gaz. Adaptări mecanice pentru interfațarea subsansamblelor sistemului

Bogdan Chiricuta¹, Mioara Liliana Iacob¹

¹Apel Laser SRL, România

Până în această etapă a proiectului au fost atinse obiectivele principale ale proiectului și anume Proiectarea sistemului, Testarea funcționării individuale a subsansamblelor și Adaptări mecanice pentru interfațarea.

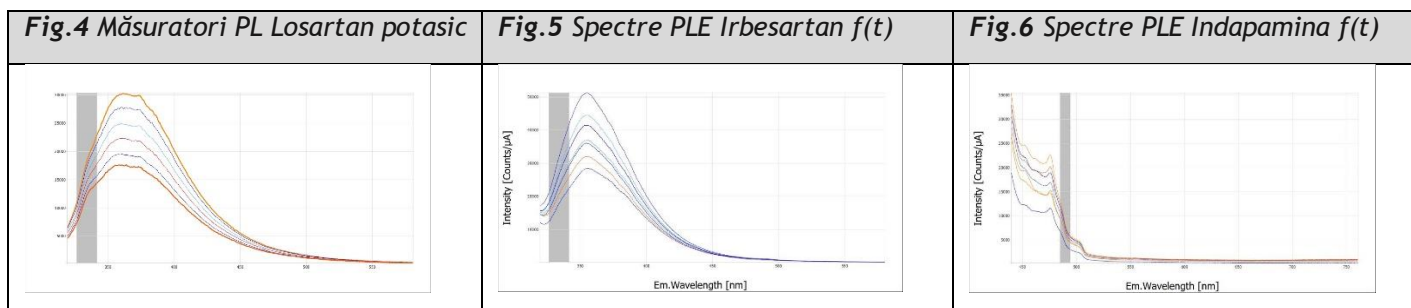
Cele 3 module principale caracterizate:

| Kit detecție absorbanță | Kit detecție fluorescență | Modul Peltier |
|--|---|---|
| Domeniu absorbanță: 0- 2A Acuratețe absorbanță: 0.02A Detector: fotodiodă siliciu Sursă de excitație: lampă cu Xe, minim 75 W | Domeniu detecție: 250-1100 nm Raport semnal zgomot Raman apă > 6000:1 Detector tip CCD Excitație cu lampă cu Xe 75 W | Domeniu temperatură: -15°C /+105°C Acuratețe: 0.1 °C Ajustare temperatură în rampe Permite utilizarea unui agitator magnetic pentru cuvă |

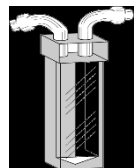
Au fost făcute adaptări mecanice pentru inter-cuplarea componentelor sistemului: tubulatură, reductor presiune, manson reducere - trecere furtune gaz.



Cu cele 3 module de absorbanță, fluorescență și Peltier au fost efectuate măsurători pentru probe specifice pentru evidențierea modificărilor survenite la modificarea temperaturii:



Concluzii: sistemul de injecție gaz în celulă a fost optimizat de la model cu injecție cu ac și membrană teflonată la celula din cuarț cu tuburi adaptoare integrate precum în Fig.7.



Au fost de asemenea efectuate măsurători specifice de fotoluminescență și fotoluminescență de emisie pentru Losartan sodic, Nifedipină, Paracetamol, Indapamină și Irbesartan la care s-a constatat o alterare a emisivității cu creșterea temperaturii. Este necesară folosirea unui agitator magnetic și va fi urmărit efectul purjării cu azot asupra emisivității probelor.

Fotodegradarea medicamentului anti-hipertensiv Nifedipina

M. Cristea¹, M. Daescu¹, M. Baibarac¹

¹Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizica Materialelor, Măgurele, România

În această comunicare este raportat procesul de fotodegradare al nifedipinei în prezența și absența excipienților precum și a influenței mediului bazic. Spectrul de fotoluminescență (PL) al nifedipinei de puritate Aldrich, când proba este sub formă de pulbere, este caracterizat printr-o bandă de emisie cu maximumul la 501 nm, iar spectrul de excitație al fotoluminescenței (PLE) este caracterizat de o bandă cu maximumul la 374 nm. În cazul soluțiilor apoase de nifedipină, spectrele de PL și PLE sunt caracterizate prin benzi cu maximele la cca. 482 nm și 373 nm. Expunerea la lumina UV a probelor de nifedipină induce variații importante ale intensității spectrelor de PL și PLE. Aceste variații sunt acompaniate în spectrele de absorbție UV-VIS de modificări ale absorbanței benzilor aferente grupărilor cromofore ale nifedipinei; aceste variații permit observarea prezenței unor puncte izosbestice, care indică generarea produșilor de fotodegradare ai nifedipinei. Folosind spectroscopia de absorbție IR și împrăștierea Raman au fost evaluate modificările chimice induse nifedipinei aflată în fazele cristalină, sticloasă și structura polimorfă tranzientă¹.

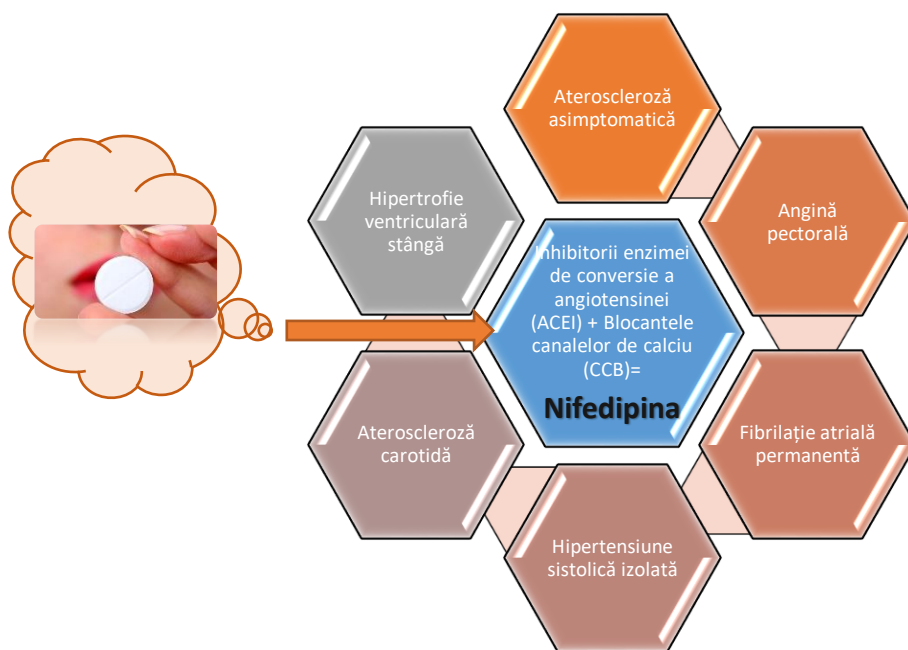


Fig.1 Principalele afecțiuni medicale în care Nifedipina este administrată.

[1] K. L. A. Chan, O. S. Fleming, S. G. Kazarian, D. Vassou, G. D. Chryssikos, V. Gionis, J. Raman Spectrosc., 35, 5, 353, 2004.

Aparat pentru măsurat acid folic în urină

Constantin Serbschi

Bioelectronic SRL, Cerceus street, no.54, Ploiești, România

În cadrul proiectului “Analize fizico-chimice, materiale nanostructurate și dispozitive pentru aplicații în domeniul farmaceutic și medical din România” - AMD-FARMA -MED-RO” s-a construit aparatul pentru măsurarea acid folic în urină. Acesta este realizat în format portabil - staționar. Zona de folosire este în cabinetele medicale ale medicilor de familie. Această recomandare nu exclude utilizarea în spitale sau acasă la persoana care necesită această analiză. Aparatul este unul de precizie medie a măsurării. El dă posibilitatea unui medic de familie să execute rapid o astfel de investigație pentru a stabili prezența sau lipsa de acid folic în urină. În urma analizei dacă se constată un nivel redus sau lipsa de acid folic în urină, persoana respectivă va fi direcționată către un laborator pentru efectuarea unei analize chimice. Aparatul poate funcționa staționar cu alimentare din rețeaua de 220 V, sau portabil alimentat de un acumulatorul incorporat de 12 V/3,4 A. Acumulatorul se încarcă la conectarea în priză cu aparatul oprit cât și când acesta este pornit. Acumulatorul susține consumul de curent necesar imprimantei și liftului din schema tehnică a aparatului asigurând o funcționare pentru cca 100 probe. În acest fel s-a realizat și obiectivul propus inițial pentru varianta de aparat portabil.



Fig. 1 Aparat pentru măsurare acid folic în urină¹.

[1] M. Baibarac, C. Serbschi, Aparate electronice pentru masurarea automata a concentratiei de acid folic in urina, A100488/16.08.2021

Influența luminii UV asupra fotodegradării acidului acetilsalicilic

M. Dăescu^{1,2}, M. Iota¹, C. Serbschi³, Alina C. Ion², M. Baibarac¹

¹*Institutul Național de Cercetare Dezvoltare pentru Fizica Materialelor, Măgurele, România*

²*Facultatea de Chimie Aplicată și Știința Materialelor, Universitatea Politehnică București, România*

³*Bioelectronic SRL, Strada Cereluș, Ploiești, România*

Acidul acetilsalicilic (ASA) este un medicament cunoscut pentru efectele sale antiinflamatoare, analgezice, antipiretice și antitrombotice¹. Testarea stabilității produselor farmaceutice reprezintă o parte importantă în procesul de dezvoltare al medicamentelor². Procesul de degradare al ASA a fost studiat prin cromatografia lichidă/spectrometrie de masă (LC/MS), spectroscopie de infraroșu cu transformata Fourier (FTIR), analiză spectrofotometrică în ultraviolet (UV)³ și voltametrie ciclică⁴. Fotoluminescența (PL) s-a dovedit a fi o tehnică foarte rapidă și utilă în monitorizarea in-situ a reacțiilor de fotodegradare ale ASA în absența și în prezența excipienților. Cu ajutorul tehnicii PL, s-a studiat comportamentul ASA în prezența tamponului de fosfat având pH egal cu 6.4, 7 și 8 și respectiv interacția sa cu soluția apoasă de NaOH 0.3 M⁵. Mecanismul chimic care descrie interacția ASA cu mediul alcalin va fi explicată prin împrăștierea Raman și spectroscopia FTIR⁵.

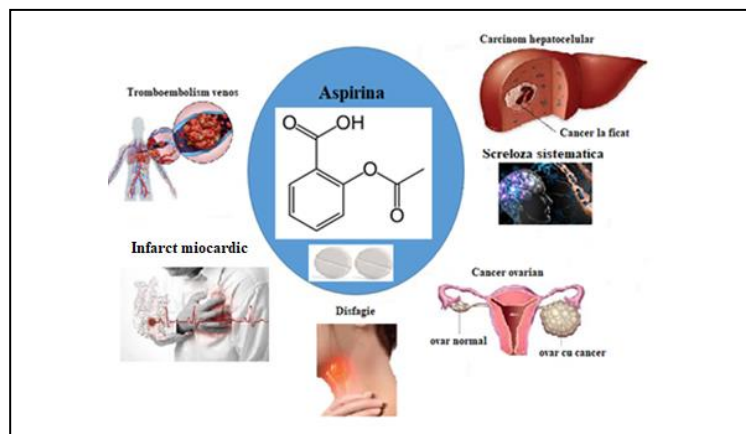


Fig. 1 Efectul terapeutic al aspirinei.

[1] V. Bianconi, F. Violi, F. Fallarino et al., *Drugs*, 80, 2020.

[2] H. Khan, M. Ali, A. Ahuja, J. Ali, *Curr. Pharm. Anal.*, 6, 2010.

[3] D. Mukherjee, A. Ray, S. Barghi, *Processes*, 4, 2016.

[4] Q. Dai, Y. Xia, L. Jiang, W. Li, J. Wang, J. Chen, *Int. J. Electrochem. Sci.*, 7, 2012.

[5] M. Daescu, M. Iota, C. Serbschi, A.C. Ion, M. Baibarac, *Int. J. Molec.Sci.* 22, 4046, 2021

Realizarea de structuri pentru creșterea eficienței amplificării împrăștierii Raman la suprafață

M. Ganciu¹, D.Năstac¹, O. Cramariuc¹

¹Centrul IT pentru Știință și Tehnologie, București, România

Spectroscopia Raman amplificată la suprafață (SERS) este un fenomen de mare importanță, prin care se generează semnale Raman foarte puternice ale diferiților compuși depuși (absorbiți) pe suprafața materialelor nanostructurate. Nanomaterialele care pot fi utilizate în SERS precum metalele nobile, tranzitionale și semiconductorii, cunosc recent, o puternică dezvoltare datorită multiplelor aplicații identificate. Sensibilitatea și selectivitatea extraordinară permit diverse aplicații practice în analiza chimică, știința materialelor și biomedicină. Materialele plasmonice precum argintul generează o puternică împrăștiere Raman. Unii semiconductori nanostructurați au un randament excelent în ceea ce privește stabilitatea și biocompatibilitatea pe termen lung. S-a identificat o creștere neașteptat de mare a semnalului Raman asociat la SERS, fenomen care a fost atribuit contribuției sinergice a plasmonilor și transferului de sarcină. Teoria plasmonilor, singură, nu explică toate fenomenele SERS pentru diverse molecule și substraturi. În consecință, s-a presupus o amplificare de natură chimică în sinergie cu formarea plasmonilor pentru explicarea fenomenelor SERS neconfirmate doar de mecanismul plasmonic. Nanoparticulele plasmonice pot genera o rezonanță locală a plasmonului la suprafață, generând un dipol electric în jurul suprafeței nanoparticulei, pe direcția câmpului electric al luminii (Figura 1a) și este cu câteva ordine de mărime mai mare decât câmpul electric incident, inducând o importantă amplificare a semnalelor Raman ale moleculelor adsorbite¹. Dat fiind că intensitatea câmpului electric local scade odată cu depărtarea de suprafața metalului, intensitatea SERS a moleculei adsorbite scade prin creșterea distanței dintre suprafața metalului și moleculă². Mecanismul chimic implică transferul de sarcină dintre nanomateriale și moleculele adsorbite și se consideră că are o contribuție esențială atât în amplificarea semnalului Raman cât și în reacțiile chimice mediate de plasmoni. În prezentul proiect au fost electrofilate fibre pe substrat de siliciu din amestec PEO cu POPD/M+S-SWNT/ și PoPD-DWNT.

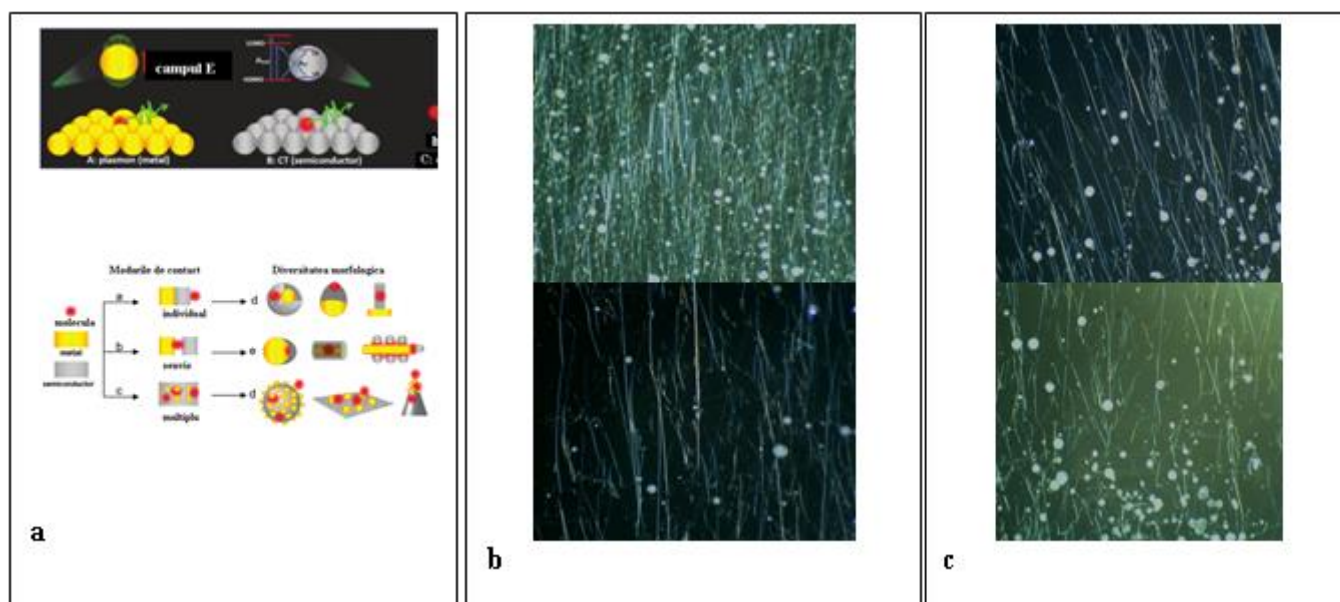


Fig. 1 Imagini schematice ale mecanismelor SERS (a); Fibre electrofilate pe substrat de siliciu din amestec POPD/M+S-SWNT/cu PEO (b); Fibre electrofilate pe substrat de siliciu din amestec PoPD-DWNT cu PEO soluție (c)

[1] Zhan, C.; Chen, X.-J.; Huang, Y.-F.; Wu, D.-Y.; Tian, Z.-Q., Plasmon-Mediated Chemical Reactions on Nanostructures Unveiled by Surface-Enhanced Raman Spectroscopy, *Accounts of Chemical Research*, 2019, 52, 10, 2784-2792

[2] Zong, C.; Xu, M.; Xu, L.-J.; Wei, T.; Ma, X.; Zheng, X.-S.; Hu, R.; Ren, B., Surface-Enhanced Raman Spectroscopy for Bioanalysis: Reliability and Challenges, *Chemical Reviews* 2018, 118, 10, 4946-4980

Fotodegradarea azatioprinei în prezența tiosulfatului de sodiu

N'ghaya Toulbe^{1, 2}, Ion Smaranda¹, Catalin Negrila¹, Corina M. Manta³, Mihaela Baibarac¹

¹Institutul Național de Cercetare Dezvoltare pentru Fizica Materialelor, Măgurele, România

²Universitatea București, Școala de Studii Doctorale Interdisciplinară, București, România

³SARA Pharm Solutions SRL, București, România

Procesul de fotodegradare al azatioprinei (AZA) în prezența tiosulfatului (ST) este analizată prin studii corelate de spectroscopie UV-VIS, fotoluminescență (PL), spectroscopie FTIR, împrăștiere Raman și spectroscopie de fotoelectroni de raze X (XPS). Studiile de PL au evidențiat că pe măsură ce concentrația de ST crește de la 25% la 75% în masa amestecului AZA:ST, banda de emisie a AZA este deplasată gradual de la 553 nm la 542 nm și respectiv 530 nm. Rezultatele noastre au indicat că: procesul de fotodegradare al AZA induce: i) prezența unui punct izosbestic la 340 nm în spectrele UV-VIS; ii) prezența unei noi benzi în domeniul spectral 320-400 nm; și iii) modificarea raportului între intensitățile benzilor de OLE situate în domeniile spectrale 280-335 și 335-430 nm. Aceste modificări sugerează formarea a noi compuși în timpul reacției de foto-oxidare a AZA în prezența ST. Producții reacției de fotodegradare a AZA au fost confirmați prin studii de spectroscopie FTIR, împrăștiere Raman și spectroscopie XPS prin: i) modificarea poziției liniei Raman a AZA de la 1336 cm^{-1} la 1331 cm^{-1} atribuite modului de vibrație de deformare a legăturii N-C-N în structura de tip purinic a AZA; ii) modificarea raportului între intensitățile liniilor Raman situate la 1305 cm^{-1} și 1330 cm^{-1} de la 3.45 la 4.57, când concentrația ST crește în masa amestecului de AZA:ST; și iii) prezența unei noi benzi în spectrul XPS O1s situate la 531 eV, care a fost atribuită legăturii C=O¹.

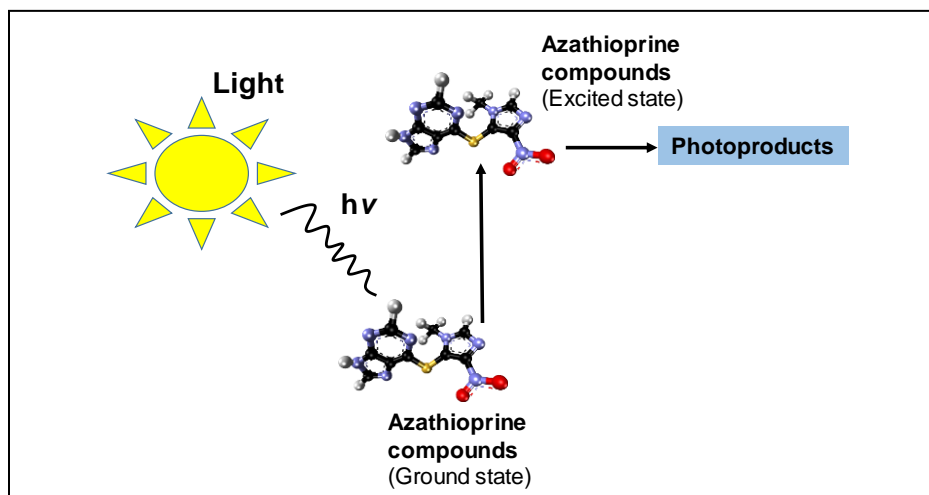


Fig.1 Fotodegradarea azatioprinei

[1] N. Toulbe, I. Smaranda, c. Negrila, C.M. Manta, M. Baibarac, Photo-oxidation of azathioprine in the presence of sodium thiosulfate, Sci. Rep. under review 2021

Realizarea modelului experimental de senzor pentru detecția pepsinei

A. Trandabăț^{1,2}, M. Pislaru^{1,2}, Iuliana Stoica^{1,3}, O. Plopa^{1,2}

¹SC Intelectro Iași SRL, Iași, România

²Universitatea Tehnică Gh. Asachi din Iași, România

³Institutul de Chimie Macromoleculară Petru Poni, Iași, România

Pentru detecția pepsinei a fost realizat un model conceptual de senzor electrochimic cu trei electrozi și au fost analizate mai multe concepte de realizare și soluții tehnice. Conceptul este bazat pe o platformă multisenzorială având drept rol testarea multiplă a aceluiași analit sau detecția evoluției în timp a valorilor testate. Cele două modele constructive luate în calcul au fost: i) senzor electrochimic multitest cu electrod de lucru și contraelectrod din grafit și electrod de referință din Ag (Fig 1 b partea de jos) și ii) senzor electrochimic multitest cu electrod de lucru, referință și contraelectrod din grafit (Fig. 1 b partea de jos). Pe baza designului stabilit au fost realizate măștile pentru imprimare serigrafică. A fost determinată soluția optimă pentru realizarea șablonului de imprimare din perspectiva soluției fotosensibile alese, rețetei de tratare UV - timp de expunere, distanța de expunere putere sursă UV, numărului de straturi de substanță fotosensibilă aplicate pe fiecare față a ecranului, tip de sită (rezoluție și unghi de bias). Au fost efectuate teste de imprimare prin metoda serigrafică. Testele au urmărit stabilirea rețetei de imprimare precum (parametri dinamici - viteză de imprimare, forță de apăsare etc., parametri statici- ungi racletă, poziție 0, distanță racletă umplere - ecran etc. și parametri fizici - vâscozitate pastă conductivă, temperatură de imprimare, temperatura de uscare, timp de expunere). După realizarea senzorilor au fost efectuate teste fizice de testare a calității traseelor imprimate din punct de vedere electric și fizic.

Pentru optimizarea suprafeței electrodului de lucru au fost testate două metode de funcționalizare a electrozilor prin depunere în PVD prin vaporizare de nanoparticule de oxizi de Fe -np Fe₂O₃ și Fe₃O₄. Pentru depunerea oxizilor metalici în PVD folosind echipamentul Intercovamex TE14 doar pe electrozii de lucru au fost realizate măști din PET prin decupare cu laser a zonelor ce urmau a fi expuse.

Suprafețele astfel obținute au fost apoi analizate prin microscopie de forță atomică (AFM) și valorile comparative dintre parametrii obținuți pentru suprafața electrodului activ din grafitul netratată, și suprafețele electrozilor activi ai senzorilor tratați cu nanoparticule de Fe₂O₃ și Fe₃O₄ pot fi văzute în tabelul din Fig 1.a.

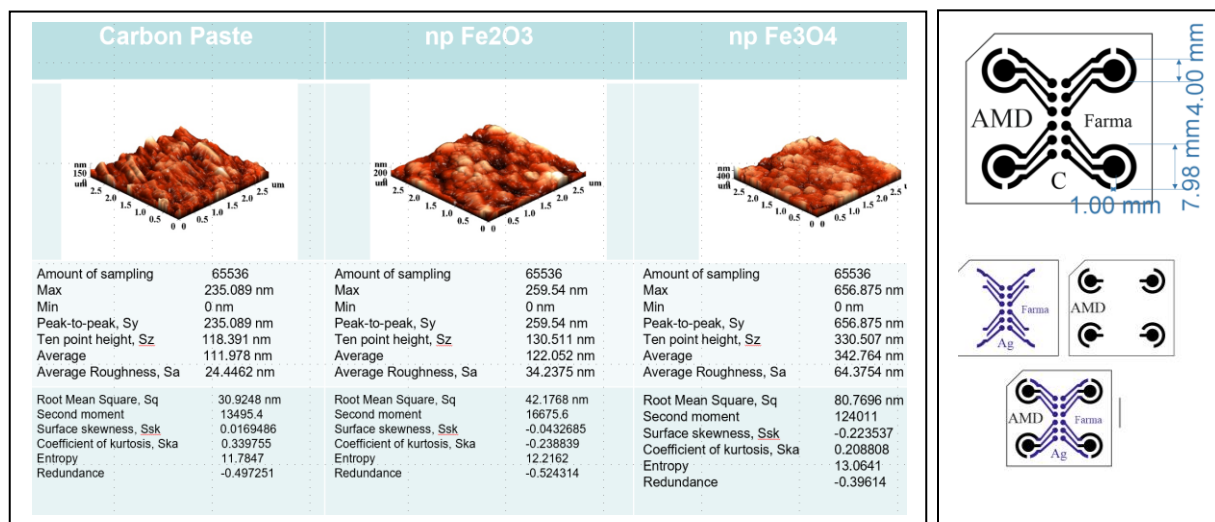


Fig. 1 a Analize AFM Electrode grafit/np Fe2O3/np/Fe3O4

b Senzor multitest

Noi evidențe optice privind fotodegradarea sării de sodiu a pantoprazolului

I. Smaranda¹, M. Cristea¹, Radu Cercel¹, M. Oprică¹, A. Trandabat², M. Baibarac¹

¹ Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizica Materialelor, Măgurele, România

² SC Intelectro Iasi SRL, Iași, România

În această comunicare vor fi raportate prin spectroscopia UV-VIS, fotoluminescență (PL), împrăștierea Raman și spectroscopie FTIR noi rezultate optice referitoare la modificările induse de lumina UV asupra sării de sodiu a pantoprazolului (PS), când compusul organic este atât în stare solidă cât și ca soluție apoasă. Influența excipienților și a mediului alcalin asupra fotodegradării PS va fi detaliată în această comunicare. Luând în considerare modificările spectrale raportate prin împrăștierea Raman și spectroscopie FTIR, mecanismul chimic al fotodegradării PS în prezența vaporilor de apă din aer și mediul alcalin va fi discutat. Rezultatele noastre confirmă faptul că fotodegradarea PS în prezența vaporilor de apă din aer duce la generarea de 5-difluorometoxi-3H-benzimidazol-2-tio-sodiu, 5-difluorometoxi-3H-benzimidazol sodic, 2-tiol metil-3,4-dimetoxipiridină și 2-hidroximetil-3,4-dimetoxipiridină și 2-hidroximetil-3, 4-dimetoxipiridină¹. În prezența mediului alcalin are loc formarea unui compus organic care conține grupări de tipul sării de sodiu a acidului sulfonic¹.

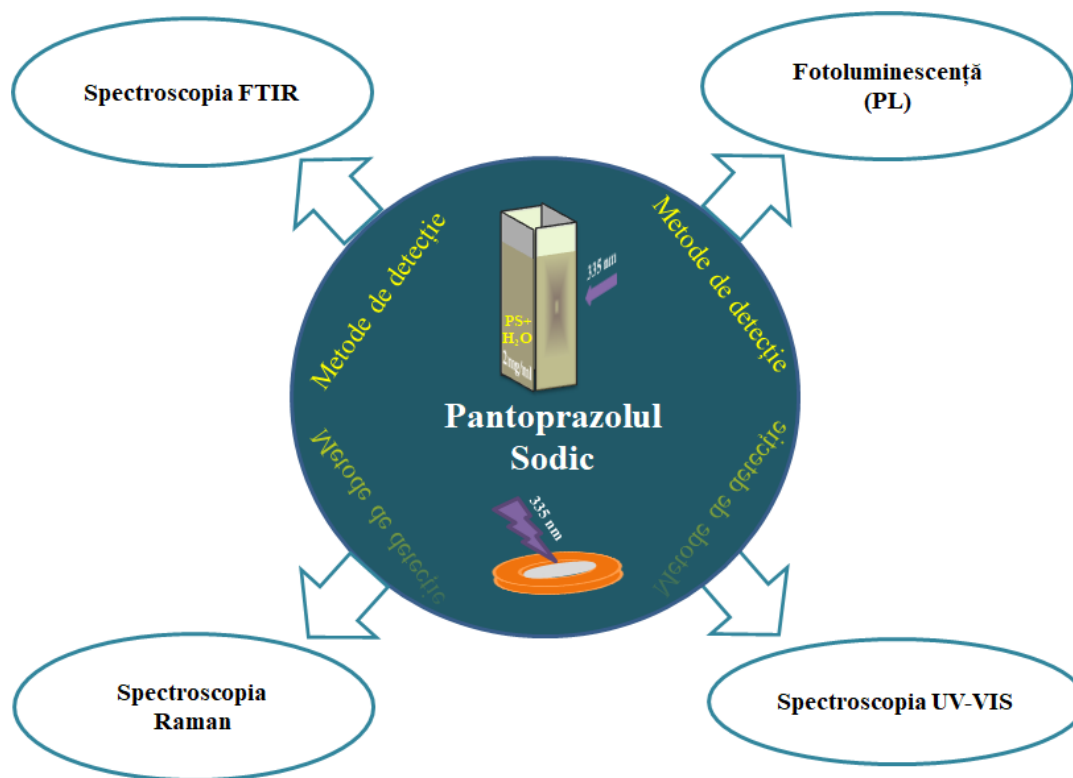


Fig.1 Fotodegradarea PS în prezența apei și a mediului alcalin.

[1] M. Baibarac, M. Cristea, R. Cercel, I. Smaranda, A. Trandabat, New optical evidences for the pantoprazole sodium photodegradation, Molecules under review 2021

Noi tipuri de ambalaje destinate produselor farmaceutice, în scopul reducerii efectelor negative ale expunerii accidentale a acestora la temperaturi ridicate și lumina UV

R. Ciobanu¹, M. Aradoaei¹, M. Baibarac²

¹All Green S.R.L., Iași, România

²Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizica Materialelor, Măgurele, România

Un număr mare de medicamente sunt sensibile la lumină UV și, prin urmare, produsele active se pot degrada în timpul fabricării, depozitării și administrării. Aceasta poate conduce la pierderea eficacității, cu posibilă apariție de structuri chimice modificate cu efecte biologice adverse. În acest context, se impune dezvoltarea și testarea de noi tipuri de ambalaje destinate produselor farmaceutice (medicamentelor și suplimentelor alimentare), în scopul reducerii efectelor negative ale expunerii accidentale a acestora la temperaturi și lumină UV, prin realizarea și testarea de noi formulde de compozite nano- și micro-structurate bazate pe matrici termoplastice din PET, PP și PE și pulberi anorganice, ca noi tipuri de materiale pentru ambalaje, care se vor compara ca performanțe cu ambalajele actuale. O atenție specială va fi acordată atât proceselor de degradare a compusului activ din producția farmaceutică cât și a capsulelor în care acestea sunt depozitate compușii activi și excipienții prin monitorizarea influenței luminii asupra proprietăților optice, structurale și hidrofobe/hidrofile ale compusului activ precum și a capsulei atât în etapa de conservarea / manipulare, cât și în cea de interacție cu medii similare celor biologice. Testarea finală a eficacității noilor ambalaje va fi realizată în legătură cu stabilitatea chimică la radiație a noilor ambalaje pentru cel puțin două antibiotice de referință: ampicilina și oxacilina, ambalaje care urmează a fi introduse în fabricație de către companie. În continuare se prezintă modul de elaborare a tehnologiei și rezultatele parțiale obținute pe baza analizei termice pentru structuri de ambalaje compozite realizată prin extrudare din PET cu adaos de 8% nanopulberi de Al, respectiv cu adaos de 8% nanopulberi de Fe, ambele cu dimensiunea medie de sub 800 nm. S-a constatat că toate materialele compozite studiate au suferit un proces de tranziție vitroasă de la temperatura de cca. 70°C și o variație medie de Cp de 0,05 J/g·K, dar pot fi utilizate până la 300°C fără pierderi de masă.

| Ambalaj | Temperaturile pe zonele de încălzire (°C) | | | | |
|----------|---|-----|-----|-----|-----|
| PET / Al | 260 | 255 | 250 | 245 | 240 |
| PET / Fe | 270 | 265 | 260 | 255 | 250 |

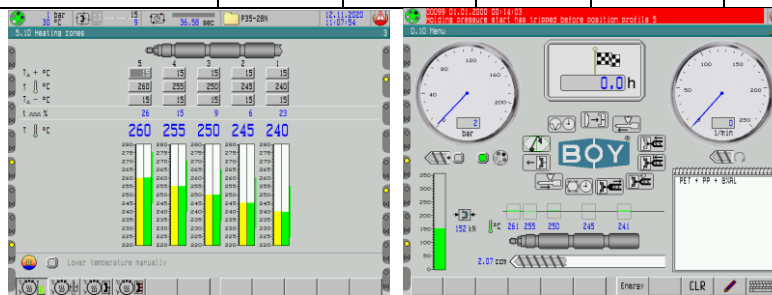


Fig. 1 Analiza tehnologică a structurilor compozite din PET cu adaos de 8% nanopulberi de Al

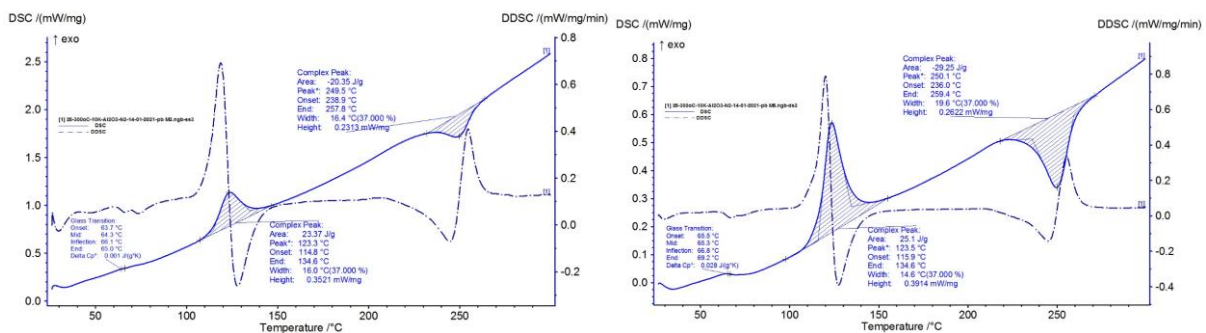


Fig. 2 Analiza termică a structurilor compozite din PET cu adaos de 8% nanopulberi de Al și Fe

Proiect cofinanțat din Fondul European de Dezvoltare Regională prin Programul Operațional Competitivitate 2014-2020.

Editorul materialului : Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizica Materialelor

Data publicării : Octombrie 2021

Conținutul acestui material nu reprezintă în mod obligatoriu poziția oficială a Uniunii Europene sau a Guvernului României.

Contact

Director proiect : Dr. Mihaela BAIBARAC

E-mail : barac@infim.ro

Telefon : 021.241.81.12

Fax : 021.369.01.77

Adresa : Str. Atomiștilor, Nr. 405A, 077125, Măgurele, România

Website proiect: <http://www.infim.ro/POC-2014-2020/AMD-FARMA-MED-RO/>