

UNIVERSITATEATEHNICĂ"GHEORGHE ASACHI" DIN IAȘI ȘCOALA DOCTORALĂ A FACULTĂȚII DE INGINERIE CHIMICĂ ȘI PROTECȚIA MEDIULUI



Cercetări în domeniul materialelor hibride cu aplicații specifice

-REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT-

Coordonator: Prof.univ. em. dr.ing. Marcel Ionel POPA

> Drd. ing. Maria Celina Alexandrică

IAŞI, 2017

UNIVERSITATEA TEHNICĂ "GHEORGHE ASACHI" DIN IAȘI

RECTORATUL

Către

Vă facem cunoscut că, în ziua de	6 aprilie	2017	la ora	1200	în Sala de	9
Consiliu a Facultății de Inginerie Chimică și Prot	ecția Mediului,	va avea	a loc su	sținerea	a publică a	9
tezei de doctorat intitulată:						

" Cercetări în domeniul materialelor hibride cu aplicații specifice"

elaborată de doamna Ing. Maria Celina ALEXANDRICĂ în vederea conferirii titlului științific de doctor.

Comisia de doctorat este alcătuită din:

1.	Prof.univ.dr.ing. Nicolae Hurduc	președinte
	Universitatea Tehnică "Gheorghe Asachi" din lași	
2.	Prof.univ.em.dr.ing. Marcel Ionel Popa	conducător de doctorat
	Universitatea Tehnică "Gheorghe Asachi" din Iași	
3.	Prof. univ. dr.ing. Ileana Denisa Nistor	referent oficial
	Universitatea "Vasile Alecsandri" din Bacău	
4.	Prof.dr.ing. Emil Dumitriu	referent oficial
	Universitatea Tehnică "Gheorghe Asachi" din Iași	
5.	Prof.univ.dr.ing. Liliana Vereștiuc	referent oficial
	Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" din la	ışi

Cu această ocazie vă invităm să participați la susținerea publică a tezei de doctorat.



Secretar universitate, (JUU) Ing. Cristina/NAGÎŢ

Mulţumiri

Țin să mulțumesc, în primul rând, conducătorului de doctorat, domnul Prof.univ.em.dr.ing. Ionel Marcel Popa pentru coordonarea acestei tezei, pentru îndrumarea și sprijinul acordat pe întregul parcus științific și pentru permisiunea de a face parte din acest colectiv.

Aș vrea să mulțumesc doamnei Prof.univ.dr.ing. Ileana Denisa Nistor pentru sfatul acordat acum trei ani de a continua pe acest drum.

Doresc de asemenea să mulțumesc doamnei Prof.univ.dr.ing. Gabriela Cârjă pentru oportunitatea de a lucra cu dumneaei și pentru lucrurile învățate pe parcursul colaborării noastre.

Sincere mulțumiri adresez domnișoarei dr.biong. Geanina Dodi și doamnei CS II dr.ing. Mihaela Silion pentru ajutorul și sprijinul profesional și moral acordat dar și pentru răbdarea de care au dat dovadă pe parcusul acestui demers științific.

Doresc să aduc mulțumiri colegilor și întregului colectiv Chimie-Fizică din cadrul FICPM, care m-au susținut și încurajat pe parcursul celor trei ani de doctorat: Alina Gabriela Rusu, Andrei Radu Dorin, Geanina Dodi, Dan Drăgănescu, Mirabela Iordache, Paula Merlușcă și doamnei Doina Hrițcu.

De asemenea aș vrea să mulțumesc doamnei Conf.dr.ing. Gabriela Lisă pentru ajutorul acordat în rezolvarea unor lucruri care nu țineau de domeniul meu dar și pentru încurajările oferite.

Adresez mulțumiri deosebite și tuturor celor care, direct sau indirect, prin sfaturile oferite au contribuit într-o oarecare măsură la elaborarea și finalizarea acestui obiectiv.

În aceiași măsură aș vrea să mulțumesc prietenilor mei din țară dar și din străinătate și familiei mele pentru simplul fapt că m-au susținut și au fost alături de mine.

În cele din urmă aș vrea să adresez calde și deosebite mulțumiri dar și recunoștință bunicilor, părinților și fraților mei pentru suportul necondiționat, sfaturile date și susținerea oferită pe parcursul acestei perioade.

Cuprins

Introducere	6
Partea a II-a Partea experimentală	8
CAPITOLUL IV Studii de îndepărtare a coloranților din soluții apoase utilizând matrici c tip LDH	de 8
IV.1.2. Adsorbția colorantului RB19	8
IV.1.3. Caracterizarea sistemului LDH-RB19	9
IV.1.3.1. Difracția de raze X	9
IV.1.3.2. Analiza FTIR	10
IV.1.4. Studii de optimizare a îndepărtării colorantului RB19	11
IV.1.4.2. Procesul de adsorbție a RB19	11
IV.1.4.2.1. Efectul masei de sorbent	11
IV.1.4.2.3. Efectul timpului de contact	11
IV.1.4.3. Studii cinetice de adsorbție a colorantului RB19	12
IV.1.4.4. Influența temperaturii și calculul parametrilor termodinamici	13
IV.1.4.5. Izotermele de adsorbție	14
IV.2. Studii de adsorbție/intercalare	14
IV.2.1. Metode de îndepărtare a coloranților AO și OG din soluții apoase simulate	14
IV.2.2. Caracterizarea sistemelor LDH-colorant	15
IV.2.2.1. Difracția de raze X	15
IV.2.2.2. Analiza FTIR	16
IV.2.3. Procesul de adsorbție a coloranților AO și OG	18
IV.2.3.3. Efectul concentrației inițiale a colorantului	18
IV.2.3.4. Efectul masei de sorbent	19
IV.2.4. Studii cinetice de adsorbție a coloranților AO și OG	19
IV.2.5. Efectul temperaturii și calculul parametrilor termodinamici	20
IV.2.6. Izotermele de adsorbție	21
CAPITOLUL V Obținerea și caracterizarea sistemelor LDH-medicament	22
V.1. Obținerea sistemelor LDH-medicament	22
V.1.2. Hidroxizi dublu lamelari intercalați cu Tram (LDH-Tram)	22
V.1.3. Sinteza sistemelor LDH-Tram	22
V.1.3.1. Caracterizarea sistemelor LDH-Tram	23
V.1.3.1.1. Analiza prin difracție de raze X	24
V.1.3.1.2. Analiza FTIR	26
V.1.4. Hidroxizi dublu lamelari intercalați cu Ket (LDH-Ket)	27
V.1.4.1. Sinteza sistemelor LDH-Ket	27
V.1.4.2. Caracterizarea sistemelor LDH-Ket	28

V.1.4.2.1. Analiza prin difracție de raze X	28
V.1.4.2.4. Spectroscopie Raman	30
V.1.5. Hidroxizi dublu lamelari intercalați cu Tram și Ket (LDH-Tram-Ket)	31
V.1.5.1. Obținerea sistemelor LDH-Tram-Ket	31
V.1.5.2. Caracterizarea sistemelor LDH-Tram-Ket	33
V.1.5.2.1. Analiza prin difracție de raze X	33
V.1.5.2.2. Analiza FTIR	36
V.2. Studii in vitro	37
V.2.1. Încorporare idividuală	37
V.2.1.1. Clorhidratul de tramadol (Tram)	38
V.2.1.1.1. Determinarea Tram din sistemele LDH-Tram	38
V.2.1.1.2. Capacitatea de încorporare	38
V.2.1.1.3. Studii cinetice de eliberare	40
V.2.1.2. Ketoprofenul (Ket)	42
V.2.1.2.1. Determinarea Ket din sistemele LDH-Ket	42
V.2.1.2.2. Capacitatea de încorporare	43
V.2.1.2.3. Studii cinetice de eliberare	44
V.2.2. Încorporare simultană	46
V.2.2.1. Sistemul ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2)	46
V.2.2.1.1. Determinarea Tram și Ket din sistemele LDH-Tram-Ket	46
V.2.2.1.2. Capacitatea de încorporare	46
V.2.2.1.3. Studii cinetice de eliberare	47
V.2.2.2.1. Sistemul amestec fizic 1:1 ZnAlLDH-Tram-Ket	49
V.2.2.2.2. Sistemul amestec fizic 2:1 ZnAlLDH-Tram-Ket	51
V.3. Studii in vivo	53
V.3.2. Rezultate și discuții	53
V.3.2.1. Studiul toleranței gastrice	53
V.3.2.2. Studiul efectului antinociceptiv	53
Concluzii generale	55
Activitatea științifică	57
Bibliografie selectivă	59

Introducere

Argilele sunt materiale ce au în compoziția chimică minerale naturale. Cele mai multe aplicații care au dus la folosirea argilelor s-au datorat proprietăților fizico-chimice, ce le-au permis să fie folosite în industrie, ca schimbători de ioni, senzori, agenți de decolorare în industria textilă, în cataliza eterogenă, cataliza omogenă, farmacie și medicină, etc.

Argilele anionice sunt combinații naturale sau sintetice de hidroxizi cu structură lamelară conținând anioni interschimbabili în spațiile interlamelare. Pentru aceste materiale anorganice se pot folosi mai multe denumiri, funcție de compoziția și forma politipului (hidrotalcit, manasseit, piroaurit, sjogrenit, takovit, etc), dar la scară largă pentru referirea la aceste materiale se folosesc în general termenii de compuși de tip hidrotalcit sau hidroxizi dublu lamelari (*De Roy și colab., 1992*).

Argilele anionice de tip hidrotalciți sau, mai general, hidroxizii dublu lamelari (LDH), sunt caracterizate printr-o structură lamelară stratificată asemănătoare cu cea a brucitului, Mg(OH)₂, dar în care o parte din cationii divalenți sunt înlocuiți de cationi trivalenți cu rezultat în încărcarea pozitivă a lamelelor.

Structura stratificată a hidroxizilor dublu lamelari și proprietățile fizico-chimice permit înlocuirea anionilor dintre straturi prin diferite metode, cu diferiți anioni organici sau anorganici, cum ar fi: enzime, pesticide, coloranți, medicamente, oxoanioni, polimeri, acizi nucleici, etc.

Așadar obiectivul principal al acestei teze este acela de a prepara materiale de tip hidroxizi dublu lamelari pe bază de Mg/Al sau Zn/Al în raport de 2:1, cu scopul utilizării acestora ca matrici în adsorbția coloranților din mediile apoase și ca suport pentru eliberare de medicamente.

Teza de doctorat este structurată în două părți ce cuprind cinci capitole. Prima parte reprezintă un studiu de literatură privind metodele de sinteză a hidroxizilor dublu lamelari cu aplicații în protecția mediului și aplicații în farmaceutică și medicină. Partea a II-a cuprinde contribuțiile originale privind sinteza și caracterizarea matricilor LDH dar și a sistemelor hibride LDH-coloranți și LDH-medicamente obținute.

Capitolul 1 prezintă un studiu de literatură mai pe larg cu informații generale despre argilele anionice și cationice dar și informații în ceea ce privește hidroxizilor dublu lamelari și metodele de preparare a acestor materiale precum și proprietățile lor, evidențiind în mod special caracteristicile mai importante ale acestora.

Capitolul II este dedicat părții experimentale în care sunt specificate materialele utilizate și metodologia de caracterizare a hidroxizilor dublu lamelari și a sistemelor obținute. De asemenea este specificată și schema de obținere a hidroxizilor dublu lamelari.

Capitolul III cuprinde prepararea hidroxizilor dublu lamelari pe bază de Zn/Al și Mg/Al și analiza proprietăților structurale ale acestora prin diferite tehnici de analiză fizicochimică.

Capitolul IV descrie obținerea sistemelor LDH-coloranți utilizând ca matrici MgAlLDH-NO₃ și ZnAlLDH-NO₃ și trei coloranți textili: Reactive Blue 19 (RB19), Orange G (OG) și Alizarin Orange (AO). În acest capitol este inclus procesul de adsorbție și influența anumitor parametri asupra adsorbției (temperatură, timp, masă sorbent, prezența unor anumiți ioni în soluție, pH, concentrația colorantului), cinetica și termodinamica procesului, dar și caracterizarea structurală și morfologică a sistemelor obținute.

Capitolul V prezintă obținerea sistemelor LDH-medicamente utilizând ca matrici MgAlLDH-NO₃ și ZnAlLDH-NO₃ și ca medicamente: clorhidratul de tramadol (Tram) și ketoprofenul (Ket). Sistemele obținute pe bază de Zn/Al au fost utilizate pentru testarea *in vitro* (eliberare la pH acid și bazic) și *in vivo* (șoricei) pentru a se evalua efectul administrării

acestor medicamente simultan având ca suport matricea LDH. De asemenea este prezentată și caracterizarea structurală și morfologică a acestor sisteme.

În finalul tezei sunt prezentate concluziile generale, activitatea științifică și referințele bibliografice.

Partea a II-a Partea experimentală

CAPITOLUL IV Studii de îndepărtare a coloranților din soluții apoase utilizând matrici de tip LDH

Pentru aplicații în protecția mediului și anume în domeniul îndepărtării coloranților din mediul apos, se caută materiale relativ ieftine, ușor de regenerat și cu o capacitate mare de adsorbție. Studiile din acest domeniu au demonstrat că cea mai potrivită clasă de adsorbanți este argila anionică de tip LDH pentru coloranții de tip anionic (*Dos Santos și colab., 2013; Abdelkader și colab., 2011*).

În acest capitol sunt prezentate studiile de îndepărtare a coloranților din medii apoase simulate cu ajutorul matricelor obținute anterior, precum si caracterizarea sistemelor hibride de tip LDH-coloranți (MgAlLDH-RB19, MgAlLDH-OG, MgAlLDH-AO, ZnAlLDH-OG și ZnAlLDH-AO). S-au luat în considerare trei tipuri de coloranți: Reactive Blue 19 (RB19), Orange G (OG) și Alizarin Orange (OG).

Studiile de îndepartare a coloranților din soluțiile apoase s-au realizat în funcție de următorii parametri: influența masei de sorbent, temperatură, pH, concentrația colorantului și timpul de contact. Metoda de îndepărtare utilizată în cazul coloranților AO și OG a fost prin contact direct, folosind ca precursori MgAlLDH-NO₃ și ZnAlLDH-NO₃, iar în cazul colorantului cu RB19 a fost folosită atât metoda contactului direct folosind matricea precursoare MgAlLDH-NO₃ cât și prin metoda reconstrucției.

Atât materialele precursoare sorbente cât și sistemele hibride obținute au fost analizate prin diferite metode (DRX, FTIR, TG-DTG, BET, EDAX). Acestea au oferit informații legate de proprietățile structurale, morfologice, compoziționale și texturale, confirmând adsorbția coloranților pe suprafața LDH sau intercalarea acestora.

Datele de adsorbție au fost prelucrate prin trei modele de izoterme, Langmuir, Freundlich și Dubinin-Radushkevich. De asemenea s-au utilizat modelele cinetice de tipul pseudo-ordinul 1, pseudo-ordinul 2 și modelul cinetic Webber-Morris.

IV.1. Metode de îndepărtare a colorantului RB19 din soluții apoase simulate

Materialele precursoare sorbente folosite pentru îndepărtarea colorantului RB19 din soluții apoase simulate au fost obținute și prezentate în subcapitolul II.1.3. Matricea utilizată este MgAlLDH-NO₃.

IV.1.2. Adsorbția colorantului RB19

În cazul colorantului RB19 au fost utilizate două metode de îndepărtare: matricea de tip MgAlLDH-NO₃ care a fost pusă în contact direct cu soluția de colorant în prima fază, urmată de calcinarea materialului cu colorant (MgAlLDH-RB19) pentru regerarea matricei și redispersia pudrei obținute în soluția de colorant.

A. Metoda schimbului ionic

Cantități variabile de hidrotalcit (MgAlLDH) cuprinse între 100-400 mg, uscate la balanță de umiditate (model Mettler Toledo HG63 Halogen) până la eliminarea totală a apei, au fost dispersate în 50 mL soluție cu concentrație variabilă de RB19 cuprinsă între 0,5-3 mg/mL, în prealabil s-a barbotat N₂. Procesul de adsorbție a colorantului s-a realizat la temperatura de 25°C, la viteza de agitare 400 rpm și la pH soluției, sub atmosferă de N₂ pe o durată de 12 ore. Din această soluție s-au luat probe pentru măsurarea adsorbanței (NANODROP 1000 Uv-Vis și pentru determinarea concentrației. În final soluția se filtrează, iar filtratul se usucă la 100°C până la masă constantă. Proba rezultată este o pulbere albastră foarte fină.

B. Metoda reconstrucției

400 mg MgAlLDH-RB19 s-au calcinat 4 ore la 500°C, apoi s-au dispersat în 50 mL soluție de concentrație de 3 mg/mL RB19, în prealabil s-a barbotat N₂. Procesul de adsorbție a colorantului s-a realizat la temperatura de 25°C, la viteza de agitare 400 rpm și la pH soluției (6,81), sub atmosferă de N₂. Din această soluție s-au luat probe pentru măsurarea adsorbanței cu ajutorul aparatului NANODROP 1000 Uv-Vis. Proba este centifugată la 7000 rpm timp de 10 minute, pentru separare. Proba rezultată se usucă la 100°C, până la masă constantă.

IV.1.3. Caracterizarea sistemului LDH-RB19

După efectuarea studiilor de adsorbție/intercalare sistemele hibride LDH-RB19 au fost caracterizate prin difracția de raze X (DRX) și spectroscopia FTIR pentru studiul mecanismului de adsorbție/intercalare a colorantului.

IV.1.3.1. Difracția de raze X

Această metodă de caracterizare a sistemului a confirmat atat păstrarea structurii specifice hidroxizilor dublu lamelari precum și modificările în structură după adsorbție/intercalare.

S-a folosit ca matrice MgAlLDH-NO₃ pentru îndepărtarea colorantului RB19 din mediu apos. Îndepărtarea s-a realizat prin metoda schimbului ionic. S-au realizat o serie de experimente, folosind aceiași cantitate de precursor (400 mg) și diferite concentrații de colorant (0,5-3 mg/mL). Modificările semnificative s-au observat doar la concentrație de 3 mg/mL, unde s-a observat că a avut loc atât fenomenul de adsorbție cât și de intercalare.

Figura 17 prezintă difractogramele DRX pentru precursorul MgAlLDH-NO₃ și MgAlLDH-RB19. Din analiza datelor s-a constatat că valoarea parametrului (d_{003}) este 8,79 Å pentru MgAlLDH-NO₃, acesta corespunzând anionului azotat (*Myata, 1983*). După adsorbția colorantului RB19, spectrul rezultat din difracția de raze X a sistemului obținut își menține structura specifică hidrotalciților, în schimb la sistemul rezultat MgAlLDH-RB19 se poate observa că valoarea parametrului (d_{003}) crește la 9,59 Å datorat intercalării RB19 în spațiul interlamelar. Se observă din spectrul sistemului hibrid de asemenea și o scădere a intensității și cristalinității picului sugerând că a avut loc și adsorbție.

Figura 17 Difractogramele DRX pentru MgAlLDH-NO₃ și MgAlLDH-RB19



IV.1.3.2. Analiza FTIR

Spectrele FTIR pentru matricea LDH, RB19 și sistemul LDH-colorant rezultat sunt prezentate în figura 18.



În urma analizei datelor obținute se observă că benzile de vibrație semnificative ale anionilor organici sunt prezente în spectrul probei MgAlLDH-RB19, alături de benzile de absorbție caracteristice hidroxizilor dublu lamelari.

Banda largă de adsorbție în domeniul 3600-3200 cm⁻¹ comună tuturor hidrotalciților, corespunde vibrațiilor de deformație a grupei OH ale stratului de hidroxid și a apei din stratul interlamelar (*de Roy și colab., 2001*). Banda înregistrată în jurul valorii 1385 cm⁻¹ este atribuită vibrației simetrice a anionului NO₃⁻ (*Silion și colab., 2010*). Benzile înregistrate sub valoarea de 700 cm⁻¹ sunt atribuite vibrațiilor legăturilor M-O și M-O-M (*Cavani și colab., 1991*).

În spectrul IR pentru RB19 se remarcă prezența unei benzi în jurul valorii 3400 cm⁻¹ atribuită grupării OH. Banda de la 1572 cm⁻¹ este asociată vibrației legăturii N-H. Picul înregistrat în jurul valorii 2900 cm⁻¹ denotă prezența vibrației legăturii C-H (*Sobhana şi colab., 2016*). De asemenea se observă prezența unei benzi la numărul de undă 1491 cm⁻¹ atribuită grupării azo. Legătura S=O este identificată prin prezența benzilor înregistrate în jurul valorilor 1196 cm⁻¹ și 1042 cm⁻¹, ce sunt atribuite vibrațiilor simetrice și asimetrice a acestei grupări (*de Sa și colab., 2013*).

În proba MgAlLDH-RB19 banda de absorbție înregistrată la 1674 cm⁻¹ este atribuită vibrației dublei legături C = C dintr-un nucleu aromatic iar banda înregistrată la 1474 cm⁻¹ este asociată grupării azo, în timp ce benzile înregistrate la 1634, 1182 și 1040 cm⁻¹ sunt atribuite legăturilor C = O și vibrațiilor simetrice și asimetrice a S=O (*Elkhattabi și colab., 2013; de Sa și colab., 2013*). Absența benzii 1384 cm⁻¹ din spectrul sistemului MgAlLDH-RB19 arată că a avut loc înlocuirea anionului azotat cu anioni organici din colorant (*Silion și colab., 2012*).

IV.1.4. Studii de optimizare a îndepărtării colorantului RB19

IV.1.4.2. Procesul de adsorbție a RB19

Hidroxizii dublu lamelari de tip MgAlLDH-NO₃ au fost sintetizați prin metoda coprecipitării directe. Pentru a studia procesul de adsorbție a colorantului textil RB19 din mediu apos folosind MgAlLDH-NO₃ s-au evaluat mai mulți factori:

- timpul de contact: 12 ore;
- concentrația inițială a RB19: 0,5-3 mg/ml;
- masa de sorbent: 100, 250 și 400 mg;
- anionii co-existenți: 5 g Na₂SO₄, 0,5 g Na₂CO₃ și 5 g Na₂SO₄ : 0,5 g Na₂CO₃;
- temperatura: 15°C-55°C.

Datele au fost prelucrate prin trei modele de izoterme: Langmuir, Freundlich și Dubinin-Radushkevich, iar ca modele cinetice s-au utilizat pseudo-ordinul 1, pseudo-ordinul 2 și modelul cinetic Webber-Morris, pentru a afla tipul mecanismului de adsorbție care a avut loc.

IV.1.4.2.1. Efectul masei de sorbent

Pentru a putea determina care este cantitatea optimă de adsorbant folosită la reducerea coloranților textili industriali din medii apoase s-a determinat variația concentrației de colorant în timp pentru diferite cantități de adsorbant. S-a folosit 50 mL soluție colorant de concentrație 3 mg/mL și 100, 250, 400 mg argilă MgAlLDH-NO₃, timp de contact 12 ore, la temperatura de 25°C.



Concentrația de colorant din soluție scade odată cu creșterea masei de sorbent (figura 20). Modificarea capacității de adsorbție (Qe) odată cu creșterea masei de sorbent se poate datora nesaturării locurilor prin adsorbție sau interacțiunii particulelor, cum ar fi agregarea acestora prin creșterea masei de sorbent ceea ce ar conduce la o scădere în suprafața totală (*Iscen și colab., 2007; Shukla și colab., 2002*).

IV.1.4.2.3. Efectul timpului de contact

Timpul de contact este un parametru important în vederea evaluării procesului de adsorbție. Figura 22 indică adsorbția colorantului RB19 pe MgAlLDH-NO₃, în funcție de timpul de contact la temperatura de 25°C, concentrația soluției de colorant 3 mg/mL și masa de LDH 400 mg. Un timp de contact de până la 12 ore este suficient pentru îndepărtarea în totalitate a colorantului din soluție.



IV.1.4.3. Studii cinetice de adsorbție a colorantului RB19

Pentru a studia mecanismul de adsorbție și pentru a verifica datele experimentale obținute s-au utilizat diferite modele cinetice: de ordinul întâi, de ordinul doi și de difuzie intra-particule.

Ecuațiile modelelor cinetice sunt prezentate în subcapitolul I.1.3.6. Valorile parametrilor cinetici sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10 Date cinetice privind adsorbtia colorantului RB19 pe MgAlLDH-NO₃

Probă	q _e ,exp (mg/g)	Modelul cinetic de ordinul 1		Modelul cinetic de ordinul 2			Modelul cinetic Webber-Morris		
		q _e ,calc	k ₁	\mathbf{R}^2	q _e ,calc	k ₂	R^2	k _{id}	\mathbf{R}^2
		(mg/g)	(h^{-1})		(mg/g)	(g/mg/h)		$(mg/g/h^{0.5})$	
MgAlLDH-RB19	364,21	110,45	0,41	0,89	192,30	0,0012	0,99	8,25	0,95

Conform datelor experimentale obținute adsorbția colorantului RB19 are loc în două etape. Într-o primă etapă are loc adsorbția colorantului din soluție la suprafața exterioară a matricei LDH, potrivit modelului cinetic de ordinul întâi, iar în a doua parte are loc o adsorbție treptată până se ajunge la echilibru sugerând interacțiuni între ionii aflați în soluție și ionii matricei LDH ceea ce se potrivește modelului cinetic de ordinul doi.

Luând în considerare analiza coeficienților de corelație (R^2) s-a obsevat că datele experimentale $(R^2 0,89-0,99)$ se potrivesc atât modelului cinetic de ordinul întâi, cât și modelului cinetic de ordinul doi, în timp ce capacitatea de adsorbție calculată este mai apropiată de valoarea capacității de adsorbție obținută experimental pentru modelul cinetic de ordin doi.

Pentru a verifica dacă datele experimentale obținute se potrivesc mai bine unui anumit model cinetic se ține cont atât de coeficientul de corelație (R^2) cât și de testul neliniar Chi. Ecuația acestui test este:

$$\chi^2 = \sum \frac{(q_{e,exp} - q_{e,calc})^2}{q_{e,calc}} \quad (18)$$

unde $q_{e, exp}$ și $q_{e, calc}$ (mg/g) sunt capacitățile de adsorbție determinate experimental, respectiv calculate cu un anumit model cinetic (*Ho*, 2004).

Valorile obținute pentru X^2 vor indica care din cele două modele cintice se potrivește cel mai bine, adică : dacă pentru unul din modelele cinetice se obține o valoare a lui X^2 mai mică și pentru celălalt model cinetic o valoare mai mare a lui X^2 atunci cel din urmă nu se potrivește. De exemplu, valorile determinate pentru cele două modele cinetice au fost 155,29

pentru modelul cinetic de ordin întâi și 6,29 pentru modelul cinetic de ordin doi. Valoarea mai mică a lui X^2 obținută confirmă că datele experimentale se potrivesc modelului cinetic de ordin doi.

Potrivit datelor experimentale obținute cu modelul cinetic Webber-Morris procesul de adsorbție este multilinear. Într-o primă etapă are loc difuzia adsorbatului din soluție spre suprafața exterioară a adsorbantului. A doua etapă descrie gradual etapele procesului de adsorbție, unde difuzia intra-particule este limitată de viteză. Cea de a treia etapă este atribuită etapei finale de echilibru unde difuzia în interiorul particulelor începe să scadă datorită concentrației extrem de scăzută în soluție a adsorbatului (*Ugurlu, 2009*).

IV.1.4.4. Influența temperaturii și calculul parametrilor termodinamici

Procesul de adsorbție depinde de temperatură și acest parametru are următorul efect. Creșterea temperaturii este cunoscută pentru modificarea vitezei de difuzie a moleculei adsorbatului în matrice, datorită scăderii vâscozității soluției. De asemenea, schimbarea temperaturii va modifica capacitatea de echilibru a adsorbantului pentru un anumit adsorbat (*Khezami*, *Capart*, 2005). Efectul temperaturii asupra îndepărtării colorantului a fost studiată la diferite temperaturi în intervalul 15°C-55°C. S-au utilizat 50 mL de soluție colorant cu o concentrație de 3 mg/mL. S-a observat că temperatura influențează semnificativ adsorbția între 15°C-25°C, după care modificările sunt nesemnificative.

Parametrii termodinamici furnizează informații despre modificările energetice asociate cu procesul de adsorbție. Energia liberă Gibbs (Δ G), entalpia (Δ H) și entropia standard (Δ S) au fost calculate cu ajutorul următoarelor ecuații:

$$\ln K_L = \frac{\Delta S}{R} - \frac{\Delta H}{RT} \quad (19)$$
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (20)$$

unde: R (8,314 J/mol_{*}K) este constanta universală a gazelor, T (K) este temperatura soluției și K_L (L/mg) este constanta din izoterma Langmuir. ΔG se poate se calculează utilizând ecuația de mai sus și valoarea constantei de echilibru K_L determinată la fiecare temperatură. Entalpia (ΔH) și entropia (ΔS) se calculează din ecuația obținută din reprezentarea: lnK_L în funcție de 1/T. Valorile mărimilor termodinamice sunt prezentate în Tabelul 11.

Parametri termodinamici										
Probă			ΔG (k.	$\Delta \mathbf{H}$	ΔS					
	15°C	25°C	35°C	45°C	55°C	(kJ/mol)	(J/mol*K)			
MgAlLDH-RB19	-79,88	-82,65	-85,42	-88,18	-90,95	-64,87	277			

Tabelul 11 Parametrii termodinamici ai adsorbției RB19 pe MgAlLDH-NO3

Valoarea negativă a ΔH confirmă natura exotermă a procesului de adsorbție a colorantului. În general, o valoare a entalpiei ΔH cuprinsă între -20 și 40 kJ mol⁻¹ este caracteristică pentru un proces de natură fizică în timp ce valoare cuprinsă între -400 și 80 kJ mol⁻¹ îi corespunde procesului de natură chimică. Așadar valorea negativă a ΔH sugerează un proces de natură fizică. Valoarea pozitivă a ΔS sugerează spontaneitatea procesului datorită afinității materialului pentru molecula de colorant (*Alexandrică și colab., 2015; Abdelkader și colab., 2011*). Valorile negative ale ΔG indică sensul de desfășurare.

IV.1.4.5. Izotermele de adsorbție

Prelucrarea datelor experimetale obținute din calculul izotermelor s-a efectuat pentru a determina capacitatea de adsorbție și interacțiunea moleculelor colorantului cu matricea LDH.

Datele experimentale obținute din influența concentraței inițiale a colorantului asupra capacității de adsorbție au fost analizate cu ajutorul a trei modele de izoterme, mai des folosite și anume: Langmuir, Freundlich și Dubinin-Radushkevich. Au fost utilizate formele liniarizate a acestor ecuații (subcapitolul I.1.3.6.).

Studiile experimentale au fost efectuate la pH-ul soluției, timpul de contact de 12 ore, temperatura 25°C, masa de sorbent de 400 mg și 50 mL soluție colorant de concentrație 3 mg/mL.

Parametrii izotermelor Langmuir, Freundlich Dubinin-Radushkevich obținuți pentru sistemul MgAlLDH-RB19 sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul	Lubert 1 1 a america interest de ausor ogre											
Constantele izotermelor de adsobție Langmuir, Freundlich și Dubinin-Radushkevich												
Probă	Constantele			C	Constantele			Constantele Dubinin-Radushkevich				
	Langmuir			Freundlich								
	\mathbf{R}^2	$q_{\rm m}$	K_L	\mathbf{R}^2	K _F	n	\mathbf{R}^2	X_{m}	K _{DR}	Es		
		(mg/g)	(L/mg)					(mg/g)	(mol^2/kJ^2)	(kJ/mol)		
MgAlLDH-	0,99	434,78	4,6	0,89	45,22	4,15	0,89	45,23	0,55	1,04		
RB19												

Tabelul 12 Parametrii izotermelor de adsorbție

Conform coeficienților de corelație rezultați (Tabelul 12), putem concluziona că modelul Langmuir verifică procesul mai bine decât modelele Freundlich sau Dubinin-Radushkevich pentru adsorbția coloranților pe întregul domeniu de concentrație studiat. Așadar, adsorbția nu se realizează pe mai multe straturi.

Comportamentul procesului de adsorbție poate prezice natura acestuia: fizică sau chimică dacă energia medie de adsorbție (E_s) este cuprinsă în intervalul 1-8 kJ/mol, respectiv mai mult de 8 kJ/mol. Energia medie de adsorbție este calculată din izoterma Dubinin-Radushkevich. Pentru sistemul MgAlLDH-RB19 energia medie de adsorbție obținută este de 1,04 kJ/mol sugerând o natură fizică a acestui proces (*Chen şi colab.,2009*) și confirmând etapa de adsorbție pe suprafața LDH.

IV.2. Studii de adsorbție/intercalare

IV.2.1. Metode de îndepărtare a coloranților AO și OG din soluții apoase simulate

În cadrul acestei subcapitol s-au folosit două matrici de tip LDHs și anume MgAlLDH-NO₃ și ZnAlLDH-NO₃. Acestea au fost utilizate ca materiale sorbente pentru doi coloranți, Alizarin Orange (AO) și Orange G (OG).

S-au făcut studii de adsorbție în care s-a variat pH-ul, concentrația inițială a colorantului, masa de sorbent, temperatura și timpul de contact. De asemenea s-a studiat reproductibilitatea rezultatelor și efectul calcinării asupra proprietăților de adsorbție ale celor două matrici.

A. Metoda prin adsorbție

Cantități variabile de hidrotalcit (MgAlLDH-NO₃ sau ZnAlLDH-NO₃) cuprinse între 100-400 mg, uscate la balanță de umiditate (model Mettler Toledo HG63 Halogen) până la eliminarea totală a apei, au fost dispersate în 50 mL soluție cu concentrație variabilă cuprinsă

între 1-10 mg/mL AO sau OG, în prealabil s-a barbotat N_2 . Procesul de adsorbție a colorantului s-a realizat la temperatura de 20°C, sub agitare la 130 rpm și la pH soluției, sub atmosferă de N_2 , pe o perioadă de pană la 24 ore. Din această soluție s-au luat probe pentru determinarea spectrofotometrică a concentrației de colorant (NANODROP 1000 Uv-Vis. Filtratul se usucă timp de 60 minute la 100°C. Proba rezultată este o pulbere portocalie foarte fină.

B. Metoda reconstrucției

320 mg probă (MgAlLDH-AO, MgAlLDH-OG, ZnAlLDH-AO, ZnAlLDH-OG) s-au calcinat 5 ore la 550°C, apoi s-au dispersat în 15 mL soluție cu o concentrație de 3 mg/mL AO sau OG, în prealabil s-a barbotat N₂. Procesul de adsorbție a colorantului s-a realizat la temperatura de 25°C, sub agitare la 150 rpm, sub atmosferă de N₂. Din această soluție s-au luat probe pentru determinarea spectrofotometrică a concentrației de colorant (NANODROP 1000 Uv-Vis. Proba este centifugată la 10000 rpm timp de 3 minute, pentru separare. Proba rezultată se usucă timp de o oră la 100°C.

IV.2.2. Caracterizarea sistemelor LDH-colorant

După efectuarea studiilor de adsorbție/intercalare sistemele hibride LDH-AO/OG au fost caracterizate prin difracția de raze X (DRX), spectroscopia FTIR, determinarea suprafaței specifice BET, microscopia electronică de baleiaj (SEM), analiza termogravimetrică (TG/DTG) și analiza spectroscopică de raze X prin dispersie de energie (EDAX), pentru a evidenția mecanismul de adsorbție/intercalare a colorantului, precum și natura acestuia.

IV.2.2.1. Difracția de raze X

Pentru a confirma dacă în structura hidroxizilor dublu lamelari au avut loc modificari structurale în urma proceselor de adsorbție/intercalare, sistemele hibride LDH-AO/OG au fost caracterizate prin analiză DRX. Pentru adsorbția celor doi coloranți AO și OG s-au folosit ca precursori matricile de tip MgAlLDH-NO₃ și ZnAlLDH-NO₃, prin metoda directă adică a contactului direct a matricei cu soluția de colorant. Prin metoda DRX au fost folosite patru loturi realizate în aceleași condiții, și anume, aceleași cantități de precursor (100 mg) și aceleași concentrații de colorant (3 mg/mL).



În figurile 25 și 26 sunt prezintate comparativ difractogramele DRX pentru precursorii MgAILDH-NO₃ și ZnAILDH-NO₃ cu cei doi coloranți. Analiza DRX a confirmat

că după fiecare proces de adsorbție/intercalare cu fiecare din cei doi coloranți structuri specifice hidroxizilor dublu lamelari au fost păstrate. În cazul ambelor matrici, s-a observat că, colorantul OG a fost intercalat, iar în cazul colorantului AO a avut loc doar fenomenul de adsorbție, așa cum este descris mai jos.

Valoarea parametrului (d_{003}) în jur de 8,89 Å pentru MgAlLDH-NO₃ și pentru ZnAlLDH-NO₃, corespunde anionului azotat (*Myata, 1983*).



După adsorbția celor doi coloranți, spectrele rezultate din difracția de raze X a sistemelor obținute își mențin caracteristicile specifice hidrotalciților. În cazul MgAlLDH-AO și ZnAlLDH-AO se poate observa că valoarea parametrului (d_{003}) scade la 8,05 Å respectiv 7,95 Å ceea ce indică o scădere a intensității și cristalinității picului sugerând că a avut loc doar adsorbție și nu intercalare.

În schimb, pentru sistemele MgAlLDH-OG și ZnAlLDH-OG s-a observat o modificare în jurul valorii de 4 a unghiului theta corespunzătoare spațiului bazal de 22,07 Å respectiv, 21,88 Å demonstrând intercalarea moleculelor de colorant între straturile precursorului.

În Tabelul 13 sunt prezentate și calculate valorile parametrilor celulari și a distanțelor interlamelare pentru probele rezultate în urma procesului de adsorbție.

Probă	d ₀₀₃ (Å)	c=3 d ₀₀₃ (Å)	$a=2 d_{110}(Å)$	Dimensiunea stratului interlamelar (Å)
MgAlLDH-AO	8,05	24,15	3,03	3,25
MgAlLDH-OG	22,07	66,21	3,03	17,27
ZnAlLDH-AO	7,95	23,85	3,05	3,15
ZnAlLDH-OG	21,88	65,64	3,06	17,08

Tabelul 13 Valorile parametrilor celulari și a distanțelor interlamelare

IV.2.2.2. Analiza FTIR

Spectrele FTIR pentru AO, OG și sistemele LDH-colorant rezultate sunt prezentate în figurile 27 și 28.

Spectrul FTIR pentru AO, prezintă benzile de vibrație caracteristice acestui compus. Benzile intense care apar în spectru sunt atribuite următoarelor grupări: la 3426 cm⁻¹ (v H-OH), 1609-1485 cm⁻¹ (v-C=C), 1430-1290 cm⁻¹ (v-CH), 1582-1520 cm⁻¹ (nucleul aromatic vC=C), 1346 cm⁻¹ (vibrație de deformare δ -OH), 1211-1173 cm⁻¹ (vC-C-C), 880-687 cm⁻¹ (vCH) (*Albadarin și colab., 2015*).



Spectrul FTIR pentru OG, prezintă benzile de vibrație caracteristice acestui compus. Benzile intense care apar în spectru sunt atribuite următoarelor grupări: 3437 cm⁻¹ și 1620 cm⁻¹ (v-C=C), 1123-1038 cm⁻¹ (vibrație asimetrică și vibrație simetrică, -SO₃⁻), 1254 cm⁻¹ (v C-N), 988 cm⁻¹ (deformare inel benzenic δ -C-H) (*Extremera și colab., 2012; Marangoni și colab., 2009*).



17

Spectrele FTIR pentru sistemele hibride sunt prezentate în figurile 27 și 28. Toți compușii hibrizi prezintă benzi specifice coloranților (1700-900 cm⁻¹), dar și a hidroxizilor dublu lamelari (900-400 cm⁻¹), fiind corespunzătoare următoarelor grupări: 3600-3000 cm⁻¹ (vH-OH, spațiul interlamelar, 1620-1612 și 1489 cm⁻¹ (v-C=C), 1562-1512 cm⁻¹ (aromatic C=C), 1381- 1385 (vibrație simetrică, NO₃⁻), 1350 cm⁻¹ (vibrație de deformare δ -OH), 1173-1026 cm⁻¹ (vibrație asimetrică și vibrație simetrică, -SO₃⁻), 849-833 cm⁻¹ (vibrație de întindere, vC-H).

Benzile înregistrate în jurul valorii de 600 cm⁻¹ corespunzătoare frecvențelor joase și sunt atribuite modului de vibrație a legăturilor de translație a Mg/Al-OH și a Zn-OH din straturi (*Meng și colab., 2015*).

IV.2.3. Procesul de adsorbție a coloranților AO și OG

Hidroxizii dublu lamelari de tip MgAlLDH-NO₃ și ZnAlLDH-NO₃ au fost sintetizați prin metoda coprecipitării directe. Pentru a studia procesul de adsorbție a coloranților din medii apoase folosind argile anionice s-au variat mai mulți parametri:

- pH-ul: 3, 5, 7, 9;
- concentrația inițială a colorantului: 1-10 mg/mL;
- masa de sorbent: 50, 150, 200 mg;
- temperatura: 20°C-50°C;
- timpul de contact: 24 ore.

Datele au fost prelucrate prin trei modele de izoterme: Langmuir, Freundlich și Dubinin-Radushkevich, iar ca modele cinetice s-au utilizat modelele cinetice de ordinul 1, de ordinul 2 și Webber-Morris, pentru a afla tipul mecanismului de adsorbție care a avut loc.

IV.2.3.3. Efectul concentrației inițiale a colorantului

Pentru a analiza influența concentrației inițiale a colorantului asupra procesului de adsorbție s-au făcut o serie de experimente la diferite concentrații în domeniul 1-10 mg/mL. S-au menținut constanți următorii parametri: volumul soluției 10 mL, temperatura 20°C, viteza de agitare 130 rpm, masa de sorbent 100 mg, timpul de contact 24 ore și pH-ul soluției (AO = 7,8 și OG = 9,8).

Se observă din figura 36 faptul că o dată cu creșterea concentrației inițiale a colorantului crește proporțional capacitatea de adsorbție a hidroxizilor dublu lamelari. Figura 36 prezintă comparativ influența concentraței inițiale a colorantului asupra procesului de adsorbție a celor doi coloranți, AO și OG și influența celor două matrici testate (MgAlLDH-NO₃ și ZnAlLDH-NO₃).



Hidroxizii dublu lamelari pe bază de Mg/Al au o capacitate de adsorbție superioară față de hidroxizii dublu lamelari pe bază Zn/Al, pentru ambii coloranți, datorită prezenței mezoporilor confirmată de analiza BET (Tabelul 14).

Pentru următoarele teste s-a ales concentrația de 3 mg/mL a coloranților, concentrație la care adsorbția este totală.

IV.2.3.4. Efectul masei de sorbent

Efectul masei de sorbent asupra adsorbției coloranților AO și OG este prezentat în figura 37. Acest studiu a fost efectuat la pH-ul soluției fiecărui colorant, temperatura de 20°C, concentrația coloranților 3 mg/mL, timp de contact 24 ore și masa de sorbent s-a variat de la 50 mg la 200 mg.



Este clar din figură că adsorbția colorantului depinde de masa de sorbent. Modificarea capacității de adsorbție (Qe) odată cu creșterea masei de sorbent se poate datora nesaturării locurilor prin adsorbție sau interacțiunii particulelor, cum ar fi agregarea prin creșterea masei de sorbent ceea ce ar conduce la o scădere a suprafeței (*Iscen și colab., 2007; Shukla și colab., 2002*). O altă cauză de luat în considerare ar fi scăderea concentrației colorantului la interfața soluție-material adsorbant ce conduce la scăderea cantității de colorant adsorbit pe unitate de masă a sorbentului (*Malik, 2004*).

IV.2.4. Studii cinetice de adsorbție a coloranților AO și OG

Mecanismul procesului de adsorbție depinde de caracteristicile fizice și/sau chimice ale materialului adsorbant precum și de fenomenul de transport de masă. Pentru a studia mecanismul de adsorbție, modelul cinetic de ordinul întâi, modelul cinetic de ordinul doi și modelul de difuzie intra-particule au fost utilizate pentru a verifica datele experimentale.

Ecuațiile modelelor cinetice sunt prezentate în subcapitolul I.1.3.6. Valorile parametrilor cinetici sunt prezentate în Tabelul 17.

S-a observat că adsorbția coloranților are loc în două etape. Într-o primă etapă are loc difuzia colorantului din soluție la suprafața exterioară a adsorbantului ceea ce se potrivește modelului cinetic de ordinul întâi, iar în a doua parte are loc o adsorbție treptată până se ajunge la echilibru ceea ce se potrivește modelului cinetic de ordinul doi.

Adsorbent	q _e ,exp	Modelul cinetic de			Mode	elul cinetic	Modelul cinetic			
	(mg/g)	010		- 2			- 2	webber-worris		
		$q_{e,calc}$	\mathbf{k}_1	R ²	$q_{e,calc}$	\mathbf{k}_2	R²	k _{id}	R²	
		(mg/g)	(h^{-1})		(mg/g)	(g/mg/h)		$(mg/g/h^{0.5})$		
MgAlLDH-AO	299,17	2,45	0,05	0,93	312,50	0,0093	0,86	0,12	0,94	
MgAlLDH-OG	299,43	2,45	0,48	0,98	135,13	0,0096	0,89	0,02	0,95	
ZnAlLDH-AO	299,54	68,58	0,27	0,99	303,03	0,0013	0,85	7,75	0,98	
ZnAlLDH-OG	299,66	99,22	0,92	0,91	135,13	0,0096	0,89	0,21	0,98	

Tabelul 17 Date cinetice privind adsorbția coloranților AO și OG pe MgAlLDH-NO₃ și ZnAlLDH-NO₃

Luând în considerare analiza coeficienților de corelație (\mathbb{R}^2) s-a obsevat că datele experimentale (\mathbb{R}^2 0,93-0,98) se potrivesc atât modelului cinetic de ordinul întâi, cât și modelului cinetic de ordinul doi, în timp ce capacitatea de adsorbție calculată pentru modelul cinetic de ordinul 1 este mult diferită de cea experimentală, datorită necorelării modelului cinetic cu datele experimentale. Se poate presupune ca aceste modele nu sunt adecvate calculelor pentru aceste tipuri de interacțiuni sau acestor sisteme. Pentru a vedea dacă datele experimentale obținute se potrivesc mai bine unui anumit model cinetic se ține cont de testul neliniar Chi. Ecuația acestui test este descrisă în subcapitolul IV.2.2.3.

Conform valorilor obținute pentru cele două modele cinetice: 36000 (MgAlLDH-OG), 404,92 (ZnAlLDH-OG), 35935 (MgAlLDH-AO), 777,81 (ZnAlLDH-AO) pentru modelul cinetic de ordin întâi și 199,76 (MgAlLDH-OG), 200,32 (ZnAlLDH-OG), 0,568 (MgAlLDH-AO), 0,040 (ZnAlLDH-AO) pentru modelul cinetic de ordin doi. Valorile mai mici a lui X^2 obținute confirmă că datele experimentale se potrivesc mai bine modelului cinetic de ordin doi.

Potrivit datelor experimentale obținute la modelul cinetic Webber-Morris difuzia prin pori nu este limitată de viteză. (*Ugurlu, 2009; Abdelkader și colab., 2011*).

IV.2.5. Efectul temperaturii și calculul parametrilor termodinamici

Pentru a studia efectul acestui parametru s-au făcut o serie de experimente, la diferite temperaturi: 20, 30, 40, 50°C. Condițiile de lucru alese au fost: 100 mg LDH, 10 mL soluție colorant de concentrație 3 mg/mL și timp de contact 24 ore.

Temperatura nu indică modificări semnificative asupra procesului de adsorbție cu excepția matricei pe bază de Zn/Al, unde pe domeniul 20-30°C s-a observat o modificare a capacității de adsorbție, iar pe domeniul 40-50°C un palier constant de adsorbție a colorantului AO.

Se poate concluziona că capacitatate de adsorbție (Qe) a matricei pe bază de Zn/Al crește odată cu creșterea temperaturii în cazul adsorbției colorantului AO, fapt datorat expandării suprafeței matricei. Un comportament similar al matricei pe bază de Zn/Al se observă și în cazul colorantului OG la temperatura de 20°C.

Parametri termodinamici										
Probă		ΔG (I	ΔH	ΔS						
	20°C	30°C	40°C	50°C	(kJ/mol)	(J/mol*K)				
MgAlLDH-AO	- 11,96	- 12,37	- 12,78	- 13,19	13,51	40,86				
MgAlLDH-OG	- 42,64	- 44,1	- 45,55	- 47	- 11,1	145,43				
ZnAlLDH-AO	- 89,51	- 92,56	- 95,61	- 98,66	- 70,32	305,1				
ZnAlLDH-OG	- 24,80	- 25,64	- 26,49	- 27,34	4,28	84,61				

Tabelul	18	Parametri	termod	linam	ici	i
I ubtiui	L U .		iciniou		ici	1

Parametrii termodinamici oferă informații despre modificările energetice asociate cu procesul de adsorbție. Energia liberă standard (ΔG), entalpia (ΔH) și entropia (ΔS) au fost calculate folosind ecuațiile prezentate în subcapitolul IV.2.2.4. Valorile acestor parametri sunt prezentate în Tabelul 18.

Valoarile pozitive dar și negative ale Δ H indică atât un proces de natură endotermică cât și exotermă a adsorbției coloranților. În general, o valoare a entalpiei Δ H cuprinsă între -20 și 40 kJ/mol⁻¹ este caracteristică pentru un proces de natură fizică în timp ce valoare cuprinsă între -400 și -80 kJ/mol⁻¹ îi corespunde procesului de natură chimică. Valorile obținute ale Δ H pentru aceste sisteme indică atât proces chimic cât și fizic. Valoarea pozitivă a Δ S sugerează o afinitate destul de bună a materialului pentru moleculele de colorant (*Alexandrică și colab., 2015*). Valorile negative ale Δ G indică natura spontană a procesului de adsorbție (*Nandi și colab., 2009*).

IV.2.6. Izotermele de adsorbție

Pentru evaluarea capacității de adsorbție și interacțiunea moleculelor de colorant cu matricile LDH trebuie luate în considerare datele experimentale obținute din calculul izotermelor.

Datele experimentale s-au obținut din studiul concentraței inițiale a colorantului asupra capacității de adsorbție și au fost analizate cu ajutorul a trei modele de izoterme care sunt cel mai des folosite și anume: Langmuir, Freundlich și Dubinin-Radushkevich. Au fost utilizate formele liniarizate a acestor ecuații (Tabelul 5).

Studiile experimentale au fost efectuate la pH-ul soluției, timpul de contact de 24 ore, temperatura 20°C și masa de sorbent de 100 mg.

Parametrii izotermelor Langmuir, Freundlich Dubinin-Radushkevich corespunzători celor patru sisteme sunt prezentate în Tabelul 19.

Constantele izotermelor de adsorbție Langmuir, Freundlich și Dubinin-Radushkevich												
Probă	Constantele Langmuir				Constanto Freundlio	ele ch	Constantele Dubinin- Radushkevich					
	\mathbb{R}^2	q _m (mg/g)	K _L (L/mg)	R^2	$K_{\rm F}$	n	\mathbb{R}^2	X _m (mg/g)	${ m K_{DR}}\ ({ m mol}^2/{ m kJ}^2)$	Es		
MgAlLDH-AO	0,74	16,47	- 0,34	0,95	275,29	16,07	0,93	331,59	0,13	1,92		
MgAILDH-OG	0,58	1428,5	0,39	0,96	270,39	15,03	0,96	270,37	0,15	1,80		
ZnAlLDH-AO	0,89	12,53	-0,53	0,96	263,99	15,36	0,93	265,65	0,14	1,86		
ZnAlLDH-OG	0,81	8,928	-4,27	0,96	275,10	15,87	0,96	275,09	0,14	1,85		

Tabelul 19 Parametrii izotermelor de adsorbție

Luând în considerare coeficienții de corelație rezultați și constantele obținute (Tabelul 19), putem concluziona că modelul Freundlich descrie procesul mai bine decât modelele Langmuir sau Dubinin-Radushkevich pentru adsorbția coloranților pe întregul domeniu de concentrație studiat, așadar, adsorbția se realizează multistrat.

Comportamentul procesului de adsorbție poate prezice natura acestuia. Adsorbția poate să fie de natură fizică sau chimică dacă energia medie de adsorbție (E_s) este cuprinsă în intervalul 1-8 kJ/mol, respectiv mai mult de 8 kJ/mol. Energia medie de adsorbție este calculată din izoterma Dubinin-Radushkevich.

Pentru sistemele LDH-AO și LDH-OG energiile medii de adsorbție obținute sunt prezentate în Tabelul 19 și evidențiază natura fizică a acestui proces (*Chen și colab., 2009*).

CAPITOLUL V Obținerea și caracterizarea sistemelor LDH-medicament

În acest capitol este prezentată sinteza și caracterizarea sistemelor hibride de tip LDHmedicament (MgAlLDH-Ket_sd, MgAlLDH-Tram_si, MgAlLDH-TramKet_si, MgAlLDH-TramKet_sd, ZnAlLDH-Ket_sd, ZnAlLDH-Ket_si, ZnAlLDH-Tram_si, ZnAlLDH-TramKet_sd și ZnAlLDH-TramKet_si). S-au folosit două tipuri de medicamente, din două clase diferite: un antiinflamator (ketoprofen) și un opioid (clorhidrat de tramadol).

Sistemele hibride cu ketoprofen (Ket) și clorhidrat de tramadol (Tram) s-au obținut prin sinteză directă și metoda schimbului ionic, folosind ca precursori MgAlLDH-NO₃ și ZnAlLDH-NO₃. Intercalarea medicamentelor în matricea LDH a avut loc atât individual cât și prin intercalare simultană. Aceste medicamente au fost intercalate atât în vederea creșterii solubilității lor cât și în vederea reducerii efectelor adverse: dureri gastrice, somnlență și dependența față de opioide, cât și reducerea cantității administrate în organism. Intercalarea lor simultană și administrarea lor s-a realizat din dorința de a reduce aceste efecte și de a îmbunătăți capacitatea de eliberare controlată.

Rezultatele obținute au confirmat că sistemele formate pe bază de Zn și medicament prin metoda schimbului ionic sunt mai bune decât celelelte sisteme obținute. Sistemele ZnAlLDH-Ket_si și ZnAlLDH-Tram_si au fost testate *in vitro* și *in vivo*.

Sistemele hibride obținute au fost analizate prin diferite metode (DRX, FTIR, TG-DTG, BET, EDAX). Acestea au oferit informații legate de proprietățile structurale, morfologice, compoziționale și texturale.

Datele au fost prelucrate prin două modele cinetice de tipul pseudo-ordinul 1 și pseudo-ordinul 2.

V.1. Obținerea sistemelor LDH-medicament

Sinteza materialelor precursoare folosite pentru obținerea sistemelor LDHmedicament sunt prezentate în subcapitolul II.1.3.. Materialele hibride sintetizate s-au obținut folosind două metode: metoda directă și metoda schimbului ionic.

V.1.2. Hidroxizi dublu lamelari intercalați cu Tram (LDH-Tram)

Tram este utilizat pe scară largă în domeniul clinic pentru a calma durerea fizică acută sau cronică (*Obaidat, Obaidat, 2001*). Datorită metabolizării rapide în corpul uman, efectul acestuia durează doar 4 ore. În vederea obținerii efectului terapeutic dorit acesta trebuie administrat de 5 ori pe zi.

Deoarece face parte din clasa analgezicelor opioide, acesta prezintă și anumite efecte secundare. Unul dintre efectele secundare a Tram este dependența.

Așadar, pentru a evita acest efect, este necesar să se dezvolte un sistem de eliberare controlată, care să prelungească acțiunea terapeutică dar să reducă și efectul de dependență (*Chen și colab., 2010*).

V.1.3. Sinteza sistemelor LDH-Tram

Obținerea compușilor de tip ZnAlLDH-NO₃ intercalați cu Tram prin metoda schimbului ionic (*ZnAlLDH-Tram_si*): cantități variabile de ZnAlLDH-NO₃ de la 0,2-2 g ce s-au dispersat în 50 mL apă sub agitare și atmosferă de N₂, timp de 30 minute, în care pH-ul se aduce la valoarea de 8 cu NaOH 1M. Se adaugă volume diferite de Tram de la 2 mL la 100 mL, soluții apoase cu concentrații diferite de la 2 mg/mL la 50 mg/mL de 50 mg/mL, peste dispersia apoasă de ZnAlLDH sub agitare puternică și atmosferă de azot. Această soluție se aduce la

pH de 8 prin adăugarea de soluție de 1M NaOH. Reacția de schimb ionic a avut loc la temperatura de 45-50°C timp de 24 ore, sub agitare moderată. Precipitatul obținut a fost centrifugat, spălat cu apă bidistilată până la pH 7,5 și uscat la 50-60°C.

Obținerea compușilor de tip MgAlLDH-NO₃ intercalați cu Tram prin metoda schimbului ionic (MgAlLDH-Tram_si): 0,2 g MgAlLDH-NO₃ s-au dispersat în 50 mL apă sub agitare și atmosferă de N₂, în care pH-ul se aduce la valoarea de 8 cu NaOH 1M, timp de 30 minute. Se adaugă 2 mL de Tram, soluție apoasă cu concentrație de 50 mg/mL, peste dispersia apoasă de MgAlLDH sub agitare puternică și atmosferă de azot. Această soluție se aduce la pH de 8 prin adăugarea de soluție de 1M NaOH. Reacția de schimb ionic a avut loc la temperatura de 45-50°C timp de 24 ore, sub agitare moderată. Precipitatul obținut a fost centrifugat, spălat cu apă bidistilată până la pH 7,5 și uscat la 50-60°C.

Aceeași metodă de obținere a sistemelor hibride de tip ZnAlLDH-Tram_si s-a folosit pentru a obține și celelalte materiale hibride. În cazul acestora s-a variat, masa de ZnAlLDH (0,2 - 2 g), Tram (0,1 - 2 g), temperatura, pH-ul, timpul, volumul și viteza de agitare. În plus față de parametri enumerați în unele cazuri s-a folosit și sonicarea la un anumit timp și o anumită temperatură, conform Tabelului 21.

De notat faptul că pentru caracterizare, testare *in vitro* și testare *in vivo* s-au selectat doar câteva din materialele prezentate în Tabelul 21. S-au ales sistemele care au prezentat cele mai bune proprietăți și au fost notate conform datelor prezentate în subcapitolul V.1.3.1.1. și anume: ZnAlLDH-Tram_si (4) (ST₆), ZnAlLDH-Tram_si (2) (ST₆), ZnAlLDH-Tram_si (6) (ST₁₄). De menționat faptul că numerotarea probelor în subcapitolul V.2.1.1. s-a făcut astfel: MgAlLDH-Tram_si (ST₂), ZnAlLDH-Tram_si (11) (ST₃), ZnAlLDH-Tram_si (11) (ST₁), ZnAlLDH-Tram_si (2) (ST₆), ZnAlLDH-Tram_si (3) (ST₄), ZnAlLDH-Tram_si (4) (ST₅), ZnAlLDH-Tram_si (5) (ST₁₃), ZnAlLDH-Tram_si (6) (ST₁₄) ZnAlLDH-Tram_si (7) (ST₇), ZnAlLDH-Tram_si (8) (ST₈), ZnAlLDH-Tram_si (9) (ST₁₀) și ZnAlLDH-Tram_si (10) (ST₁₁).

Probă	Masă	$\mathbf{V}_{soluție}$	Masă	V _{soluție}	pН	Timp	Agitare	Sonicare
	LDH	LDH	medicament	_{med} (mL)		(ore)	(rpm)	(T _{min} ,
	(mg)	(mL)	(mg)					T°C)
ZnAlLDH-Tram_si (1)	200	50	100	2	8	24	1300	-
MgAlLDH-Tram_si	200	50	100	2	8	24	1300	-
ZnAlLDH-Tram_si (11)	400	50	8	100	8	24	1300	-
ZnAlLDH-Tram_si (3)	2000	50	100	100	8	24	1300	-
ZnAlLDH-Tram_si (4)	2000	50	500	10	8	24	1300	-
ZnAlLDH-Tram_si (2)	1500	50	600	12	8	24	1300	-
ZnAlLDH-Tram_si (7)	2000	50	1000	20	8	24	1300	-
ZnAlLDH-Tram_si (8)	2000	50	2000	40	8	28	1300	-
ZnAlLDH-Tram_si (9)	600	-	250	5	-	24	1300	-
ZnAlLDH-Tram_si (10)	2000	-	1000	20	5	48	130	30, 30°C
ZnAlLDH-Tram_si (5)	2000	-	1000	20	5	24	130	30, 30°C
ZnAlLDH-Tram_si (6)	2000	-	750	15	5	24	190	10, 40°C

Tabelul 21 Sinteze intercalare individuală Tram

V.1.3.1. Caracterizarea sistemelor LDH-Tram

Proprietățile fizico-chimice ale compușilor hibrizi cu clorhidrat de tramadol au fost analizate prin DRX, TG/DTG, EDAX, FTIR și spectroscopie Raman.

V.1.3.1.1. Analiza prin difracție de raze X

Pentru a confirma dacă în structura hidroxizilor dublu lamelari a avut loc vreo modificare s-a făcut analiză DRX. Aceasta a confirmat că după fiecare sinteză s-au obținut structuri specifice hidroxizilor dublu lamelari.

Pentru intercalarea Tram s-au folosit ca precursori MgAlLDH-NO₃ și ZnAlLDH-NO₃, prin metoda schimbului ionic. S-au realizat mai multe sinteze prin această metodă, folosind cantități diferite de medicament și precursor. S-a observat că intercalarea medicamentului a avut loc doar în cazul matricei ZnAlLDH-NO₃, când s-a folosit o cantitate mai mare Tram în celelalte cazuri când s-a folosit ca matrice MgAlLDH-NO₃ și cantități mai mici de Tram a avut loc doar adsorbția medicamentului.

Figurile 39-42 prezintă comparativ difractogramele DRX pentru precursorul MgAlLDH-NO₃ și ZnAlLDH-NO₃, respectiv pentru compușii care conțin Tram (0,1 g, 0,5 g 0,6 g, 0,75 g și 1 g medicament), adică MgAlLDH-Tram_si, ZnAlLDH-Tram_si (1), ZnAlLDH-Tram_si (2), ZnAlLDH-Tram_si (3), ZnAlLDH-Tram_si (4). Sistemele ZnAlLDH-Tram s-au obținut atât în mediu bazic cât și mediu acid. La cele în mediu bazic s-a variat atât masa de medicament cât și masa de LDH.

Figura 39 Difractogramele DRX pentru MgAlLDH-NO₃ și MgAlLDH-Tram_si



S-a constatat că valoarea parametrului (d_{003}) este 8,79 Å pentru MgAlLDH-NO₃, acesta corespunzând intercalării anionului azotat (*Myata, 1983*). După intercalarea Tram, spectrele rezultate din difracția de raze X a hibrizilor obținuți își mențin caracteristicile specifice hidrotalciților. În cazul MgAlLDH-Tram_si se poate observa că intercalarea Tram a avut loc, iar ionii azotat au fost înlocuiți de ionii medicamentului, fapt confirmat de valoarea 2° (22,01 Å) a unghiului 20, corespunzătoare speciilor organice (*Marangoni și colab., 2009*).

În schimb, pentru sistemele ZnAlLDH-Tram_si (1) și ZnAlLDH-Tram_si (2) obținute în mediu bazic în care s-a variat atât masa de medicament cât și masa de LDH se observă că valoarea parametrului (d_{003}) în comparație cu matricea LDH scade la 7,60 Å respectiv, 7,63 Å, ceea ce denotă doar adsorbția medicamentului pe suprafața matricei conducând la o scădere a intensității picului. De notat de asemenea că în comparație cu matricea LDH se observă și prezența altor picuri în difractogramele DRX pentru cele două sisteme (figura 40), ceea ce indică prezența moleculelor organice pe suprafața matricei. "Cercetări în domeniul materialelor hibride cu aplicații specifice"



În figura 41 sunt prezentate difractogramele DRX pentru sistemele ZnAlLDH-Tram_si (3) și ZnAlLDH-Tram_si (4).

În cazul sistemelor ZnAlLDH-Tram_si (3) și ZnAlLDH-Tram_si (4) obținute în mediu bazic și la care s-a variat doar masa de medicament iar masa de LDH (figura 41) a rămas constantă se observă modificări atât la valoarea parametrului (d_{003}) ce poate fi atribuită prezenței moleculelor Tram între straturile precursorului dar și prezența altor picuri în comparație cu matricea LDH ceea ce confirmă faptul că medicamentul este intercalat. Această afirmație este susținută și de analiza termogravimetrică prezentată în subcapitolul V.1.3.1.3.



Difractogramele DRX pentru ZnAlLDH-Tram_si (5) și ZnAlLDH-Tram_si (6) obținute în mediu acid și la care care s-a variat doar masa de medicament și masa de LDH a rămas constantă sunt prezentate în figura 42.

În cazul sistemelor prezentate mai jos se observă că valorile parametrului (d_{003}) scad dar și că lățiea acestui pic se mărește în comparație cu matricea LDH. De asemenea se distinge și prezența altor picuri datorat prezenței medicamentului pe suprafața matricei dar și modificarea structurii cristaline. În ambele cazuri a avut loc doar adsorbție. Pentru ZnAlLDH-Tram_si (6) această observație este susținută și de analiza termogravimetrică prezentată în subcapitolul V.1.3.1.3..



În Tabelul 22 sunt prezentate valorile parametrilor celulari și a distanțelor interlamelare pentru probele rezultate la intercalarea Tram în structura LDH.

Tabelu	l 22	Va	lorile	e parametriloi	r celul	lari și a d	distanțe	lor interl	lamel	are
--------	------	----	--------	----------------	---------	-------------	----------	------------	-------	-----

1		,	,	
Compus	$d_{003}(A)$	$c=3 d_{003}(A)$	$a=2 d_{110}(A)$	Dimensiunea strațului
				interlamelar (Å)
MgAlLDH-NO ₃	8,79	26,37	3,04	3,99
ZnAlLDH-NO ₃	8,76	26,28	3,04	3,96
MgAlLDH-Tram_si	22,01	66,03	3,04	17,21
ZnAlLDH-Tram_si (1)	7,60	22,80	3,06	2,80
ZnAlLDH-Tram_si (2)	7,63	22,89	3,06	2,89
ZnAlLDH-Tram_si (3)	8,77	26,31	3,06	3,97
ZnAlLDH-Tram_si (4)	8,84	26,53	3,06	4,04
ZnAlLDH-Tram_si (5)	7,86	23,58	3,06	3,06
ZnAlLDH-Tram_si (6)	8,46	25,38	3,06	3,66

V.1.3.1.2. Analiza FTIR

Spectrele FTIR pentru Tram și compușii hibrizi cu Tram sunt prezentate în figura 43.

Intercalarea medicamentului în straturile precursorului este confirmată și prin această tehnică. Benzile de vibrație semnificative ale anionilor organici sunt prezente în spectrele probelor intercalate cu Tram alături de benzile de absorbție caracteristice hidroxizilor dublu lamelari.

Spectrul FTIR pentru Tram prezintă benzile de vibrație caracteristice acestui compus. Benzile intense care apar în spectru sunt atribuite următoarelor grupări: $3545-3418 \text{ cm}^{-1}$ (ν H-OH), $1638-1603 \text{ cm}^{-1}$ (carbonil grupare cetonică ν C=O), 1584 cm^{-1} , 1483 cm^{-1} și 1464 cm^{-1} (nucleul aromatic ν C=C), $1252-1286 \text{ cm}^{-1}$ (ν C-N), 785 cm^{-1} , 704 cm^{-1} (deformare inel benzenic δ -C-H) (*Naeem și colab., 2010; Chen și colab., 2010; Gao și colab., 2014*).

În figura 43 sunt prezentate spectrele FTIR pentru hibrizii obținuți prin metoda schimbului ionic în mediu bazic. Compușii hibrizi prezintă benzi specifice medicamentului dar și hidroxizilor dublu lamelari, fiind corespunzătoare următoarelor grupări: 3600-3000 cm⁻¹ (vH-OH, spațiul interlamelar), 1620-1653 cm⁻¹ (carbonil grupare cetonică vC=O), 1595 cm⁻¹ (deformare inel aromatic) 1551 cm⁻¹ (vibrație asimetrică, v_{asim} COO⁻) și 1394 cm⁻¹ (vibrație simetrică, v_{sim} COO⁻), 1366 cm⁻¹ (vibrație de deformare δ CH₂), 1283 cm⁻¹ (vibrație întindere inel, vC-N), 781 și 791 cm⁻¹ (vibrație de deformare inel benzenic) (*Rojas și colab., 2014; Frost și colab., 2009; Burrueco și colab., 2013*).



V.1.4. Hidroxizi dublu lamelari intercalați cu Ket (LDH-Ket)

Ket face parte din grupa medicamentelor antiinflamatoare nesteoidiene, derivați ai acidului propionic. Acesta acționează prin blocarea unor substanțe chimice din corpul uman care cauzează în mod normal o inflamație și este utilizat în tratamentul afecțiunilor inflamatorii, pentru ameliorarea durerii și pentru reducerea temperaturii corpului.

Mai poate fi utilizat pentru a trata durerea cauzată de probleme la coloana vertebrală, durerea și inflamația după operații. Ca efecte adverse posibile: tulburări gastro-intestinale, tulburări respiratorii, hipersensibilitate, etc (<u>http://www.csid.ro/medicamente</u>).

V.1.4.1. Sinteza sistemelor LDH-Ket

Pentru intercalarea Ket s-au folosit ca precursori, MgAlLDH-NO₃ și ZnAlLDH-NO₃, prin sinteză directă și metoda schimbului ionic. S-au obținut patru compuși: ZnAlLDH-Ket_sd, MgAlLDH-Ket_sd, ZnAlLDH-Ket_si (1) și ZnAlLDH-Ket_si (2).

Obținerea compușilor de tip MgAlLDH-NO₃ intercalați cu Ket prin sinteză directă: (MgAlLDH-Ket_sd: 0,048 moli Mg(NO₃)₂·6H₂O și 0,024 moli Al(NO₃)₃·9H₂O au fost dizolvați în 500 mL apă (s-au utilizat doar 50 mL soluție) și 0,0025 moli Ket au fost dizolvați în 50 mL amestec hidroalcoolic (1:1). Soluțiile de LDH și de Ket sunt introduse cu un debit de 0,5 mL/min, într-un balon ce conține 50 mL apă bidistilată. Adăugarea soluțiilor se realizează la o temperatură de 40-45°C sub agitare puternică (1300 rpm) și atmosferă de N₂, timp de 4 h. Menținerea valorii pH-ului de 10 s-a realizat prin adăugarea automată a soluției de NaOH 1M utilizând titrimetrul TitraLab TIM 854. A rezultat un precipitat alb care este lăsat la maturat la 45°C timp de 24 ore. După maturare, precipitatul obținut a fost separat prin centrifugare și spălat cu apă decarbonatată în exces și apoi uscat la etuvă, la 70°C.

Obținerea compușilor de tip ZnAlLDH-NO₃ intercalați cu Ket prin sinteză directă: $(ZnAlLDH-Ket_sd: 0,02 \text{ moli }Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O \text{ şi } 0,01 \text{ moli }Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O \text{ au fost dizolvați } n 50 mL apă şi 0,0025 moli Ket au fost dizolvați în 50 mL amestec hidroalcoolic (1:1). Soluțiile de LDH şi de Ket sunt introduse cu un debit de 0,5 mL/ min, într-un balon ce$

conține 50 mL apă bidistilată. Adăugarea soluțiilor se realizează la o temperatură constantă de 50°C sub agitare puternică (1300 rpm) și atmosferă de N_2 , timp de 4 h. Menținerea valorii pH-ului de 8 s-a realizat prin adăugarea automată a soluției de NaOH 1M utilizând titrimetrul TitraLab TIM 854. A rezultat un precipitat alb care este lăsat la maturat la 50°C timp de 24 ore. După maturare, precipitatul obținut a fost separat prin centrifugare și spălat cu apă decarbonatată în exces și apoi uscat la etuvă, la 70°C.

Obținerea compușilor de tip ZnAlLDH-NO₃ intercalați cu Ket prin metoda schimbului ionic (*ZnAlLDH-Ket_si*): 2 g ZnAlLDH-NO₃ s-au dispersat în 50 mL apă sub agitare și atmosferă de N₂, în care pH-ul se aduce la valoarea de 8 cu NaOH 1M, timp de 30 minute. Se adaugă 100 mL de Ket, soluție apoasă cu o concentrație de 8 sau16 mg/mL, peste dispersia apoasă de ZnAlLDH-NO₃ sub agitare puternică și atmosferă de azot. Această soluție se aduce la pH de 8 prin adăugarea de soluție de 1M NaOH. Reacția de schimb ionic a avut loc la temperatura de 45-50°C timp de 24 ore, sub agitare moderată. Precipitatul obținut a fost centrifugat, spălat cu apă bidistilată până la pH 7 și uscat la 50-70°C.

De menționat faptul că numerotarea probelor în subcapitolul V.1.4.2. s-a făcut astfel: MgAlLDH-Ket_sd (SKet₁), ZnAlLDH-Ket_sd (Sket₂), ZnAlLDH-Ket_si (1) (SKet₅) și ZnAlLDH-Ket_si (2) (Sket₆), iar pentru testarea *in vitro* și *in vivo* s-a utilizat SKet₅. În Tabelul 25 sunt prezentate sintezele realizate cu acest compus.

Probă	Masă LDH (mg)	Sinteză	Soluție săruri (mL)	V _{soluție} LDH (mL)	Masă medicament (mg)	V _{soluție} med (mL)	рН	Timp (ore)	Agitare (rpm)
MgAlLDH-Ket_sd	-	S.D.	50	-	640	50	10	24	1300
ZnAlLDH-Ket_sd	-	S.D.	50	-	640	50	8	24	1300
ZnAlLDH-Ket_si (1)	2000	S.I.	-	50	800	100	8	24	500
ZnAlLDH-Ket_si (2)	2000	S.I.	-	50	1600	100	8	24	500

 Tabelul 25 Sinteze intercalare individuală Ket

V.1.4.2. Caracterizarea sistemelor LDH-Ket

Proprietățile fizico-chimice ale materialelor de tip hidroxizi dublu lamelari intercalate cu Ket au fost analizate prin intermediul unor tehnici de analiză precum: DRX, TG/DTG), EDAX și RMN.

V.1.4.2.1. Analiza prin difracție de raze X

Analiza DRX a confirmat că în structura hidroxizilor dublu lamelari au avut loc modificări ce corespund cu datele prezentate în literatura de specialitate.

Figurile 49-51 prezintă comparativ difractogramele DRX pentru precursorul MgAlLDH-NO₃ și ZnAlLDH-NO₃, respectiv pentru materialele obținute după fiecare sinteză.

Valoarea parametrului (d_{003}) este 8,79 Å pentru MgAlLDH-NO₃ corespunzătoare prezenței ionului azotat între straturi, iar după intercalarea Ket, spectrele rezultate din difracția de raze X a sistemelor obținute își mențin caracteristicile specifice hidrotalciților, în schimb, valoarea parametrului (d_{003}) crește la 9,27 Å pentru compusul MgAlLDH-Ket_sd și descrește intensitatea picului indicând doar adsorbția medicamentului pe suprafața matricei. Pentru sistemul ZnAlLDH_Ket_sd se modifică de la 8,76 Å la 8,68 Å indicând că a avut loc doar adsorbție și nu intercalare și în acest caz se observă o mică descreștere a intensității picului.

În cazul compusului MgAlLDH-Ket_sd modificarea valorii parametrului (d_{003}) îi este atribuită prezenței moleculelor de Ket pe suprafața precursorului.



Se poate observa că în cazul celor două materiale obținute prin sinteză directă MgALDH-Ket_sd și ZnAlLDH-Ket_sd, modificările intervenite nu sunt majore în difractogramele DRX ceea ce duce la concluzia că medicamentul este adsorbit doar pe suprafața LDH.



Materialele ZnAlLDH-Ket_si (1) și ZnAlLDH-Ket_si (2) obținute prin metoda schimbului ionic au distanțele parametrului (d_{003}) diferite comparând matricea LDH cu sitemele LDH-Ket.



În sinteza materialului ZnAlLDH-Ket_si (1) cantitatea de Ket luată a fost de două ori mai mică decât în sinteza materialului ZnAlLDH-Ket_si (2). Se poate observa că valoarea parametrului (d_{003}) este de 22,29 Å în cazul materialului ZnAlLDH-Ket_si (1) și 22,99 Å pentru ZnAlLDH-Ket_si (2), confirmând intercalarea Ket între straturile LDH. Pentru a confirma că a avut loc intercalarea medicamentului în spațiul interlamelar s-a calculat mărimea moleculei de Ket cu ajutorul programului Hyper Chem. După scăderea lățimii stratului brucitic de 4,8 Å (*Drezdon, 1988*) spațiul liber este de 17,49 Å pentru ZnAlLDH-Ket_si (1) și 18,19 Å pentru ZnAlLDH-Ket_si (2). Luând în calcul că dimensiunea moleculei de Ket este de 8,1 Å în direcția axei y iar în direcția axei x este de 9,96 Å, rezultatele arată o orientare a moleculelor în ambele sensuri ale axei cu formarea unui bistrat perpendicular ușor înclinat pe straturile brucitice (*San Roman și colab., 2012*).

În Tabelul 26 sunt prezentate valorile parametrilor celulari și a distanțelor interlamelare pentru probele rezultate prin intercalarea Ket în structura LDH.

Compus	d ₀₀₃ (Å)	c=3 d ₀₀₃ (Å)	a= 2	Dimensiunea
			d ₁₁₀ (Å)	stratului
				interlamelar (Å)
MgAlLDH-NO ₃	8,79	26,37	3,04	3,99
ZnAlLDH-NO ₃	8,76	26,28	3,04	3,96
MgAlLDH-Ket_sd	8,27	24,81	3,03	3,47
ZnAlLDH-Ket_sd	8,68	26,04	3,06	3,88
ZnAlLDH-Ket_si (1)	22,29	66,88	3,06	17,49

Tabelul 26 Valorile parametrilor celulari şi a distanţelor interlamelare

V.1.4.2.4. Spectroscopie Raman

Spectrele Raman pentru ZnAlLDH-Ket_si (1) și ZnAlLDH-Ket_si (2) sunt prezentate în figura 54. Potrivit literaturii (*Kloprogge și colab., 2002*), picurile intense care apar între 1028 și 1071 cm⁻¹ se datorează vibrației simetrice v_1 corespunzătoare ionului carbonat/nitrat.

Banda largă și intensă de la 1055 cm⁻¹ poate fi atribuită vibrației de legătură dintre ionul carbonat/azotat și ionii metalici (Zn^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}), din stratul brucitic și a grupărilor hidroxilice aflate în spațiul interlamelar (*Burrueco și colab., 2013*).



Spectrul Raman pentru Ket pur, prezintă benzile de vibrație caracteristice acestui compus. Benzile intense care apar în spectru sunt atribuite următoarelor grupări: 1003 cm⁻¹ corespunde vibrației de deformare a nucleului aromatic, 967 cm⁻¹ este atribuită oscilației și modului de deformare antisimetrică a CH₃, (*Choi și colab., 2001; Batista de Carvalho și colab., 2006; Krishnan, 1961*).

În cazul ambelor materiale, ZnAlLDH-Ket_si (1) și ZnAlLDH-Ket_si (2), s-a observat prezența unei benzi în jurul valorii 1000 cm⁻¹, corespunzătoare vibrației de deformare a nucleului aromatic (*Vueba și colab., 2006*).

V.1.5. Hidroxizi dublu lamelari intercalați cu Tram și Ket (LDH-Tram-Ket)

Utilizarea Tram și Ket simultan au ca rol reducerea efectelor secundare a tramadolului (dependența) și beneficiile antinociceptive pe care le prezintă acestea împreună.

V.1.5.1. Obținerea sistemelor LDH-Tram-Ket

Obținerea compuşilor de tip MgAlLDH-NO₃ intercalați cu Ket şi Tram prin sinteză directă: (MgAlLDH-Tram-Ket_sd): 0,047 moli Mg(NO₃)₂·6H₂O şi 0,024 moli Al(NO₃)₃·9H₂O au fost dizolvați în 500 mL apă (s-au utilizat doar 50 mL soluție) și două cantități diferite de Ket, 320 mg şi 500 mg şi două cantități diferite de Tram, 500 mg şi 500 mg; acestea au fost dispersate în 50 mL amestec hidroalcoolic (1:1). Soluțiile de LDH și de Ket/Tram sunt introduse cu un debit de 0,6 mL/min, într-un balon ce conține 50 mL apă bidistilată. Adăugarea soluției de LDH se realizează la o temperatură constantă de 40-45°C sub agitare puternică (1300 rpm) și atmosferă de N₂, timp de 4 ore. Menținerea valorii pH-ului de 10 s-a realizat prin adăugarea automată a soluției de NaOH 1M utilizând titrimetrul TitraLab TIM 854. A rezultat un precipitat alb care este lăsat la maturat la 45°C timp de 24 ore. După maturare, precipitatul obținut a fost separat prin centrifugare și spălat cu apă decarbonatată în exces și apoi uscat la etuvă, la 70°C.

Obținerea compuşilor de tip ZnAlLDH-NO₃ intercalați cu Ket şi Tram prin sinteză directă: (ZnAlLDH-Tram-Ket_sd): 0,02 moli Zn(NO₃)₂·6H₂O şi 0,01 moli Al(NO₃)₃·9H₂O au fost dizolvați în 50 mL apă și două cantități diferite de Ket, 320 mg și 500 mg și două cantități diferite de Tram, 500 mg și 500 mg; acestea au fost dispersate în 50 mL amestec hidroalcoolic (1:1). Soluțiile de LDH și de Ket/Tram sunt introduse cu un debit de 0,6 mL/min, într-un balon ce conține 50 mL apă bidistilată. Adăugarea soluției de LDH se realizează la o temperatură constantă de 40-45°C sub agitare puternică (1300 rpm) și atmosferă de N₂, timp de 4 ore. Menținerea valorii pH-ului de 10 s-a realizat prin adăugarea automată a soluției de NaOH 1M utilizând titrimetrul TitraLab TIM 854. A rezultat un precipitat alb care este lăsat la maturat la 50°C timp de 24 h. După maturare, precipitatul obținut a fost separat prin centrifugare și spălat cu apă decarbonatată în exces și apoi uscat la etuvă, la 70°C.

Obținerea compușilor de tip ZnAlLDH-NO₃ intercalați cu Tram și Ket prin metoda schimbului ionic (ZnAlLDH-Tram-Ket_si): 0,4 g respectiv 2 g ZnAlLDH-NO₃ s-au dispersat în 50 mL apă sub agitare și atmosferă de N₂, în care pH-ul se aduce la valoarea de 8 cu NaOH 1M, timp de 30 minute. 500 mg respectiv 2000 mg Ket și 500 mg respectiv 2000 mg Tram au fost dizolvați în 50 mL amestec hidroalcoolic (1:1). Soluția de Ket/Tram este introdusă peste matricea dispersată. Se verifică pH-ul și se aduce la 8, doar dacă este necesar. Sinteza se realizează la o temperatură constantă de 50°C sub agitare puternică (1300 rpm) și atmosferă de N₂, timp de 4 ore. A rezultat un precipitat alb care este lăsat la maturat la 50°C timp de 24 ore. După maturare, precipitatul obținut a fost separat prin centrifugare și spălat cu apă decarbonatată în exces și apoi uscat la etuvă, la 70°C.

Obținerea compușilor de tip MgAlLDH-NO₃ intercalați cu Tram și Ket prin metoda schimbului ionic (MgAlLDH-Tram-Ket_si): 0,4 g MgAlLDH-NO₃ s-au dispersat în 50 mL apă sub agitare și atmosferă de N₂, în care pH-ul se aduce la valoarea de 9,5 cu NaOH 1M, timp de 30 minute. 500 mg Ket și 500 mg Tram au fost dizolvați în 50 mL amestec hidroalcoolic (1:1). Soluția de Ket/Tram este introdusă peste matricea dispersată. Se verifică pH-ul și se adduce la 8, doar dacă este necesar. Sinteza se realizează la o temperatură constantă de 50°C sub agitare puternică (1300 rpm) și atmosferă de N₂, timp de 4 ore. A rezultat un precipitat alb care este lăsat la maturat la 50°C timp de 24 ore. După maturare, precipitatul obținut a fost separat prin centrifugare și spălat cu apă decarbonatată în exces și apoi uscat la etuvă, la 70°C.

Aceleași metode de obținere a compușilor hibrizi cu Tram și Ket s-au folosit pentru a obține și alte sisteme hibride de același tip. În cazul acestora s-a variat masa de ZnAlLDH-NO₃ și cantitatea de medicamente. În Tabelul 29 sunt prezentați parametrii acestor sinteze.

Probă	Masă LDH (mg)	Sinteză	Soluție săruri (mL)	V _{soluție} LDH (mL)	Masă medicament (mg)	V _{soluție} ^{med} (mL)	рН	Timp (ore)	Agitare (rpm)
MgAlLDH- Tram-Ket_sd (1)	-	S.D.	50	-	400 cu 320	50	10	24	1300
ZnAlLDH- Tram-Ket_sd (1)	-	S.D.	50	-	400 cu 320	50	8	24	1300
ZnAlLDH- Tram-Ket_si (1)	400	S.I.	-	50	500 cu 500	50	8	24	1300

Tabelul 29 Sinteze intercalare simultană Tram și Ket

MgAlLDH-	400	S.I.	-	50	500 cu 500	50	8	24	1300
Tram-Ket_si									
MgAlLDH-	-	S.D.	50	-	500 cu 500	50	10	24	1300
Tram-Ket_sd (2)									
ZnAlLDH-	-	S.D.	50	-	500 cu 500	50	8	24	1300
Tram-Ket_sd (2)									
ZnAlLDH-	1000	S.I.	-	50	2000 cu 2000	50	8	24	1300
Tram-Ket_si (2)									

De menționat faptul că numerotarea probelor în subcapitolul V.1.5.2. s-a făcut astfel: MgAlLDH-Tram-Ket_sd (1) (STK₁), MgAlLDH-Tram-Ket_sd (2) (STK_{7.1}), MgAlLDH-Tram-Ket_si (STK₆), ZnAlLDH-Tram-Ket_sd (1) (STK₂), ZnAlLDH-Tram-Ket_sd (2) ($_{STK7.2}$), ZnAlLDH-Tram-Ket_si (1) (STK₅) și ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2) (STK₈), iar pentru testarea *in vitro* și *in vivo* s-a utilizat STK₈ și amestec fizic dintre ST₁₄ și SKet₅.

V.1.5.2. Caracterizarea sistemelor LDH-Tram-Ket

Proprietățile fizico-chimice ale compușilor hibrizi cu Tram și Ket au fost analizate prin intermediul unor tehnici de analiză precum: difracția de raze X (DRX), spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (FTIR), analiză spectroscopică de raze X prin dispersie de energie (EDAX), spectroscopie Raman (RMN) și microscopie electronică de baleiaj (SEM).

V.1.5.2.1. Analiza prin difracție de raze X

Analiza DRX a confirmat că în structura hidroxizilor dublu lamelari a avut loc intercalarea Ket și a Tram pentru majoritatea compușilor și că după fiecare sinteză s-au păstrat structuri specifice hidroxizilor dublu lamelari.

Pentru intercalarea simultană a Ket și Tram s-au folosit ca precursori, MgAlLDH-NO₃ și ZnAlLDH-NO₃, prin sinteză directă și metoda schimbului ionic. S-au obținut șapte compuși: MgAlLDH-Tram-Ket_sd (1), MgAlLDH-Tram-Ket_sd (2), ZnAlLDH-Tram-Ket_sd (1), ZnAlLDH-Tram-Ket_sd (2), ZnAlLDH-Tram-Ket_si (1), ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2) și MgAlLDH-Tram-Ket_si. Toți compușii au prezentat modificări la nivel structural în cazul ambelor metode utilizate. Figurile 55 și 56 prezintă comparativ difractogramele DRX pentru precursorul MgAlLDH -NO₃, respectiv pentru compușii care conțin Ket și Tram.

Figura 55 Difractogramele DRX pentru sistemul MgAlLDH-Tram-Ket_sd



Se observă că valoarea parametrului (d_{003}) pentru MgAlLDH-NO₃ este 8,79 Å corespunzătoare ionului azotat, după intercalarea medicamentelor, spectrele rezultate din difracția de raze X a sistemelor obținute își mențin caracteristicile specifice hidrotalciților, în plus valoarea acestuia crește puțin la 9,18 Å pentru proba MgAlLDH-Tram-Ket_sd (1) posibil datorită prezenței anionilor organici de Ket și Tram între straturile acestuia și scade la 8,7 Å pentru proba MgAlLDH-Tram-Ket_sd (2), fapt ce sugerează doar adsorbție.

De asemenea, pentru compusul MgAlLDH-Tram-Ket_si prezentat în figura 56, valoarea parametrului (d_{003}) scade la 8,52 Å, indicând o micșorare a intensității picului datorită scăderii cristalinității compusului și doar adsorbția medicamentelor.



Figurile 57 și 58 prezintă spectrele DRX pentru ZnAlLDH, respectiv hibrizii care conțin Ket și Tram intercalat, prin cele două metode de sinteză.

Se observă că valoarea parametrului (d_{003}) pentru ZnAlLDH-NO₃ este 8,76 Å, după intercalarea medicamentelor, spectrele rezultate din difracția de raze X a compușilor obținuți își mențin caracteristicile specifice hidrotalciților, în plus valoarea parametrului (d_{003}) crește la 8,86 Å pentru proba ZnAlLDH-Tram-Ket_sd (1) sugerând prezența moleculelor de medicament și scade la 8,73 Å pentru proba ZnAlLDH-Tram-Ket_sd (2) indicând doar o adsorbție a medicamentelor.



2 Theta (grade)

Pentru probele obținute prin metoda schimbului ionic valoarea parametrului (d_{003}) scade la 7,62 Å pentru proba ZnAlLDH-Tram-Ket_si (1) posibil datorită doar adsorbției de medicamente și crește la 22,35 Å pentru proba ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2) datorită prezenței anionilor organici din medicamentele intercalate.

În sinteza materialului ZnAlLDH-Tram-Ket_si (1) cantitatea de Tram și Ket luată a fost de patru ori mai mică decât în sinteza materialului ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2). Se poate observa că valoarea parametrului (d_{003}) este de 7,62 Å în cazul materialului ZnAlLDH-Tram-Ket_si (1) și 23,25 Å pentru ZnAlLDHTram-Ket_si (2), confirmând intercalarea medicamentelor între straturile LDH.



Pentru a confirma că a avut loc intercalarea medicamentelor în spațiul interlamelar s-a calculat dimesiunea fiecărei molecule cu ajutorul programului Hyper Chem. După scăderea lățimii stratului brucitic de 4,8 Å (*Drezdon, 1988*) spațiul liber este de 18,45 Å pentru ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2).

Luând în calcul că dimensiunea moleculei de Ket este de 8,1 Å în direcția axei y iar în direcția axei x este de 9,96 Å iar pentru Tram dimensiunea moleculei pe axa x este de 10,86 Å iar pe axa y este de 8,59 Å, rezultatele sugerează o orientare diferită a fiecărui medicament în straturi.

Pentru molecula de Tram se sugerează că orientarea a avut loc spre axa y, iar orientarea moleculei de Ket a avut loc în sensul axei x. Adunând cele două valori obținute pentru cele două molecule de medicament se ajunge aproximativ la valoarea spațiului interlamelar liber, ceea ce confirmă că a avut loc intercalarea ambelor medicamente.

În Tabelul 30 sunt prezentate și calculate valorile parametrilor celulari și a distanțelor interlamelare pentru probele rezultate prin intercalarea Ket în structura LDH.

Compus	d ₀₀₃ (Å)	c=3 d ₀₀₃ (Å)	$a=2 d_{110}(Å)$	Dimensiunea stratului interlamelar (Å)
MgAlLDH-NO ₃	8,79	26,37	3,04	3,99
ZnAlLDH-NO ₃	8,76	26,28	3,04	3,96
MgAlLDH-Tram-Ket_sd (1)	9,18	27,54	3,06	4,38
MgAlLDH-Tram-Ket_sd (2)	8,7	26,1	3,03	3,9
ZnAlLDH-Tram-Ket_sd (1)	8,86	26,59	3,04	4,06
ZnAlLDH-Tram-Ket_sd (2)	8,73	26,19	3,06	3,93

Tabelul 30 Valorile parametrilor celulari și a distanțelor interlamelare

MgAlLDH-Tram-Ket_si	7,52	22,57	3,04	2,72
ZnAlLDH-Tram-Ket_si (1)	7,62	22,86	3,07	2,82
ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2)	23,25	69,77	3,06	18,45

V.1.5.2.2. Analiza FTIR

Spectrele FTIR pentru Ket, Tram și compușii hibrizi cu Ket și Tram sunt prezentate în figurile 59 și 60.

Intercalarea medicamentului în straturile precursorului este de asemenea confirmată prin aceasta tehnică. Benzile de vibrație semnificative ale anionilor organici sunt prezente în spectrele probelor intercalate cu Ket și Tram alături de benzile de absorbție caracteristice hidroxizilor dublu lamelari.



Spectrul FTIR pentru Ket, prezintă benzile de vibrație caracteristice acestui compus. Benzile intense care apar în spectru sunt atribuite următoarelor grupări: la 2997 cm⁻¹ (nucleul aromatic, *v*-CH), 2978-2937 cm⁻¹ (metil *v*-CH), 1697 cm⁻¹ (carbonil din acid *v*C=O), 1655 cm⁻¹ (carbonil *v*C=O)-vibrației grupei cetonice, 1597 cm⁻¹, 1481 cm⁻¹ și 1443 cm⁻¹ (nucleul aromatic *v* C=C) (*Kanan, Swamy, 1992*).

Spectrul FTIR pentru Tram, prezintă benzile de vibrație caracteristice acestui compus. Benzile intense care apar în spectru sunt atribuite următoarelor grupări: $3545-3418 \text{ cm}^{-1}$ (ν H-OH), $1638-1603 \text{ cm}^{-1}$ (carbonil grupare cetonică ν C=O), 1583 cm^{-1} , 1483 cm^{-1} și 1464 cm^{-1} (nucleul aromatic ν C=C), $1252-1286 \text{ cm}^{-1}$ (ν C-N), 785 cm^{-1} , 704 cm^{-1} (deformare inel benzenic δ -C-H) (*Naeem și colab., 2009; Chen și colab., 2010; Gao și colab., 2014*).

Toți compușii hibrizi obținuți prezintă benzi specifice medicamentelor (1700-900 cm⁻¹), dar și a hidroxizilor dublu lamelari (900-400 cm⁻¹), fiind corespunzătoare următoarelor grupări: 3600-3000 cm⁻¹ (vH-OH, spațiul interlamelar), 2974-2934 cm⁻¹, 2972-2932 cm⁻¹ și 2970-2932 cm⁻¹ (metil v-CH), 1639-1657 cm⁻¹ (carbonil grupare cetonică vC=O), 1597-1601 cm⁻¹ (deformare inel aromatic), 1528-1562 cm⁻¹ (vibrație asimetrică, v_{asim} COO⁻) și 1396-1398 cm⁻¹ (vibrație simetrică, v_{sim} COO⁻), 1448 cm⁻¹ și 1356-1366 cm⁻¹ (vibrație de deformare

 δ CH₂), 1252-1286 cm⁻¹ (vibrație de întindere, vC-N) (*Rojas și colab., 2014; Ambrogi și colab., 2003; Aamir și colab., 2011*).



Regiunea frecvențelor joase din spectru este asociată cu vibrațiile M-O și M-O-M (M = Al, Mg, Zn) din straturile de LDH (*Kagunya și colab., 1998*).

Așadar, intercalarea medicamentelor între starturile hidroxizilor dublu lamelari este de asemenea confirmată de analiza FTIR.

V.2. Studii in vitro

Luând în considerare rezultatele obținute și discutate anterior, au fost alese sistemele de tip ZnAlLDH-medicament obținute atât prin intercalare individuală și simultană cât și pentru cele realizate prin amestecarea propriu-zisă a două sisteme obținute prin intercalare individuaă, pentru realizarea testelor *in vitro* în vederea utilizării ca sisteme de eliberare controlată. Astfel, s-au calculat capacitatea de încorporare individuală și simultană a ambelor medicamente prin metoda de schimb ionic și amestec fizic precum și capacitatea de eliberare a sistemelor obținute prin metoda schimbului ionic utilizând matricea pe bază de Zn.

V.2.1. Încorporare idividuală

Pentru obținerea acestor tipuri de sisteme s-au folosit două tipuri de medicamente, unul din clasa opioidelor (Tram) și unul din clasa antiinflamatoarelor (Ket).

S-au variat mai mulți parametri pentru a se observa dacă apar modificări sau nu. Parametrii care s-au variat sunt: masa de LDH, masa de medicament, volumul precum și pHul.

În cele ce urmează sunt prezentate sistemele cu intercalare individuală obținute prin metoda schimbului ionic.

V.2.1.1. Clorhidratul de tramadol (Tram)

V.2.1.1.1. Determinarea Tram din sistemele LDH-Tram

Cantitatea exactă de medicament încorporată în matricea LDH s-a determinat prin spectroscopia UV-Vis folosind următoarea metodă (*Dong şi colab., 2010*). Se ia o 100 mg de probă LDH-Tram, se pune într-o sticlă de 10 mL. 2,5 mL HCl 6 M este adăugat peste probă pentru a dizolva materia anorganică și 7,5 mL soluție NaCl 0,9% (pH:7,2) pentru completare.Din această soluție se ia un anumit 0,1 mL și se completează cu 9,9 mL soluție NaCl 0,9% (pH:7,2). Concentrația Tram din soluție se citește la spectofotometru NANODROP 1000 la 272 nm și se calculează cu ajutorul curbei de calibrare (figura 68). Cantitatea de Tram determinată se raportează la cantiatatea de probă luată în calcul.

Probele la care s-a determinat cantitatea de Tram prin această metodă sunt prezentate în Tabelul 33.

Probă	Masă probă	V _{soluție}	Concentrație degradare	Masă Tram
	(mg)	(mL)	(mg/mL)	(mg)
ST ₃	100	20	0,245	0,49
ST ₄	100	20	0,016	0,32
ST ₅	100	20	0,395	7,91
ST ₆	100	20	0,038	0,77
ST ₇	100	20	0,052	1,05
ST ₈	100	20	0,416	8,32
ST ₁₀	100	20	0,103	2,06
ST ₁₁	100	20	1,61	32,15
ST ₁₃	100	20	0,21	4,2
ST ₁₄	100	20	1,496	29,92

Tabelul 33 Determinarea Tram din sistemele LDH-Tram

ZnAlLDH-Tram_si (11) (ST₃), ZnAlLDH-Tram_si (2) (ST₆), ZnAlLDH-Tram_si (3) (ST₄), ZnAlLDH-Tram_si (4) (ST₅), ZnAlLDH-Tram_si (5) (ST₁₃), ZnAlLDH-Tram_si (6) (ST₁₄) ZnAlLDH-Tram_si (7) (ST₇), ZnAlLDH-Tram_si (8) (ST₈), ZnAlLDH-Tram_si (9) (ST₁₀) şi ZnAlLDH-Tram_si (10) (ST₁₁).

V.2.1.1.2. Capacitatea de încorporare

Determinarea capacității încorporate (CÎ) și eficienței de încapsulare (EÎ) pentru probele cu Tram s-a făcut cu ajutorul ecuațiilor prezentate în subcapitolul II.1.6.

Pentru sistemele LDH-Tram rezultatele obținute în urma determinării acestor doi parametri sunt prezentate în Tabelul 34. De menționat faptul că numerotarea probelor s-a făcut astfel: ZnAlLDH-Tram_si (11) (ST₃), ZnAlLDH-Tram_si (2) (ST₆), ZnAlLDH-Tram_si (3) (ST₄), ZnAlLDH-Tram_si (4) (ST₅), ZnAlLDH-Tram_si (5) (ST₁₃), ZnAlLDH-Tram_si (6) (ST₁₄) ZnAlLDH-Tram_si (7) (ST₇), ZnAlLDH-Tram_si (8) (ST₈), ZnAlLDH-Tram_si (9) (ST₁₀) și ZnAlLDH-Tram_si (10) (ST₁₁).

Probă	Masă LDH (mg)	V _{soluție LDH} (mL)	C _{inițială} medicament (mg/mL)	V _{soluție med} (mL)	CÎ (%)	EÎ (%)
ST ₃	400	50	0,053	100	0,94	46,9
ST ₄	2000	50	0,066	100	0,11	2,3
ST ₅	2000	50	0,833	10	1,19	4,7
ST ₆	1500	50	0,967	12	0,16	0,4

Tabelul 34 Capacitatea de încorporare și eficiența de încapsulare pentru probele cu Tram

ST ₇	2000	50	1,666	20	0,18	0,4
ST ₈	2000	50	50	40	16,7	16,7
ST ₁₀	600	-	50	5	1,7	4,1
ST ₁₁	2000	-	50	20	32,6	64,3
ST ₁₃	2000	-	50	20	4,2	8,4
ST ₁₄	2000	-	50	15	22,4	59,88

CÎ- capacitatea de încorporare (%); EÎ- eficiența de încapsulare (%);

Toate probele prezentate în Tabelul 34 s-au obținut prin metoda schimbului ionic, dar s-au variat anumiți parametri (volum soluție, pH, masă LDH, concentrație medicament, timp, agitare) pentru a se observa rolul jucat de aceștia în intercalare a unei cantități cât mai mare de Tram în LDH. S-a optat pentru modificarea acestor parametri pentru mai multe sinteze deoarece s-a dorit aflarea metodei optime de intercalare a cât mai mult din Tram în LDH. De menționat faptul că toate sintezele cu Tram s-au realizat sub atmosferă de azot, la temperaturi între 45-50°C și s-a folosit matrice pe bază de Zn.

S-a observat că în cazul probelor ST_3 și ST_4 la modificarea concentrației de medicament în același volum și pe măsură ce cantitatea de LDH crește, capacitatea de încorporare și eficiența de încapsulare scad. Așadar atunci când cantitatea de LDH este mai mare, probabil că medicamentul nu poate fi încorporat în mod eficient și uniform datorită cantității mari de LDH.

În cazul probelor ST₅, ST₆ și ST₇, matricea de LDH a fost dispersată în același volum de apă dar s-a variat masa de medicament prin diluția soluției inițiale de Tram. După cum se poate observa din Tabelul 33 capacitatea de încorporare a medicamentului se modifică în funcție de concentrație astfel că scăderea gradului de diluție determină o creștere a capacității de încorporare de 10 ori mai mare. S-a observat de asemenea că variația masei de LDH influențează capacitatea de încorporare astfel, creșterea masei de LDH și concentrația mică determină creșterea capacității de încapsulare de la 0,36 % la 4,74 %.

Pentru probele ST_8 și ST_{10} s-au variat mai mulți parametri: masă LDH, timp, volum medicament, concentrație medicament. În cazul probei ST_8 raportul dintre masa de LDH și masă medicament a fost de 1:1, pH-ul soluției 8, timpul de contact a fost de 28 de ore iar matricea LDH a fost dispersată în prealabil în 50 mL apă, în timp ce pentru proba ST_{10} masa de LDH a fost imersată direct în soluția de medicament, nu s-a ajustat pH-ul la 8 iar timpul de contact a fost de 24 de ore. Pentru ambele probe agitarea a fost de 1300 rpm. Comparând cele două probe se poate observa că capacitatea de încorporare și eficiența de încapsulare scad considerabil pentru proba ST_{10} , fapt datorat scăderii masei de LDH dar și datorită faptului că matricea LDH a fost imersată direct în soluția de medicament ceea ce probabil a condus la scăderea capacității de încorporare deoarece matricea nu a fost dispersată în mod uniform.

Deși în cazul probelor ST_{11} , ST_{13} și ST_{14} s-a folosit aceeași cantitate de LDH s-au variat alți parametri care au influențat capacitatea de încorporare și eficiența de încapsulare. Astfel în cazul probelor ST_{11} cu ST_{13} unde s-a dublat doar timpul de realizare al sintezei dar s-au folosit exact aceiași parametri se observă o scădere considerabilă a capacității de încorporare și încapsulare odată cu scăderea timpului de sinteză. Deși pentru probele ST_{13} și ST_{14} timpul de sinteză a fost același, acesta nu a influențat încorporare și a eficienței de încapsulare odată cu scăderea masei de medicament astfel că scăderea masei de medicament, determină o creștere semnificativă a încorporării acestuia. Se observă de asemenea că creșterea temperaturii (baia de sonicare), scăderea timpului de sonicare dar și mărirea vitezei de âncapsulare a ST_{14} față de ST_{13} . Dacă se compară ST_{11} cu ST_{14} se observă că odată cu creșterea masei de medicament crește și capacității de încorporare și a eficienței de încapsulare determină o scădere majoră a capacității de încorporare și a eficienței de încapsulare a ST_{14} față de ST_{13} . Dacă se compară ST_{11} cu ST_{14} se observă că odată cu creșterea masei de medicament crește și capacitatea de încorporare și eficienței de încapsulare de termină o creștere și capacității de încorporare și a eficienței de încapsulare determină o scădere majoră a capacității de încorporare și a eficienței de încapsulare a ST_{14} față de ST_{13} . Dacă se compară ST_{11} cu ST_{14} se observă că odată cu creșterea masei de medicament crește și capacitatea de încorporare și eficienței de încapsulare

dar și că creșterea temperaturii băii de sonicare, scăderea timpului de sonicare și mărirea vitezei de agitare determină o scădere a capacității de încorporare și a eficienței de încapsulare a ST_{14} față de ST_{11} .

În concluzie, s-a remarcat faptul că cele mai mari valori ale capacității de încorporare și a eficienței de încapsulare s-au obținut în cazul probelor ST_{14} și ST_{11} care s-au realizat în mediu acid. Așadar un sistem de tip LDH-Tram cu o capacitate de încorporare și eficiență de încapsulare mare se obține într-un mediu slab acid.

V.2.1.1.3. Studii cinetice de eliberare

Pentru studiul eliberării Tram s-a ales proba ST_{14} , ZnAlLDH-Tram_si (6) deoarece a avut o capacitate de încorporare și o eficiență de încapsulare mai bune.

Pentru a studia comportamentul de eliberare a Tram din sistemul ZnAlLDH-Tram_si (6), 200 mg de probă sub forma de pastilă a fost imersată în soluție de NaCl 0,9% adus la pH = 2 cu HCl 1N și pH = 7,2 cu NaOH 1M, la temperatura de 37° C și viteza de agitare de 120 rpm. S-a ales ca mediu de eliberare NaCl deoarece și la testarea *in vivo* s-a folosit această soluție pentru administarea medicamentului cu LDH. La o anumită perioadă de timp s-au luat probe pentru măsurarea adsorbanței.

Procentul de eliberare in vitro (DR) a fost calculat cu ajutorul următoarei ecuații:

$$DR(\%) = \frac{Mt}{Mo} * 100$$
 (22)

unde M_t reprezintă cantitatea de medicament eliberată la timpul t și M_o cantitatea de medicament încorporată.

Cantitatea de Tram eliberată din sistemul ZnAlLDH-Tram_si (6) a fost determinată prin metoda spectrofotometrică. Curba de calibrare este prezentată în figura 67.

Curba de etalonare a fost trasată în domeniul de concentrație 0,1 - 1 mg/mL, utilizând soluții apoase de Tram prin diluarea unei soluții standard de 1 mg/mL. Absorbanța a fost determinată la 272 nm. Ecuația curbei de etalonare este: $A = 0,5716 \times c \text{ (mg/mL)}$



Figura 68 prezintă curbele cinetice de eliberare a Tram din ZnAlLDH-Tram_si (6) în mediu acid și în mediu bazic.



Se poate observa că, cantitatea de medicament eliberată crește în cele 72 ore. De asemenea se observă o eliberare rapidă ("burst release") în primele 60 de minute procentul eliberat fiind de 26 % în mediu acid și 33 % în mediu bazic, probabil datorită prezenței medicamentului adsorbit pe suprafața matricei.

În următoarele 60 de minute viteza de eliberare este constantă, caracteristică unei eliberări controlate. În intervalul 4-72 ore cantitatea eliberată este mică și ajunge la o valoare constantă. Procentul de medicament eliberat în final în mediu acid a fost de 29,7 % și în mediu bazic a fost de 33,9 %. Se poate remarca o ușoară dependență de pH a cantității de medicament eliberată

Pentru a studia mecanismul de eliberare a Tram datele au fost prelucrate cu ajutorul modelului cinetic Korsmeyer-Peppas.

Ecuația Korsmeyer-Peppas utilizată este prezentată mai jos:

$$\frac{Mt}{M\infty} = Kt^n \quad (23)$$

unde $Mt/M\infty$ este raportul de medicament eliberat din LDH la timpul *t*, *k* este constanta de vitezei de eliberare și *n* este exponentul de difuzie. Constantele *k* și *n* sunt calculate din ecuația graficului $Mt/M\infty$ versus ln *t*.Valorile diferite obținute pentru *n* sunt utilizate pentru indica diferite tipuri de eliberare/difuzie (*Dash și colab., 2010; Dodi și colab., 2016*).

Valorile lui *n* au fost interpretate asffel: n < 0.5: difuzie cvasi Fickiană; n = 0.5: mecanism de difuzie; 0.5 < n < 1: difuziune non-Fickiană (eroziune); n = 1: transport caz II (eliberare de ordinul zero) și n > 1: transport super caz II (relaxare) (*Khan și colab., 2015*).

În figurile 69-70 sunt prezentate reprezentările grafice a modelului cinetic Korsmeyer-Peppas pentru eliberarea Tram la pH 2 și pH 7,2, pentru intervalul 0-2 ore și pentru intervalul 4-72 ore.



Din datele experimentale obținute, valorile lui n și a lui K pentru eliberarea Tram în mediu acid sunt 0,21 respectiv 2,72 pentru intervalul 0-2 ore și 0,0049 respectiv 1,04 pentru intervalul 4-72 ore, caracteristice unei difuzii cvasi-Fickiană.

De asemenea pentru eliberarea în mediu bazic se observă că valorile lui n sunt sub 0,5 (figura 70) indicând o difuzie cvasi-Fickiană, astfel valorile lui n și a lui K sunt 0,055 respectiv 1,32 pentru intervalul 0-2 ore și 0,010 respectiv 1,08 pentru intervalul 4-72 ore.



Se denotă astfel că eliberarea Tram din ZnAlLDH-Tram_si (6) a avut loc în două etape. Într-o primă etapă are loc o eliberare rapidă de tip "burst release" probabil datorită prezenței medicamentului adsorbit pe suprafața LDH, iar în a doua parte are loc o eliberare constantă.

După procesul de eliberare proba din care s-a realizat eliberarea Tram, s-a recuperat, filtrat, spălat, uscat și apoi s-a analizat prin DRX pentru a se observa dacă după eliberare s-a produs vreo modificare la nivel structural. În figura 71 sunt prezentate difractogramele DRX pentru sistemul ZnAlLDH-Tram_ si (6) înainte și după eliberare. După cum se poate observa sistemul încă prezintă particularități specifice hidrotalciților, intensitatea și lățimea picului d₀₀₃ a scăzut după eliberare. De asemenea se observă și absența unor picuri ceea ce demonstrează o perturbare a rețelei cristaline după eliberare.



V.2.1.2. Ketoprofenul (Ket)

V.2.1.2.1. Determinarea Ket din sistemele LDH-Ket

Cantitatea de Ket încorporată în matricea LDH s-a determinat prin spectroscopia UV-Vis folosind următoarea metodă (*Dong și colab., 2010*). Se ia o 100 mg de probă LDH-Ket se pune într-o sticlă de 10 mL, apoi 2,5 mL HCl 6 M este adăugat peste probă pentru a dizolva materia anorganică, 2,5 mL alcool etilic pentru dizolvarea Ket și 5 mL soluție NaCl 0,9% (pH:7,2) pentru completare. Din această soluție se iau 0,1 mL și se completează cu 9,9 mL solutie NaCl 0,9% (pH:7,2). Concentratia Ket din solutie se citeste la spectofotometru NANODROP 1000 la 258 nm și se calculează cu ajutorul curbei de calibrare (figura 73). Cantitatea de Ket determinată se raportează la cantitatea de probă luată în calcul.

Cantitatea de Ket eliberată din sistemul ZnAlLDH-Ket si (1) a fost determinată prin metoda spectrofotometrică. Curba de calibrare este prezentată în figura 72.



Curba de etalonare a fost trasată în domeniul de concentrație 1 – 200 ug/mL, utilizând soluții apoase de Ket prin diluarea unei soluții standard de 200 ug/mL. Absorbanța a fost determinată la lungimea de undă 258 nm. Ecuația curbei de etalonare este: $A = 0,0044 \times c$ (ug/mL).

Probele la care s-a determinat cantitatea de Ket prin această metodă sunt prezentate în Tabelul 36.

Tabelui 36 Determinarea Ket ain sistemele LDH-Ket							
Probă	Masă probă (mg)	usă probă V _{soluție} Concentrație degradare (mg) (mL) (mg/mL)		Masă Ket (mg)			
SKet ₅	100	20	0,061	1,21			
SKet ₆	100	20	0,085	1,695			
Zn All DH-K	et si (1) (SKetc) si	ZnAll DH-	Cet si (2) (Sket _c)		Ì		

T-L-L-1 2(D

0H-Ket_s1 (1) (SKet5) ş1 ZnAILDH-Ket_s1 (2) (Sket6)

V.2.1.2.2. Capacitatea de încorporare

Determinarea capacității de încorporare (CÎ) și eficienței de încapsulare (EÎ) pentru probele cu Tram s-a făcut cu ajutorul ecuatiilor prezentate în subcapitolul II.1.6.

Pentru sistemele LDH-Ket rezultatele obținute în urma determinării acestor două valori sunt prezentate în Tabelul 37. Probele au fost notate astfel ZnAlLDH-Ket si (1) (SKet₅) și ZnAlLDH-Ket_si (2) (Sket₆).

Tabelul 37 Capacitatea de încorporare și eficiența de încapsulare pentru probele cu Ket

(mg) (mg/mL)	
SKet ₅ 2000 50 5,333 100 78	8,638 98,30
SKet ₆ 2000 50 10,667 100 1	7,247 8,62

CÎ- capacitatea de încorporare (%); EÎ- eficiența de încapsulare (%);

Probele prezentate în Tabelul 37 s-au obținut prin metoda schimbului ionic și aceiași parametri (masă LDH,volum soluție LDH, temperatură, pH, viteză de agitatare), cu excepția concentrației a medicamentului. S-a optat pentru modificarea concentrației deoarece s-a dorit intercalarea a cât mai mult din Ket în LDH și pentru a obține un sistem eficient. De menționat faptul că sintezele s-au realizat sub atmosferă de azot, la temperaturi între 45-50°C, s-a folosit matrice pe bază de Zn și un amestec de apă:alcool etilic în raport de 1:1 pentru dizolvarea Ket.

S-a observat că în cazul probelor $SKet_5$ și $SKet_6$ la creșterea concentrației de medicament în același volum capacitatea de încorporare și eficiența de încapsulare scad. Atunci când masa de medicament este mai mare și cantitatea de LDH rămâne constantă, probabil că concentrația mare de Ket duce la o suprasaturare a matricei și de aceea nu mai poate fi încorporat ducând astfel la scăderea capacității de încorporare șia eficienței de încapsulare.

În concluzie, s-a remarcat faptul că cele mai mari valori ale capacității de încorporare și a eficienței de încapsulare s-au obținut în cazul probei SKet₅.

V.2.1.2.3. Studii cinetice de eliberare

Pentru a studia procesul de eliberare a Ket s-a ales proba SKet₅ (ZnAlLDH-Ket_si (1)) deoarece a avut o capacitate de încorporare și încapsulare bună. S-au folosit 200 mg de probă sub forma de pastilă ce a fost imersată în soluție de NaCl 0,9% adus la pH = 2 (HCl 1N) și la pH = 7,2 (NaOH 1M) la temperatura de 37° C și viteza de 120 rpm. S-a optat pentru NaCl deoarece s-a folosit această soluție și pentru administarea medicamentului cu LDH la testarea *in vivo*. La anumite perioade de timp s-au luat probe pentru măsurarea adsorbanței. Procentul de eliberare *in vitro* (DR) a fost calculat cu ajutorul ecuației 22. În figura 74 sunt prezentate curbele cinetice a ZnAlLDH-Ket_si (1) în mediu acid și în mediu bazic.



S-a constatat că atât la pH acid cât și la pH bazic cantitatea de Ket eliberată este sub 5% și se explică prin faptul că Ket foarte puțin solubil în acest tip de soluție (NaCl) sau se poate ca mediul de eliberare să inhibe eliberarea medicamentului.

Mecanismul de eliberare a Ket a fost determinat prin prelucrarea datelor cu ajutorul modelului cinetic Korsmeyer-Peppas. Ecuația Korsmeyer-Peppas utilizată este prezentată în subcapitolul V.2.1.1.3..

În figurile 75-76 sunt prezentate reprezentările grafice a modelului cinetic Korsmeyer-Peppas pentru eliberarea Ket în mediu acid și în mediu bazic, pentru intervalul 0-2 ore și pentru intervalul 4-72 ore.



Din datele experimentale obținute, valorile lui n și a lui K pentru eliberarea Ket în mediu acid sunt ~ 0,5 respectiv 15,18 pentru intervalul 0-2 ore, caracteristice unui proces de difuzie Fickiană (*Silion și colab., 2012*) și 0,10 respectiv 2,18 pentru intervalul 4-72 ore, caracteristice unei difuzii cvasi-Fickiană. Deci, cinetica de eliberare a Ket din ZnAlLDH-Ket si (2) în mediu acid urmeză două etape.

Pentru cinetica de eliberare a Ket în mediu bazic se observă că valorile lui n sunt sub 0,5 (figura 76) indicând o difuzie cvasi-Fickiană, astfel valorile lui n și a lui K sunt 0,4 respectiv 8,25 pentru intervalul 0-2 ore și 0,039 respectiv 1,4 pentru intervalul 4-72 ore.



Analiza DRX efectuată pe material la finalul procesului de eliberare indică modificări semnificative. Se poate observa că distanța dintre straturi a scăzut la jumătate, iar intensitatea picurilor a scăzut considerabil, confirmând eliberarea Ket. În figura 77 sunt prezentate difractogramele DRX pentru sistemul ZnAlLDH-Ket si (1) înainte și după eliberare.





V.2.2. Încorporare simultană

Pentru obținerea acestor tipuri de sisteme s-au folosit două medicamente, unul din clasa opioidelor (Tram) si unul din clasa antiinflamatoarelor (Ket).

S-au variat mai mulți parametri în procesul de încorporare pentru a optimiza acest proces. Parametrii care s-au variat sunt: metoda de sinteză, masa de LDH, masa de medicament (Tram și Ket) și pH-ul soluției.

Deși s-au obținut sisteme atât prim metoda directă cât și prin schimb ionic în cele ce urmează este prezentat un sistem cu intercalare simultană obținut prin metoda schimbului ionic. S-a ales acest sistem deoarece analizele preliminare au arătat că în acest caz are loc intercalarea simultană a medicamentelor.

De asemenea vor fi prezentate și sisteme cu aceleași medicamente în rapoarte diferite în amestec fizic dintre ZnAlLDH-Tram si (6) și ZnAlLDH-Ket_(1) pentru a studia comparative mecanismul și cinetica eliberării.

V.2.2.1. Sistemul ZnAlLDH-Tram-Ket si (2)

V.2.2.1.1. Determinarea Tram și Ket din sistemele LDH-Tram-Ket

Cantitatea de Tram și Ket încorporată în matricea LDH s-a determinat prin spectroscopia UV-Vis folosind următoarea metodă (Dong și colab., 2010). Se ia o 100 mg de probă LDH-Tram-Ket se pune într-un flacon de 10 mL, apoi se adaugă 2,5 mL HCl 6 M peste probă pentru a dizolva materia anorganică, 2,5 mL alcool etilic pentru dizolvarea Ket și 5 mL soluție NaCl 0,9% (pH:7,2) pentru completare. Din această soluție se iau 0,1 mL și se completează cu 9,9 mL soluție NaCl 0,9% (pH:7,2).

Concentratia Tram și Ket din soluție se citește la spectofotometru NANODROP 1000 la 272 nm respectiv la 258 nm și se calculează concentrația cu ajutorul curbei de calibrare (figura 67 și 73). Cantitatea de Tram și Ket determinată se raportează la cantitatea de probă luată în calcul.

Probele la care s-a determinat cantitatea de medicament prin această metodă sunt prezentate în Tabelul 38.

Probă	obă Masă probă V _{soluție}		Concentrație degradare	Masă Tram și Ket	
	(mg) (mL)		(mg/mL)	(mg)	
STK ₈	100	20	1,205; 0,117	24,1; 2,34	

Tabelul 38 Degradare probă ZnAlLDH-Tram-Ket si (2)

V.2.2.1.2. Capacitatea de încorporare

Determinarea capacității de încorporare (CÎ) și eficienței de încapsulare (EÎ) pentru proba STK₈ adică ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2) s-a făcut cu ajutorul ecuațiilor prezentate în subcapitolul II.1.6.

Pentru sistemul LDH-Tram-Ket rezultatele obținute în urma determinării acestor doi parametri sunt prezentate în Tabelul 39.

Probă	Masă LDH (mg)	V _{soluție LDH} (mL)	C _{inițială} medicament (mg/mL)	V _{soluție med} (mg/mL)	CÎ (%) Tram	CÎ (%) Ket	EÎ (%) Tram	EÎ (%) Ket
STK ₈	1000	50	14,29	50	17,25	3,32	8,62	1,66
	$C\hat{I}$ or	nacitatas da înco	rporero (0/); EÎ ofi	ajanta da încons	ularo (0/):			

Tabelul 39 *Capacitatea de încorporare și eficiența de încapsulare pentru STK*₈

CI- capacitatea de încorporare (%); EI- eficiența de încapsulare (%);

Proba prezentată în tabelul de mai sus s-a obținut prin metoda schimbului ionic având aceiași parametri cu proba ZnAlLDH-Tram-Ket_si (1) (STK₅) (Tabelul 29), excepție făcând masa de medicament care a fost mai mare. S-a dorit intercalarea a cât mai mult din ambele medicamente în LDH pentru a obține un sistem de eliberare controlată cu ambele medicamente intercalate pentru a fi administrate simultan din dorința ca ambele medicamente să acționeze împreună pentru aceiași cauză (amelioraea durerii pe o durată de timp mai mare). De menționat faptul că sinteza s-a realizat sub atmosferă de azot, la temperaturi între 45-50°C, s-a folosit matrice pe bază de Zn și un amestec de apă:alcool etilic în raport de 1:1 pentru solubilizarea Ket.

S-a observat că în cazul acestui sistem prezența ambelor medicamente în același volum a condus la scăderea capacității de încorporare și a eficienței de încapsulare față de sistemele cu încorporare individuală. S-a mai observat de asemenea că și masa mică de LDH și prezența ambelor medicamente în concentrație mare conduce la o supraaglomerare a moleculelor de medicament pe suprafața matricei și de aceea nu mai pot fi încorporate ducând astfel la scăderea capacității de încorporare și a eficienței de încapsulare.

De asemenea prezența Ket în soluție a condus la creșterea de 5 ori mai mare a capacității de încorporare și a eficienței de încapsulare a Tram față de acesta, iar prezența Tram în soluție conduce la scăderea capacității de încorporare și a eficienței de încapsulare a Ket față de acesta. De aici se poate afirma că intercalarea Tram s-a făcut întâi ocupând o mare parte din matrice apoi a urmat Ket ocupând spațiul rămas ceea ce a condus la o încorporare și încapsulare mai mici a acestuia.

În concluzie, s-a remarcat faptul că cele mai mari valori ale capacității de încorporare și a eficienței de încapsulare s-au obținut pentru Tram având în vedere efectul favorabil al prezenței Ket, după cum poate fi observat în Tabelul 39.

V.2.2.1.3. Studii cinetice de eliberare

Pentru a studia cinetica de eliberare a Tram și Ket s-a ales proba STK₈ (ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2)) deoarece analiza DRX a confirmat prezența ambelor medicamente între straturile LDH. S-au folosit 200 mg de probă sub forma de pastilă ce a fost imersată în soluție de NaCl 0,9% la pH = 2 și pH = 7,2 la temperatura de 37°C și viteza de agitare de 120 rpm. La anumite perioade de timp s-au luat probe pentru măsurarea adsorbanței.

Procentul de medicament eliberat in vitro (DR) a fost calculat cu ajutorul ecuației 22.

În figura 78 sunt prezentate curbele cinetice pentru a ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2) în mediu acid (pH = 2) și în mediu bazic (pH = 7,2).



Se poate observa că masa de medicament eliberată crește în cele 72 ore a timpului de eliberare. De asemenea se observă o eliberare rapidă ("burst release") în primele 120 de minute cu 69 % (Tram) și 60 % (Ket) în mediu acid și 92 % (Tram) și 59 % (Ket) în mediu bazic, de la începutul procesului de eliberare.

Cantitatea de medicamente eliberată urmează o cinetică de ordin 0, ceea ce încadrează sistemul în categoria celor cu eliberare controlată. De la 12 la 72 de ore cantitatea eliberată a crescut puțin dar încet ajungând la un echilibru constant de eliberare. La finalul procesului procentul de Tram a fost de 100% pentru ambele valori ale pH-ului iar procentul Ket eliberat în mediu acid a fost de 66 % și în mediu bazic respectiv de 70%. Comparând rezulatele obținute cu cele de la eliberarea individuală se observă o modificare a profilului ducând la concluzia că prezența ambelor medicamente în matricea LDH schimbă comportarea la eliberare când Tram și Ket sunt prezente în sistem.

Mecanismul de eliberare a medicamentelor a fost determinat prin prelucrarea datelor cu ajutorul modelului cinetic Korsmeyer-Peppas. Ecuația Korsmeyer-Peppas utilizată este prezentată în subcapitolul V.2.1.1.3..

În figurile 79-80 sunt prezentate comparativ reprezentările grafice a modelului cinetic Korsmeyer-Peppas pentru eliberarea simultană a Ket și a Tram în mediu acid și mediu bazic, atât pentru intervalul 0-2 ore cât și pentru intervalul 4-72 ore.

Valorile lui n și a lui K obținute pentru eliberarea Tram în mediu acid sunt în jurul valorii 0,5 respectiv 10,17 pentru intervalul 0-2 ore, caracteristice unui proces de difuzie Fickiană și 0,05 respectiv 1,55 pentru intervalul 4-72 ore, caracteristice unei difuzii cvasi-Fickiană și 0,34 respectiv 5,58 pentru intervalul 0-2 ore, și 0,04 respectiv 1,34 pentru intervalul 4-72 ore, caracteristice unei difuzii cvasi-Fickiană pentru Ket.



Pentru cinetica de eliberarea simultană a Tram și a Ket în mediu bazic se observă că valorile lui n sunt sub 0,5 (figura 80) indicând o difuzie cvasi-Fickiană, astfel valorile lui n și a lui K pentru Tram sunt 0,036 respectiv 1,33 pentru intervalul 0-2 ore și 0,044 respectiv 1,4 pentru intervalul 4-72 ore iar pentru Ket valorile lui n și a lui K sunt 0,13 respectiv 2,27 pentru intervalul 0-2 ore și 0,08 respectiv 1,86 pentru intervalul 4-72 ore .



În figura 81 este prezentată analiza DRX efectuată la probă la finalul procesului de eliberare. Se observă modificări semnificative la nivel structural adică scăderea foarte mare a intensității picurilor ce confirmă eliberarea aproape totală a medicamentelor din sistem.



V.2.2.2.1. Sistemul amestec fizic 1:1 ZnAlLDH-Tram-Ket

Capacitatea de eliberare

S-au folosit 200 mg de probă amestec fizic sub forma de pastilă ce a fost imersată în soluție buffer de NaCl 0,9% la pH = 2 și pH = 7,2 la temperatura de 37° C și viteza de 120 rpm. La anumite perioade de timp s-au luat probe pentru măsurarea adsorbanței la lungimile de undă 272 nm (Tram) și 258 nm (Ket). Cantitatea de Tram și Ket eliberată din amestecul fizic 1:1 a fost determinată prin metoda spectrofotometrică. Curbele de calibrare sunt prezentate în figurile 67 și 73.

Procentul de eliberare *in vitro* (DR) a fost calculat cu ajutorul ecuației 22.

În figura 82 sunt prezentate curbele cinetice de eliberare a ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2) în mediu acid (pH = 2) dar și în mediu bazic (pH = 7,2).



Se poate observa că masa de medicament eliberată crește în cele 72 ore. De asemenea se observă o eliberare rapidă în primele 120 de minute de 53 % (Tram) și 3,5 % (Ket) în mediu acid și de 72 % (Tram) și 5,4 % (Ket) în mediu bazic, iar în următoarele 120 minute se observă o eliberare semnificativă dar controlată a medicamentelor. De la 4 la 72 de ore cantitatea medicamentului eliberată a crescut puțin dar constant. La finalul procesului procentul de Tram eliberat a fost de 99 % în mediu acid și 97 % în mediu bazic iar procentul Ket eliberat în mediu acid a fost de 8,07 % și în mediu bazic a fost de 7,70%. Comparând rezulatele obținute cu cele de la eliberarea individuală se observă o creștere a procentului de medicament eliberat pentru Tram și Ket.eliberare a ambelor medicamente confirmând ipoteza din subcapitolul V.2.2.1.3. și anume că prezența ambelor medicamente în matricea LDH conduce la o capacitate de eliberare mai bună.

De asemenea comparând procentul de eliberare a acestui sistem cu sistemul prezentat în subcapitolul V.2.2.1.3. și anume ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2), se observă o scădere a procentului eliberat pentru ambele medicamente, deci este mai bine din punct de vedere al capacității de eliberare ca medicamentele să fie intercalate simultan în matricea LDH și nu prin amestec fizic. Rezultatele obținute arată că eliberarea medicamentelor este dependentă de pH.

Mecanismul de eliberare a medicamentelor a fost determinat prin prelucrarea datelor cu ajutorul modelului cinetic Korsmeyer-Peppas. Ecuația Korsmeyer-Peppas utilizată este prezentată în subcapitolul V.2.1.1.3..

În figurile 83-84 sunt prezentate comparativ reprezentările grafice a modelului cinetic Korsmeyer-Peppas pentru eliberarea a Ket și a Tram din amestec fizic, în mediu acid și mediu bazic, atât pentru intervalul 0-2 ore cât și pentru intervalul 4-72 ore.



Valorile lui *n* obținute pentru eliberarea Tram și Ket atât în mediu acid cât și în mediu bazicic sunt sub valoarea lui 0,5 indicând un process cu difuzie cvasi-Fickiană.



După procesul de eliberare a Tram și Ket din sistemul realizat din amestecul fizic a ZnAlLDH-Tram_si (6) și ZnAlLDH-Ket_si (1) în raport de 1 :1 proba s-a recuperat, filtrat, spălat, uscat și apoi s-a efectuat o analiza DRX pentru a se observa dacă după eliberare s-a produs vreo modificare la nivel structural.

Pentru a observa dacă s-au realizat modificările se prezintă comparativ difractogramelor DRX a ZnAlLDH-Tram_si (6) și ZnAlLDH-Ket_si (1) cu difractogramele DRX a probei recuperate.

În figura 85 sunt prezentate aceste difractograme DRX pentru sistemul ZnAlLDH-Tram-Ket_fiz_1 înainte și după eliberare. După cum se poate observa intensitatea și lățimea picului d_{003} a scăzut după eliberare. De asemenea se observă și absența picurilor caracteristice Tram și Ket întercalate în matrice înainte de eliberare.



V.2.2.2.2. Sistemul amestec fizic 2:1 ZnAlLDH-Tram-Ket

Capacitatea de eliberare

S-au folosit 300 mg de probă amestec fizic sub forma de pastilă ce a fost imersată în soluție buffer de NaCl 0,9% la pH = 2 și pH = 7,2 la temperatura de 37° C și viteză de agitare 120 rpm. La anumite perioade de timp s-au luat probe pentru măsurarea adsorbanței la lungimile de undă 272 nm (Tram) și 258 nm (Ket). Cantitatea de medicamente eliberată din sistemul obținut prin amestec fizic a fost determinată prin metoda spectrofotometrică. Curbele de calibrare sunt prezentate în figurile 67 și 73.

Procentul de eliberare in vitro (DR) a fost calculat cu ajutorul ecuației 22.

În figura 86 sunt prezentate curbele cinetice de eliberare a ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2) în mediu acid (pH = 2) dar și în mediu bazic (pH = 7,2).

Masa de medicament eliberată crește în cele 72 ore a timpului de eliberare De asemenea se observă o eliberare rapidă în primele 30 de minute cu 17 % (Tram) și 1,45 % (Ket) în mediu acid și 27 % (Tram) și de 3,4 % (Ket) în mediu bazic, după ce pastila a fost imersată în mediul de eliberare.

În următoarele 90 minute crește cantitatea eliberată de medicamente. De la 4 la 72 de ore eliberarea medicamentului a crescut puțin dar încet ajungând astfel la un echilibru constant de eliberare. La finalul procesului procentul de Tram a fost de 46 % în mediu acid și 48 % în mediu bazic iar procentul Ket eliberat în mediu acid a fost de 5,76 % și în mediu bazic a fost de 7,27%.



Comparând rezulatele obținute cu cele de la eliberarea din amestecul fizic 1 se observă o scădere semnificativă a procentului de eliberare a Tram în ambele medii de eliberare, pe când procentul de eliberare a Ket scade doar în mediul acid, ceea ce arată că pentru o capacitate de eliberare mai bună raportul 1:1 din amestecul fizic este mai bun. De asemenea comparând procentul de eliberare a acestui sistem cu sistemul prezentat în subcapitolul V.2.2.1.3. și anume ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2), se observă o scădere semnificativă a procentului de eliberare pentru ambele medicamente, deci este mai bine din punct de vedere al capacității de eliberare ca medicamentele să fie intercalate simultan în matricea LDH și nu prin amestec fizic. Rezultatele obținute arată că eliberarea medicamentelor este dependentă de pH.

Mecanismul de eliberare a medicamentelor a fost determinat prin prelucrarea datelor cu ajutorul modelului cinetic Korsmeyer-Peppas. Ecuația Korsmeyer-Peppas utilizată este prezentată în subcapitolul V.2.1.1.3..

În figurile 87-88 sunt prezentate comparativ reprezentările grafice a modelului cinetic Korsmeyer-Peppas pentru eliberarea Ket și Tram din amestec fizic în raport de 2:1, în mediu acid și mediu bazic, atât pentru intervalul 0-2 ore cât și pentru intervalul 4-72 ore.



Din datele experimentale obținute, valorile lui *n* obținute pentru eliberarea Tram și Ket în mediu acid sunt în intervalul 0,5-1 pentru intervalul 0-2 ore, caracteristice unui proces de difuzie non-Fickiană independent de pH și de medicamentele implicate (*Silion și colab., 2012*) și 0,1 (Tram) respectiv 0,15 (Ket) pentru intervalul 4-72 ore, caracteristice unei difuzii cvasi-Fickiană.

Pentru cinetica de eliberarea a Tram și a Ket în mediu bazic se observă că valorile lui *n* sunt sub 0,5 (figura 88) indicând o difuzie cvasi-Fickiană.



V.3. Studii in vivo

V.3.2. Rezultate și discuții

V.3.2.1. Studiul tolerantei gastrice

Administrarea celor două variante de amestec de Tram și Ket cu LDH scoate în evidență faptul că se îmbunătățește semnificativ toleranța gastrică, având în vedere rolul LDH ca pansament gastric.

În urma evaluării macroscopice ale tesuturilor pentru cele două tipuri de doze administrate nu s-au observat nici leziuni ale stomacului (figura 89 a și b) și nici ale ficatului.

Figura 89 Evaluarea toleranței gastrice: LDH-Tram-Ket (1) (a) şi LDH-Tram-Ket (2) (b)

V.3.2.2. Studiul efectului antinociceptiv

Administrarea

orală de LDH nu a influențat semnificativ timpul de latență a răspunsului la stimulul nocieptiv termic, în condițiile ambelor teste utilizate.

Administrarea pe cale orală (prin gavaj) a LDH-Tram-Ket (1) determină o scădere semnificativă a timpului de latentă a răspunsului în comparație cu LDH-Tram-Ket (2) pentru testul termoalgezic *hot plate*. În cazul testului *tail-flick* se observă o îmbunătățire a timpului de latentă a răspunsului pentru ambele doze.

Efectul antinociceptiv al materialului materialul LDH-Tram-Ket (2) este semnificativ comparativ atât cu înregistrările obtinute înainte de administrarea substantelor cât și cu latentele de răspuns înregistrate la grupul de control. Această tendintă este mai evidentă în cazul unui stimul dureros termic difuz (hot plate) decât atunci când stimulul nociceptiv termic este focalizat (*tail flick*).





Efectul antinociceptiv al materialului LDH-Tram-Ket (2) se menține la valori semnificative de analgezie pentru o mai lungă perioadă de timp comparativ cu materialul LDH-Tram-Ket (1) pentru testul *hot plate* (figura 90), iar în cazul testului *tail-flick* materialul LDH-Tram-Ket (1) își menține efectul analgezic pe o lungă perioadă de timp (figura 91).

Rezultatele obținute în urma calculelor inhibiției procentuale au sugerat că materialul LDH-Tram-Ket (2) induce un efect analgezic de scădere a durerii până la 38,7 %. Efectul maxim analgezic a fost înregistrat la 30 minute după administrare.



Pentru ambele doze administrate nu s-au înregistrat modificări comportamentale semnificative în cazul testului *activity cage* (figura 92).



Concluzii generale

- Obiectivul tezei a fost obținerea și caracterizarea de noi materiale hibride cu aplicații în protecția mediului sau în domeniul farmaceutic;
- Pentru obținerea sistemelor hibride prin intercalare de coloranți și de medicamente sau sintetizat hidroxizi dublu lamelari de tip MgAl și ZnAl în forma azotat folosind rapoarte molare M^{II}/M^{III} (2:1);
- Materialele sintetizate au fost caracterizate prin difracția de raze X, spectroscopia IR, analiză termogravimetrică și pentru o parte dintre acestea s-a efectuat caracterizarea morfologică prin microscopie electronică și de baleiaj, spectroscopie Raman și spectroscopie de raze X prin dispersie de energie (EDAX);
- Rezultatele analizelor efectuate au confirmat obținerea de hidroxizi dublu lamelari cu structură cristalină și proprietăți specifice acestor compuși, asemănătoare cu cele raportate în literatura de specialitate;
- Pentru obținerea sistemelor hibride de tip LDH-colorant s-au folosit următorii coloranți: Reactive Blue 19 (RB19), Orange G(OG) și Alizarin Orange (AO);
- Sistemele LDH-colorant s-au caracterizat prin metode și tehnici moderne de analiză: difracție de raze X, spectroscopie FTIR, analiză BET, EDAX, TG/DTG, SEM și spectroscopie Raman;
- Analizele DRX și FTIR confirmă intercalarea coloranților prin schimb ionic între ionii azotat din structura lamelară și anionii organic sau adsorbția acestora pe suprafața materialului anorganic;
- Caracterizarea prin analizele SEM și EDAX au elucidate modificările morfologice pe suprafață precum și compoziția elementară a materialelor sintetizate;
- Datele experimentale au fost prelucrate utilizând trei modele de izoterme, Langmuir, Freundlich și Dubinin-Radushkevich, iar ca modele cinetice s-au utilizat pseudoordinul 1, pseudo-ordinul 2 și modelul cinetic Webber-Morris;
- Experimentele privind regenerarea prin calcinare a LDH-colorant și reutilizarea LDH în procesul de adsorbție/intercalare a speciilor organice au evidențiat eficacitate, pentru 2-3 cicluri regenerare/reutilizare;
- Hidroxizii dublu lamelari de tip MgAl și ZnAl au fost utilizați la obținerea de materiale hibride conținând în structura lor clorhidrat de tramadol (Tram) și ketoprofen (Ket). Intercalarea/adsorbția medicamentelor s-a efectuat prin două metode: coprecipitare directă și schimb ionic;
- Materialele obținute au fost caracterizate prin aceleași metode și analize folosite pentru sistemele LDH-colorant;
- Analizele au confirmat intercalarea/adsorbția medicamentelor cu conservarea structurii cristaline a materialelor precursoare;
- Studiile experimentale pentru sinteza de materiale hibride s-au efectuat utilizând separate Tram și Ket și pentru prima dată simultan cele două medicamente;
- Sistemele ZnAlLDH-Tram_si (6), ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2) și ZnAlLDH-Ket_si (2) obținute prin metoda schimbului ionic și utilizând ca material precursor ZnAlLDH-NO₃ s-au folosit pentru studii cinetice *in vitro*;
- Mediul de eliberare simulează pH-ul întâlnit în tractul gastrointestinal (pH=2 și pH=7);
- Datele cinetice au fost prelucrate cu ajutorul modelului cinetic Korsemeyer-Peppas; Parametrii cinetici obținți pe baza acestui model permit elucidarea mecanismelor ce însoțesc procesulde intercalare/adsorbție a medicamentelor;

"Cercetări în domeniul materialelor hibride cu aplicații specifice"

• Viteza de eliberare a Tram și Ket din materialele precursoare ZnAlLDH-Tram_si (6) și ZnAlLDH-Tram-Ket_si (2) este constantă în intervalul 0-24 ore, urmând o cinetică de ordin zero. Acestea pot fi încadrate în categoria sistemelor cu eliberare controlată a principiilor active.

Activitatea științifică

<u>Publicații:</u>

- 1. Layered double hydroxides as adsorbents for anionic dye removal from aqueous solutions, Maria Celina Alexandrica, Mihaela Silion, Doina Hritcu, Marcel Ionel Popa, *Environmental Engineering and Management Journal*, 2015, 14(2), 381-388 (**ISI 1,065**)
- **2.** A study on the intercalation process of tramadol hydrochloride in ZnAl nitrate layered double hydroxides, Maria Celina Alexandrica, Mihaela Silion, Daniel Ţîmpu, Marcel Ionel Popa, *Revue Roumaine de Chimie*, 2016, 61(8-9), 683-688 (**ISI 0,311**).
- **3.** Synthesis and *in vitro* studies of new chitosan scaffolds, Alina Gabriela Rusu, Marcel Ionel Popa, Maria Celina Alexandrica, Liliana Verestiuc, Maria Butnaru, *Buletinul Institutului Politehnic din Iasi*, Publicat de Universitatea Tehnică "Gheroghe Asachi" din Iași, Tomul LX (LXIV), Fasc. 3-4, Secția Chimie și Inginerie Chimică
- **4.** Removal of Orange G from aqueous solution using layered double hydroxides, Maria Celina Alexandrica, Mihaela Silion, Radu Dorin Andrei, Gianina Dodi, Marcel Ionel Popa, *Chemical Engineering Journal*, (în curs de trimitere).
- **5.** Simultaneous intercalation of ketoprofen and tramadol into layered double hydroxides, Mihaela Silion, Maria Celina Alexandrica, Gianina Dodi, Bogdan Tamba, Marcel Ionel Popa, *International Journal of Pharmaceutics*, (în curs de redactare).

Proiecte de cercetare:

PN-II-ID-PCE-2012-4-0057: "Self-Assemblies of Nanoparticles of Metal Oxides-Layered Double Hydroxides as Novel Formulations of Photocatalytic Applications" coordonat de Prof. dr. ing. Cârjă Gabriela. Asistent de cercetare 9 luni.

Prezentări orale:

- 1. Aplicații ale materialelor nanostructurate în domeniul protecției mediului și a catalizei eterogene, Maria Celina Alexandrica, Alexandra Bianca Stan, Marcel Ionel Popa, Sesiunea Științifică Studențească a Facultății de Inginerie Chimică și Protecția Mediului, 8-16 Mai 2014, Iași.
- 2. Sisteme cu eliberare controlată obținute prin intercalarea simultană a tramadolului și ketoprofenului folosind hidroxizi dublu lamelari, Mihaela Silion, Maria Celina Alexandrica, Daniel Țîmpu, Denisa Nistor, Marcel Ionel Popa, Zilele Academice Ieșene, A XXV-a Sesiune de Comunicari Stiintifice a Institutului de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" Iași.
- 3. Nouveaux materiaux hybrids a base d'hydroxydes doubles lamellaires contenant des medicaments, Mihaela Silion, Maria Celina Alexandrica, Elena-Laura Ursu, Daniel Ţîmpu, Marcel Ionel Popa, Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée (COFrRoCA), 9^{ème} Édition, 29 Juin -1 Juillet 2016, Clermont-Ferrand, France.

Postere:

- 1. A kinetics and thermodynamics study of remazol brilliant blue removal using layered double hydroxides, Maria Celina Alexandrica, Denisa Nistor, Emil Muresan, Mihaela Silion, Marcel Ionel Popa, International Conference of Applied Sciences (CISA), 8th edition, 7-9 Mai, 2014, Bacău, România.
- 2. Use of layered double hydroxides to remove anionic dyes from aqueous solutions, Maria Celina Alexandrica, Denisa Nistor, Iuliana Andrieş, Marcel Ionel Popa, 2nd

International Conference on Chemical Engineering, Innovative Materials and Processes, Noiembrie 2014, Iași, România.

- **3.** *In vitro* cytotoxicity and enzymatic degradation of new chitosan-based scaffolds, Alina Gabriela Rusu, Marcel Ionel Popa, Maria Celina Alexandrica, Liliana Verestiuc, Maria Butnaru, 2nd International Conference on Chemical Engineering-Innovative Materials and Processes, Iasi, 5-8 Noiembrie 2014.
- **4.** Simultaneous intercalation of tramadol/ketoprofen using as matrix layered double hydroxides, Maria Celina Alexandrica, Denisa Nistor, Mihaela Silion, Marcel Ionel Popa, International Conference of Applied Sciences (CISA), 9th edition, 4-6 Iunie , 2015, Bacău, România.
- 5. Comparative adsorption studies of two anionic dyes from aqueous solution using layered double hydroxides, Maria Celina Alexandrica, Mihaela Silion, Gianina Dodi, Denisa Nistor, Radu Dorin Andrei, Marcel Ionel Popa, International Conference of Applied Sciences (CISA), 10th edition, 2-4 Iunie , 2016, Bacău, România.
- **6.** Layered double hydroxides as effective carrier for the intercalation of tramadol hydrochloride, Maria Celina Alexandrica, Mihaela Silion, Marcel Ionel Popa, International Conference of Applied Sciences (CISA), 10th edition, 2-4 Iunie , 2016, Bacău, România.
- 7. Adsorption des colorants Alizarine Orange and Orange G par utilisation des hydroxydes doubles lamellaires ZnAlLDH, Maria Celina Alexandrica, Mihaela Silion, Gianina Dodi, Radu Dorin Andrei, Marcel Ionel Popa, Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée (COFrRoCA), 9^{ème} Édition, 29 Juin -1 Juillet 2016, Clermont-Ferrand, France

Bibliografie selectivă

Aamir M.N., Ahmad M., Akhtar N., Murtaza G., Khan S.A., Zaman S., Nokhodchi A., (2011), *Development and in vitro-in vivo relationship of controlled-release microparticles loaded with tramadol hydrochloride*, International Journal of Pharmaceutics, 407, 38-43.

Abdelkader N.B.J., Bentouami A., Derrichea Z., Bettahara N., De Menorval LC., (2011) *Synthesis and characterization of Mg-Fe layer double hydroxides and its application on adsorption of Orange G from aqueous solution*, Chemical Engineering Journal 169, 231-238.

Albadarin A.B., Mangwandi C., (2015), *Mechanisms of Alizarin Red S and Methylene blue biosorption onto olive stone by-product: Isotherm study in single and binary systems*, Journal of Environmental Management, 164, 86-93.

Ambrogi V., Fardella G., Perioli L., Nocchetti M., Grandolini G., (2003), *Effect of hydrotalcitelike compounds on dissolution of poorly water soluble drugs*, J. Pharm. Sci., 92, 1407-1417.

Alexa T., Marza A., Voloseniuc T., Tamba B., (2015), *Enhanced analgesic effects of tramadol and common trace element coadministration in mice*, Journal of Neuroscience Research, 93, 1534-1541.

Alexandrică M. C., Silion M., Hriţcu D., Popa M.I., (2015), *Layered double hydroxides as adsorbents for anionic dye removal from aqueous solutions*, Environmental Engineering and Management Journal, 14 (2), 381-388.

Batista de Carvalho L.A.E., Marques M.P.M., Tomkinson J., (2006), *Drug-Excipient Interactions in Ketoprofen: A Vibrational Spectroscopy Study*, Biopolymers, 82, 420-424.

Burrueco M.I., Mora M., Sanchidrian C.J., Ruiz J.R., (2013), *Raman* microspectroscopy of hydrotalcite-like compounds modified with sulphate and sulphonate organic anions, Journal of Molecular Structure, 1034, 38-42.

Cavani F., Trifirò F., Vaccari A., (1991), *Hydrotalcite-type anionic clays:* preparation, properties and applications, Catal Today, 11, 173.

Chen A.-H., Yang C.-Y., Chen C.-Y., Chen C.-Y., Chen C.-W., (2009), *The chemically crosslinked metal-complexed chitosans for comparative adsorptions of Cu(II), Zn(II), Ni(II) and Pb(II) ions in aqueous medium, Journal of Hazardous Materials*, 163, 1068-1075.

Chen Y., Zhou A., Liu B., Liang J., (2010), *Tramadol hydrochloride/montmorillonite* composite: Preparation and controlled drug release, Applied Clay Science, 49, 108-112.

Choi S.-H., Kim S.-Y., Ryoo J.J., Park J.Y., Lee K.-P., (2001), *FT-Raman and FT-IR* Spectra of the Non-steroidal Antiinflammatory Drug Ketoprofen Included in Cyclodextrins, Analytical Sciences, 17, Supplement.

Dash S., Murthy P.R.A., Nath L., Chowdhury P., (2010), *Kinetic modelling on drug* release from controlled drug delivery systems, Acta Poloniae Pharmaceutics – Drug Research, 67 (3), 217-223.

de Roy A., Forano C., Besse J.P., (2001) *Layered double hydroxides: synthesis and postsynthesis modification*, In: Rives V. (Ed.) Layered double hydroxides: present and future, Nova Science Publishers, Inc., New York, 1-39.

de Roy A., Forano C., El Malki K., Besse J.P., (1992), *Expanded Clays and Other Microporous Solids*, edited by M.L. Occelli and H.E. Robson (Van Nostrand Reinhold, New York), vol. II, Chap. 7, 108-169.

Dodi G., Pala A., Barbu E., Peptanariu D. Hriţcu D., Popa M.I., Tamba B.I., (2016), *Carboxymethyl guar gum nanoparticles for drug delivery applications: Preparation and preliminary in-vitro investigations*, Materials Science & Engineering C, 63, 628-636.

Dos Santos R.M.M., Gonçalves R.G.L., Constantino V.R.L., Da Costa L.M., Da Silva L.H.M., Tronto J., Pinto F.G., (2013), *Removal of Acid Green 68:1 from aqueous solutions by calcined and uncalcined layered double hydroxides*, Applied Clay Science 80-81, p 189-195.

Drezdon M. A., (1988), Synthesis of isopolymetalate-pillared hydrotalcite via organic-anionpillared precursors, Inorganic Chemistry, 27, 4628-4632.

Elkhattabi E.H., Lakraimi M., Badreddine M., Legrouri A., Cherkaoui O., Berraho M., (2013), *Removal of Remazol Blue 19 from wastewater by zinc-aluminium-chloride-layered double hydroxides*, Appl Water Sci, 3,431-438.

Extremera R., Pavlovic I., Perez M.R., Barriga C., (2012) *Removal of acid orange 10* by calcined Mg-Al layered double hydroxides from water and recovery of adsorbed dye, Chemical Engineering Journal 213, p 392-400.

Frost R.L., Soisnard A., Voyer N., Palmer S.J., Martens W.N., (2009), *Thermo-Raman spectroscopy of selected layered double hydroxides of formula* $Cu_6Al_2(OH)_{16}CO_3$ and $Zn_6Al_2(OH)_{16}CO_3$, J. Raman Spectrosc., 40, 645-649

Gao Y., Yuan J., Liu H., Yang Y., Hou Y., Li S., (2014), *Tramadol loading, release* and iontophoretic characteristics of ion-exchange fiber, International Journal of Pharmaceutics, 465, 102-111.

Ho Y.-S., (2004), *Selection of optimum sorption isotherm*, Letters to the Editor/Carbon, 42, 2113-2130.

Iscen C.F., Kiran I., Ilhan S., (2007) *Biosorption of Reactive Black 5 dye by Penicillium restrictum: The kinetic study*, Journal of Hazardous Materials 143, 335-340.

Kagunya W., Baddour-Hadjean R., Kooli F., Jones W., (1998), Vibrational modes in layered double hydroxides and their calcined derivatives, Chemical Physics, 236, 1998. 225-234.

Kanan S., Swamy C.S., (1992), J. Mat. Chem. Lett. 11,1585.

Khan S.B., Alamry K.A., Alyahyawi N.A., Asiri A.M., Arshad M.N., Marwani H.M., (2015), *Nanohybrid based on antibiotic encapsulated layered double hydroxide as a drug delivery system*, Appl Biochem Biotechnol, 175, 1412-1428.

Khezami L., Capart R., (2005), Removal of chromium (VI) *from aqueous solution by activated carbons: kinetic and equilibrium studies*, Journal of Hazardous Materials B, 123, 223-231.

Kloprogge J. T., Frost R. L., Hickey L., (2004), FT-Raman and FT-IR spectroscopic study of the local structure of synthetic Mg/Zn/Al-hydrotalcites, Journal of Raman Spectroscopy, 35, 967-974.

Kloprogge J. T., Wharton D., Hickey L., Frost R. L., (2002), *Infrared and Raman* study of interlayer anions CO_3^{2-} , NO_3^{-} , SO_4^{2-} and ClO_4^{-} in Mg/Al-hydrotalcite, American Mineralogist, 87, 623-629.

Krishnan K., (1961), *The Raman spectra of organic compounds - Part I. Methyl, Ethyl, n-Propyl and n-Butyi Alcohols,* Proceedings Mathematical Sciences, 53 (3), 151-167.

Malik P.K., (2004), *Dye removal from wastewater using activated carbon developed from sawdust: adsorption equilibrium and kinetics*, J. Hazard. Mater. B, 113, 81-88.

Marangoni R., Bouhent M., Taviot-Gueho C., Wypych F., Leroux F., (2009), Zn₂Al layered double hydroxides intercalated and adsorbed with anionic blue dyes: A physicochemical characterization, Journal of Colloid and Interface Science, 333, 120-127.

Meng Z., Li X., Lv F., Zhang Q., Chu P.K., Zhang Y., (2015), *Structure, molecular simulation, and release of a spirin fromintercalated Zn-Al-layered double hydroxides*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 135, 339-345.

Miyata S., (1983) *Anion-exchange properties of hydrotalcite-like compounds*, Clays and Clay Minerals, 31, 305-311. Nandi B.K., Goswami A., Purkait M.K., (2009), *Adsorption*

characteristics of brilliant green dye on kaolin, Journal of Hazardous Materials, 161, 387-395.

Naeem M.A., Mahmood A., Khan S.A., Z Shahiq Z., (2009), *Development and Evaluation of Controlled-Release Bilayer Tablets Containing Microencapsulated Tramadol and Acetaminophen*, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 9 (4), 347-354.

Nandi B.K., Goswami A., Purkait M.K., (2009), Adsorption characteristics of brilliant green dye on kaolin, Journal of Hazardous Materials, 161, 387-395.

Obaidat A.A., Obaidat R.M., (2001), *Controlled release of tramadol hydrochloride from matrices prepared using glyceryl behenate*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 52, 231-235.

Pereira de Sa F., Cunha B. N., Nunes L.M., (2013), *Effect of pH on the adsorption of* Sunset Yellow FCF food dye into a layered double hydroxide (CaAl-LDH-NO₃), Chemical Engineering Journal 215-216, 122-127.

Rojas R., Palena M.C., Jimenez-Kairuz A.F., Manzo R.H., Giacomelli C.E., (2012), *Modeling drug release from a layered double hydroxide–ibuprofen complex*, Applied Clay Science, 62-63, 15-20.

San Roman M.S., Holgado M.J., Salinas B., Rives V., (2012), *Characterisation of Diclofenac, Ketoprofen or Chloramphenicol Succinate encapsulated in layered double hydroxides with the hydrotalcite-type structure*, Applied Clay Science, 55, 158-163.

Silion M., Hritcu D., Lisa G., Popa M.I., (2012), New hybrid materials based on layered double hydroxides and antioxidant compounds. Preparation, characterization and release kinetic studies, Journal of Porous Materials, 19, 267-276.

Shukla A., Zhang Y., Dubey P., Margrave J.L., Shukla S.S., (2002), *The role of saw dust in the removal of unwanted materials from water*, J. Hazard. Mater. B, 95, 137-152.

Silion M., Hritcu D., Popa M.I., (2010), *Preparation and characterization of ketoprofen-layered double hydroxide compounds*, Journal of Optoelectronics and Advanced Materials, 12, 2150 - 2156.

Sobhana S.S.L., Bogati D.R., Reza M., Gustafsson J., (2016), *Cellulose biotemplates for layered double hydroxides networks*, Microporous and Mesoporous Materials, 225, 66-73.

Tamba B.I., Leon M.M., Petreuş T, (2013), *Common trace elements alleviate pain in an experimental mouse model*, Journal of Neuroscience Research, 91, 554-561.

Vueba M.I., Pina M.E., Veiga F., Sousa J.J., Batista de Carvalho L.A.E., (2006), *Conformational study of ketoprofen by combined DFT calculations and Raman spectroscopy*, International Journal of Pharmaceutics, 307, 56-65.

Wu T., Tian-Shan W., Fang-Zhou Y., Bao-Chang C., (2003), Analgesic and antiinflammatory properties of brucine and brucine-N-oxide extracted from seeds of Strychnos nuxvomica, J Ethnopharmacol, 88, 205-214.

Ugurlu M., (2009) Adsorption of a textile dye onto activated sepiolite, Microporous and Mesoporous Materials 119, 276-283.

Xxx http://www.csid.ro/medicamente.