

Programul Resurse Umane
Proiect „Tinere Echipe” 189 din 01/10/2015
(PN-II-RU-TE-2014-4-0515)
RAPORT ȘTIINȚIFIC –
ETAPELE 2015 și 2016

Denumirea proiectului:

**NEURODEGENERAREA ȘI BOLILE CEREBRALE: O NOUĂ ABORDARE
INSTRUMENTALĂ DE ANALIZĂ ȘI DEZVOLTARE A UNOR FORME
FARMACEUTICE**

**NEURODEGENERATION AND BRAIN DISEASES: A NEW INSTRUMENTAL
APPROACH OF ANALYSIS AND DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL
FORMULATIONS**

ACRONIM: NEUROPHARM

Director: FULIAȘ (căs. LEDEȚI) ADRIANA-VIOLETA

Anul 2015

Obiectivul 1: Screening-ul orientat pe țintă pentru compușii biologic-activi folosiți în terapia BD.

S-a realizat o bază de date ce conține substanțe active utilizate în prezent în tratamentul bolilor cerebrale. În acest sens s-au consultat mai multe surse bibliografice, articole, review-uri și prospecte, din care s-au extras informațiile necesare completării la un nivel cât mai ridicat a câmpurilor bazei de date.

Pentru fiecare înregistrare, s-au introdus structura chimică împreună cu date despre parametrii fizico-chimici (punct de fierbere și topire, solubilitatea în apă, coeficientul de partiție octanol-apă log P etc.) ce caracterizează acel compus, dar și denumiri comerciale împreună cu dozele aferente, dar și țintele asupra cărora acționează acești compuși utilizați.

Astfel, s-a obținut o bază de date ce conține 40 de substanțe active utilizate în bolile cerebrale (Parkinson, Alzheimer, Scleroză multiplă) care se găsesc în mai multe forme farmaceutice comercializate cu precădere în România, dar și în SUA, Canada etc. Această bază va fi în permanență îmbunătățită pe parcursul proiectului prin baleierea datelor de literatură publicate.

Pe baza datelor furnizate de informațiile din literatura de specialitate au fost selectate și achiziționate mai multe substanțe active, din diferite clase și cu diferite ținte, care, până în prezent nu au fost studiate conform obiectivelor prezentului proiect. S-a încercat o acoperire cât mai bună a acestor clase. În cadrul aceleiași clase, s-au ales și compuși ce au structură similară astfel încât în urma analizei cinetice să se poată compara stabilitatea acestora, iar concluziile elaborate ce sunt bazate pe valorile parametrilor cinetici să poată fi legate și de structura chimică (prezența sau absența unor grupări).

Obiectivul 2. Caracterizarea fizico-chimică completă a moleculelor bioactive selectate folosite în terapia bolilor cerebrale prin cromatografie în strat subțire, intervalul de topire și tehnici spectroscopice, urmată de analiza studiului termic și evaluare cinetică pentru degradarea termică

S-au analizat trei substanțe active din clasa antidepresanților triciclici, compuși bioactivi ce sunt formați din trei cicluri condensate, utilizați în principal în tratamentul tulburărilor de dispoziție, cum ar fi tulburările depresive majore, tulburările de anxietate sau fobiile sociale [1].

Structurile substanțelor farmaceutice active selectate sunt prezentate în Figura 1.

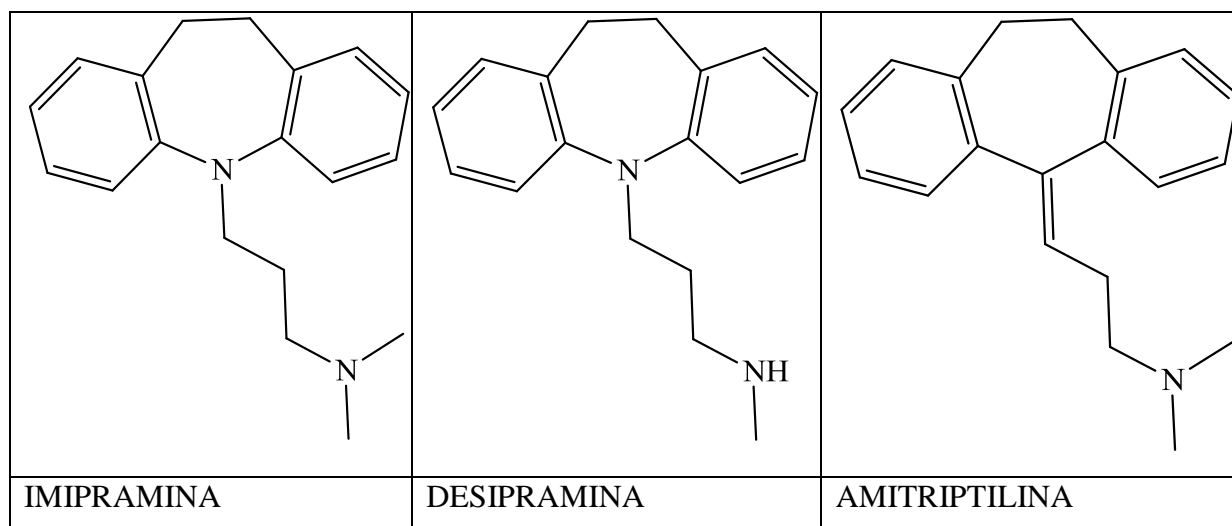


Figura 1. Structurile chimice ale substanțelor active selectate pentru studiul stabilității

Amitriptilina (AMI) este un derivat de dibenzocicloheptenă și unul din cele mai utilizate substanțe active din clasa sa, având o eficacitate superioară comparativ cu alte antidepresive [2]. Această substanță este condiționată în formulări orale solide cu doze între 10-150 mg/tabletă [3].

Desipramina (DES) este folosită în principal pentru tratarea depresiei, dar și în terapia ADHD, ca tratament pe termen scurt. Aceasta este condiționată în mod similar cu amitriptilina [4].

Imipramina (IMI) este utilizată în tratamentul depresiei asociate cu agitație sau anxietate, dar și pentru a trata enurezisul nocturn [5]. IMI este formulată sub formă de capsule, cu un conținut între 75-150 mg, dar și sub formă de comprimat cu 10-75 mg.

Pentru a determina stabilitatea termică a acestor trei antidepresive cu structură similară, a fost efectuată analiza termoanalitică (termogravimetrică; DTG și HF) de la temperatura ambiantă până la 500 °C în atmosferă de aer dinamic, utilizând o viteză de încălzire de 10 °C min⁻¹.

Studiul cinetic a fost realizat folosind datele TG în aer pentru prima etapă de descompunere a substanței utilizând cinci viteze de încălzire, $\beta = 5, 7, 10, 12$ și 15 °C min⁻¹. Tripletă cinetică a fost determinată în utilizând metodele cinetice izoconversionale Kissinger-Akahira-Sunose, Flynn-Wall-Ozawa, Friedman și metoda NPK.

Anul 2016

În această etapă s-au realizat studii de preformulare a substanțelor active selectate, utilizate în bolile neurodegenerative precum: donepezil, levodopa, nortriptilină, desipramină, amitriptilină, imipramină, cabergolină, tolcaponă, entacaponă, ropinirolă, rotigotină.

Protocolul adoptat pentru toate aceste substanțe active a fost pregătirea amestecurilor binare substanță activă - excipient (amidon, celuloză microcristalină, lactoză monohidrat și anhidră, polivinilpirolidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal, talc, citrat de magneziu, sorbitol, lactat de calciu, carbonat de magneziu, acid stearic, manitol) în raport masic 1:1. Pentru toate amestecurile binare au fost înregistrate curbele termoanalitice (TG-DTG-HF) cu o viteză de încălzire $\beta = 10 \text{ }^\circ\text{C/min}$ în atmosferă dinamică de aer sintetic, urmărindu-se compatibilitatea SA-EXC pe baza pic-ului ce caracterizează procesul de topire al substanței active. Un alt set de analize a constatat în înregistrarea spectrelor UATR pentru amestecurile binare fizice, dar și pentru reziduurile obținute în urma tratamentului termic. S-a urmărit modificarea numărului de undă al benzilor caracteristice, modificare care susține o eventuală interacțiune SA-EXC. O a treia metodă de analiză a acestor amestecuri binare a fost difracția de raze X pe solid. Acest studiu a condus la participarea activă a 4 membrii ai proiectului la două manifestări științifice

(1. „*The 25th Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry–Eugen SEGAL*”, ROMANIAN ACADEMY, Section for Chemical Sciences, Commission for Thermal Analysis and Calorimetry, București, 15 aprilie 2016;

2. *XXXVIII National Congress on Calorimetry, Thermal Analysis and Applied Thermodynamics - AICAT-GICAT 2016, Ischia- Italia, septembrie 2016*)

unde au fost prezentate 6 lucrări științifice rezultate în urma studiilor efectuate în cadrul acestui obiectiv:

1. **Binary Mixtures of Desipramine and Excipients - Compatibility Studies**

Adriana Ledeti, Gabriela Vlase, Titus Vlase, Denisa Circioban, Cristina Dehelean, Lenuta Maria Suta, Ionut Ledeti

XXXVIII National Congress on Calorimetry, Thermal Analysis and Applied Thermodynamics - AICAT-GICAT 2016, September 25-28, 2016, Ischia (NA), Italy, Book of abstract, p. 61

2. **Solid - State Characterization of Levodopa – Preformulation Studies**

Adriana Ledeti, Gabriela Vlase, Titus Vlase, Denisa Circioban, Cristina Dehelean, Lenuta Maria Suta, Ionut Ledeti

XXXVIII National Congress on Calorimetry, Thermal Analysis and Applied Thermodynamics - AICAT-GICAT 2016, September 25-28, 2016, Ischia (NA), Italy, Book of abstract, p.62

3. **Study of Compatibility of Donepezil and Pharmaceutical Excipients**

Ionut Ledeti, Gabriela Vlase, Titus Vlase, Cristina Dehelean, Denisa Circioban, Lenuta Maria Suta, Adriana Ledeti

XXXVIII National Congress on Calorimetry, Thermal Analysis and Applied Thermodynamics - AICAT-GICAT 2016, September 25-28, 2016, Ischia (NA), Italy, Book of abstract, p.63

4. **Compatibility Study of Nortriptyline with Some Pharmaceutical Excipients**

Gabriela Vlase, Adriana Ledeti, Ionut Ledeti, Titus Vlase

XXXVIII National Congress on Calorimetry, Thermal Analysis and Applied Thermodynamics - AICAT-GICAT 2016, September 25-28, 2016, Ischia (NA), Italy, Book of abstract, p. 87

5. **Evaluation of the effect of functional groups on the thermal stability of adamantane derivatives. Case study: adamantan-2-one and memantine hydrochloride**

Mihaela Budiul, Iuliana Lacramioara Axinte, Gabriela Vlase, Titus Vlase, Paul Albu „The 25th Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry–Eugen SEGAL”, poster presentation 28, p. 70, ISBN: 978-606-11-5369-5.

6. **Nortriptyline– Study of Solid-State Compatibility with Pharmaceutical Excipients**

Ionuț Ledeti, Gabriela Vlase, Adriana Ledeti, Lenuța-Maria Șuta, Titus Vlase

„The 25th Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry–Eugen SEGAL”, poster presentation 31, p. 73, ISBN: 978-606-11-5369-5.

Având în vedere că s-a demonstrat că există o legătură între apariția bolilor neurodegenerative și disfuncția tiroidiană [I. Villanueva, C. Alva-Sánchez, and J. Pacheco-Rosado, *The Role of Thyroid Hormones as Inductors of Oxidative Stress and Neurodegeneration, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Volume 2013 (2013), Article ID 218145, 15 pages*] prin participarea activă a hormonului tiroidian la producția de radicali oxidanți, respectiv la stresul oxidativ, colectivul acestui proiect a inițializat un studiu ce constă în analiza comparativă a hormonului tiroidian L-tiroxină cu sarea sodică a acestuia. Au fost efectuate analize termice în condiții neizoterme, studii spectroscopice UATR, dar și un studiu cinetic al procesului de descompunere termică a substanțelor active (L-tiroxina și sarea sa sodică) în stare pură

comparativ cu același proces de descompunere a sării sodice prezente în două forme farmaceutice comercializate în Europa (inclusiv în România) ce au conținut diferit de SA în tabletă: 100 μg și 200 μg. Astfel au fost aplicate mai multe metode cinetice izoconversionale (Friedman, Flynn-Wall-Ozawa, Kissinger-Akahira-Sunose) și metoda cinetică non-parametrică (NPK). Pe baza valorilor medii obținute pentru energia de activare, s-a demonstrat faptul că sarea sodică a L-tiroxinei prezintă o stabilitate termică inferioară formei acide a hormonului tiroidian, fapt explicat prin structura solidului (mai exact datorită formării legăturilor de hidrogen între gruparea –COOH și –NH₂ ceea ce determină o creștere a stabilității). S-a demonstrat și faptul că prezența excipienților în forma comercializată determină o scădere a stabilității, aspect susținut de valoarea calculată a energiei de activare. Un alt fapt observat și demonstrat prin acest studiu a fost acela că sarea sodică conținută în forma farmaceutică comercializată este transformată în forma acidă datorită prezenței excipienților.

Acest studiu s-a concretizat prin publicarea unui articol în revista ISI cu factor de impact: Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.

Thermal stability of synthetic thyroid hormone l-thyroxine and l-thyroxine sodium salt hydrate both pure and in pharmaceutical formulations

Ionut Ledeti, Adriana Ledeti*, Gabriela Vlase, Titus Vlase, Petru Matusz, Vasile Bercean, Lenuta Maria Suta, Doina Piciu,

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2016; 125: 33–40,
IF=3.169/2015

Tot în cadrul acestui obiectiv, s-a realizat un studiu comparativ prin caracterizarea în fază solidă a două substanțe active de tip antidepresanți triciclici (DESIPRAMIN și IMIPRAMIN) încadrate în clasa dibenzazepinelor, substanțe utilizate în boli precum hiperactivitatea cu deficit de atenție, depresii, atacuri de panică, având efecte sedative, anxiolitice și anticolinergice. Cele două substanțe active selectate au o structură foarte asemănătoare, diferența fiind reprezentată de un radical metil grefat pe o structură de amină, imipramina fiind o amină terțiară, comparativ cu desipramina care este o amină secundară, fiind astfel metabolitul activ al imipraminei. Cele două substanțe au fost analizate din punct de vedere termic și spectroscopic, înregistrându-se curbele termoanalitice TG-DTG-HF, respectiv spectrul FTIR. S-a observat o diferență relativ mare între valorile punctelor de topire, deși cele două structuri sunt aproximativ identice, s-a demonstrat că topirea celor două substanțe active are loc la temperaturi relativ ridicate fiind însoțită și de descompunerea

propriu-zisă a moleculelor organice, explicându-se atât valorile cât și diferențele observate. În urma acestui studiu, au fost determinați parametrii de procesare pentru cele două substanțe active astfel încât să se evite descompunerea acestor substanțe. Acest studiu s-a concretizat prin realizarea unui articol acceptat și publicat într-o revista ISI cu factor de impact:

Thermal Stability of Desipramine and Imipramine

Adriana Ledeti, Gabriela Vlase, Ionut Ledeti, Titus Vlase, Petru Matusz, Cristina Dehelean, Denisa Circioban, Lavinia Stelea, Lenuta Maria Suta

Revista de Chimie, Volume: 67, Issue: 2, Pages: 336-338, Published: FEB 2016; IF= 0.956/ 2015

Acknowledgement: This work was supported by the PN-II-RU-TE-2014-4-0515 to Adriana Ledeti, Gabriela Vlase, Ionut Ledeti and Lenuta Maria Suta.

Un alt studiu care a condus la rezultate deja acceptate spre publicare este analiza comparativă a stabilității Levodopa sub stres termic atât în atmosferă dinamică oxidativă cât și inertă. Levodopa este unul dintre compușii utilizați în medicația antiparkinsoniană. Identitatea și puritatea probelor a fost confirmată inițial prin spectroscopie ATR-FTIR, apoi analiza termică a fost utilizată ca metodă de investigație pentru evaluarea preliminară a stabilității termice. Analiza termică indică o stabilitate termică similară pentru Levodopa în ambele atmosfere, fără pierdere de masă până la 250 °C, dar curbele de flux termic indică mecanisme de descompunere diferite. Spectrele FTIR au fost determinate în mod ATR, iar datele termoanalitice au fost înregistrate pe un aparat Perkin-Elmer Diamond, la o viteză de încălzire de 5 °C·min⁻¹ pe domeniul de temperatură 35-500 °C. Datele de spectroscopie IR confirmă identitatea și puritatea compusului și sunt în acord cu literatura. Analiza termică sugerează o stabilitate crescută a Levodopa, atât în mediu oxidativ (aer), până la 263 °C cât și în mediu inert (azot), până la 250 °C. Stabilitatea termică crescută a Levodopa poate fi explicată prin existența legăturilor de hidrogen intra- și intermoleculare datorate prezenței grupelor funcționale din structura moleculei, și anume grupări OH, COOH și NH₂, precum și posibilității de formare a formei amfionice (de tip sare internă) prin protonarea grupei α-amino de către gruparea acidă carboxilică. Acest studiu este de fapt un studiu preliminar de caracterizare a Levodopa, urmând a fi diseminate și rezultate legate de compatibilitatea Levodopa cu diverși excipienți farmaceutici, atât ca atare cât și în amestec cu Carbidopa, cinetica degradării Levodopa și Carbidopa, precum și formarea de noi aducți binari ai Levodopa și Carbidopa cu acizi dicarboxilici și aminoacizi.

Comparative stability of Levodopa under thermal stress in both oxidative and inert media

Adriana Ledeti, Gabriela Vlase, Denisa Circioban, Ionut Ledeti, Cristina Dehelean, Lavinia Stelea, Titus Vlase, Angela Caunii

REVISTA DE CHIMIE, Volume: 67, **accepted**, IF= 0.956/ 2015

Acknowledgement: This work was supported by the PN-II-RU-TE-2014-4-0515 to Adriana Ledeti, Gabriela Vlase, Ionut Ledeti.

Din punct de vedere cinetic au fost analizate următoarele substanțe active utilizate în tratamentul bolilor neurodegenerative: amitriptilină, desipramină, imipramină, nortriptilină, donepezil, levodopa, L-tiroxină, L-tiroxină sodică. Studiul cinetic a fost realizat în condiții neizoterme, utilizând cinci viteze de încălzire $\beta = 5, 7, 10, 12$ și 15 °C/min. A fost respectat același protocol pentru toate substanțele active analizate cinetic și anume: curbele termoanalitice au fost obținute în conformitate cu protocolul ICTAC–2000 la mai multe viteze de încălzire; au fost aplicate metode izoconversionale integrale (Kissinger–Akahira–Sunose, Flynn–Wall–Ozawa) și diferențiale (Friedman), respectiv metoda NPK cu scopul de a obține parametrii cinetici caracteristici procesului analizat; se urmărește dependența $E_a = f(\alpha)$ pentru a putea defini procesul de descompunere: simplu sau complex în mai multe etape; aplicarea metodei NPK permite separarea etapelor reacțiilor complexe, respectiv identificarea modelului cinetic corespunzător procesului studiat și a mecanismului de reacție.

Datele experimentale obținute au fost prezentate la două manifestări științifice sub forma următoarelor lucrări:

1. **Kinetic Study in Class of Three Tricyclic Antidepressants: Amitriptyline, Desipramine and Imipramine**

Adriana Ledeti, Gabriela Vlase, Lenuța-Maria Șuta, Titus Vlase, Ionuț Ledeti

„The 25th Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry–Eugen SEGAL”, poster presentation 30, p. 72, ISBN: 978-606-11-5369-5.

2. **Nortriptyline - Kinetic Approach of Thermal Degradation**

Ionut Ledeti, Gabriela Vlase, Titus Vlase, Cristina Dehelean, Denisa Circioban, Lenuta Maria Suta, Adriana Ledeti

XXXVIII National Congress on Calorimetry, Thermal Analysis and Applied Thermodynamics - AICAT-GICAT 2016, September 25-28, 2016, Ischia (NA), Italy, Book of abstract, p. 64

3. **Kinetic Study of Thermal Degradation of Levodopa From DSC Data**

Gabriela Vlase, Adriana Ledeti, Ionut Ledeti, Titus Vlase

XXXVIII National Congress on Calorimetry, Thermal Analysis and Applied Thermodynamics - AICAT-GICAT 2016, September 25-28, 2016, Ischia (NA), Italy, Book of abstract, p. 88.

Toate cele trei studii prezentate la conferințe au fost transformate și concepute sub forma a trei articole științifice originale, fiind trimise spre recenzie în vederea publicării în revista internațională cu specific de analiză termică și cinetică, cotate ISI (IF= 1,781/2015): Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.

Un alt obiectiv menționat în această etapă a prezentului proiect a fost sinteza de noi forme cristaline cu proprietăți modulate. Experimentele au fost realizate cu substanțele active selectate anterior.

Un prim studiu a urmărit formarea unor aducți binari ai desipraminei cu trei acizi dicarboxilici, și anume acidul succinic, malonic și glutaric. Formarea aducțiilor binari este de importanță majoră în dezvoltarea de noi forme farmaceutice solide, deoarece foarte multe substanțe active utilizate în terapia bolilor neurodegenerative și a altor boli înrudite prezintă solubilitate scăzută în apă, respectiv biodisponibilitate scăzută. A fost realizată prepararea a trei aducți binari prin utilizarea metodei de triturare în pastă, în mediu eterogen în prezența unui solvent (etanol absolut), iar investigațiile asupra celor trei aducți s-a realizat în stare solidă utilizând ca tehnici instrumentale spectroscopia UATR-FTIR, difracția de raze X pe pulbere, precum și analiza termică (TG/DTG/HF). Coroborarea rezultatelor experimentale oferite de cele trei tehnici instrumentale au confirmat faptul că s-au obținut cu succes aducți binari ai desipraminei cu acizii dicarboxilici în raport molar 1:1. Alegerea acizilor carboxilici ca și agenți coformatori pentru aducții binari pornește de la premisa că aceștia sunt compuși biocompatibili, și anume: acidul succinic se utilizează pe scară largă în industria alimentară, dar și ca agent de formare a unor săruri utilizate în terapie; acidul malonic se folosește de asemenea ca și coformator pentru forme cristaline, iar acidul glutaric are, pe lângă rolul de coformator și activitate antivirală asupra virusului herpetic.

Aducții binari au fost obținuți după câteva faze intermediare de screening, când s-a urmărit prin spectroscopie FTIR formarea de aducți binari în diverse rapoarte molare desipramină:acid dicarboxilic, de la raport 1:0,5 până la raport 1:2, raportul molar 1:1 fiind raportul optim în care materiile prime au interacționat cantitativ în formarea aductului binar. Etapa următoare fazei de screening a fost reprezentată de faza de preparare a aducțiilor binari

în raport molar 1:1, prin mojarare în prezența etanolului ca și agent umectant. Probele au fost investigate apoi prin tehnicile anterior menționate, urmărindu-se comportarea spectroscopică, difractometrică și termică a aducțiilor binari în comparație cu precursorii. Analiza spectroscopică IR în mod ATR a fost aleasă ca tehnică de lucru în defavoarea tehnicii clasice de dispersare în KBr, deoarece aceasta din urmă presupune amestecarea mecanică a aductului binar cu KBr prin triturare, tehnică ce poate afecta structura cristalină a aductului, prin distrugerea legăturilor de hidrogen intermoleculare, conducând la rezultate eronate. Avantajul major al tehnicii ATR constă în faptul că proba nu necesită prelucrare prealabilă, putând fi utilizată ca atare pe cristalul dispozitivului ATR, obținându-se astfel rezultate spectroscopice precise, ce indică fidel structura solidă a aducțiilor obținuți. Spectrele FTIR ale aducțiilor binari sunt analizate comparativ cu cele ale precursorilor. Modificările spectrelor FTIR sunt urmărite în special în zonele spectrale unde se observă absorbția anumitor grupe funcționale „reactive”, adică a grupelor funcționale susceptibile pentru formarea interacțiunilor intermoleculare ce dau naștere aducțiilor binari. Pentru acizii carboxilici coformatori de aducții binari, s-a urmărit modificarea grupării carboxil, aceasta fiind și singura grupare funcțională reactivă din structura acizilor dicarboxilici. Deprotonarea acestei grupe funcționale este pusă în evidență prin modificarea poziției și/sau intensității picului din spectrul FTIR, din aductul binar comparativ cu precursorii acizi puri. Această deplasare și scădere a intensității este observată pentru aductul binar desipramin+acid succinic prin apariția unui nou pic la un număr de undă inferior cu 22 cm^{-1} , confirmând formarea aductului binar cu ionul succinat. Observații similare au fost evidențiate și în cazul celorlalți doi aducții binari, atât pentru banda corespunzătoare grupării carboxil, dar și pentru grupe funcționale din structura desipraminei. Ca urmare a rezultatelor sugerate de spectroscopia FTIR, a fost investigat gradul de cristalinitate a aducțiilor binari obținuți prin difracție de raze X pe pulbere. Și în acest caz, o analiză comparativă a aducțiilor binari vs. precursori indică formarea de noi faze cristaline, caracterizate printr-un profil difractometric diferit, mai complex decât cel al precursorilor. Analiza termică a aducțiilor binari sugerează o comportare termică diferită de cea a precursorilor, confirmând datele obținute prin analiza FTIR și PXRD. Pierderea de masă observată la tratamentul termic al aducțiilor binari sugerează un proces în mai multe etape (câte două etape pentru degradarea aductului binar cu acid succinic și acid malonic, respectiv trei etape la degradarea aductului binar cu acid glutaric). Curbele DTG sugerează o modificare a stabilității termice pentru aducții binari, ceea ce confirmă o structură cristalină diferită a acestora în comparație cu precursorii, cu profil termolitic diferit. Curbele de flux termic (HF) indică atât procese endoterme cât și exoterme ce apar la tratamentul termic al

aducțiilor binari, profilul fiind mult mai complex decât cel înregistrat pentru precursori. Pentru doi dintre aducții binari s-a determinat punctul de topire (aductul cu acid succinic se topește la 117 °C, iar cel cu acid malonic la 122 °C), cel de-al treilea aduct (cu acid glutaric) suferă un proces de descompunere. Această etapă a studiului a urmărit prepararea a trei noi aducții binari ai desipraminei, caracterizarea prin metode instrumentale fără stres termic (ATR-FTIR și PXRD în condiții ambientale), respectiv realizarea profilului de stabilitate termică și termoliză în atmosferă oxidativă. O mică parte din rezultatele obținute în cadrul acestui obiectiv au fost prezentate la un simpozion de analiză termică sub forma unei lucrări:

Screening Of Binary Adduct Formation Of Desipramine With Different Carboxylic Acids

Lenuța-Maria Șuta, Gabriela Vlase, Ionuț Ledeti, Titus Vlase, Adriana Ledeti
„The 25th Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry–Eugen SEGAL”,
poster presentation 32, p. 74, ISBN: 978-606-11-5369-5.

fiind valorificată mai apoi sub forma unui articol trimis spre recenzie și care este deja acceptat spre publicare în revista cotate ISI: *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* (IF= 1.781/ 2015):

Binary adduct formation of desipramine with dicarboxylic acids: an instrumental study

Adriana Ledeti, Gabriela Vlase, Titus Vlase, Denisa Circioban, Cristina Dehelean,
Ionut Ledeti, Lenuta-Maria Suta

Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, DOI 10.1007/s10973-016-5967-8;
IF= 1.781/ 2015

Acknowledgement: This work was supported by the PN-II-RU-TE-2014-4-0515 to
Adriana Ledeti, Gabriela Vlase, Ionut Ledeti, Lenuta-Maria Suta.

Timișoara
29.11.2016

Conf. dr. Adriana Ledeti