

Analiza kompleksnih spojeva lijekova u čvrstoj fazi

Kaurinović, Maria-Magdalena

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:840272>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Maria-Magdalena Kaurinović

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Analiza kompleksnih spojeva lijekova u čvrstoj fazi

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za analitičku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Nives Galić

Zagreb, 2021.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

16. srpnja 2021.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

24. rujna 2021.

Mentor rada: prof. dr. sc. Nives Galić

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	3
2.1. Kompleksni spojevi lijekova.....	3
2.2. Termoanalitičke metode	4
2.2.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija, DSC.....	5
2.2.2. Termogravimetrijska analiza, TGA.....	7
2.2.3. Diferencijalna toplinska analiza, DTA.....	7
2.2.4. Temperaturno ovisna mikroskopija, HSM.....	7
2.3. Rendgenska difrakcija	8
2.3.1. Difrakcija x-zraka na monokristalu.....	8
2.3.2. Difrakcija x-zraka na polikristalnom uzorku.....	8
2.4. Skenirajuća elektronska mikroskopija.....	9
2.5. Spektroskopske metode	11
2.5.1. Infracrvena spektroskopija.....	11
2.5.2. Fourierova transformirana infracrvena spektroskopija, FT-IR	12
2.5.3. FT-IR uz prigušenu totalnu refleksiju, ATR-FTIR.....	13
2.6. Zaključak.....	14
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XV

§ Sažetak

Lijekovi su kemijski spojevi namijenjeni liječenju, prevenciji ili dijagnosticiranju bolesti ljudi i životinja. U farmaceutskoj se industriji često primjenjuju kompleksni spojevi lijekova koji su građeni od molekule domaćina u čijoj se strukturi nalazi molekula gosta. Takvom se kompleksacijom postižu razne promjene fizikalnih i kemijskih svojstava lijeka poput topljivosti, stabilnosti te raspodjele lijeka u tijelu nakon primjene. Temeljita analitička karakterizacija kompleksnih spojeva lijekova od velike je važnosti kako bi se za svaku molekulu gosta odabrala što bolja molekula domaćina te time maksimizirale interakcije između njih. Tehnika korištena za pripremu čvrstog kompleksa može snažno utjecati na svojstva konačnog produkta, zbog čega odgovarajuća karakterizacija kompleksnih spojeva lijekova u čvrstoj fazi ima ključnu ulogu u odabiru najučinkovitije metode njihove pripreme. Analitička karakterizacija strukture inkluzijskog kompleksa nije jednostavan zadatak te uključuje kombiniranu uporabu nekoliko analitičkih tehnika, čiji se rezultati moraju vrednovati zajedno. Cilj ovog rada je predstaviti analitičke metode koje se mogu primijeniti za karakterizaciju kompleksnih spojeva lijekova u čvrstom stanju.

§ 1. UVOD

Lijekovi su kemijski spojevi koji se primjenjuju za sprječavanje, otkrivanje, ublažavanje i liječenje bolesti i simptoma bolesti kod ljudi ili životinja.¹ Njihovo je djelovanje opisano vezanjem na receptore, pri čemu je snaga vezivanja različita, a upravo ona određuje trajanje učinka lijeka.² Lijekovi mogu biti u čvrstoj ili tekućoj fazi. U lijekove u čvrstoj fazi ubrajamo praškaste lijekove, kapsule, tablete te pastile.³

U farmaceutskoj se industriji sve češće koriste kompleksni spojevi lijekova, čijom ćemo se analizom detaljnije baviti u ovom radu. Kompleksni spojevi lijekova odnose se na molekule domaćina koje ostvaruju nekovalentne interakcije s molekulama gosta. Molekule domaćina obično su velike molekule koje posjeduju centralnu šupljinu određene širine, poput makrocikličkih spojeva, a imaju sposobnost stvaranja inkluzijskih spojeva s ionima te raznim manjim molekulama koje se nazivaju molekulama gosta.⁴ Kompleksiranjem se modificiraju fizikalno-kemijska svojstva kompleksiranih spojeva kao što su topljivost, stabilnost, apsorpcija i emisija energije te vodljivost. Vezanje lijeka u kompleks također pomaže pri optimiranju sustava isporuke lijeka te utječe na raspodjelu lijeka u tijelu nakon njegove primjene.⁵

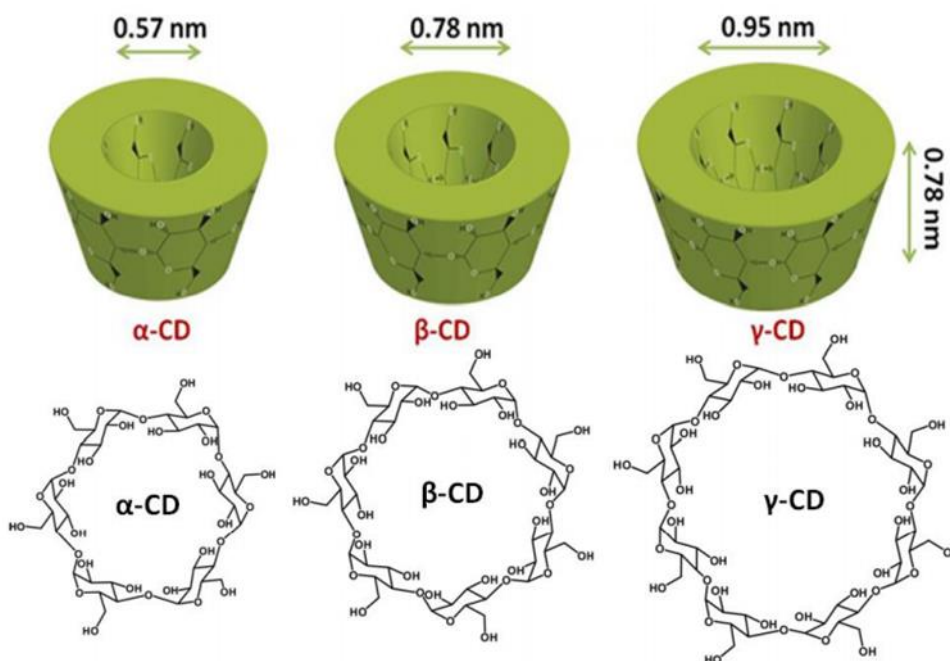
U ovom će se radu opisati metode koje se primjenjuju za karakterizaciju kompleksnih spojeva lijekova u čvrstoj fazi. Točna i detaljna karakterizacija spojeva od velike je važnosti kako bismo za svaku molekulu gosta odabrali najprikladniju molekulu domaćina. Time dolazi do pojačavanja interakcija među njima što može dovesti do pozitivnih modifikacija nekog lijeka. Analitička karakterizacija inkluzijskih spojeva kompleksna je te je potrebno kombinirati nekoliko različitih tehnika, čiji se rezultati vrednuju zajedno.⁶

Opisane analitičke metode u ovom radu dijelimo na termoanalitičke, rendgenske, mikroskopske te spektroskopske.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

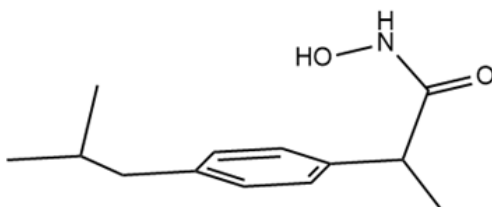
2.1. Kompleksni spojevi lijekova

Kao primjer molekule domaćina možemo uzeti ciklodekstrine (CD). Oni čine skupinu cikličkih oligosaharida sastavljenih od α -D-glukopiranoznih jedinica povezanih α -1,4 glikozidnim vezama. Imaju hidrofobnu unutrašnju šupljinu i hidrofilnu vanjsku površinu.⁶ Zbog svoje prstenaste strukture, jednostavnog načina pripreve, povoljnih fizikalno-kemijska svojstva i mogućnost stvaranja inkluzijskih kompleksa s različitim vrstama molekula gosta, ciklodekstrini imaju široku primjenu u farmaceutskoj industriji. Inkluzijski spojevi ciklodekstrina koriste se za poboljšanje topivosti niza slabo topljivih lijekova, čime se postižu povećana bioraspoloživost, smanjenje potrebne doze i toksičnosti. Ciklodekstrini također mogu kemijski stabilizirati lijek te spriječiti njegovu razgradnju enzimima. S obzirom na veličinu centralne šupljine, razlikujemo α -, β - i γ - ciklodekstrine. Porastom broja glukopiranoznih jedinica, raste i promjer njihove centralne šupljine. Tako α -CD u svojoj strukturi posjeduje šest glukopiranoznih jedinica, dok je β -CD heptamer, a γ -CD oktamer (Slika 1.).⁷



Slika 1. Strukture α -, β - i γ - ciklodekstrina⁸

Kao primjer lijeka možemo uzeti ibuproksam (IBUX) koji je nesteroidno protuupalno sredstvo karakterizirano dobrim analgetičkim svojstvima. Glavni mu je nedostatak vrlo mala topljivost u vodi (0,17 mg / mL na 25 °C), što ograničava njegovu bioraspodivnost.⁹



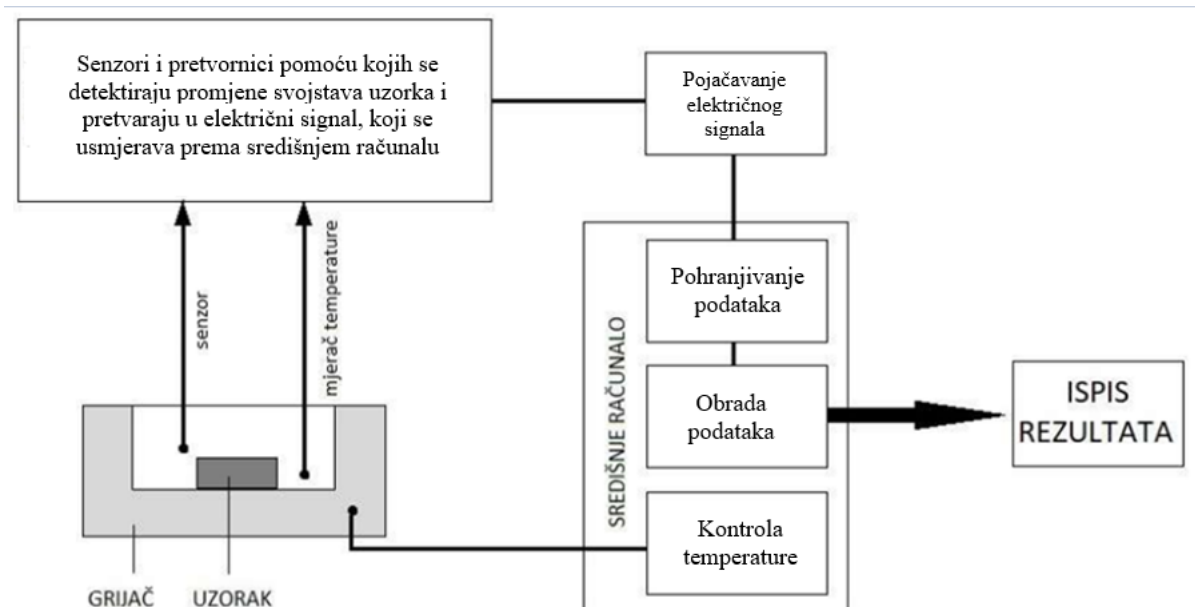
Slika 2. Struktura ibuproksama ili N-hidroksi-2-[4-(2-metilpropil)fenol]propanamid

Tehnika korištena za pripremu čvrstog kompleksa može znatno utjecati na svojstva konačnog produkta, odnosno na otapanje slabo topljivih lijekova. Iz tog razloga, kompleksni spojevi ciklodekstrina i ibuproksama pripremljeni su različitim tehnikama poput mljevenja, sušenja raspršivanjem i grijanjem u zatvorenom sustavu.⁹

2.2. Termoanalitičke metode

Termoanalitičke metode su vrsta instrumentnih metoda u kojima se određena fizikalna svojstva nekog kemijskog spoja izloženog temperaturi mjere kao funkcija temperature. Uzorak za analizu stavi se u posudicu koja mora biti termički vodljiva te ne smije reagirati s uzorkom. Izlaganjem ispitivanog uzorka temperaturi nastaju promjene u samom uzorku koje se detektiraju senzorima te pretvaraju u električni signal. Signal se zatim usmjerava prema računalu koji pohranjuje, obrađuje te ispisuje podatke. Dobiva se grafički prikaz ovisnosti promatranog fizikalnog svojstva o temperaturi kojeg nazivamo termoanalitička krivulja. Dobivene termoanalitičke krivulje ključne su za pružanje temeljnih podataka za karakterizaciju kompleksnih spojeva u čvrstoj fazi zbog čega nalaze široku primjenu u farmaceutskoj industriji. Primjeri termoanalitičkih analiza jesu diferencijalna termička analiza (eng. *Differential thermal analysis*, *DTA*), diferencijalna pretražna kalorimetrija (eng. *Differential scanning calorimetry*, *DSC*), termogravimetrijska analiza (eng.

Thermogravimetric analysis, TGA) te temperaturno ovisna mikroskopija (eng. *Hot stage microscopy, HSM*).¹⁰



Slika 3. Shematski prikaz sustava za termoanalitičku analizu¹¹

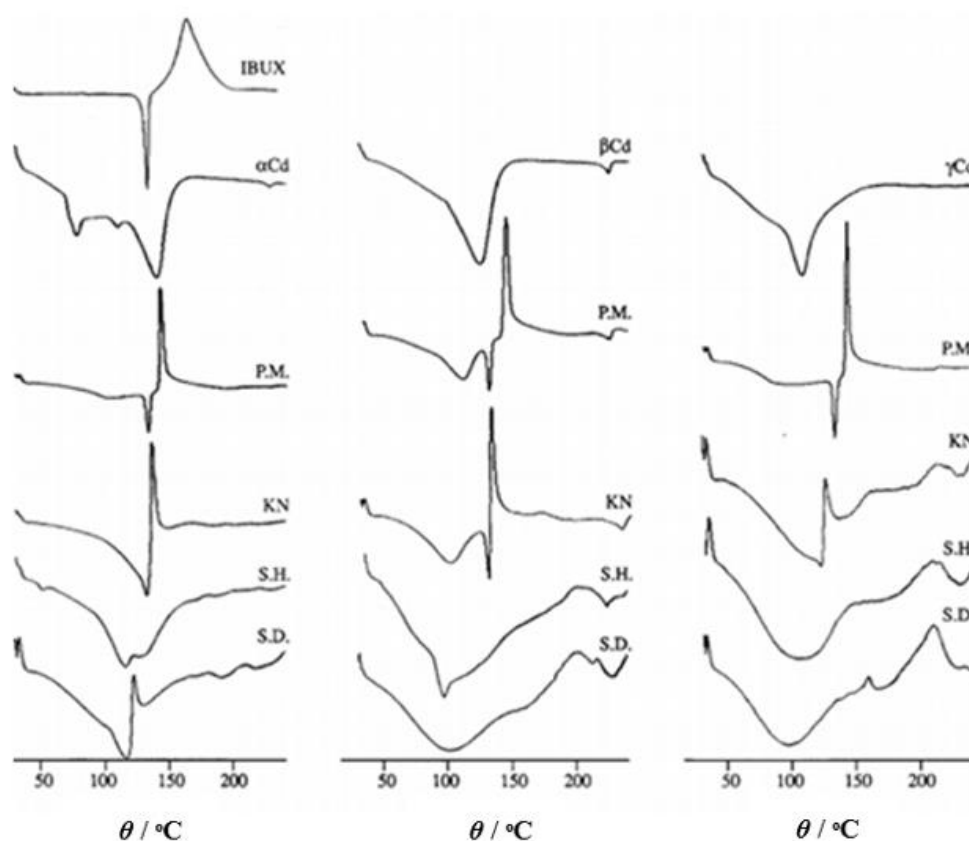
2.2.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija, DSC

Diferencijalna pretražna kalorimetrija mjeri toplinu koju materijal apsorbira ili oslobađa kao funkciju temperature ili vremena što nam omogućava određivanje toplinskih karakteristika kompleksnog spoja poput specifičnog toplinskog kapaciteta, temperature tališta ili raznih drugih prijelaza. Iako možemo dobiti informaciju o interakcijama u uzroku, DSC ne daje informacije o samoj prirodi tih interakcija. Zbog male količine uzorka koja je potrebna za analizu (5-10 mg), zbog svoje brzine te jednostavnosti, DSC je najčešće korištena termoanalitička metoda.^{10,12}

Usporedba toplinskih krivulja pojedinih komponenata, njihove heterogene smjese i pretpostavljenog inkluzijskog spoja trebala bi pružiti uvid u modifikacije nastale kompleksiranjem i interakcije između komponenata koje se mogu razlikovati ovisno o tehnici primjenjenoj za pripremu inkluzijskih kompleksa.

DSC krivulja IBUX-a primjer je tipične krivulje za kristalni bezvodni spoj, pokazuje endotermni vrh pri $130,2 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,7 \text{ }^{\circ}\text{C}$, što odgovara otapanju lijeka, te egzotermni vrh pri $165,3 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,6 \text{ }^{\circ}\text{C}$ koji je pripisan njegovoj toplinskoj razgradnji (slika 4.). S druge strane, u DSC krivuljama svih ciklodekstrina nalazi se široki endotermni vrh u rasponu između $50 \text{ }^{\circ}\text{C}$ i

130 °C, koji odgovara dehidraciji CD. Karakteristični toplinski profil lijeka bio je prisutan kod heterogene smjese, a ostao je dobro prepoznatljiv i u kompleksima dobivenih mljevenjem, iako je došlo do određenog smanjenja veličine i / ili proširenja endotermnog vrha. Istovremeno je primijećen pomak pika prema nižoj temperaturi za komplekse β -CD te γ -CD, što ukazuje na interakcije lijeka i CD-a. Svi uzorci dobiveni zagrijavanjem u zatvorenom sustavu pokazali su potpuno nestajanje toplinskog profila IBUX, što ukazuje na nastanak amornog spoja i molekularnu inkapsulaciju lijeka unutar šupljine ciklodekstrina. Isto se dogodilo i za spojeve dobivene sušenjem raspršivanjem, izuzev sustava s α -CD, kod kojih su vrhovi razgradnje lijeka, iako smanjenog intenziteta i na nižoj temperaturi, još uvijek bili uočljivi. Mali egzotermni vrh primijećen na oko 160 °C u DSC krivulji kompleksa priređenog sušenim raspršivanjem s γ -CD mogao bi se pripisati djelomičnoj rekristalizaciji amornog inkluzijskog spoja.⁹



Slika 4. DSC krivulje ibuproksama (IBUX), ciklodekstrina (α -, β -, γ -CD) te ekvimolarnih količina heterogene smjese (eng. *physical mixture*, P.M.), kompleksa dobivenih mljevenjem

(eng. *kneaded*, KN), zagrijavanjem u zatvorenom sustavu (eng. *sealed- heated*, S.H.) i sušenjem raspršivanjem (eng. *spray-dried*, S.D.) (prilagođeno prema Mura, 1999).

2.2.2. Termogravimetrijska analiza, TGA

Termogravimetrija prati promjene mase uzorka kao funkciju temperature ili vremena, tijekom programiranog zagrijavanja uzorka u uvjetima kontrolirane atmosfere. Osnovni dio TGA instrumenta je termovaga koja mjeri masu uzorka u ovisnosti vremenu, u slučaju izotemne termogravimetrije, ili temperature u slučaju dinamičke termogravimetrije. Aparatura se za TGA sastoji od elektronske mikrovage i peći koji su povezane s računalom. Računalom se prikupljaju i analiziraju dobiveni podaci iz kojih je moguće dobiti odgovarajuću termogravimetrijsku krivulju koja daje informacije o kvalitativnoj i kvantitativnoj analizi ispitivanog uzorka. TGA nam pruža informacije o udjelu organskih, anorganskih komponenti te raznim aditivima. Gubitak mase može se odnositi na količinu otapala koji je vezan za uzorak ili na hlapljive komponente. U konačnici, termogravimetrija nam omogućava dobivanje informacije o stabilnosti kompleksnog spoja. TGA analiza kompleksa često se koristi u kombinaciji s DSC analizom, kao pomoć u tumačenju rezultata DSC-a.¹¹

2.2.3. Diferencijalna toplinska analiza, DTA

Diferencijalna toplinska analiza je tehnika u kojoj se razlika u temperaturi između ispitivanog uzorka i referentnog materijala mjeri u ovisnosti o temperaturi, dok se uzorak i referentni materijal u peći podvrgavaju kontroliranom zagrijavanju. Uzorak i referentni materijal zagrijavaju se na način da se temperatura uzorka T_s linearno povećava s vremenom. Zatim se prati razlika u temperaturi ΔT između temperature uzorka i referentne temperature T_r kako bi se dobio diferencijalni termogram. Iz termograma se mogu odrediti fizikalne i kemijske promjene u analiziranom uzorku.¹²

2.2.4. Temperaturno ovisna mikroskopija, HSM

Temperaturno ovisna mikroskopija kombinirana je metoda toplinske analize i mikroskopije korištena za provođenje fizikalne karakterizacije materijala u čvrstom stanju kao funkcije temperature. Aparatura se sastoji od računala koji kontrolira temperaturu zagrijavanja uzorka, optičkog mikroskopa, polarizacijskih filtara, digitalne kamere za snimanje toplinskih događaja i softvera koji analizira termograf nastao tijekom toplinskog događaja. Ova je metoda izuzetno važna u farmaceutskoj industriji gdje se koristi kao nadopuna

tehnikama DSC i TGA budući da može otkriti male promjene u uzorku koje DSC i TGA mogu propustiti. HSM nam omogućava uvid u morfologiju lijeka te brzu i sveobuhvatnu karakterizaciju kompleksa u čvrstom stanju.^{6, 13}

2.3. Rendgenska difrakcija

Difrakcija X-zraka (XRD) nedestruktivna je analitička metoda koja se koristi za karakterizaciju kristalnih tvari budući da nam pruža informacije o veličini jedinične ćelije, položaju atoma u ćeliji, deformacijama i brojnim drugim fizikalnim svojstvima uzorka. Od velike je važnosti u farmaceutskoj industriji gdje se koristi za analizu kristalne strukture lijeka. U rendgenskoj difrakciji dolazi do konstruktivne interferencije monokromatskih x-zraka koji se, pod određenim kutovima, raspršuju po kristalu. U ovom će se radu obraditi dvije vrste rendgenske difrakcije: difrakcija x-zraka na monokristalu (eng. *Single-crystal X-Ray diffraction, SCXRD*) te difrakcija x-zraka na polikristalnom uzorku (eng. *Powder X-Ray diffraction, PXRD*).

2.3.1. Difrakcija x-zraka na monokristalu

Rendgenska difrakcija na monokristalu temelji se na interakciji elektronskog omotača atoma u uzorku s rendgenskim zračenjem pri čemu dolazi do difrakcije koja se opisuje Braggovim zakonom. X-zrake, koje su usmjerene prema kristalu, difraktiraju se različitim intenzitetima i kutovima. Snimanjem intenziteta difraktiranog zračenja dobiva se difrakcijska rešetka iz koje se mogu odrediti kovalentna i kristalna struktura molekula u čvrstom stanju. Iz položaja difrakcijskih maksimuma mogu se odrediti parametri jedinične ćelije. Ovom je metodom moguće odrediti prirodu veze između atoma te snagu međumolekulskih interakcija između molekula u čvrstom stanju. Difrakcija na jediničnom kristalu vrlo je moćna metoda za određivanje strukture tvari, a glavno joj je ograničenje dobivanje prikladnog uzorka monokristala dovoljne veličine i čistoće.¹⁴

2.3.2. Difrakcija x-zraka na polikristalnom uzorku

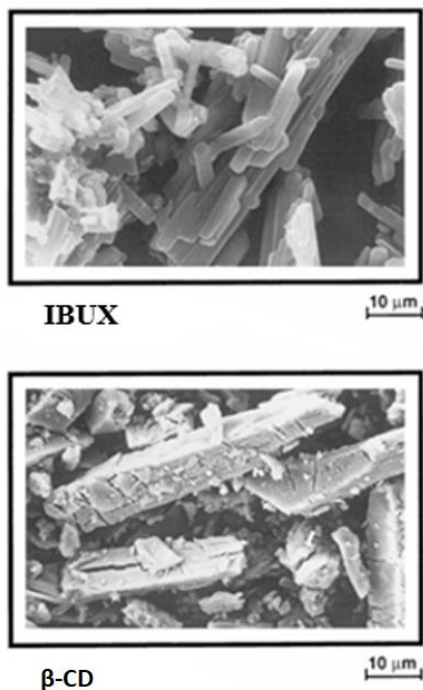
Difrakcija rendgenskih zraka na prahu može se izvoditi na fino usitnjenim i homogeniziranim uzorcima. Interakcijom rendgenskog zračenja s uzorkom dolazi do difrakcije koju bilježi detektor. Ovisnost intenziteta difraktiranog zračenja u ovisnosti o difrakcijskom kutu

prikazuje se difraktogramom. On se koristi kao „otisak prsta“ za kvalitativnu analizu ispitivanog uzorka budući da svaki spoj ima svoju karakterističnu difrakcijsku sliku. Kod višekomponentnih smjesa svaka komponenta (faza) daje svoju karakterističnu difrakcijsku sliku neovisno o prisutnosti ostalih komponenata smjese. Prednosti PXRD-a je što ne zahtijeva prethodnu obradu uzorka, što nije destruktivna metoda tj. uzorak ne podliježe kemijsko-fizikalnim promjenama tijekom snimanja spektra zbog čega se može ponovno koristiti za daljne analize, njena preciznost te mala količina uzorka potrebna za analizu (2-20 mg). Ovom tehnikom dobivamo uvid o intenzitetu interakcija lijek-CD.^{6, 15}

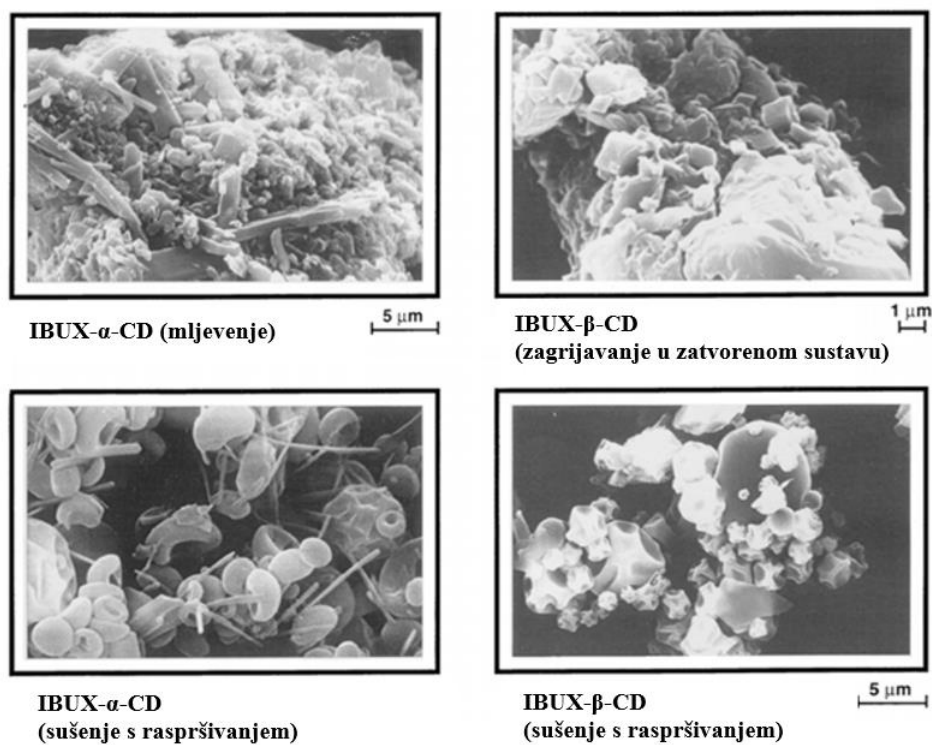
2.4. Skenirajuća elektronska mikroskopija

Glavne komponente elektronskog mikroskopa jesu izvor elektrona, stupac s elektromagnetskim lećama, detektor elektrona, komora za uzorke te računalo i zaslon za prikaz slike. Izvor elektrona nalazi se na vrhu kolone, oni se ubrzavaju prema dolje i prolaze kroz leće te nastaje fokusirani snop elektrona koji pogađa površinu uzorka. Položaj snopa elektrona koji pada na uzorak kontrolira se zavojnicama za skeniranje smještenim iznad leće objektivna. Kada snop elektrona pogodi površinu uzorka, on prodire u uzorak do dubine od nekoliko mikrona, ovisno o ubrzavajućem naponu i gustoći uzorka. Zavojnice omogućuju skeniranje snopa preko površine uzorka. Kao rezultat interakcije elektrona i uzorka stvara se niz signala, koji se detektiraju odgovarajućim detektorima. Skenirajući elektronski mikroskop (SEM) ima jednostavnu uporabu, omogućuje dubinsko istraživanje morfoloških svojstava krutina i njihovih smjesa, ne zahtijeva veliku obradu uzorka te ima visoku rezoluciju. Uzorci koji nisu vodljivi moraju se prevući tankim vodljivim filmom (Au, Pt, Pd) kako bi postali elektroprovodljivi zbog čega može doći do modifikacija uzorka.^{6, 16}

Prije analize kompleksa IBUX-CD skenirajućom elektronskom mikroskopijom, uzorci su presvučeni slojem zlata kako bi postali električno provodljivi. Kristali IBUX pojavili su se pod elektronskim mikroskopom za skeniranje kao fine igle s glatkim površinama, dok su se CD-ovi sastojali od kristala nepravilnog oblika (slika 5.). Različite tehnike dobivanje kompleksa poput mljevenja, sušenja raspršivanjem ili zatvorenog zagrijavanja nisu doveli do značajnih modifikacija oblika ili veličine čestica kompleksa. Sušenjem raspršivanjem dobiveni su amorfni produkti građeni od čestica sfernog oblika (slika 6.).⁹



Slika 5. Rezultati SEM analize ibuproksama (IBUX) i β - ciklodekstrina (β -CD) (prilagođeno prema Mura, 1999).



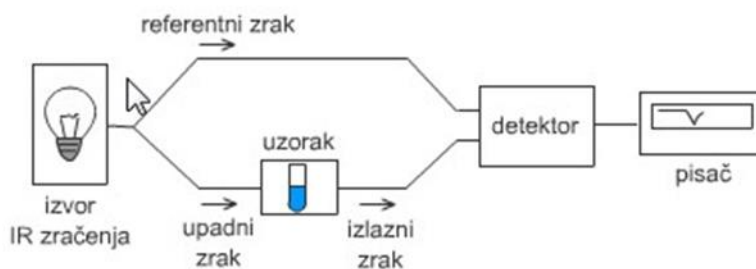
Slika 6. Rezultati SEM analize kompleksa ibuproksam-ciklodekstrin dobivenih različitim tehnikama (prilagođeno prema Mura, 1999).

2.5. Spektroskopske metode

Spektroskopija je znanost koja proučava interakciju elektromagnetskog zračenja i nekog uzorka. Kao rezultat spektroskopskog istraživanja dobiva se spektar na temelju kojeg dobivamo informacije o kemijskoj strukturi i sastavu ispitivanog spoja. Za svako snimanje spektra potrebno je imati: izvor zračenja, uzorak, monokromator i detektor. Elektromagnetsko zračenje se iz izvora usmjerava na uzorak, koji može apsorbirati, raspršiti ili reflektirati svjetlo. Ukoliko uzorak emitira zračenje, izvor zračenja je sam uzorak. Zračenje sa uzorka se vodi prema monokromatoru, koji propušta samo jednu valnu duljinu prema detektoru. Kao monokromator se najčešće koristi optička rešetka. Detektor primljeno zračenje pretvara u signal, koji se može zapisati kao spektar. U mnogim se slučajevima nepoznati spoj ne može u potpunosti identificirati pomoću jednog spektra, zbog čega se kombinira nekoliko različitih spektroskopskih metoda. U ovom će se radu opisati Infracrvena spektroskopija (eng. *Infrared spectroscopy, IR*), Fourierova transformirana infracrvena spektroskopija (eng. *Fourier-transform infrared spectroscopy, FT-IR*) te FT-IR uz prigušenu totalnu refleksiju (eng. *Attenuated total reflectance-FTIR spectroscopy, ATR-FTIR*).¹⁷

2.5.1. Infracrvena spektroskopija

Kako bi se čvrsti uzorak analizirao IR-om, on se mora usitniti, pomiješati s KBr te isprešati u pastilu koja se potom smjesti u snop zraka. Infracrvena spektroskopija oslanja se na činjenici da većina molekula apsorbira svjetlost u infracrvenom području elektromagnetskog spektra. Kako bi vibracija bila aktivna te apsorbiral IR zračenje, vibracijom treba doći do promjene dipolnog momenta. Spektrometrom se apsorpcija infracrvenog zračenja mjeri u odnosu na valnu duljinu zračenja. IR spektar je grafički prikaz apsorbirane energije kao funkcije frekvencije ili valnog broja zračenja. Dio spektra poznat pod nazivom “molekularni otisak prsta” koristiti se za identifikaciju organskih i anorganskih uzoraka. U području većih valnih brojeva (od 4000 do 1100 cm^{-1}) nalaze se vrpce koje odgovaraju pojedinim funkcionalnim skupinama.¹⁷

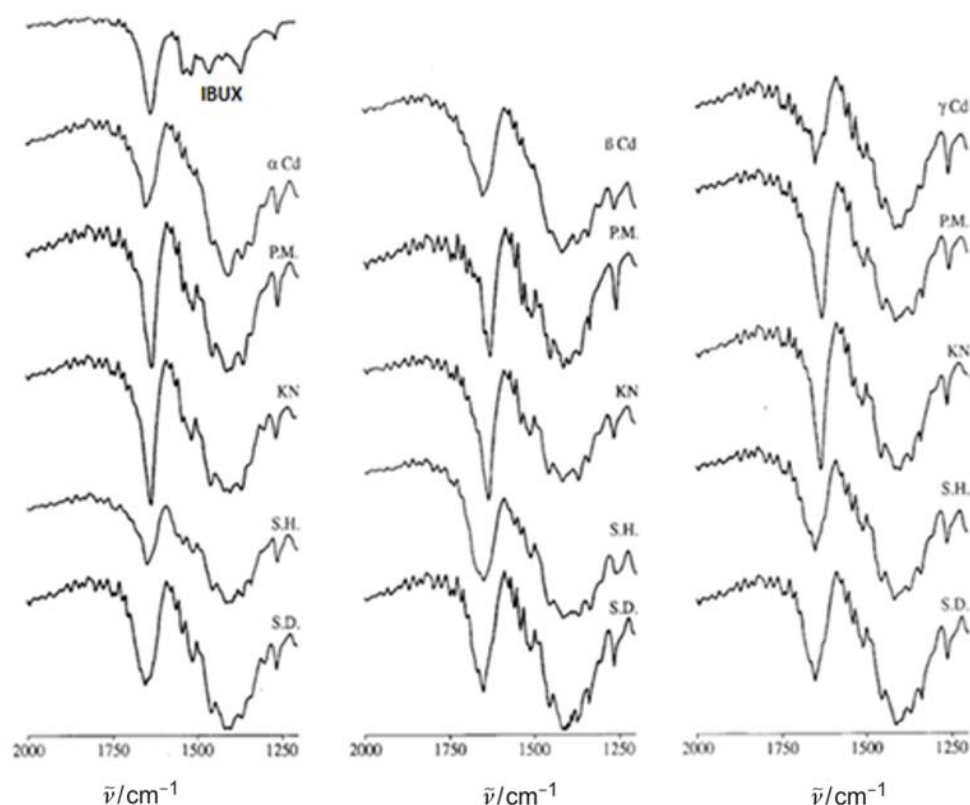


Slika 7. Shematski prikaz spektrometra korištenog u infracrvenoj spektroskopiji¹⁸

2.5.2. Fourierova transformirana infracrvena spektroskopija, FT-IR

U suvremenoj se IR spektroskopiji zbog veće osjetljivosti, brzine snimanja i točnosti koristi FT-IR spektrometar. Infracrveno zračenje prolazi i kroz uzorak i skenirajući interferometar čime nastaje interferogram iz kojeg se Fourierovim transformacijama izračunava pravi spektar. Ova instrumentna metoda pruža kvantitativne informacije analiziranog uzorka, poput prisutnih aditiva ili onečišćenja te kinetičke informacije kroz rast ili smanjenje apsorpcije.¹⁷

FTIR spektri čistih komponenata i raznih kompleksnih spojeva ibuproksama i ciklodekstrina u ekvimolarnom omjeru prikazani su na slici 8. Spektri heterogene smjese kompleksa i kompleksa dobivenog mljevenjem ne razlikuju se od spektra samog lijeka te je karakteristična vrpca za istezanje karbonilne skupine IBUX-a (1634 cm^{-1}) ostala nepromijenjena. Isto vrijedi i za kompleks dobiven sušenjem raspršivanjem s α -CD, dok je pomicanje na više frekvencije uočeno kod kompleksa dobivenih zagrijavanjem u zatvorenom sustavu s α -CD (1645 cm^{-1}) te zagrijavanjem u zatvorenom sustavu i sušenjem raspršivanjem s β -CD i γ -CD (1682 cm^{-1}).⁹



Slika 8. FT-IR spektri ibuproksama (IBUX), ciklodekstrina (α -, β -, γ -CD) te ekvimolarnih količina heterogene smjese (eng. *physical mixture*, P.M.), kompleksa dobivenih mljevenjem (eng. *kneaded*, KN), zagrijavanjem u zatvorenom sustavu (eng. *sealed- heated*, S.H.) i sušenjem raspršivanjem (eng. *spray-dried*, S.D.) (prilagođeno prema Mura, 1999).

2.5.3. FT-IR uz prigušenu totalnu refleksiju, ATR-FTIR

ATR-FTIR spregnuti je sustav prigušene totalne refleksije i infracrvene spektroskopije s Fourierovim transformacijama. Prigušenom totalnom refleksijom dobivamo IR spektar površine ispitivanog uzorka. U ATR- FTIR spektroskopiji uzorak je u kontaktu s ATR kristalom, a IR zračenje putuje kroz kristal i interagira s uzorkom na površini. Zbog razlika u indeksima loma oba materijala, dolazi do potpune unutarnje refleksije. Ova refleksija tvori takozvani evanescentni val koji se proteže kroz uzorak. Na temelju sastava uzorka, mali se dio infracrvene svjetlosti apsorbira kada evanescentni val interagira s uzorkom, što rezultira blago oslabljenom ukupnom refleksijom. ATR-FTIR daje informacije povezane s prisutnošću ili odsutnošću određenih funkcionalnih skupina, kao i kemijskom strukturom polimernih materijala te omogućuje određivanje površinske kemije, posebno nakon induciranih kemijskih ili fizikalnih modifikacija.¹⁹

2.6. Zaključak

Kompleksni spojevi lijekova od velike su važnosti u farmaceutskoj industriji. Kompleksacijom lijeka mogu se pozitivno modificirati njegova fizikalna i kemijska svojstva poput okusa, mirisa, topljivosti, bioraspoloživosti, stabilnosti itd. Kako bismo dobili što bolji kompleks domaćin-gost, potrebna je temeljita te ispravna analitička karakterizacija samog kompleksa. Analitička karakterizacija kompleksnog spoja je složena. U praksi se primjenjuju nekoliko instrumentnih metoda kako bi se što bolje okarakterizirao ispitivani kompleks, a rezultati pojedinih metoda se moraju vrednovati zajedno.

Ovim je radom dan pregled analitičkih metoda koji se koriste za analizu kompleksnih spojeva lijekova u čvrstoj fazi. DSC nam omogućava uvid u interakcije u uzorku, ali se često koristi u kombinaciji s TGA, kao pomoć u tumačenju rezultata DSC-a. HSM otkriva već i male promjene u uzorku koje metode poput DSC i TGA mogu propustiti. SCXRD daje informacije o prirodi veze te snazi interakcije prisutnih u ispitivanom kompleksu. Konačno, ukoliko se informacije, dobivene pomoću nekoliko analitičkih metoda, vrednuju zajedno, moguća je temeljita i točna karakterizacija ispitivanog kompleksnog spoja.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. <https://www.centarzdavlja.hr/zdrav-zivot/lijekovi/sto-je-lijek/> (datum pristupa 30. svibnja 2021.)
2. <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/16102/Kako-lijek-djeluje-i-kako-se-unosi-u-organizam.html> (datum pristupa 30. svibnja 2021.)
3. <https://www.lfatabletpresses.com/articles/dosage-forms-manufactured> (datum pristupa 30. svibnja 2021.)
4. N. Sermek, *Domaćin-gost kompleksi*, Završni rad, Sveučilište Joispa Jurja Strossmayera, Odjel za kemiju, 2019, str. 6.
5. H. Choudhury, B. Gorain, T. Madheswaran, M. Pandey, P. Kesharwani, R. K. Tekade, *Drug Complexation: Implications in Drug Solubilization and Oral Bioavailability Enhancement*, Vol. 1, Academic Press, 2018, str. 473-512.
6. P. Mura, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **113** (2015) 226-238.
7. J. Jablan, *Oblikovanje i vrednovanje ciklodekstrinskih terapijskih sustava za oralnu primjenu zaleplona*, Doktorski rad, Farmaceutsko- biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2014, str. 19., 21., 28.
8. M. Spaić, *Utjecaj ciklodekstrina na antioksidacijsku učinkovitost ekstrakta komine masline*, Diplomski rad, Farmaceutsko- biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2016, str. 8.
9. P. Mura, M. T. Faucci, P. L. Parrini, S. Furlanetto, S. Pinzauti, *Effects of the host cavity size and the preparation method on the physicochemical properties of ibuprofen-cyclodextrin systems*, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **25** (1999) 279-287
10. B. Cetina-Čižmek, *Farm. Glas.* **58** (2002) 45–56.
11. M. Jandrlić, *Metode termičke analize u kemiji čvrstog stanja*, Završni rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilišta u Zagrebu, 2017, str. 3.
12. S. R. Crouch, F. J. Holler, D. A. Skoog, *Principles of Instrumental Analysis*, Vol. 7, Cengage learning, Boston, 2018, str. 824-826.
13. A. Kumar, P. Singh, A. Nanda, *Hot stage microscopy and its applications in pharmaceutical characterization.*, *Appl. Microsc.* **50** (2020) 1.

14. *Exploring the advantages of single-crystal x-ray diffraction in pharma*, 1. rujna 2020., *Chemistry world*
<https://www.chemistryworld.com/sponsored-content/exploring-the-advantages-of-single-crystal-x-ray-diffraction-in-pharma/4012282.article> (datum pristupa 30. svibanj 2021.)
15. G. M. Bakić, M. Đukić, V. Maksimović, B. Matović, V. D. Pavkov, *Rendgenska difraktometrija praha – XRPD, Sinteza 2019-International Scientific Conference on Information Technology and Data Related Research*, Sveučilište Singidunum, 2019, str. 341-348.
16. <https://www.nanoscience.com/products/scanning-electron-microscopes/> (datum pristupa 30. svibanj 2021.)
17. L. G. Wade, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 201, str. 510-511., 515-517.
18. <https://stari.svethemije.com/IR-za-pocetnike.html> (datum pristupa 3. srpanj 2021.)
19. J. M. Anderson, J. G. Voskerician, *Biomedical Composites*, Vol. 1, Woodhead Publishing, Cambridge, 2010, str. 342.