

تحضير وتوصيف مشتق إيثري للجليسرول ودراسة خصائصه المختلفة

فاطمة العاشق*، د. محمد كيشي**

المخلص

تم في هذا البحث إجراء تفاعل الجليسرول مع الإندوميتاسين باعتباره مضاد التهاب لاسيترونيدي لتحضير أحادي إيثر الجليسرول باستخدام شروط مناسبة، حيث تم استخدام حفاز أساسي (ثالثي بوتوكسيد الصوديوم) بنسبة مولية للمواد المتفاعلة (1:10)، وذلك عند زمن تفاعل قدره تسع ساعات وعند درجة حرارة 100°C حيث تم الحصول على المنتج المطلوب بانتقائية عالية ومردود مرتفع (68%)، بعد ذلك تم تحديد بعض الخصائص الفيزيائية لنتائج التفاعل من خلال قياس اللزوجة الكيناميكية ودرجة العكارة والكثافة وكذلك مقدار حرف الضوء المستقطب.

تم تتبع سير التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) ثم فصل ناتج التفاعل وتمت تنقيته كروماتوغرافياً وُحددت بنيته الجزيئية باستخدام الطرائق الطيفية المناسبة FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR

الكلمات المفتاحية: الجليسرول - مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية - إيثرات الجليسرول.

(* طالبة ماجستير: قسم الكيمياء (كيمياء عضوية) - كلية العلوم - جامعة البعث - حمص - سوريا.

(** مدرس دكتور في الكيمياء العضوية: قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة البعث - حمص - سوريا.

Preparation and Characterization of Pharmacological Ether Derivative of Glycerol and Studying its Different Properties

Fatima Alashek *, Dr. Mohammad keshe **

Abstract

In this paper, the glycerol has reacted with indomethacin as a nonsteroidal anti-inflammatory to prepare mono-ether glycerol using appropriate conditions, basic catalyst (tert- sodium butoxide) was used with a molar ratio (1:10) (indomethacin: glycerol), a reaction time is nine hours and a temperature of reaction 100°C the product was obtained with high selectivity and high yield (68%). After that, some physical properties of the reaction product were determined by measuring the kinematic viscosity, turbidity and density and amount of deflection of the polarized light.

The reaction followed by using thin layer chromatography (TLC), then the product was separated and purified, the molecular structures have determinate by spectroscopy methods FT- IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR.

Key words: Glycerol - Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs – glycerol ethers.

*) Master Student: Department of chemistry (Organic Chemistry) - Faculty of science-Albaath university Homs - Syria

**) Doctor of Organic Chemistry: Department of chemistry - Faculty of science-Albaath university Homs-Syria.

1- المقدمة:

ارتبط التطور مؤخراً في الصناعات الكيميائية الحيوية إلى حد كبير بـ "كيمياء الغليسروول"، حيث ظهرت في السنوات الأخيرة فرص جديدة لتحويله إلى مواد كيميائية ذات قيمة مضافة [1]، حيث تم تصنيف الغليسروول كأحد المركبات الصديقة للبيئة والأمنة للدخول في التفاعلات العضوية [2] وذلك بسبب خصائصه المميزة [3] التي تجعله مرغوباً جداً في الصناعة، إضافة إلى أنه مركب ثابت عند مجال واسع من درجات الحرارة كما أنه غير سام وقابل للتحلل الحيوي وكذلك متوافر بكميات كبيرة كمنتج ثانوي في عمليات الحصول على الوقود الحيوي من الزيوت النباتية [4].

يدخل الغليسروول في تفاعلات عضوية متعددة نظراً لاحتوائه على أكثر من زمرة هيدروكسيلية مُعطياً مُركبات متنوعة تدخل في الصناعة، لعل أبرزها تفاعلات الأكسدة [5]، الهدرجة [6]، نزع الماء [7]، الأسترة [8]، البلمرة [9]، كما يدخل في تفاعل الأيثر [10] لإنتاج إيثرات الغليسروول ذات الاستخدامات المتعددة.

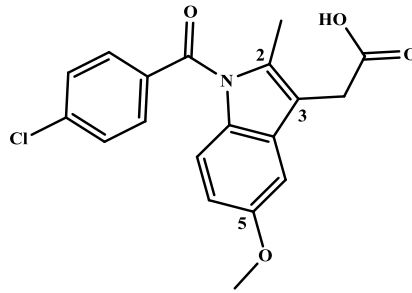
تمتلك نواتج أيثر الغليسروول العديد من الخصائص البيولوجية مثل التحفيز المناعي [11] ومضادات للأورام [12] ومضادات للميكروبات [13] وتُستخدم إيثرات الغليسروول في تطبيقات هامة في الصناعة والغذاء والدواء، حيث تدخل في إنتاج مُستحضرات التجميل [14] وكذلك المنظفات [15] والمستحلبات والبوليمرات ومواد التشحيم وأحبار الطباعة والكريمات المطهرة [16]، وكذلك في المستحضرات الصيدلانية [17].

تزايد الإهتمام بمُضادات الإلتهاب اللاستروئيدية التي تمتلك فعالية بيولوجية، وتُعد من بين الأدوية الأكثر استخداماً، حيث تُستخدم كأدوية خافضة للحرارة مُسكنة للألم خاصة آلام العضلات والمفاصل وهشاشة العظام [18]، (علاج النقرس)، وتستخدم للوقاية من أمراض القلب (احتشاء عضلة القلب) والسكتة الدماغية، ولعلاج مرض الزهايمر وكذلك في بعض الحالات لعلاج أمراض المثانة والمرارة، حيث تعمل مُضادات الإلتهاب اللاستروئيدية من خلال تثبيط عمل أنزيمات السيكلوكسيجينات COX-1، COX-2 والتي تمنع إنتاج البروستاغلاندين PG مما يؤدي إلى تسكين الألم [19].

مع ذلك فإن استخدام مُضادات الإلتهاب الالاستيروئيدية لمدة طويلة له تأثيرات جانبية مُختلفة منها قرحة المعدة أو الفشل الكلوي، لذلك تم دراسة تعديل بنيتها من أجل التقليل من التأثيرات الجانبية وتحسين قدرتها العلاجية.

تم تصنيف مُضادات الإلتهاب الالاستيروئيدية حسب نوع الزمرة الوظيفية فيها إلى أربع مجموعات، من أبرزها مجموعة الإندول التي تتضمن مُسكنات الألم الشائعة كالإندوميتاسين والسولينداك [20].

يُعد الإندوميتاسين (الشكل-1) أحد أبرز مُضادات الإلتهاب الالاستيروئيدية حيث يُعد أحد مشتقات حمض الإندول، يحتوي متبادلات في المواقع 2,3,5 وقد تم اكتشافه لأول مرة عام 1963م [21].



الشكل (1): الصيغة الكيميائية للإندوميتاسين [22].

يتم استخدام الإندوميتاسين في علاج أعراض الصداع [23] وهشاشة العظام والتهاب المفاصل [24] والتهاب الجيوب الأنفية وغيرها من الأمراض الالتهابية وكذلك خافض للحرارة ولعلاج الودمة [25] ، إلا أنه يسبب قرحة معدية [26] ولذلك تزايد الإهتمام بتحضير مُشتقات جديدة للإندوميتاسين قد تكون لها فعالية علاجية في المستقبل وأثار سلبية أقل [27].

2-هدف البحث:

يهدف هذا البحث إلى اصطناع إيثر أحادي الغليسول وذلك بمفاعله مع الإندوميتاسين باستخدام حفاز أساسي (ثالثي بوتوكسيد الصوديوم) للحصول على المنتج بمردود جيد وشروط مناسبة وتوصيفه باستخدام التقنيات المطيافية الحديثة، ثم دراسة بعض الخصائص الفيزيائية للمنتج المحضر كونه أحد مشتقات الإندوميتاسين.

3- القسم التجريبي:

3-1- الأجهزة والأدوات المستخدمة:

- مطياف الطنين النووي المغناطيسي نموذج 400MHz من شركة Bruker السويسرية الموجود في هيئة الطاقة الذرية.
- جهاز مطيافية الأشعة ما تحت الأحمر نموذج FT-IR-4100 من شركة Jasco اليابانية الموجود في قسم الكيمياء كلية العلوم جامعة البعث.
- صفائح كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة من الألمنيوم مطلية بالسليكا جل 60F₂₅₄ قياس 20 X 20 من شركة Merck الألمانية.
- صفائح كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة تحضيرية من الزجاج مطلية بالسليكا جل 60F₂₅₄ قياس 20 X 20 من شركة Merck الألمانية.
- مقياس لزوجة كيناميكية نوع 200 Fungilab Size.
- مقياس كثافة مارك Iso lab D 97877 Wertheim – Germany
- جهاز قياس عكارة Martini instruments Mi 415.

3-2- المواد الكيميائية المستخدمة:

الغليسول (99%)، الإندوميتاسين (99%)، ثالثي بوتوكسيد الصوديوم، رباعي بوتيل هيدروكسيد الأمونيوم، ميتانول، كلوروفورم، كبريتات الكالسيوم اللامائية.

3-3 – طريقة العمل:

يُضاف إلى حوجلة كروية مصنفة مجهزة بمحرك مغناطيسي (0.0027mol-0.25g) من الغليسول ثم يُضاف (4% mol) من الحفاز الأساسي ثالثي بوتوكسيد الصوديوم وبعدها يُضاف (5% mol) من رباعي بوتيل هيدروكسيد الأمونيوم لتأمين الوسط الأساسي اللازم

للتفاعل و ثم يضاف (0.1g - 0.00027mol) من الإندوميثاسين، يُحرك مزيج التفاعل في حمام زيتي عند درجة حرارة 100°C مع مراقبة سير التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (T.L.C) باستخدام جملة جرف مكونة من (ميتانول: كلوروفورم) (50%:50%) حتى انتهاء التفاعل، بعدها يُترك مزيج التفاعل ليبرد ثم يُضاف له ماء مقطر وذلك لحل الجليسرول الفائض والمُستخدم كمادة مُتفاعلة ومذيب، ثم يُرشح مزيج التفاعل، ويُستخلص باستخدام مذيب كلوروفورم ثلاث مرات متتالية وذلك بإضافة 10ml كلوروفورم في كل مرة، بعد ذلك يُفصل الطور العضوي ويُضاف له كبريتات الكالسيوم اللامائية ويُخز المذيب بعد الترشيح ، ليُنقى الناتج باستخدام كروماتوغرافيا الصفيحة الزجاجية فيتم الحصول على مُنتج زيتي القوام أصفر اللون لزج بمردود (68%).

3-4- دراسة الخصائص والتطبيقات:

3-4-1- قياس درجة العكارة Degree of Turbidity :

يتم باستخدام جهاز قياس العكارة، حيث يُوضع 5ml من المحلول في عبوة مخصصة وتوضع ضمن الجهاز، وتُقاس درجة العكارة للتركيز المُحضر.

3-4-2- قياس اللزوجة Viscosity:

يُضاف إلى مقياس اللزوجة "مقياس أوستفالد " (size 200) حجماً قدره 5ml من المحلول المُحضر سابقاً ويُوضع في حمام مائي مع التحريك على درجة حرارة 40°C، ثم يُقاس الزمن اللازم لمرور المحلول ضمن المقياس ثم يُضرب بثابت الجهاز ليتم الحصول على قيمة اللزوجة وفق العلاقة الآتية:

$$* \dots\dots\dots C=Q.T$$

Q: ثابت الجهاز ويساوي 0.094236 عند درجة الحرارة 40°C.

T: الزمن اللازم لمرور المحلول ضمن الانتفاخين.

3-4-3 - قياس الكثافة Density:

يتم ذلك باستخدام مقياس الكثافة ومن ثم تطبق علاقة الكثافة:

$$d=m/v$$

m: وزن المحلول (gr)

v: حجم المحلول (ml)

3-4-4- قياس حرف الضوء المستقطب:

يتم ذلك باستخدام جهاز حرف الضوء المستقطب و ثم تطبيق العلاقة:

$$[\alpha]_{25}^D = \frac{100 \times \alpha}{L \times C}$$

α : زاوية الدوران

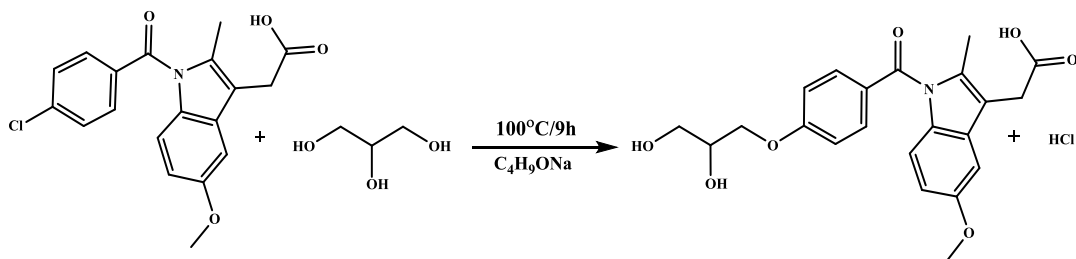
L : طول الأنبوب ويقدر بـ: dm

C : تركيز المادة وتقدر بـ: gr/100ml

4- النتائج والمناقشة:

أولاً: تم تحضير أحادي غليسرول الإندوميتاسين "MGI":

من خلال تفاعل الغليسرول مع الإندوميتاسين بوجود حفاز قلوي مناسب وفق التفاعل التالي:



التفاعل (1): تفاعل أيثرة الغليسرول مع الإندوميتاسين.

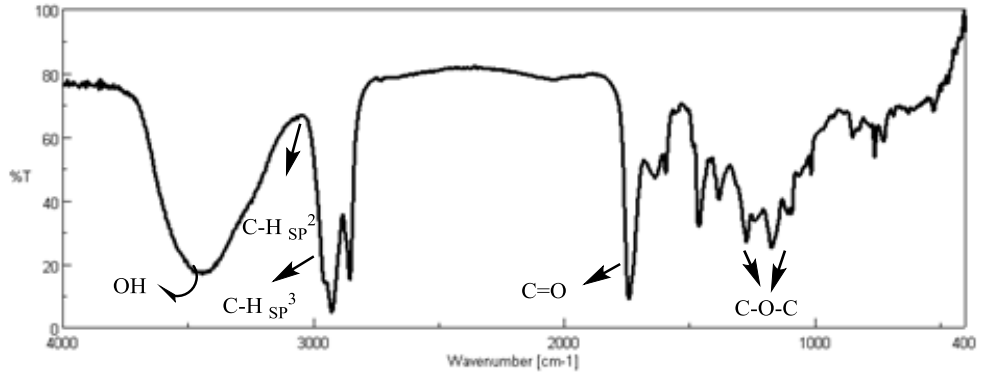
تم تتبع سير التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة T.L.C، وأخيراً فصل

النواتج باستخلاصه وتنقيته كروماتوغرافياً بعد ذلك تم تحديد بنية المركب الناتج "MGI"

بالطرائق الطيفية المناسبة: ($^{13}\text{C-NMR}$, $^1\text{H-NMR}$, FT-IR)

حيث يبين الشكل التالي طيف الأشعة تحت الحمراء لنواتج التفاعل.

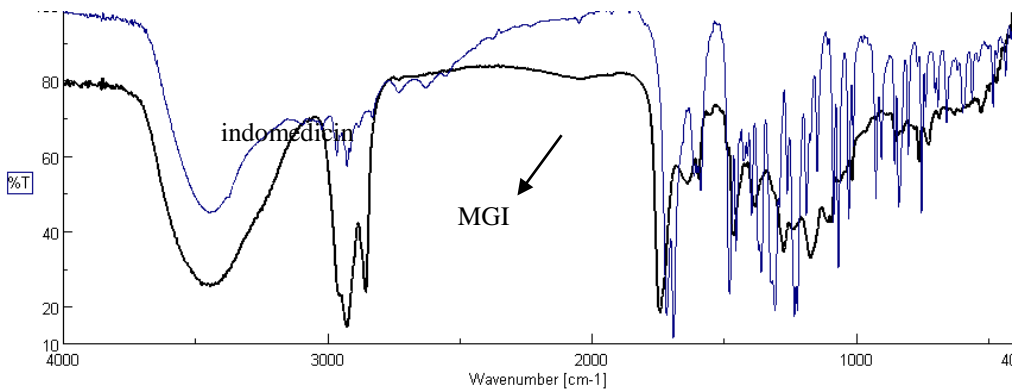
تحضير وتوصيف مشتق إيثري للجليسرول ودراسة خصائصه المختلفة



الشكل (1): طيف الأشعة تحت الحمراء لـ "MGI" في KBr.
الجدول (1): تفسير طيف الأشعة تحت الحمراء لـ "MGI".

CH ₂ Bent	C-H aromatic bent	Csp ³ -H	C-O-C	C=O	OH	المجموعة الوظيفية
1464.67	849.49	2927.41	1272.29 1172.51	1741.41	3444.24	الإمتطاط الموافق "cm ⁻¹ "

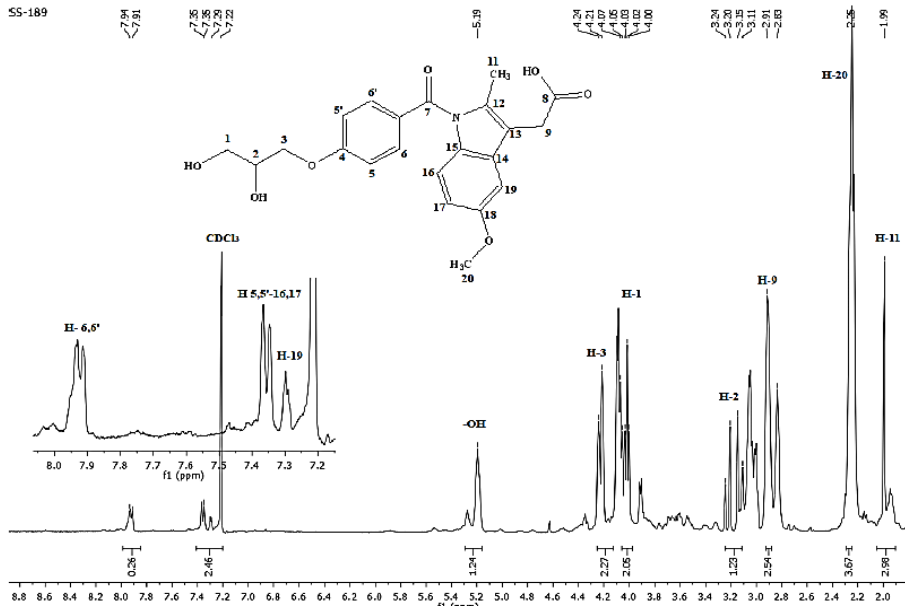
حيث يُلاحظ من مقارنة طيفي كلاً من الإندوميثاسين والإيثر الناتج، انزياح عصابة الإمتصاص العائد لزمرة الكربونيل في المنتج 1741.41cm^{-1} نحو الأعداد الموجية الأكبر



مُقارنة مع الإندوميثاسين 1717.3cm^{-1}

الشكل (2): طيف التراكب لكل من الإندوميثاسين والمنتج "MGI"

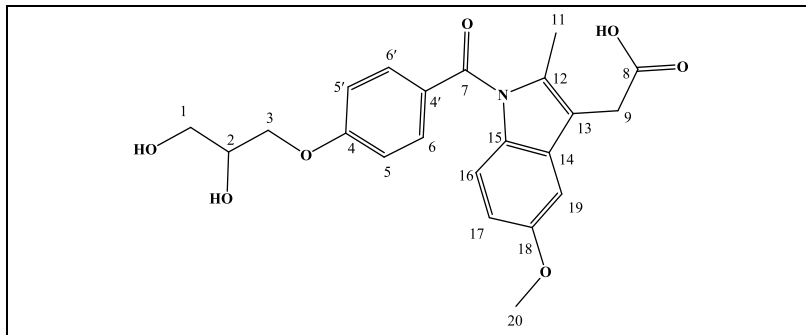
تم سحب طيف الطنين النووي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ لـ "MGI" باستخدام مذيب الكلوروفورم المديتر.



الشكل (3): طيف $^1\text{H-NMR}$ للنتائج "MGI" (400 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0$ ppm).

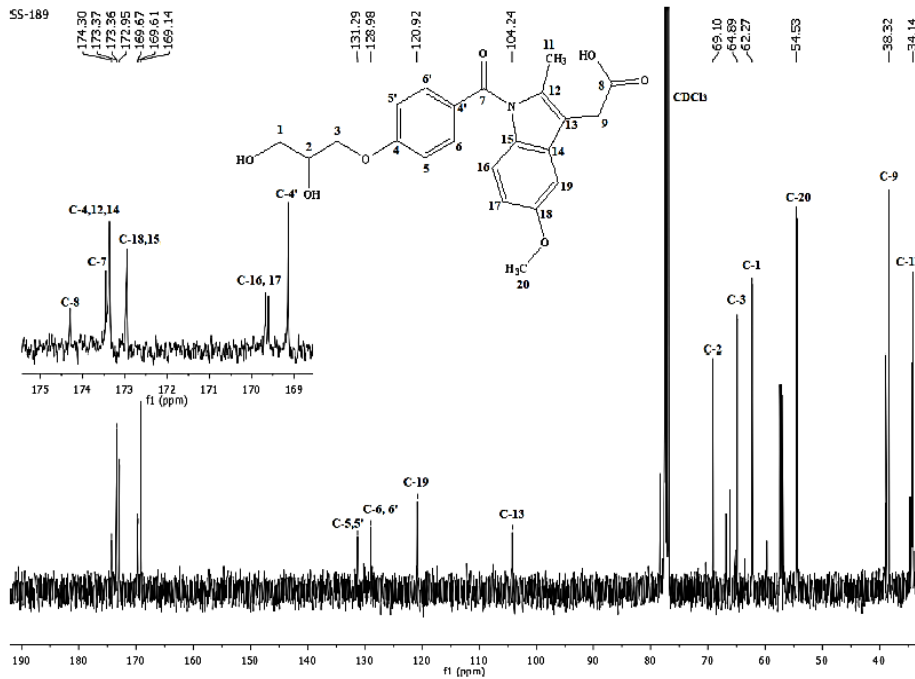
ويظهر الجدول التالي تفسير الطيف النووي المغناطيسي البروتوني لـ "MGI":

الجدول (3): تفسير طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني لـ "MGI":



نوع ذرة الهيدروجين	$^1\text{H-NMR}$ [δ , PPM]	No.
اليقاتية	4.00-4.07 (d t, 2H $J^3=12$, $J^4=4$)	1
اليقاتية	3.11-3.24 (p, 1H $J^3=16$)	2
اليقاتية	4.21-4.24 (d, 2H, $J=12$)	3
عطرية	7.36-7.34 (d, 4H, $J=8$)	17-16-5',5
عطرية	7.91-7.94 (d, 2H, $J=12$)	6',6
اليقاتية	2.91 (S, 2H)	9
اليقاتية	1.99 (S, 3H)	11
عطرية	7.29 (S, 1H,)	19
اليقاتية	2.25 (S, 3H)	20
غولية	5.19 (S, 1H)	-OH

كما تم سحب طيف الطنين النووي الكربوني $^{13}\text{C-NMR}$ لـ "MGI" باستخدام مذيب الكلوروفورم المديتر، حيث يوضح الطيف التالي وجود 22 ذرة كربون.



الشكل (4): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للنواتج "MGI" (125 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0$ ppm). ويوضح الجدول التالي انزياح ذرات الكربون في الطيف للمركب:

الجدول (4): تفسير طيف الطنين النووي المغناطيسي الكربوني لـ "MGI":

رقم ذرة الكربون	الانزياح الكيميائي ppm	رقم ذرة الكربون	الانزياح الكيميائي ppm
1	62.27	8	174.30

38.32	9	69.10	2
34.14	11	64.89	3
104.24	13	173.36	14،12،4
172.95	18،15	169.14	4'
120.92	19	131.29	5'، 5
54.53	20	129.98	6'،6
169.61	16،17	173.37	7

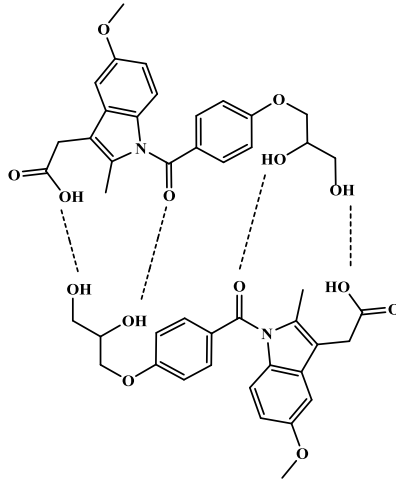
ثانياً: دراسة الخصائص والتطبيقات:

تم تحضير محلول كلوروفورمي من ناتج التفاعل السابق للناتج المُحضر "MIG" بتركيز 0.05 gr/10mL، بعدها تم تحديد بعض الخصائص الفيزيائية حيث تم قياس درجة اللزوجة الكيناميكية باستخدام مقياس أوستفالد والذي يعتمد على تأثير الجاذبية الأرضية في سير طبقات المحلول، وبتطبيق العلاقة (*) نحصل على اللزوجة الكيناميكية، كما تمّ قياس درجة الكثافة من خلال تحديد وزن حجم مُحدّد بدقة من المحلول السابق وذلك باستخدام مقياس بكنومتر، إضافة إلى تحديد درجة العكارة باستخدام جهاز قياس العكارة، حيث يوضح الجدول الآتي قيم بعض الخصائص الفيزيائية التي تمّ تحديدها.

الجدول (5): يظهر نتائج دراسة الخصائص الفيزيائية للمركب الناتج والإندوميتاسين.

العينة	اللزوجة "St"	الكثافة gr/mL	درجة العكارة (FNU)	حرف الضوء المستقطب [α] ₂₅ ^D
"MIG"	0.6590	1.438	117	-200
الإندوميتاسين	0.6087	1.205	56	0

يُلاحظ من قيم الجدول السابق إلى أنّ المحلول الكلوروفورمي للعينة المُحضّرة يعطي محلول لزج ويُعلّل ذلك بسبب تشكّل الروابط الهيدروجينية بين جزيئات الإيثر المُحضّر "MIG" ممّا يعيق تغلغل جزيئات المذيب القطبية وإحاطتها للجزيئية، حيث يوضح الشكل التالي الروابط الهيدروجينية المُتشكّلة بين جزيئات الإيثر المُحضّر "MIG".



الشكل (5): الروابط الهيدروجينية المُتشكّلة بين جزيئات الإيثر المُحضّر "MIG".

5- الاستنتاجات:

- تم اصطناع أحادي الإيثر المختلط انطلاقاً من الإندوميتاسين كمركب دوائي مع الغليسول الذي يُعد متوافر ورخيص الثمن، كما حُدّدت بنى النواتج بالطرائق الطيفية الحديثة.
- تم استخدام فائض محدد من الغليسول "عشرة أضعاف" كمذيب مناسب لوسط التفاعل إضافة بوصفه مادة متفاعلة، إذ يعتبر الغليسول مذيب صديق للبيئة قابل للتحلل الحيوي ويسهل فصله من وسط التفاعل

- تم التوصل إلى أن استخدام حفاز ثالثي بوتوكسيد الصوديوم بوسط أساسي من رباعي بوتيل هيدروكسيد الامونيوم قد أعطى النتائج المطلوبة من انتقائية عالية ومردود مرتفع.
- تم تحديد بعض الخصائص الفيزيائية "للزوجة الكيناميكية، درجة العكارة، الكثافة" للمحاليل المائية للإستر الناتج.

6- المراجع:

- [1] -Tan HW, Aziz AA, Aroua MK. Glycerol production and its applications as a raw material: A review. Renewable and Sustainable Energy Reviews. 2013 Nov 1;27:118-27.
- [2] - Wolfson A, Dlugy C, Shotland Y. Glycerol as a green solvent for high product yields and selectivities. Environmental Chemistry Letters. 2007 May;5(2):67-71.
- [3] - Pagliaro M, Rossi M. Glycerol: properties and production. The future of glycerol. 2010:20-1.
- [4] - Ayoub M, Abdullah AZ. Critical review on the current scenario and significance of crude glycerol resulting from biodiesel industry towards more sustainable renewable energy industry. Renewable and Sustainable Energy Reviews. 2012 Jun 1;16(5):2671-86.
- [5]- Beltrán-Prieto JC, Kolomazník K, Pecha J. A review of catalytic systems for glycerol oxidation: alternatives for waste valorization. Australian Journal of Chemistry. 2013 Jun 11;66(5):511-21.
- [6] - Sun D, Yamada Y, Sato S, Ueda W. Glycerol hydrogenolysis into useful C3 chemicals. Applied Catalysis B: Environmental. 2016 Sep 15;193:75-92.
- [7] - Katryniok B, Paul S, Dumeignil F. Recent developments in the field of catalytic dehydration of glycerol to acrolein. Acs Catalysis. 2013 Aug 2;3(8):1819-34.
- [8] - M. Keshe, J. Merza, A. Karam, (2016) Studying the Optimum Reaction Conditions for Organic Esterification of Glycerol to Benzoic Acid and Some Devices by Using Ecofriendly Media, Chemistry and Materials Research, Vol.8, No.1, P 48-54.

- [9] - Ebadipour N, Paul S, Katryniok B, Dumeignil F. Alkaline-based catalysts for glycerol polymerization reaction: a review. *Catalysts*. 2020 Sep;10(9):1021.
- [10] - Chiosso ME, Casella ML, Merlo AB. Synthesis and catalytic evaluation of acidic carbons in the etherification of glycerol obtained from biodiesel production. *Catalysis Today*. 2021 Jul 15;372:107-14.
- [11] - Ngwenya BZ, Foster DM. Enhancement of antibody production by lysophosphatidylcholine and alkylglycerol. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1991 Jan;196(1):69-75.
- [12] - Pedrono F, Martin B, Leduc C, Le Lan J, Saiag B, Legrand P, Moulinoux JP, Legrand AB. Natural alkylglycerols restrain growth and metastasis of grafted tumors in mice. *Nutrition and cancer*. 2004 Jan 1;48(1):64-9.
- [13] - Haynes MP, Buckley HR, Higgins ML, Pieringer RA. Synergism between the antifungal agents amphotericin B and alkyl glycerol ethers. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994 Jul 1;38(7):1523-9.
- [14]- Leschke M. A multifunctional ingredient for leave on cosmetics. *Cosmetic and Science Technology*. 2006:186-93.
- [15]-Svensson M, Blute I, Kronberg B, Unelius R. Phase behaviour of alkyl glycerol ether surfactants. *Tenside Surfactants Detergents*. 1998;35(3):207-12.
- [16]- Andersen KE. Ethylhexylglycerin—a contact allergen in cosmetic products. *Dermatitis*. 2012 Nov 1;23(6):291.
- [17]-Stabile RG, Dicks AP. Semi-microscale Williamson ether synthesis and simultaneous isolation of an expectorant from cough tablets. *Journal of chemical education*. 2003 Mar;80(3):313.
- [18] - Day RO, Graham GG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Bmj*. 2013 Jun 27;346.
- [19]-Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011 May;31(5):986-1000.

- [20]-Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*. 2020 Jul 10;114:147.
- [21] - Lucas S. The pharmacology of indomethacin. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2016 Feb;56(2):436-46.
- [22] -O'Brien M, McCauley J, Cohen E. Indomethacin. In *Analytical profiles of drug substances 1984 Jan 1 (Vol. 13, pp. 211-238)*. Academic Press..
- [23]-Summ O, Evers S. Mechanism of action of indomethacin in indomethacin-responsive headaches. *Current pain and headache reports*. 2013 Apr 1;17(4):327.
- [24]-Yin N, Guo X, Sun R, Liu H, Tang L, Gou J, Yin T, He H, Zhang Y, Tang X. Intra-articular injection of indomethacin–methotrexate in situ hydrogel for the synergistic treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Materials Chemistry B*. 2020;8(5):993-1007.
- [25] - Nalamachu S, Wortmann R. Role of indomethacin in acute pain and inflammation management: a review of the literature. *Postgraduate medicine*. 2014 Jul 1;126(4):92-7.
- [26]-Suleyman H, Albayrak A, Bilici M, Cadirci E, Halici Z. Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers. *Inflammation*. 2010 Aug;33(4):224-34.
- [27] - Fael H, Demirel AL. Indomethacin co-amorphous drug-drug systems with improved solubility, supersaturation, dissolution rate and physical stability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021 May 1;600:120448.