

## STUDIUL DE SPECTROSCOPIE ÎN INFRAROȘU AL UNOR PRODUSE TERNARE DE SUBSTANȚE ANTIVIRALE DIN GRUPA AMANTADINELOR CU CICLODEXTRINE

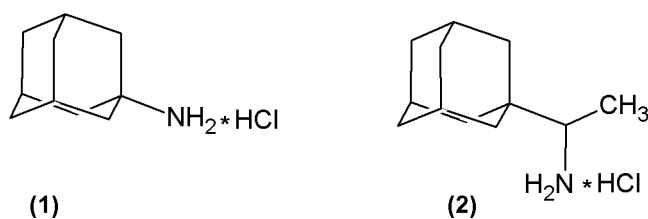
*Veaceslav BOLDESCU*

*Catedra Chimie Industrială și Ecologică*

Rimantadine hydrochloride (rimantadine) and amantadine hydrochloride (amantadine) are synthetic antiviral drugs, inhibitors of M2 membrane protein ion channel of the influenza A virus. Both amantadine and rimantadine are slowly absorbed after the oral administration and induce significant gastrointestinal adverse effects. In order to reduce the side effects and to improve pharmacokinetics of the studied drugs, cyclodextrin complexation has been proposed. This study is dedicated to characterization, by means of infrared spectrometry, of amantadine and rimantadine products with  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ CD) and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP $\beta$ CD) at the presence of a hydrosoluble polymer - polyvinylpyrrolidone (PVP). The corresponding ternary products were obtained using two main methods: kneading and co-evaporation. In the result of this study we concluded that, as well as in the spectra of binary products studied before, the stretching vibrations of cyclodextrin glycosidic bonds and hydroxyl groups have significantly changed their frequencies in the spectra of AM- $\beta$ CD-PVP and RIM- $\beta$ CD-PVP products. At the same time these vibrations retained their frequencies unchanged in the spectra of AM-HP $\beta$ CD-PVP and RIM-HP $\beta$ CD-PVP products. Supposedly, the inclusion complex formation took place in the case of  $\beta$ CD-containing products, while the HP $\beta$ CD-containing products remained uncomplexed.

### Introducere

Amantadina și rimantadina (Fig.1) sunt niște derivați ai adamantanului folosiți în terapia gripei de tip A. Ambele substanțe împiedică pătrunderea virusului în interiorul celulei gazdă prin inhibarea activității proteinelor M2 situate pe suprafața internă a învelișului lipidic viral [1-3]. Problemele ce apar la utilizarea terapeutică a amantadinei și rimantadinei sunt, în special, biodisponibilitatea redusă și iritarea mucoasei tubului digestiv la administrarea orală a preparatelor.



**Fig.1.** Structurile chimice ale amantadinei (1) și rimantadinei (2).

Una dintre posibilele căi de reducere a efectelor indesezirabile ale medicamentelor asupra sistemului digestiv și de creștere a biodisponibilității lor este obținerea compușilor complecși ai substanțelor medicamentoase cu ciclodextrine.

Ciclodextrinele (CD) sunt niște oligozaharide ciclice de proveniență naturală, compuse din șase, șapte sau opt fragmente de  $\alpha$ -D-glucopiranoză care sunt conexe prin legături de tip maltozic (1,4- $\alpha$ ). În dependență de numărul acestor fragmente, se cunosc 3 tipuri de CD:  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD și  $\gamma$ -CD [4,5].

CD sunt folosite în industria farmaceutică, cosmetică și alimentară pentru obținerea compușilor complecși de incluziune, în care sunt modificate esențial proprietățile importante ale moleculelor gazdă. Produsele obținute deseori posedă proprietăți mult mai avantajoase: stabilitate și activitate crescută, solubilitate mai bună în mediul apos, efecte secundare reduse.

Spre regret, capacitatea de formare a compușilor complecși la CD este insuficientă și, ca urmare, deseori sunt necesare cantități mari pentru a solubiliza unele cantități mici de substanțe medicamentoase insolubile în apă. Pe de altă parte, din cauza dificultăților posibile în formarea preparatelor farmaceutice și influenței asupra costului final al produsului, este necesar ca CD să fie folosite în concentrații cât mai mici.

Conform datelor din literatură [6-8], este posibil de a ridica eficiența procesului de formare a compușilor complecși cu ciclodextrinele și de a îmbunătăți solubilitatea în apă a compușilor complecși obținuți prin adăugarea cantităților mici de polimeri hidrosolubili la amestecul substanță oaspete – ciclodextrină. Ca astfel de polimeri pot servi alcoolul polivinilic, polietilenglicolii, polivinilpirolidona ș.a. Adăugarea polimerilor duce la creșterea constantei aparente de stabilitate a perechii substanță medicamentoasă – ciclodextrină prin formarea compușilor complecși ternari substanță medicamentoasă – ciclodextrină – polimer. Așadar, prin aplicarea polimerilor hidrosolubili este posibil de a reduce de două ori cantitățile de ciclodextrine utilizate. În afară de aceasta, unele cercetări denotă că bioaccesibilitatea substanței active din compușii complecși ternari cu polimeri hidrosolubili este mai mare decât din compușii complecși binari de tipul substanță activă – ciclodextrină.

Formarea compușilor complecși de incluziune între derivați ai adamantanului și ciclodextrine a fost studiată de mai mulți cercetători [9-14]. S-a demonstrat că derivații adamantanului formează compușii complecși stabili cu  $\beta$ -ciclodextrina, fapt ce poate fi explicat prin includerea perfectă a radicalului adamantil în cavitatea hidrofobă a oligozaharidului dat [15].

Studiul de față este dedicat caracterizării prin intermediul metodei spectrometrice de absorbție în infraroșu a produselor ternare de amantadină (AM) și rimantadină (RIM) cu ciclodextrine și adaos de polimer hidrosolubil – polivinilpirolidonă (PVP). Produsele cercetate au fost obținute prin 2 metode principale: frământare și co-evaporare. Pentru comparare au fost studiate spectrele de absorbție în infraroșu ale acestor produse cu substanțele inițiale și amestecurile acestora.

## Material și metode

### Material

Amantadina (amantadina hidroclorură, formula empirică:  $C_{10}H_{17}N \cdot HCl$ ;  $M_r=187,7$ ), rimantadina (1-(1-amantadil)-etilamina hidroclorură, formula empirică:  $C_{12}H_{21}N \cdot HCl$ ;  $M_r=215,8$ ), 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (formula empirică:  $(C_6H_9O_5)_7(C_3H_7O)_{4,5}$ ,  $M_r$  medie = 1396 (anhidru)),  $\beta$ -ciclodextrina (formula empirică:  $(C_6H_{10}O_5)_7$ ;  $M_r = 1135$ ), polivinilpirolidona (Povidona K30, corespunde cerințelor USP, formula lineară:  $(C_6H_9NO)_n$ ,  $M_r$  medie = 40 000) au fost procurate de la Sigma-Aldrich.

### Prepararea amestecurilor

Amestecuri echimolare ale amantadinei și rimantadinei cu ciclodextrine, cu adaos de 15% (după masă) de polivinilpirolidonă, au fost preparate prin măcinare simultană într-un mojar de agat a cantităților respective de substanțe, exact cântărite la balanța analitică.

### Prepararea produselor frământate

Produsele frământate (p.f.) ale substanțelor antivirale cu ciclodextrinele, cu adaos de 15% (după masă) de polivinilpirolidonă, au fost preparate prin amestecare și frământare cu adăugarea cantitatilor mici de apă bidistilată într-un mojar de agat timp de o oră. După ce ultima cantitate de apă era adăugată, produsele au fost frământate la uscat.

### Prepararea produselor co-evaporate

Cantități echimolare de amantadină și rimantadină cu ciclodextrinele, cu adaos de 15% (după masă) de polivinilpirolidonă, au fost dizolvate în apă bidistilată. Soluția formată era agitată la temperatura de 35°C timp de 2 ore. După o perioadă de precipitare timp de 24 de ore soluțiile obținute au fost supuse co-evaporării într-o etuvă la temperatura de 40°C.

### Spectrometria în infraroșu

Probele de amantadină, rimantadină,  $\beta$ -ciclodextrină, 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrină, polivinilpirolidonă și produsele lor ternare (amestecul de produși a fost frământat și supus co-evaporării) pentru cercetările în spectrometria de absorbție în infraroșu, au fost obținute prin tehnica de comprimare (pastilare) cu KBr. Spectrele au fost înregistrate cu ajutorul spectrometrului Jasco FTIR 6100 în domeniul frecvențelor cu numere de undă de la 4000 la 350  $cm^{-1}$ , cu rezoluția de 2  $cm^{-1}$ .

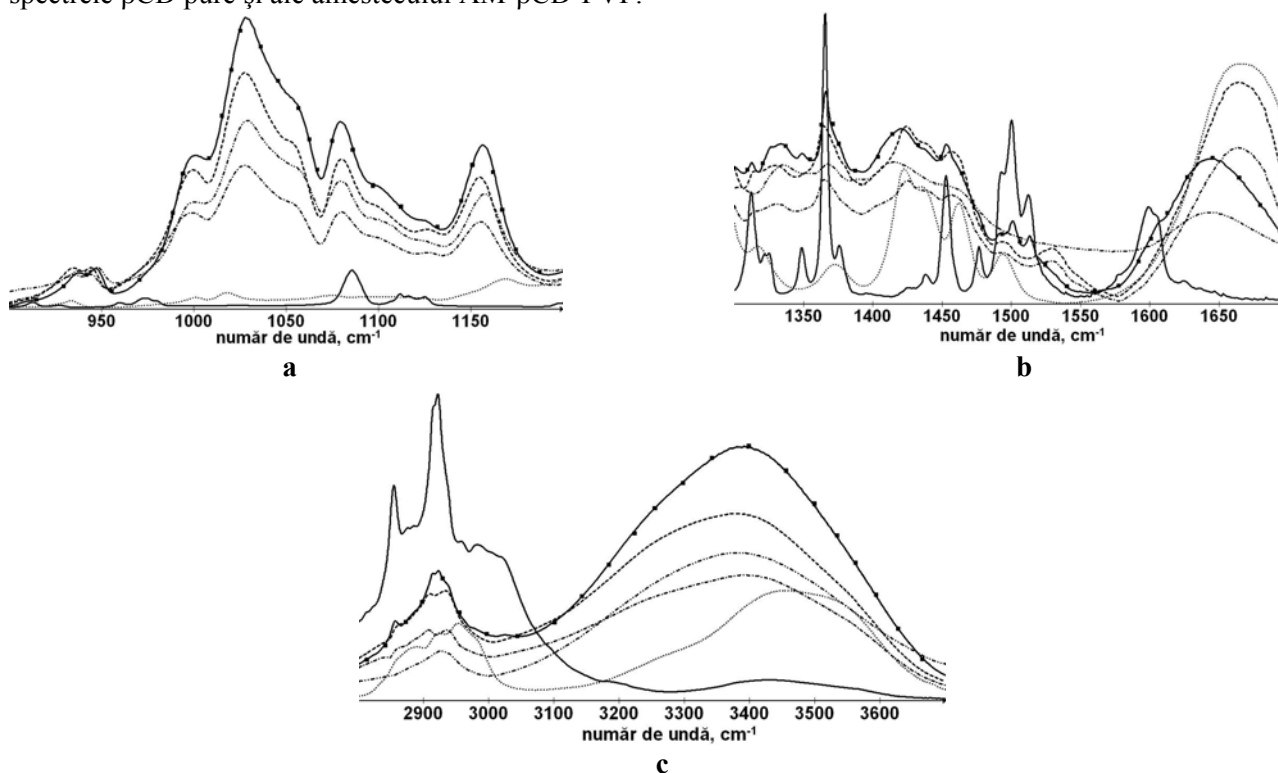
## Rezultate și discuții

Spectrele de absorbție în infraroșu (spectre IR) sunt spectre de vibrație ale moleculelor. Abscisa unui spectru IR este gradată liniar în frecvențe, exprimate ca numere de undă [ $cm^{-1}$ ]. Spectrele IR prezintă o informație cu totul indispensabilă din punctul de vedere al interacțiunilor intermoleculare ce au loc în produsele supuse

analizei. Schimbările în pozițiile picurilor, intensitatea, lățimea și formele lor sunt niște indicatori fideli de formare a compusului complex de incluziune între substanța-oaspete și ciclodextrină.

Studiile precedente ale sistemelor binare ale AM și RIM cu  $\beta$ CD și HP $\beta$ CD au constatat că anume schimbările frecvenței vibrațiilor de întindere ale legăturilor glicozidice și a vibrațiilor de întindere ale grupărilor hidroxil sunt indicatori fideli de formare a compusului complex de incluziune dintre ciclodextrină și derivatul adamantanului.

Așadar, studiul spectrelor FT-IR ale sistemelor AM- $\beta$ CD-PVP începând cu zona cu numere de undă mai mici din diapazonul IR (Fig.2a), unde apar vibrațiile scheletice ale moleculelor, a evidențiat unele schimbări esențiale. Astfel, vibrațiile inelelor piranozice din structura  $\beta$ CD ( $930-950\text{ cm}^{-1}$ ) sunt deplasate în sensul scăderii frecvențelor în spectrele produselor ternare (frământat și co-evaporat) în comparație cu pozițiile lor în spectrele  $\beta$ CD pure și ale amestecului AM- $\beta$ CD-PVP.



**Fig.2.** Spectrele de absorbție în infraroșu (a –  $900-1200\text{ cm}^{-1}$ ; b –  $1300-1700\text{ cm}^{-1}$ ; c –  $2800-3700\text{ cm}^{-1}$ ) ale AM (—),  $\beta$ CD (---), PVP (····), ale amestecului lor (—■—), produsului frământat (---) și ale produsului co-evaporat (-----) AM- $\beta$ CD-PVP.

În timp ce vibrațiile de întindere  $\nu_{\text{C-OH}}$  ale grupărilor OH primare ( $1000-1050\text{ cm}^{-1}$ ) și secundare ( $1075-1080\text{ cm}^{-1}$ ) atribuite structurii  $\beta$ CD rămân practic nemodificate, vibrațiile de întindere  $\nu_{\text{C-O}}$  ale legăturii glicozidice din structura  $\beta$ CD ( $1150-1160\text{ cm}^{-1}$ ) sunt deplasate în sensul scăderii frecvențelor în spectrele produselor ternare, în comparație cu spectrele  $\beta$ CD pure și ale amestecului AM- $\beta$ CD-PVP.

Două benzi formate prin cuplarea vibrațiilor de deformare în plan  $\delta_{\text{O-H}}$  cu vibrațiile de deformare în afara planului  $\omega_{\text{C-H}}$  apar în regiunile de  $1330\text{ cm}^{-1}$  și  $1420\text{ cm}^{-1}$  ale spectrului  $\beta$ CD pure (Fig.2b). Benzi corespunzătoare cu unele schimbări nesemnificative în spectrul amestecului AM- $\beta$ CD-PVP sunt formate în urma suprapunerii vibrațiilor caracteristice structurilor  $\beta$ CD și PVP. În spectrele produselor ternare, prima bandă ( $\sim 1330\text{ cm}^{-1}$ ) este deplasată în sensul frecvențelor scăzute, iar a doua bandă ( $\sim 1420\text{ cm}^{-1}$ ) este deplasată spre domeniul frecvențelor cu numere de undă mai mari.

Benzile vibrațiilor de deformare  $\delta_{\text{CH}}$  ( $\sim 1365\text{ cm}^{-1}$ ) și  $\delta_{\text{CH}_2}$  ( $1455-1460\text{ cm}^{-1}$ ), atribuite moleculei AM, la fel apar deplasate în spectrele produselor ternare în comparație cu pozițiile lor în spectrele AM pure și ale amestecului AM- $\beta$ CD-PVP.

Gruparea  $\text{NH}_3^+$  a AM absoarbe în domeniile de  $1500-1550\text{ cm}^{-1}$  și  $1575-1600\text{ cm}^{-1}$ , printre care prima bandă de absorbție corespunde vibrațiilor simetrice de deformare și a doua – vibrațiilor asimetrice de deformare.

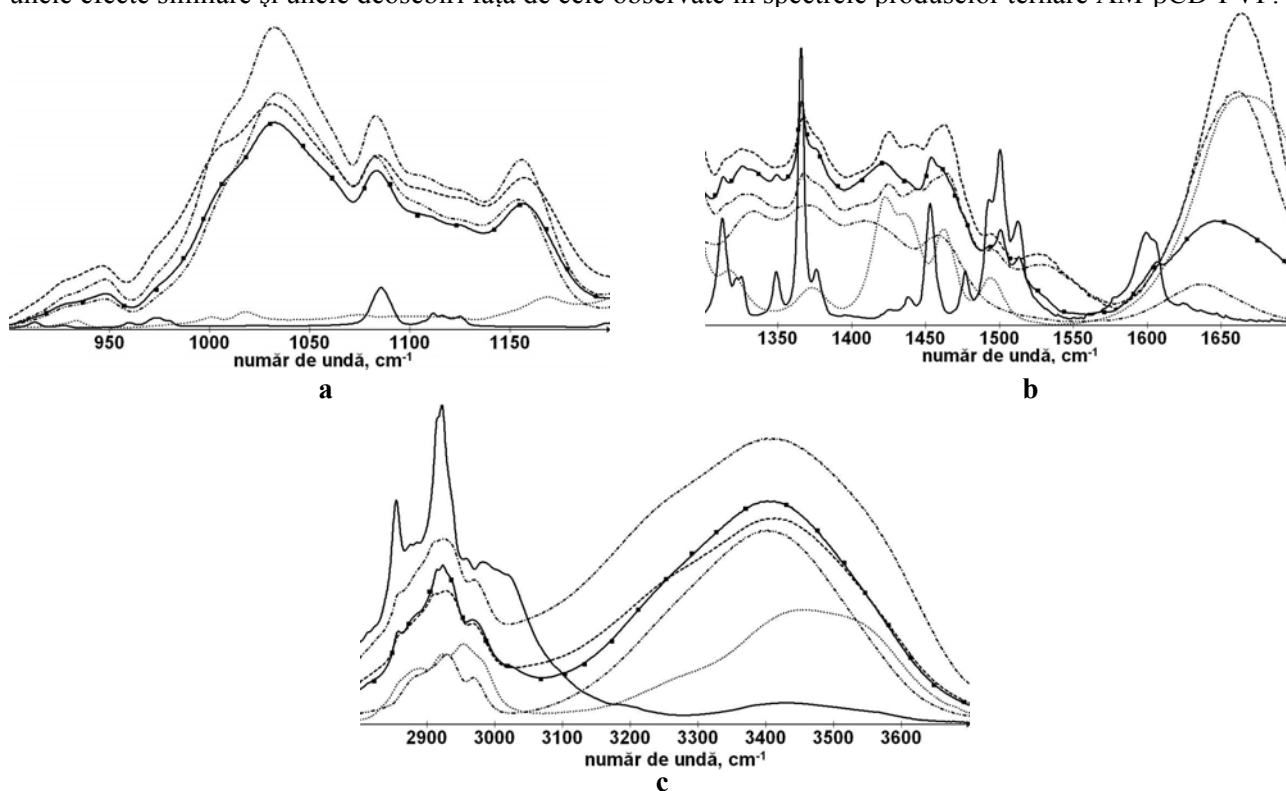
În spectrul amestecului AM- $\beta$ CD-PVP pot fi detectate vibrațiile simetrice de deformare  $\delta_{\text{NH}_3^+}$  ( $1500\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$ ) cu maximum în aceeași poziție ca și în spectrul substanței pure. În același domeniu al spectrelor produselor ternare pot fi observate două benzi.

Picul benzii de absorbție a vibrațiilor asimetrice de deformare nu mai poate fi observat în spectrele amestecului AM- $\beta$ CD-PVP și ale produselor ternare, ceea ce poate fi explicat prin faptul că acesta este deplasat în sensul frecvențelor crescute și suprapus cu banda amidă atribuită structurii PVP și cu o bandă largă corespunzătoare vibrațiilor de deformare a moleculelor apei din conținutul  $\beta$ CD.

În regiunea  $2850\text{--}2950\text{ cm}^{-1}$  (Fig.2c) a spectrelor AM și ale produselor sistemului AM- $\beta$ CD-PVP apar benzile de absorbție ale vibrațiilor de întindere simetrice și asimetrice ale grupării  $\text{CH}_2$  din structura AM. Din acestea, banda cu cea mai mare intensitate are un singur maximum în cazul AM pure. În cazul amestecului AM- $\beta$ CD-PVP, produsului co-evaporat și produsului frământat, banda are două picuri. Distanța dintre picuri crește fiind maximă la produsul co-evaporat și minimă la amestecul frământat.

Schimbările observate în spectrele de absorbție studiate ne-au permis să concludem că radicalul adamantil din structura AM este inclus în cavitatea hidrofobă a  $\beta$ CD și interacțiunile moleculare instalate în produsul ternar AM- $\beta$ CD-PVP afectează caracteristicile spectrale ale grupărilor funcționale respective.

Pe spectrele de absorbție în infraroșu ale produselor ternare AM-HP $\beta$ CD-PVP (Fig. 3) pot fi observate unele efecte similare și unele deosebiri față de cele observate în spectrele produselor ternare AM- $\beta$ CD-PVP.



**Fig.3.** Spectrele de absorbție în infraroșu (a –  $900\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ; b –  $1300\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ ; c –  $2800\text{--}3700\text{ cm}^{-1}$ ) ale AM (—), HP $\beta$ CD (---), PVP (·····), ale amestecului lor (—■—), produsului frământat (---) și ale produsului co-evaporat (----) AM-HP $\beta$ CD-PVP.

Astfel, vibrațiile inelului piranozic ( $900\text{--}950\text{ cm}^{-1}$ ) (Fig.3a) rămân neschimbate după forma și poziția lor în spectrele amestecului fizic AM-HP $\beta$ CD-PVP comparativ cu spectrul HP $\beta$ CD pure. Totuși, poate fi observată o deplasare a maximumului benzii în sensul frecvențelor scăzute din spectrele produsului co-evaporat și ale celui frământat.

În contrast cu spectrele sistemelor AM- $\beta$ CD-PVP, în spectrele sistemelor AM-HP $\beta$ CD-PVP apar deplasări distincte ale vibrațiilor de întindere  $\nu_{\text{C-OH}}$  ale grupărilor OH primare ( $1000\text{--}1050\text{ cm}^{-1}$ ) în sensul frecvențelor scăzute din spectrele produsului co-evaporat și ale celui frământat.

În domeniul  $1150\text{--}1165\text{ cm}^{-1}$ , unde apar vibrațiile de întindere  $\nu_{\text{C-O}}$  ale legăturilor glicozidice, se observă o deplasare mai pronunțată, în sensul creșterii frecvențelor, a benzilor din spectrele produsului co-evaporat și ale celui frământat, în comparație cu poziția benzii respective în spectrul HP $\beta$ CD.

Benzile formate în urma cuplării vibrațiilor de deformare în plan  $\delta_{O-H}$  cu vibrațiile de deformare în afara planului  $\omega_{C-H}$  apar în regiunile de  $1330-1335\text{ cm}^{-1}$  și de  $1405-1415\text{ cm}^{-1}$  în spectrul HP $\beta$ CD pure. În cazul produselor ternare AM-HP $\beta$ CD-PVP prima bandă ( $1330-1335\text{ cm}^{-1}$ ) rămâne practic neschimbată, în timp ce a doua bandă ( $1405-1415\text{ cm}^{-1}$ ) își schimbă forma și poziția maximului de absorbție.

Benzile de absorbție ale vibrațiilor de deformare ale grupării  $NH_3^+$  din structura AM, plasate în regiunile de  $1500-1520\text{ cm}^{-1}$  și de  $1580-1600\text{ cm}^{-1}$  (Fig.3b), rămân bine definite în spectrul amestecului AM-HP $\beta$ CD-PVP. În regiunea  $1520\text{ cm}^{-1}$  a spectrelor produselor ternare apare o singură bandă lată deplasată în sensul frecvențelor crescute, deplasarea fiind maximală în cazul produsului co-evaporat și minimală în cazul produsului frământat AM-HP $\beta$ CD-PVP. A doua bandă, din regiunea  $1580-1600\text{ cm}^{-1}$ , nu se observă în spectrele produselor ternare, fiind suprapusă cu banda amidă a PVP și cu o bandă lată atribuită vibrațiilor de deformare a moleculelor apei ( $1630-1645\text{ cm}^{-1}$ ). Ultima la fel apare cu maximum de absorbție deplasat în sensul frecvențelor crescute în spectrele amestecului și produsului co-evaporat, însă rămâne neschimbată în spectrele produsului liofilizat și ale celui frământat.

Vibrațiile de întindere, simetrice și asimetrice, ale grupării  $CH_2$  din regiunea  $2850-2950\text{ cm}^{-1}$  (Fig.3c) a spectrelor produselor liofilizat și co-evaporat AM-HP $\beta$ CD-PVP apar dilatate cu 2 maximuri: unul deplasat în sensul frecvențelor scăzute și altul – în sensul frecvențelor crescute, comparativ cu pozițiile lor în spectrele AM pure și ale amestecului fizic AM-HP $\beta$ CD-PVP.

În zona  $3400-3500\text{ cm}^{-1}$ , în care absorb vibrațiile de întindere  $\nu_{O-H}$ , nu se evidențiază diferențe mari între spectrul HP $\beta$ CD pure și spectrele produselor ternare.

Reieșind din cele observate în spectrele de absorbție în infraroșu ale produselor ternare AM-HP $\beta$ CD-PVP, devine evident că schimbările apărute nu sunt la fel de pronunțate ca și în cazul produselor ternare AM- $\beta$ CD-PVP. Astfel, ultimul fapt ne permite să concludem că procesul de formare a compusului complex de incluziune în sistemul AM-HP $\beta$ CD-PVP decurge cu mai multe dificultăți, decât în cazul produsului ternar AM- $\beta$ CD-PVP. Cauza principală este structura HP $\beta$ CD, a cărei cavitate hidrofobă posedă unele obstacole spațiale sub formă de grupări hidroxipropil, care nu permit includerea moleculei de AM în spațiul intern al ciclodextrinei.

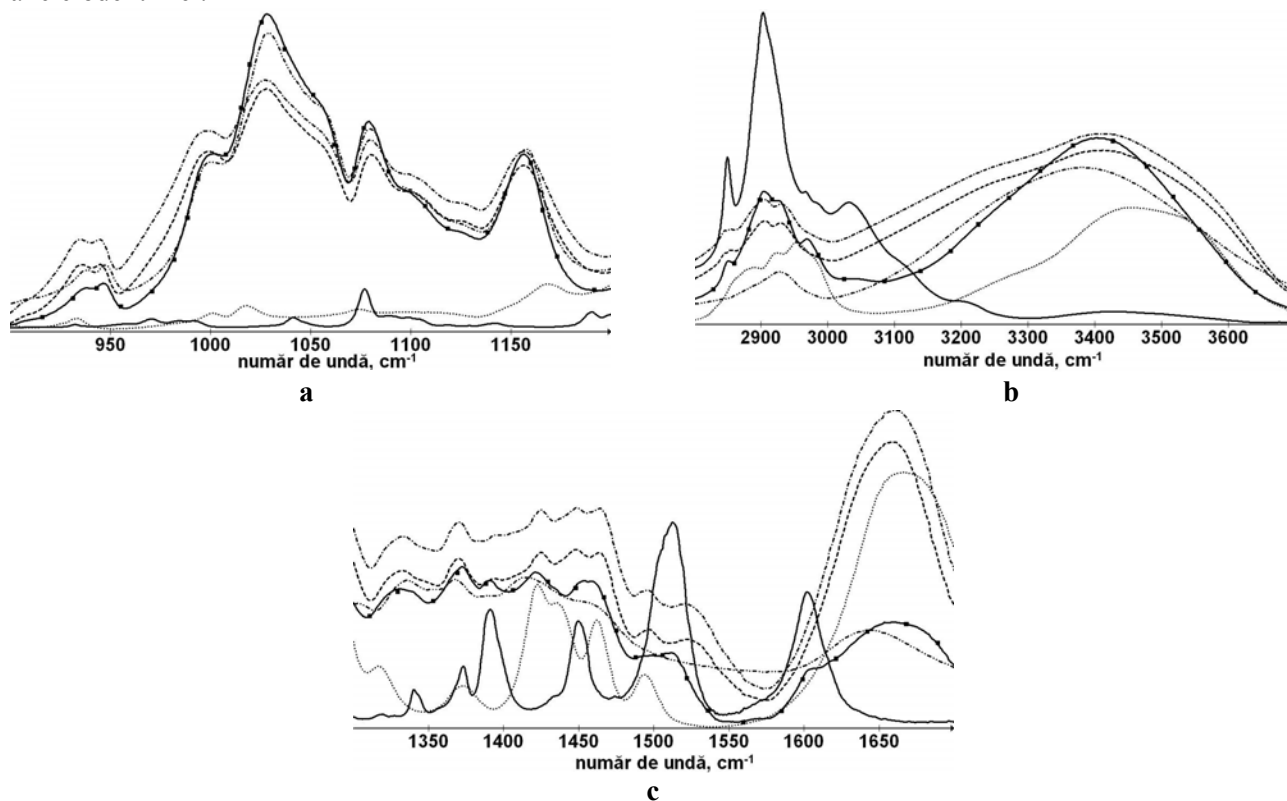


Fig.4. Spectrele de absorbție în infraroșu (a –  $900-1200\text{ cm}^{-1}$ ; b –  $1300-1700\text{ cm}^{-1}$ ; c –  $2800-3700\text{ cm}^{-1}$ ) ale RIM (—),  $\beta$ CD (.....), PVP (-----), ale amestecului lor (—■—), produsului frământat (—▲—) și ale produsului co-evaporat (—◆—) RIM- $\beta$ CD-PVP.

Începând cu zona  $900-1200\text{ cm}^{-1}$  (Fig.4a), din spectrele de absorbție în IR se evidențiază deosebiri între caracteristicile spectrale ale produselor ternare RIM- $\beta$ CD-PVP și caracteristicile substanțelor individuale (RIM și  $\beta$ CD) și ale amestecului RIM- $\beta$ CD-PVP.

Astfel, vibrațiile inelului  $\alpha$ -D-glucopiranozic ( $930-940\text{ cm}^{-1}$ ), atribuite structurii  $\beta$ CD, au frecvențe diminuate în spectrele produselor ternare în comparație cu spectrele  $\beta$ CD pure și ale amestecului fizic RIM- $\beta$ CD. Dintre vibrațiile în spectrele produselor ternare, o deplasare mai pronunțată în sensul frecvențelor scăzute se observă în spectrul produsului liofilizat și una mai atenuată se evidențiază în spectrul produsului frământat.

În spectrele produselor ternare RIM- $\beta$ CD-PVP, frecvențele vibrațiilor de întindere  $\nu_{\text{C-OH}}$  ale grupărilor OH primare ( $1025-1030\text{ cm}^{-1}$ ) sunt diminuate comparativ cu frecvențele acelorași vibrații din spectrul  $\beta$ CD.

Banda vibrațiilor de întindere  $\nu_{\text{C-OH}}$  ale grupărilor OH secundare ( $1075-1080\text{ cm}^{-1}$ ) prezintă mici deplasări spre frecvențe crescute în spectrele produselor ternare comparativ cu poziția ei în spectrul amestecului fizic RIM- $\beta$ CD-PVP.

În același timp, banda vibrațiilor de întindere ale legăturii glicozidice ( $1155-1160\text{ cm}^{-1}$ ) prezintă mici deplasări în sensul scăderii frecvențelor în spectrele produselor ternare comparativ cu poziția ei în spectrul amestecului RIM- $\beta$ CD-PVP.

Deplasarea maximurilor benzilor, formate în urma cuplării vibrațiilor de deformație în plan  $\delta_{\text{O-H}}$  cu vibrațiile de deformație în afară planului  $w_{\text{C-H}}$ , din regiunile de  $1330-1335\text{ cm}^{-1}$  și de  $1410-1420\text{ cm}^{-1}$ , are loc în sensul frecvențelor scăzute în spectrul produsului liofilizat comparativ cu spectrele altor produse ternare și spectrul  $\beta$ CD pure (Fig.4b).

O creștere a frecvențelor vibrațiilor de deformație  $\delta_{\text{CH}}$  ( $1390-1395\text{ cm}^{-1}$ ) și  $\delta_{\text{CH}_2}$  ( $1450-1460\text{ cm}^{-1}$ ), atribuite grupărilor corespunzătoare din structura RIM, se observă în spectrele produselor ternare RIM- $\beta$ CD-PVP în comparație cu aceleași vibrații din spectrul RIM pure. Cea mai pronunțată deplasare în sensul frecvențelor crescute se observă în spectrul produsului liofilizat.

La fel ca și în spectrele AM- $\beta$ CD-PVP, pot fi observate benzi de absorbție ale grupării  $\text{NH}_3^+$  apărute în regiunile de  $1510-1525\text{ cm}^{-1}$  și  $1575-1600\text{ cm}^{-1}$ , printre care prima bandă de absorbție corespunde vibrațiilor simetrice de deformație și a doua – vibrațiilor asimetrice de deformație.

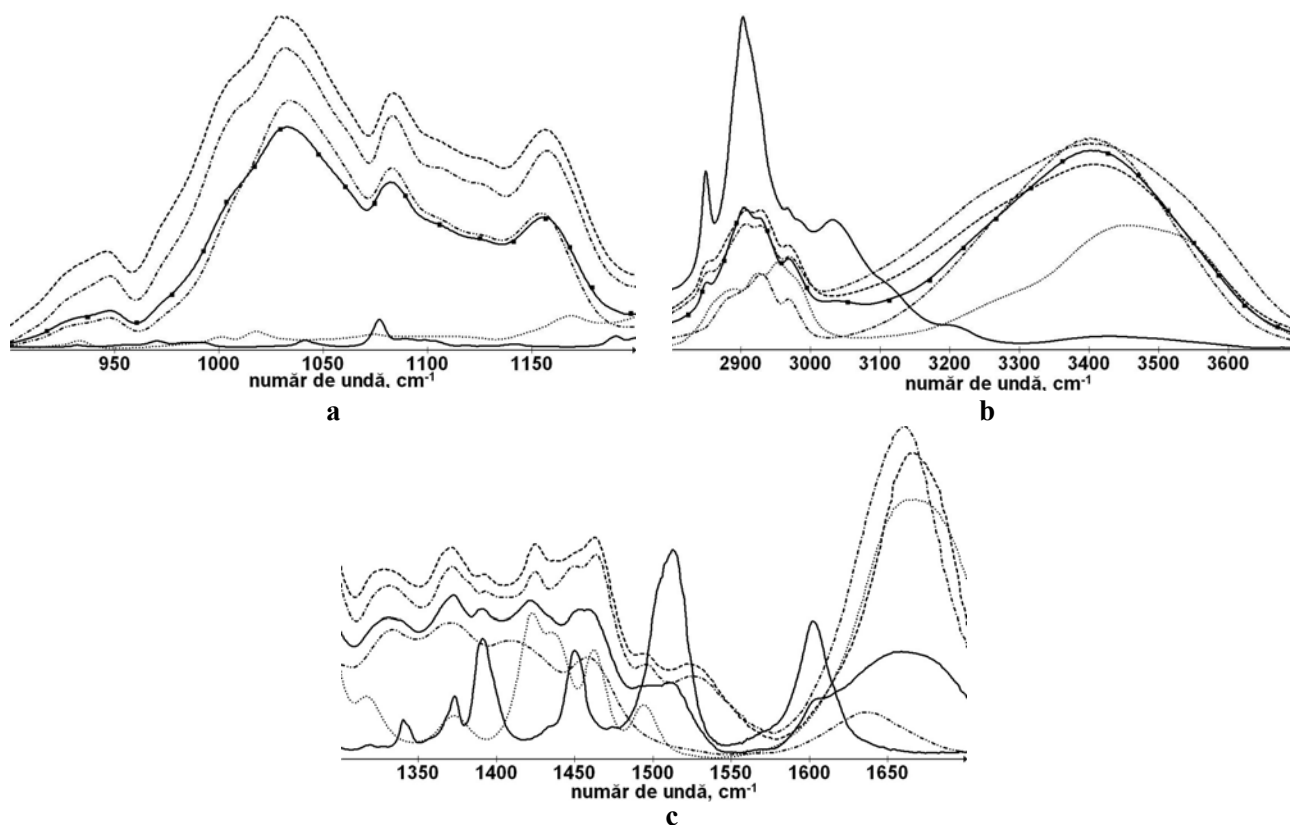
Maximul benzii de absorbție a vibrațiilor de deformație simetrice  $\text{NH}_3^+$  din spectrul amestecului fizic RIM- $\beta$ CD-PVP are aceeași frecvență ca și maximul benzii respective din spectrul RIM pure. Însă, în cazul produselor frământate, co-evaporate și liofilizate ale sistemului RIM- $\beta$ CD-PVP are loc deplasarea lui în sensul creșterii frecvențelor.

În domeniul frecvențelor cu numere de undă  $2850-2950\text{ cm}^{-1}$  ale spectrelor RIM și ale produselor ternare (Fig.4c) se observă vibrațiile de întindere simetrică și asimetrică  $\nu_{\text{CH}_2}$ . În cazul produselor ternare, benzile vibrațiilor de întindere simetrice  $\nu_{\text{CH}_2}$  sunt deplasate în sensul creșterii frecvențelor. În afară de aceasta, picul benzii  $\nu_{\text{CH}_2}$  apare sub forma unui dublet în spectrele produselor frământate și liofilizate.

În zona frecvențelor cu numere de undă în jurul de  $2900\text{ cm}^{-1}$  se observă un pic ce corespunde vibrațiilor asimetrice și simetrice de întindere  $\nu_{\text{CH}_2}$  din molecula RIM. Banda de absorbție a vibrațiilor de întindere asimetrică este mai intensă decât cea a vibrațiilor de întindere simetrică. În cazul spectrului de absorbție al amestecului RIM- $\beta$ CD-PVP, în aceeași zonă se observă formarea unui dublet prin acoperirea vibrațiilor de întindere  $\text{CH}_2$  ale moleculei RIM cu cele ale moleculei  $\beta$ CD. În cazul produselor frământate și co-evaporate se observă același dublet cu vârfuri mai distincte și de înălțimi practic egale. În același timp, are loc creșterea frecvenței vibrațiilor de întindere asimetrice  $\nu_{\text{CH}_2}$ . Creșterea este mai pronunțată în cazul produsului co-evaporat.

În zona „amprentelor digitale” ale spectrelor RIM și RIM-HP $\beta$ CD-PVP ( $900-1200\text{ cm}^{-1}$ ) (Fig.5a) se observă unele deplasări ale benzilor de absorbție a vibrațiilor inelelor  $\alpha$ -D-glucopiranozice ( $945-950\text{ cm}^{-1}$ ), a vibrațiilor de întindere  $\nu_{\text{C-OH}}$  ale grupărilor OH primare ( $1030-1035\text{ cm}^{-1}$ ) și secundare ( $1080-1085\text{ cm}^{-1}$ ) și a vibrațiilor de întindere  $\nu_{\text{C-O}}$  ale legăturii glicozidice ( $1150-1160\text{ cm}^{-1}$ ). Astfel de deplasări au loc în sensul frecvențelor scăzute în spectrele produselor ternare RIM-HP $\beta$ CD-PVP față de pozițiile lor în spectrul HP $\beta$ CD pure în cazul vibrațiilor inelelor  $\alpha$ -D-glucopiranozice și  $\nu_{\text{C-OH}}$  ale grupărilor OH primare și secundare. În cazul vibrațiilor  $\nu_{\text{C-O}}$  din spectrele produselor ternare are loc deplasarea în sensul frecvențelor crescute.

Din două benzi formate în urma suprapunerii vibrațiilor de deformație în plan  $\delta_{\text{O-H}}$  cu vibrațiile de deformație în afara planului  $w_{\text{C-H}}$ , din regiunile de  $1330-1335\text{ cm}^{-1}$  și  $1410-1420\text{ cm}^{-1}$ , în spectrele produselor ternare rămâne numai prima, pentru care practic nu au loc deplasări sau modificarea formei benzii în comparație cu banda similară din spectrul HP $\beta$ CD pure (Fig.5b).



**Fig.5.** Spectrele de absorbție în infraroșu (a – 900–1200  $\text{cm}^{-1}$ ; b – 1300–1700  $\text{cm}^{-1}$ ; c – 2800–3700  $\text{cm}^{-1}$ ) ale RIM (—), HP $\beta$ CD (---), PVP (.....), ale amestecului (—■—), produsului frământat (---▲---) și ale produsului co-evaporat (----) RIM-HP $\beta$ CD-PVP.

Deplasări mici în sensul frecvențelor crescute pot fi observate și în benzile vibrațiilor de deformare  $\delta_{\text{CH}}$  (1390–1395  $\text{cm}^{-1}$ ) și  $\delta_{\text{CH}_2}$  (1450–1460  $\text{cm}^{-1}$ ) din spectrele produselor ternare. În cazul vibrațiilor  $\delta_{\text{CH}_2}$  are loc suprapunerea vibrațiilor grupării respective din molecula RIM și din molecula HP $\beta$ CD.

Din benzile de absorbție ale vibrațiilor simetrice și asimetrice de deformare ale grupării  $\text{NH}_3^+$ , aflate în zonele 1510–1525  $\text{cm}^{-1}$  și 1575–1600  $\text{cm}^{-1}$ , respectiv, prima este supusă deplasării în sensul frecvențelor crescute în spectrele produselor ternare, iar a doua dispare, fiind deplasată și suprapusă cu banda vibrațiilor moleculei de apă (1630–1645  $\text{cm}^{-1}$ ).

În regiunea 2850–2950  $\text{cm}^{-1}$  a spectrelor IR ale produselor RIM-HP $\beta$ CD-PVP se observă mai multe deosebiri de la spectrele produselor RIM- $\beta$ CD-PVP (Fig.5c). Astfel, benzile vibrațiilor de întindere simetrică  $\nu_{\text{CH}_2}$  nu apar sub formă dublet și benzile vibrațiilor de întindere asimetrică  $\nu_{\text{CH}_2}$  nu sunt deplasate la fel de pronunțat ca și în cazul produselor RIM- $\beta$ CD-PVP.

Toate cele expuse *supra* indică la faptul că procesul de formare a compusului complex de incluziune decurge mai efectiv în produsele ternare cu  $\beta$ CD, decât în cele cu HP $\beta$ CD. În același rând, prezența PVP a dus la unele schimbări mai pronunțate la produsele ternare cu HP $\beta$ CD, decât în cazul produselor binare studiate anterior.

### Concluzii

În urma studiilor spectrometrice de absorbție în infraroșu ale produselor ternare AM- $\beta$ CD-PVP, AM-HP $\beta$ CD-PVP, RIM- $\beta$ CD-PVP și RIM-HP $\beta$ CD-PVP au fost formulate următoarele concluzii:

- ✓ ca și în cazul produselor binare, schimbări mai evidente ale frecvențelor vibrațiilor de întindere ale legăturilor glicozidice și ale grupărilor hidroxil se observă în spectrele produselor ternare AM- $\beta$ CD-PVP și RIM- $\beta$ CD-PVP, aceleași frecvențe fiind practic neschimbate în spectrele produselor AM-HP $\beta$ CD-PVP și RIM-HP $\beta$ CD-PVP. Acest din urmă fapt ne-a permis să concludem că formarea compusului complex de incluziune a avut loc în cazul produselor ternare AM- $\beta$ CD-PVP și RIM- $\beta$ CD-PVP și nu a avut loc în cazul produselor AM-HP $\beta$ CD-PVP și RIM-HP $\beta$ CD-PVP;

- ✓ în spectrele produselor ternare AM-HP $\beta$ CD-PVP și RIM-HP $\beta$ CD-PVP au avut loc unele schimbări esențiale în frecvențele vibrațiilor de deformare ale grupărilor NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, CH<sub>2</sub>, atribuite amantadelor, și în frecvențele vibrațiilor de întindere și deformare ale grupărilor CH, CH<sub>2</sub>, atribuite ciclodextrinelor, care însă nu confirmă formarea compusului complex de incluziune, fiind cauzate de alte interacțiuni intermoleculare.

**Referințe:**

1. Davies W.L., Grunert R.R., Haff R.F. et al. Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine) // Science. - 1964. - Vol.144. - P.862-863.
2. Ильенко В.И., Прозорова И.Н. Антивирусная активность и механизмы действия различных химических соединений. - Рига: Зинатне, 1979. - 101 с.
3. Индулен М.К., Калнина В.А., Рязанова Т.М. Механизмы антивирусного действия производных адамантана. - Рига: Зинатне, 1981. - 89 с.
4. Szejtli J. Past, present and future of cyclodextrin research // Pure Appl. Chem. - 2004. - Vol.76. - P.1825-1845.
5. Loftsson T., Masso M. Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and Practice // Int. J. Pharm. - 2001. - Vol.225. - P.15-30.
6. Mura P., Faucci M.T., Bettinetti G.P. The influence of polyvinylpyrrolidone on naproxen complexation with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin // Eur. J. Pharm. Sci. - 2001. - Vol.13. - P.187-194.
7. Ribeiro L., Loftsson T., Ferreira D. et al. Investigation and physicochemical characterization of Vinpocetine-Sulfobutyl Ether  $\beta$ -cyclodextrin binary and ternary complexes // Chem. Pharmaceut. Bull. - 2003. - Vol.51. - P.914-922.
8. Ammar H.O., Salama H.A., Ghorab M., Mahmoud A.A. Implication of inclusion complexation of glimepiride in cyclodextrin-polymer systems on its dissolution, stability and therapeutic efficacy // Int. J. Pharm. - 2006. - Vol. 320. - P.53-57.
9. Gelb R. I., Schwartz L.M., Laufer D.A. Cycloamylose complexation of adamantane derivatives // Life Sci. - 1983. - Vol.33. - P.83-85.
10. Gelb R. I., Schwartz L.M. Complexation of adamantane-ammonium substrates by beta-cyclodextrin and its O-methylated derivatives // J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem. - 1989. - Vol.7. - P.537-543.
11. Antoniadou-Vyza E., Tsitsa P., Theodoropoulou E., Mavromoustakos T. Complexation of new active antibacterial adamantane derivatives with  $\beta$  CD: Preparation and characterization of complexes study of the thermotropic properties of pure and complex form with dipalmitoyl phosphatidylcholine bilayers // J. of Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem. - 1996. - Vol.25. - P.161-164.
12. Mavromoustakos T., Papadopoulos A., Theodoropoulou E., Dimitriou C., Antoniadou-Vyza E. Thermal properties of adamantanol derivatives and their beta-cyclodextrin complexes in phosphatidylcholine bilayers // Life Sci. - 1998. - Vol.62. - P.1901-1910.
13. Tošner Z., Aski S.N., Kowalewski J. Rotational Dynamics of Adamantanecarboxylic Acid in Complex with  $\beta$ -cyclodextrin // J. of Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem. - 2006. - Vol.55. - P.59-70.
14. Landy D., Tetart F., Truant E., Blach P., Fourmentin S., Surpateanu G. Development of a competitive continuous variation plot for the determination of inclusion compounds stoichiometry // J. of Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem. - 2007. - Vol.57. - P.409-413.
15. Rekharsky M.V., Inoue Y. Complexation thermodynamics of cyclodextrins // Chem. Rev. - 1998. - Vol.98. - P.1875-1918.

Prezentat la 14.02.2008