

CZU 615.012/.014+539.261

APLICAREA DIFRAȚIEI CU RAZE X  
ÎN CERCETAREA COMPATIBILITĂȚII  
SUBSTANȚELOR ACTIVE CU EXCIPIENȚII

APPLICATION OF X-RAY DIFFRACTION  
IN RESEARCHING THE COMPATIBILITY  
OF ACTIVE SUBSTANCES WITH EXCIPIENTS

Livia Uncu<sup>1,2</sup>, Vladilena Evtodienko<sup>2</sup>, Ana Morar<sup>1</sup>, Maria Cazacu<sup>1</sup>, Elena Donici<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de Chimie farmaceutică și toxicologică

<sup>2</sup>Centrul Științific al Medicamentului

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Autor corespondent:** [vlada.evtodienko@gmail.com](mailto:vlada.evtodienko@gmail.com)

**Abstract.** Compatibility studies between active ingredients and excipients in a pharmaceutical form are a key step in the development of a new drug, being applied several methods to investigate potential transformations at the molecular level. In order to evaluate of the possibilities of using X-ray diffraction in researching of the compatibility of active principles with excipients in pharmaceutical forms, an advanced bibliographic study was performed with the evaluation of over 120 sources. In the majority of cases X-ray diffraction has been combined with spectral (FT-IR) and thermal (DSC) methods, being applied only for crystalline substances testing. The identification of crystalline substances by X-ray diffraction with determining of the interplanar distance and the intensity of deviation from these X-ray planes is an advantageous method of detecting incompatibilities.

**Keywords.** X-ray diffraction, compatibility

**Rezumat.** Studiile de compatibilitate dintre principiile active și excipienții dintr-o formă farmaceutică reprezintă o etapă cheie în procesul de elaborare-dezvoltare a unui nou medicament, fiind aplicate mai multe metode de investigare a potențialelor transformări la nivel molecular. Pentru evaluarea posibilităților de utilizare a difracției cu raze X în cercetarea compatibilității principiilor active cu excipienții în forme farmaceutice a fost efectuat un studiu bibliografic avansat cu evaluarea a peste 120 de surse. În majoritatea cazurilor difracția cu raze X a fost combinată cu metodele spectrale (FT-IR) și termice (DSC), fiind aplicată doar pentru testarea substanțelor cristaline. Identificarea substanțelor cristaline prin difracție cu raze X cu determinarea distanței interplanare și a intensității de deviere de la aceste planuri de raze X constituie o metodă avantajoasă de detectare a incompatibilităților.

**Cuvinte cheie.** Difracție cu raze X, compatibilitate.

## INTRODUCERE

Difracția de raze X reprezintă o tehnică analitică de caracterizare a materialelor solide, organice sau anorganice, intensitățile de difracție fiind generate în urma interacțiunilor radiațiilor X cu electronii atomilor din rețea [4, 11, 17, 19]. Un avantaj important al difracției de raze X este rapiditatea obținerii de informații, fiind și o metodă nedistructivă, cu utilizarea unei cantități mici de probă [4, 18, 27,29]

Difractometria atestă mai multe domenii de aplicabilitate: în cercetare-dezvoltare, optimizarea produselor industriale, verificarea purității și detecția de impurități, evaluarea stabilității la diferite condiții de mediu etc [1, 7, 11, 15, 16, 21]. În procesul de proiectare, descoperire, dezvoltare și formulare a medicamentelor, difracția de raze X este utilizată pentru stabilirea celei mai optimale formulări, prin descoperirea și caracterizarea morfologiei și gradului de cristalizare, oferă informații referitor la calitatea, canti-

tatea precum și compatibilitatea componentelor din amestec [23, 26, 28].

Difractometrul cu raze X constă din trei elemente de bază: un tub cu raze X, un suport pentru probe și un detector de raze X. Razele X generate în tubul catodic al difractometrului, la aplicarea tensiunii conduc la generarea de electroni care sunt direcționați către proba din suport [18, 30, 31].

La baza tehnicii de analiză se află conceptul, că structura cristalină cauzează fascicolul incident de raze X, care urmează să se difracte în mai multe direcții în mod specific, urmând *legea lui Bragg*: fascicolul reflectat va avea intensitatea maximă atunci când diferența de drum dintre fasciculele reflectate va fi egală cu un număr întreg de lungimi de undă [33]. Dacă  $d$  este distanța dintre cele două plane,  $\lambda$  lungimea de undă a radiațiilor X și  $\theta$  unghiul de incidență, condiția ca interferența să fie constructivă este relația prezentată în figura 1 [31, 32, 35].

$$2d \sin\theta = nd \lambda$$

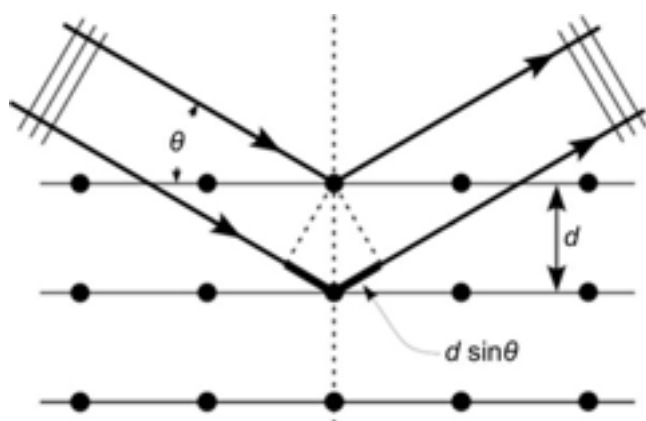


Figura 1. Legea lui Bragg și reprezentarea grafică a fascicolului incident de raze X [32]

### MATERIALE ȘI METODE.

Studiul se bazează pe un reviu bibliografic avansat, cu utilizarea bazelor de date Medline, Environmental Issues & Policy Index, Environmental Sci & Pollution Mgmt, Scopus (Elsevier), Current Contents, Scirus. Au fost evaluate peste 120 de surse bibliografice.

### REZULTATE ȘI DISCUȚII.

*Studii de compatibilitate între medicamente și excipienți*

Evoluția rapidă a sistemelor de cedare a substanțelor medicamentoase, progresele biofarmaceutice, descoperirea noilor medicamente, factorii științifici, de reglementare și economici au condus la un nou interes în caracterizarea excipienților [6, 10]. Mai mult de sute de excipienți cu diferite structuri chimice simple până la complexe sunt disponibile dintr-o multitudine de surse și sunt utilizați astăzi în industria farmaceutică. Excipienții, atunci când sunt adăugați în sistemul de cedare a medicamentelor, îndeplinesc o varietate de funcții pentru a asigura biodisponibilitatea substanței medicamentoase din forma farmaceutică, stabilitatea sistemului și posibilitatea producerii industriale a acestuia [3, 5, 23].

Selectarea excipienților, împreună cu evaluarea interacțiunii medicament-excipient, este o etapă importantă în faza de preformulare a medicamentului datorită interacțiunilor potențiale dintre medicamente și excipienți, care vor influența stabilitatea chimică, fizică, biodisponibilitatea și efectul terapeutic final al medicamentului [8, 20, 23, 25].

Un număr tot mai mare de studii se axează pe dezvoltarea unor metode rapide nespecifice pentru evaluarea compatibilității într-un stadiu cât mai timpuriu al procesului de dezvoltare, printre aceste metode sunt difracția cu raze X, DSC și spectroscopia IR. În 88% din sursele evaluate, difracția cu raze

X a fost combinată cu metodele spectrale (FT-IR) și termice (DSC), fiind aplicată doar pentru testarea substanțelor cristaline. În 24% din articolele evaluate au fost semnalate interacțiuni la nivel molecular dintre substanțe active și auxiliare. Unii cercetători (12% din surse) aplică cu succes legea lui Bragg în interpretarea difractogramelor. Combinarea diverselor tehnici de analiză oferă informații mai complexe și precise despre interacțiunea dintre componentii forme de dozare [7, 8, 24]. În spectroscopie IR s-au analizat picurile corespunzătoare grupelor funcționale ale substanțelor (numerele de undă) analizate. La cercetările prin DSC modificările chimice și fizice produse la interacțiunea excipienților cu principiile active au fost evaluate prin modificarea poziției picului endotermic ale substanțelor din amestec [20, 29]. Natura nedistructivă a razelor X prezintă un avantaj major pentru studiile sistematice de compatibilitate medicament-excipient în procesul de preformulare.

Prin măsurarea unghiurilor și a intensităților acestor raze difractate, se poate obține o imagine tridimensională a densității electronice din cristalul respectiv [4, 16, 18]. La cercetarea compatibilității între substanțe medicamentoase și excipienți se studiază spectrele de difracție cu raze X ale amestecului polimeric medicamentos ce caracterizează cristalinitatea acestuia. Analiza calitativa se poate face datorită comparării difractogramei obținute cu modelele probelor standard. Pe când intensitățile liniilor de difracție depind de conținutul componentului din preparatul testat și se aplică la analiza cantitativă [4, 6, 11].

Într-un studiu publicat în *Celal Bayar University Journal of Science*, autorii (H. Seçilmiş Canbay și M. Doğantürk) au determinat că metodele termice și spectrale de analiză sunt cele mai exacte în cercetările de compatibilitate medicament-excipient. Analiza termogravimetrică, DSC, spectroscopia IR și difracția cu raze X, fiind utilizate pentru determinarea compatibilității între sildenafil și excipienții analizați, au demonstrat o concordanță între rezultatele obținute, astfel fiind posibilă aplicarea la etapa de optimizare a compoziției și la cercetarea stabilității medicamentului final [24].

În alt studiu, publicat în *Current Pharmaceutical Analysis*, autorii (Yu Li et al.) au determinat cu ajutorul difracției cu raze X compatibilitatea claritromicinei cu mai mulți excipienți: stearat de magneziu, lactoză, carboximetil celuloză de sodiu, polivinil-pirolidonă K-30 și celuloză microcristalină. La fel, prin prisma acestei metode, a fost confirmată modificarea stării cristaline ca motiv al incompatibilității dintre claritromicină și alcool în concentrații mărite [29].

Într-un studiu aparte, publicat în *Monatshefte Fur Chemie*, autorii (Jendrzejewska I. et al.) au demonstrat importanța compatibilității dintre medicament-excipient și necesitatea stabilirii corecte a compoziției optime. Astfel, stearatul de magneziu, care este pe larg utilizat în industria farmaceutică în calitate de lubrifiant, interacționând cu acidul acetilsalicilic conduce la o incompatibilitate chimică, determinată prin depistarea în preparatul medicamentos a compușilor nedorți, precum acidul salicilic [34, 36]. Metoda difracției cu raze X a fost aplicată la cercetarea unor forme medicamentoase cu conținut de acid acetilsalicilic, însă nu au fost înregistrate liniile de difracție caracteristice pentru acidul salicilic [12].

Un studiu asemănător a fost publicat în *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, unde autorii Stulzer H. et al. au cercetat compatibilitatea între captopril și o serie de excipienți farmaceutici utilizați în formele tablete [26]. În terapia crizei hipertensive preparatul selectat, pe lângă eficiența terapeutică și toxicitatea redusă, trebuie să posede o perioadă cât mai scurtă de instalare a efectului [2, 22, 26]. Respectiv, selectarea corectă a excipienților va influența în mod direct viteza de cedare, dizolvare și absorbție a principiilor activi. În baza difractogramelor obținute s-a observat o interacțiune între captopril și stearatul de magneziu, ce demonstrează incompatibilitatea acestora într-o formulare. Fapt confirmat și prin analiza DSC [26].

*Accademic Press* a publicat un studiu efectuat de către Gorain B. et al. referitor la determinarea compatibilității dintre medicament-excipient cu aplicarea difracției de raze X, utilizând difractograme, ce reflectă intensitatea și unghiul de difracție în funcție de structura cristalină a componentelor analizați și modificările apărute în urma interacțiunii lor, s-a demonstrat incompatibilitatea ketoprofenului cu polivinilpirolidona și stearatul de magneziu (figura 2) [9].

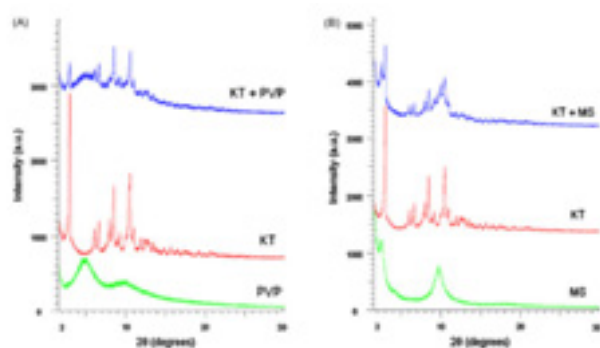


Figura 2. (A) Difractogramă cu raze X pentru polivinilpirolidonă, ketoprofen și amestecul lor 1: 1; (B) Difractogramă cu raze X pentru stearat de magneziu, ketoprofen și amestecul lor 1: 1 [9].

## CONCLUZII

Identificarea substanțelor cristaline prin difracție cu raze X cu determinarea distanței interplanare și a intensității de deviere de la aceste planuri de raze X constituie o metodă avantajoasă de detectare a incompatibilităților. Selectarea excipienților, împreună cu evaluarea interacțiunii medicament-excipient, este o etapă importantă în faza de preformulare a medicamentului datorită interacțiunilor potențiale dintre medicamente și excipienți, care vor influența stabilitatea chimică, fizică, biodisponibilitatea și efectul terapeutic final al medicamentului [3, 23].

## BIBLIOGRAFIE

1. Andreeva, P.; Stoilov, V.; Petrov, O. Application of X-ray Diffraction Analysis for Sedimentological Investigation of Middle Devonian Dolomites from *Northeastern Bulgaria*. *Geol. Balcanica* 2011, 40, 31-38
2. Aronow WS. Treatment of hypertensive emergencies. *Ann Transl Med.* 2017;5(Suppl 1):S5. doi:10.21037/atm.2017.03.34
3. Bozag Pehlivan, S, Subaşı, B, Vural, I, Unlü, N, Capan, Y. Evaluation of drug-excipient interaction in the formulation of celecoxib tablets. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2011. 68: 423-433----
4. Bunaciu A. A. , Udriștioiu E., Aboul-Enein H. X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 2015, 45:4, 289-299, DOI: 10.1080/10408347.2014.949616
5. Chadha R., Bhandari S., 2014, Drug - excipient Compatibility screening-- Role of thermo analytical and spectroscopic techniques, *J Pharm Biomed Anal*, 87(1),82-97
6. Chrzanowski F., Preformulation considerations for controlled release dosage forms. Part II. Selected candidate support, *AAPS PharmSci Tech*, 2008. 9(2),639-645
7. Clout A., Asma B. M., Buanz T., Prior J. Simultaneous Differential Scanning Calorimetry-Synchrotron X-ray Powder Diffraction: A Powerful Technique for Physical Form Characterization in Pharmaceutical Materials in *Analytical Chem.* 2016, 88, 20, 10111-10117
8. Fathima, N, Mamatha, T, Qureshi, H.K, Anitha, N, Rao, J.V. Drug-excipients interaction and its importance in dosage form development. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2011. 1. 6: 66-71.
9. Gorain B., Choudhury H., Pandey M., Madheswaran T., Drug-Excipient Interaction and Incompatibilities in *Accademic Press*, 2018, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814421-3.00011-7>
10. Gupta A., Kar H. K. Solid State Compatibility Studies of Miconazole Using Thermal and Spectroscopic Methods in *Scientific & Academic Publishing*, 2015. 5(3): 51-55 doi:10.5923/j.aac.20150503.01



11. Harris, K. D. M. Powder Diffraction Crystallography of Molecular Solids. *Topics Curr. Chem.* 2012, 315, 133–178.
12. Jendrzewska I., Zajdel P., Pietrasik E., Barsova Z., Goryczka T. Application of X-ray powder diffraction and differential scanning calorimetry for identification of counterfeit drugs in *Monatshefte Fur Chemie*, 2018, doi: 10.1007/s00706-018-2193-z
13. Li J. and Sun J., Application of X-ray Diffraction and Electron Crystallography for Solving Complex Structure Problems in *American Chemical Society*, 2017, 50, 11, 2737–2745
14. Liltorp K., Larsen T.G., Willumsen B., Holm R., 2011, Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods. *J Pharm Biomed Anal*, 5(3), 424–428
15. McDaid, F.M, Barker, S.A, Fitzpatrick, S, Petts, C.R, Craig, D.Q.M. Further investigations into the use of high sensitivity differential scanning calorimetry as a means of predicting drug–excipient interactions. *The International Journal of Pharmaceutics*, 2013, 252, 1: 235–240
16. Meshi L., Samuha S., Characterization of Atomic Structures of Nanosized Intermetallic Compounds Using Electron Diffraction Methods. *Advanced Materials* 2018, 30 (41) , 1706704. <https://doi.org/10.1002/adma.201706704>
17. Moore Z., Application of X-ray Diffraction Methods and Molecular Mechanics Simulations to Structure Determination and Cotton Fiber Analysis, 2008. *University of New Orleans Theses and Dissertations*.
18. Mubarak A. Qualitative Analyses of Thin Film-Based Materials Validating New Structures of Atoms, 2021, Islamabad. DOI:10.13140/RG.2.2.27720.65287
19. Newman, A. X-ray Powder Diffraction in Solid Form Screening and Selection. *Am. Pharm. Rev.* 2011, 14, 44–51.
20. Patel P., Ahir P., Patel V., Manani L. Drug-Excipient compatibility studies: First step for dosage form development in *The Pharma Innovation Journal* 2015; 4(5): 14–20
21. Randall C. S., Rocco W. L., Ricou P., XRD in Pharmaceutical Analysis: A Versatile Tool for Problem-Solving in *American Pharmaceutical Review*, 2010.
22. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1998–2038. 10.1016/j.jacc.2015.02.038
23. Rui G., Yi J, Qing-Yi Y, Bai-Wang S, Jun L., Study of stability and drug-excipient compatibility of estradiol and pharmaceutical excipients, *J Therm Anal Calorim* 2015, 120(1), 839–845.
24. Seçilmiş Canbay H., Doğantürk M. Compatibility Studies of Sildenafil with Different Excipients by Using TGA, DSC, XRD and FTIR in *Celal Bayar University Journal of Science*, Volume 15, Issue 4, 2019 p 401–407 Doi: 10.18466/cbayarfb.613951
25. Seçilmiş Canbay, H, Polat, M, Doğantürk, M.. Study of stability and drug-excipient of estriol. *Bilge International Journal of Science and Technology Research* 2019; 3. 2: 102–107
26. Stulzer H., Rodrigues P., Cardoso T. Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations in *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2008, DOI: <https://doi.org/10.1007/s10973-006-7935-1>
27. Trzybinski, D.; Niedzialkowski, P.; Ossowski, T.; Trynda, A.; Sikorski, A. Single-Crystal X-ray Diffraction Analysis of Designer Drugs: Hydrochlorides of Metaphedrone and Pentedrone. *Forensic Sci.Int.* 2013, 232(1–3), 28–32.
28. Zaidi, S. R.; Sitepu, H.; Al-Yami, N. M. Application of X-ray Powder Diffraction Techniques in Identification of Unknown Materials Formed in Equipment Parts of Sulfur Recovery Unit Plants. *Saudi Aramco J. Technol.* 2012, 2–12
29. Yu Li, Kong X. Crystal Transition and Drug-excipient Compatibility of Clarithromycin in Sustained Release Tablets in *Current Pharmaceutical Analysis*, Volume 16 , Issue 7 , 2020 DOI : 10.2174/1573412915666190328234326
30. Смирнова И.Г., Г.Н. Гильдеева Г.Н., Чистяков В.В. АНАЛИЗ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ И ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. ВЕСТН. МОСК. УН-ТА. СЕР. 2. ХИМИЯ. 2012. Т. 53. № 4
31. <http://topmetrology.ro/ro/home/542-diffractometru-cu-raze-x-gnr-explorer.html> [accesat la 04.08.2021 ]
32. [https://en.wikipedia.org/wiki/X-ray\\_crystallography#/media/File:Bragg\\_diffraction\\_2.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/X-ray_crystallography#/media/File:Bragg_diffraction_2.svg) [accesat la 30.07.2021 ]
33. <https://ro.sciencenetnews.com/legea-lui-bragg/> [accesat la 08.08.2021 ]
34. [https://ro.wikipedia.org/wiki/Stearat\\_de\\_magneziu](https://ro.wikipedia.org/wiki/Stearat_de_magneziu) [accesat la 04.08.2021 ]
35. [https://serc.carleton.edu/research\\_education/geochemsheets/techniques/XRD.html](https://serc.carleton.edu/research_education/geochemsheets/techniques/XRD.html) [accesat la 07.08.2021 ]
36. <https://www.healthline.com/health/magnesium-stearate> [accesat la 08.08.2021 ]

#### ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Livia Uncu  
<https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>  
Vladilena Evtodienco  
<https://orcid.org/0000-0002-5462-3639>  
Elena Donici  
<https://orcid.org/0000-0001-6862-7449>