



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI  
FAKULTET  
DEPARTMAN ZA FIZIKU



# Strukturno istraživanje inkluzionalih kompleksa $\beta$ -ciklodekstrina

- diplomski rad -

Mentor: dr Agneš Kapor

Kandidat: Jelena Knežević

Novi Sad, 2006.

# SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>Uvod .....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Inkluzioni kompleksi .....</b>	<b>2</b>
2.1.	Uvod.....	2
2.2.	Primena.....	3
2.3.	Dobijanje inkruzionih kompleksa.....	3
<b>3.</b>	<b>Ciklodekstrini.....</b>	<b>5</b>
<b>4.</b>	<b>Atenolol.....</b>	<b>8</b>
<b>5.</b>	<b>Eksperimentalni deo.....</b>	<b>10</b>
5.1.	Sinteza .....	10
5.2.	Rendgenska analiza praha.....	10
5.2.1.	Pretraživanje baza podataka PDF.....	11
5.2.2.	Programi za analizu difraktograma.....	12
5.2.3.	Analiza difraktograma.....	14
5.2.3.1.	Prva grupa jedinjenja.....	14
5.2.3.2.	Druga grupa jedinjenja.....	21
5.3.	Diferencijalna skening kalorimetrija.....	24
5.3.1.	Eksperimentalni rezultati .....	26
5.3.1.1.	Prva grupa jedinjenja.....	26
5.3.1.2.	Druga grupa jedinjenja.....	29
<b>6.</b>	<b>Zaključak.....</b>	<b>32</b>
	<b>Literatura.....</b>	<b>33</b>

## 1. UVOD

Poslednjih godina se intenzivno proučava kompleksacija raznih lekova sa  $\beta$ -ciklodekstrinom i njegovim derivatima. Jedan od osnovnih nedostataka mnogih lekova, koji su inače vrlo efikasni, je mala rastvorljivost u vodi. Zbog toga je terapijska doza veća od efektivne doze što rezultira smanjenom biološkom raspoloživošću leka u organizmu, pri oralnoj terapiji. Rešenje ovog problema je inkluđovanje leka u molekul sa većom rastvorljivošću u vodi. Time se znatno povećava rastvorljivost leka kao i njegova biološka raspoloživost.  $\beta$ -ciklodekstrin i njegovi derivati su se pokazali kao dobri nosači leka.

U okviru saradnje sa Tehnološkim fakultetom u Leskovcu započet je rad na strukturnoj karakterizaciji kompleksa  $\beta$ -ciklodekstrina koji su tamo i sintetizovani. U ovom radu će biti opisana strukturalna karakterizacija atenolola sa  $\beta$ -ciklodekstrinom i atenolola sa 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrinom. U tom cilju su primenjene metode difrakcije rendgenskih zraka (XRD) i diferencijalna skening kalorimetrija (DSC).

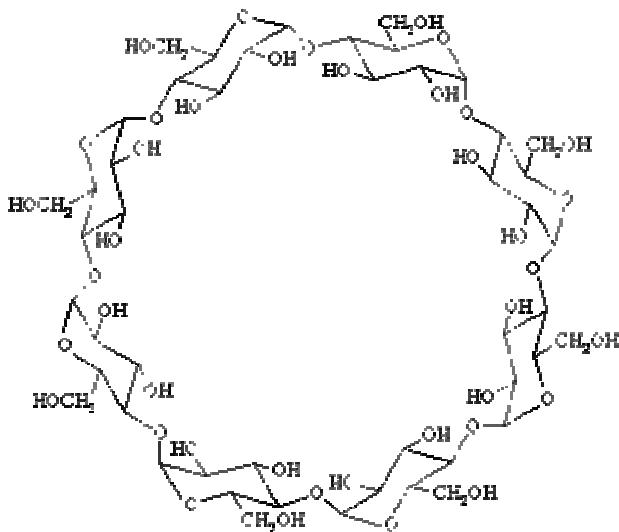
Difraktogrami praha su snimljeni na Institutu za nuklearne nauke "Vinča", dok su DSC krive snimljene na Tehnološkom fakultetu u Novom Sadu.

Zadatak ovog rada je analiza difraktograma i DSC krivih osnovnih jedinjenja, atenolola i  $\beta$ -ciklodekstrina odnosno 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina, i njihovo poređenje sa difraktogramima i DSC krivama kompleksa i fizičkih smeša atenolola sa  $\beta$ -ciklodekstrinom, tj. atenolola sa 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrinom.

## 2. INKLUZIONI KOMPLEKSI

### 2.1. UVOD

Inkluzioni kompleksi su klasa molekulskih kompleksa u kojima makromolekuli ili grupa molekula obuhvataju druge molekule bez formiranja kovalentne ili jonske veze između njih [2]. Komponente inkluzionih kompleksa su molekuli domaćina i molekuli gosta. Molekuli domaćina formiraju mrežastu strukturu sa šupljinama koje su dovoljno velike da prime molekule gosta. Molekuli domaćina mogu biti makromolekuli kao što su ciklodekstrini ili ansambli malih molekula koji formiraju mrežu povezivanjem jonskom ili vodoničnom vezom. U nekim slučajevima su domaćini kovalentno povezani sa dovoljno velikim šupljinama da prime gosta (slika 2.1.). U drugim slučajevima inkluzioni kompleksi može biti formiran samo zato što molekuli domaćina ne mogu da postignu efikasno pakovanje preko Van der Valsovih sila u odsustvu molekula gosta. Nastajanje inkluzionih kompleksa zavisi od veličine i oblika molekula gosta i od dimenzija šupljina koje formiraju molekuli domaćina.



Slika 2.1. Primer molekula sa dovoljno velikom šupljinom

## 2.2. PRIMENA

Inkluzioni kompleksi imaju veliku primenu u farmaceutskoj industriji [1]. Prednost ovih kompleksa u izradi lekova je u sledećem:

- povećanje ili smanjenje rastvorljivosti i brzine rastvaranja kompleksa u odnosu na čistu supstancu
- bolja biološka raspoloživost leka
- produžen vek trajanja leka
- smanjenje neprijatnog mirisa i ukusa leka
- smanjenje sporednih efekata leka zbog manjih unetih količina u organizam

U izradi lekova u obliku inkluzionih kompleksa, u novije vreme su i primeni kompleksi aktivnih supstanci i ciklodekstrina, pri čemu su osobine aktivnih supstanci sledeće:

- slabo su rastvorljive pa je i njihova biološka raspoloživost mala
- vreme postizanja efektivnog nivoa u krvi je dugo
- zbog male rastvorljivosti se ne mogu pripremiti vodeni rastvori za injekcije
- pogodnije su za izradu leka u formi praha ili tableta
- kao čiste u formi leka su hemijski i fizički nestabilne u odnosu na kompleks.
- nisu homogene po sadržaju ili masi
- imaju neprijatan miris ili ukus

## 2.3. DOBIJANJE INKLUZIONIH KOMPLEKSA

Dobijanje tečnih kompleksa. Izrada kompleksa u rastvoru se dobija dodavanjem povećane količine komponente gosta u vodenim rastvorima komponente domaćina. Dobijena suspenzija se uravnotežava (oko sedam dana na određenoj temperaturi), zatim se filtrira ili centrifugira da se formira bistar rastvor kompleksa gost-domaćin.

**Dobijanje čvrstih kompleksa.** U ovom slučaju se vodenim rastvori inkluzivnih kompleksa uparavaju, suše sprej-postupkom. Još neke metode su: koprecipitacija, neutralizacija, metoda gnječenja i metoda utiskivanja.

**Metoda gnječenja.** Komponenta koja se inklujuje dodaje se mešavini vode i teško rastvorne komponente domaćina. Mešavina se homogenizuje da se dobije gusta pasta koja se potom suši.

**Koprecipitacija.** Ovo je metoda izrade čvrstih inkluzivnih kompleksa sa organskim rastvaračima, koji služe kao sredstvo za taloženje. Neki organski rastvarači mogu da učestvuju u kompleksaciji, pa se ovaj metod ređe primenjuje.

**Metoda neutralizacije.** Ova metoda se primenjuje za komplekse koji ionizuju. Gostujuća komponenta se rastvara u kiselom (ako je bazna) ili baznom (ako je kisela) vodenom rastvoru komponente domaćina. Rastvorljivost gostujuće komponente se tada smanjuje podešavanjem pH-vrednosti, pri čemu se forsira taloženje kompleksa iz rastvora, tj. formira se nejonizovana aktivna supstanca.

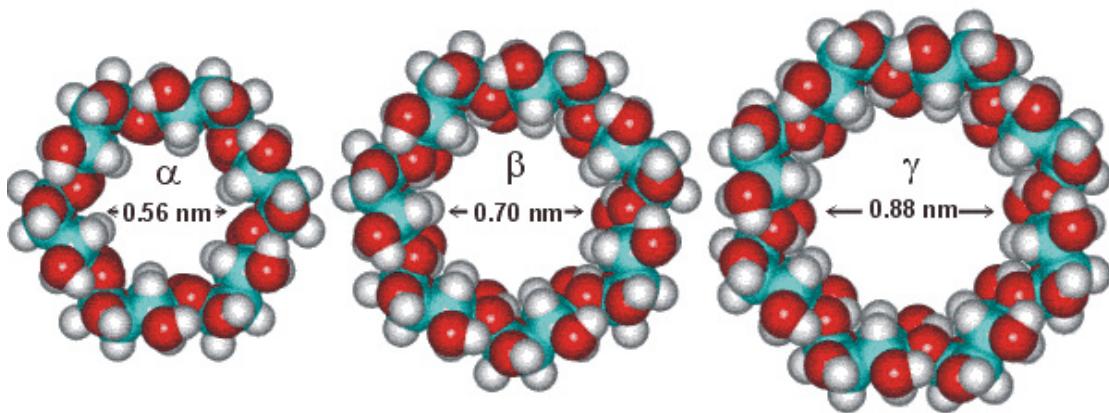
**Metoda utiskivanja.** Ovde je suština u pripremi fizičke smeše gostujuće komponente i komponente domaćina, koja se potom zagreva u zatvorenom sudu na povišenoj temperaturi ( $90^{\circ}\text{C}$ ).

Inkluzivni kompleksi, i kompleksi uopšte, okarakterisani su konstantom stabilnosti ( $K_s$ ) ili konstantom disocijacije ( $K_d$ ) koje su merilo fizičko-hemijskih promena komponente koja je kompleksirana, odnosno inkluđovana. Kod inkluzivnih kompleksa koji se koriste u proizvodnji lekova važno je odrediti  $K_s$  kompleksa kao merilo njihovog raspadanja u želudačnom i crevnom soku.

### 3. CIKLODEKSTRINI

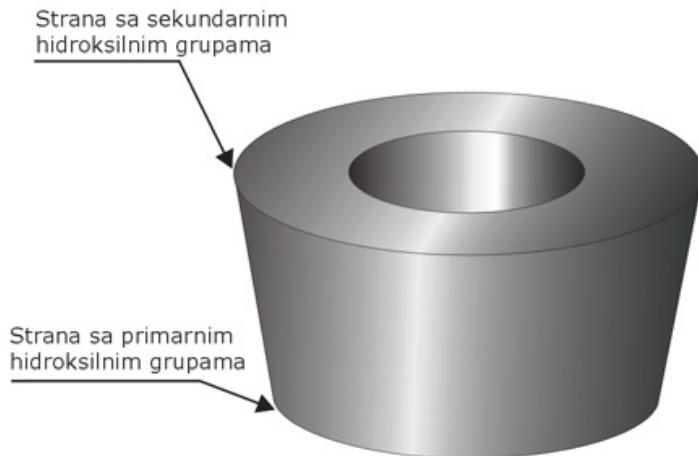
Ciklodekstrini su otkriveni krajem 19. veka, a njihova struktura u prvoj polovini 20. veka. To su prirodna jedinjenja sa velikim mogućnostima primene u farmaceutskoj industriji.

Ciklodekstrini su makrociklični oligosaharidi. U istraživanjima inkluzivnih kompleksa najčešće su korišćeni  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  ciklodekstrini koji se sastoje od 6, 7, i 8 glukopiranoznih jedinica respektivno. Karakterišu se prstenastom strukturom koja rezultira postojanjem šupljina. Kako raste broj glukopiranoznih jedinica, raste i dijametar prstena i šupljine unutar njega (slika 3.1.).



Slika 3.1. Tipovi ciklodekstrina

Izgled ciklodekstrina podseća na zarubljenu kupu. Oni sadrže hidroksilne grupe OH-2, OH-3 i OH-6 [9]. Sekundarne hidroksilne grupe (OH-2 i OH-3) su na široj, a primarne (OH-6) na užoj strani cilindričnog molekula (slika 3.2.). Jaka vodonična veza postoji između OH-2 i OH-3 grupe, pri čemu se OH-3 grupa ponaša kao donor protona. Odnos jačina vodoničnih veza kod ciklodekstrina je sledeći:  $\alpha$ -CD <  $\beta$ -CD <  $\gamma$ -CD. OH-6 grupe takođe mogu da se povezuju vodoničnim vezama sa donje strane molekula, ali su ove veze destabilizovane dipolarnim efektima, lako se raspadaju u vodi i obično ih nema u kristalima ciklodekstrina.

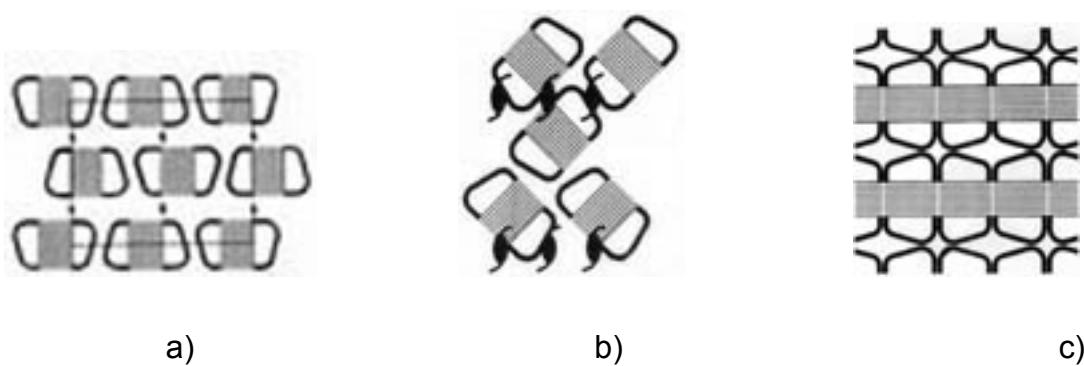


Slika 3.2. Izgled molekula ciklodekstrina

Dok su na spoljnim stranama šupljine OH grupe, u unutrašnjosti molekula su atomi vodonika. U vodenom rastvoru ove hidrofobne šupljine sadrže 3 ( $\alpha$ -CD), 7 ( $\beta$ -CD) ili 9 ( $\gamma$ -CD) slabo vezanih molekula vode. Njihova gustina u šupljinama je mala, a one su dovoljno velike da prime još molekula. Znači da ciklodekstrini mogu da vežu nepolarne alifatične i aromatične molekule odgovarajućih dimenzija. Oni se vežu u odnosu 1:1, 2:1 i 1:2, što zavisi od gostujućeg molekula.

Proučavanje kristala  $\beta$ -ciklodekstrina je pokazalo da postoje tri načina pakovanja (slika 3.3.):

- zid od cigala (brick wall) (a)
- riblja kost (herring bone) (b)
- kanalna struktura (c).



Slika 3.3. Načini pakovanja ciklodekstrina

Osim osnovnih ciklodekstrina u farmaceutskoj industriji se sve češće koriste njihovi derivati. Oni mogu biti pripremljeni hemijskom ili enzimskom reakcijom. Svi derivati ciklodekstrina grade kanalska inkluziona jedinjenja tj. "molekulska inkluziona jedinjenja". Šupljina prstena ciklodekstrina je prečnika od 0,5 do 0,9 nm i ovaj prostor može da primi molekule druge vrste i to je molekularno inkapsuliranje.

Za ovaj rad značajan je  $\beta$ -ciklodekstrin. Njegove najvažnije karakteristike [14] date su u tabeli 3.1.

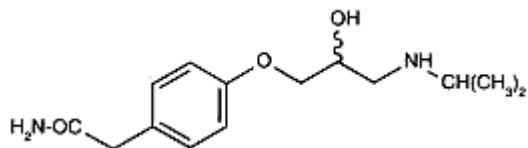
Tabela 3.1. Karakteristike  $\beta$ -ciklodekstrina

Molekulska formula	$C_{42}H_{70}O_{35}$
Relativna molekulska masa	1135
Dijametar unutrašnje šupljine(Å)	7
Rastvorljivost u vodi(g/100mL:25°C)	1.85
Tačka topljenja(°C)	255-265
Broj molekula vode u šupljini	7

Postoji puno primera molekulske inkluzione jedinjenja ciklodekstrina i njihovih derivata sa raznim vrstama lekova. Kod većine lekova, zbog njihove loše rastvorljivosti, biološka raspoloživost lekovite supstance je mala i zbog toga je njihova primena ograničena. Jedan od metoda za potvrđivanje kompleksacije leka je rendgenska difrakcija praha. Poznajući mehanizam inkapsulacije malog molekula gosta u šupljinu molekula domaćina može se očekivati da se raspored molekula domaćina u kristalnoj rešeci nije mnogo promenio. Moglo je samo doći do malih promena dimenzije elementarne ćelije kristala. Na difraktogramu praha se to manifestuje kao neznatno pomeranje pikova koji definišu ciklodekstrin. Sintezom mogu da se dobiju i amorfni uzorci, što potvrđuje široki difrakcionii pik, ali to ne pomaže u potvrđivanju molekularne inkapsulacije gosta. U ovakvim slučajevima jedna od potvrda je razlika u difraktogramima kompleksnih jedinjenja i fizičkih smeša jedinjenja. To se može potvrditi i nekim drugim metodama kao što su DSC i NMR.

## 4. ATENOLOL

Atenolol, čija je molekularna struktura prikazana na slici 4.1., je lek koji se koristi u terapiji hipertenzije, aritmije i angine pektoris [7]. Poznat je kao  $\beta$ -blokator. Pod  $\beta$ - blokatorom se podrazumeva lek koji blokira efekte adrenalina na telesne beta receptore. To ukida nervne impulse koji prolaze kroz srce, pri čemu se smanjuje broj i jačina srčanih kontrakcija, što dovodi do smanjenja krvnog pritiska.



Slika 4.1. Molekularna struktura atenolola

U tabeli 4.1. su date neke fizičke karakteristike atenolola:

Tabela 4.1. Fizičke karakteristike atenolola

Naziv	Atenolol
Molekulska formula	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Relativna molekulska masa	266.3
Konstanta disocijacije K <sub>d</sub> (pK <sub>a</sub> )	9.6 na 24 ° C
Tačka topljenja	152-154 ° C
Izgled	Beli prah bez mirisa

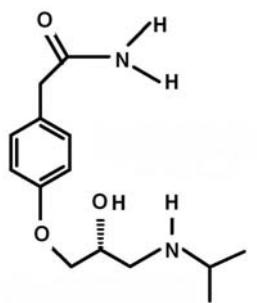
Rastvorljivost atenolola je slaba. Tabela 4.2. prikazuje relativnu rastvorljivost atenolola u različitim rastvaračima.

Tabela 4.2. Relativna rastvorljivost atenolola u različitim rastvaračima

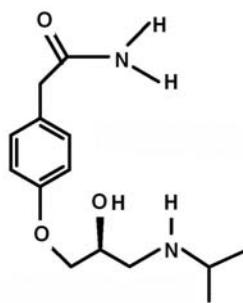
Rastvarač	Relativna rastvorljivost
voda	0.3 mg/mL
etanol	1.4 mg/mL
DMSO	18 mg/mL
eter	praktično nerastvorljiv

Mala rastvorljivost atenolola u vodi je osnovni nedostatak ovog, inače efikasnog,  $\beta$ -blokatora. Zbog toga je doza koja se koristi u terapiji mnogo veća od efektivne doze. Odatle proističe umanjenost biološke raspoloživosti atenolola u organizmu.

Atenolol ima dva optička izomera R(+) i S(-)(slika 4.2.). Industrijski, atenolol se proizvodi kao racematska smeša ova dva izomera. Obe ove forme su biološki aktivne u terapiji hipertenzije, angine i aritmije.



R(+)



S(-)

Slika 4.2. Optički izomeri atenolola

U našem radu smo koristili racematski atenolol proizvođača Ipc Lab. Lmt. čistoće 99,46%.

## 5. EKSPERIMENTALNI DEO

U eksperimentalnom delu ćemo opisati ukratko sintezu kompleksnih jedinjenja i njihovu analizu na osnovu rendgenske difrakcije praha XRD kao i uporednu analizu snimaka diferencijalne skening kalorimetrije DSC.

### 5.1 SINTEZA

Inkluzioni kompleksi su dobijeni u destilovanoj vodi korišćenjem odgovarajućih količina atenolola i  $\beta$ -ciklodekstrina, odnosno atenolola i 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina, u molarnom odnosu 1:1. Rastvori su mešani na sobnoj temperaturi 24 sata a potom sušeni pod niskim pritiskom.

Način pripreme fizičke smeše je vrlo jednostavan. Određene količine atenolola i  $\beta$ -ciklodekstrina, odnosno 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina, u molarnom odnosu 1:1, su smrvljene u keramičkom avanu i pažljivo izmešane.

### 5.2. RENDGENSKA DIFRAKCIJA PRAHA

U ovom radu su obrađena dva inkluziona kompleksa: atenolola sa  $\beta$ -ciklodekstrinom i atenolola sa 2-hidroksi-propil- $\beta$ -ciklodekstrinom. U cilju strukturne karakterizacije ovih kompleksa i njihovog poređenja sa čistim supstancama posmatrali smo dve grupe jedinjenja. Prva grupa jedinjenja obuhvata čist atenolol,  $\beta$ -ciklodekstrin, kompleks AT/ $\beta$ -CD i fizičku smešu atenolola i  $\beta$ -CD. Drugu grupu čine atenolol, 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin, kompleks AT/2-HP- $\beta$ -CD i fizička smeša atenolola i 2-HP- $\beta$ -CD.

Snimljene su dve grupe difraktograma:

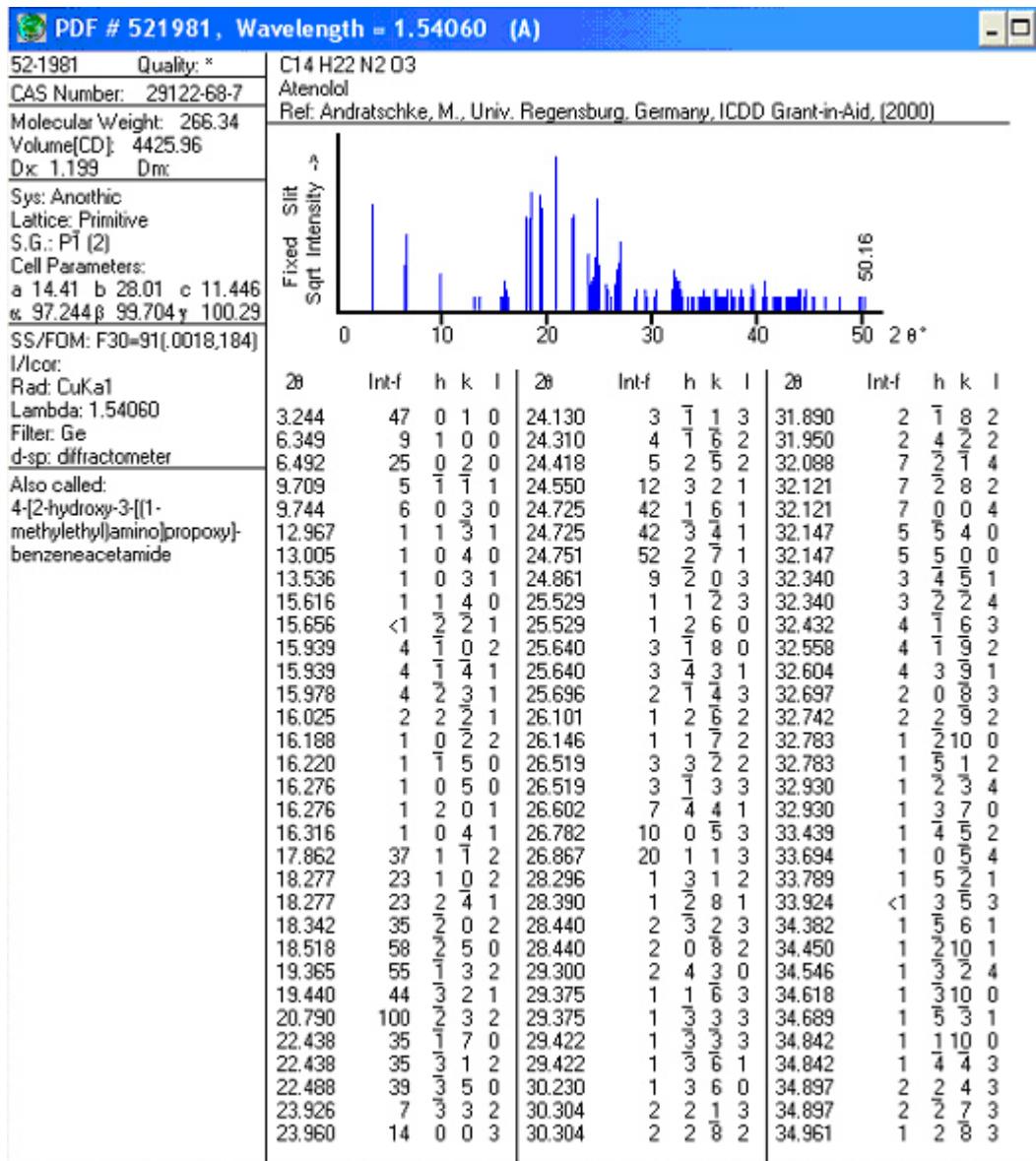
- za atenolol,  $\beta$ -ciklodekstrin, kompleksno jedinjenje AT/ $\beta$ -CD i fizičku smešu atenolola i  $\beta$ -ciklodekstrina
- za atenolol, 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin, kompleksno jedinjenje AT/2-HP- $\beta$ -CD i fizičku smešu atenolola i 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina.

Difraktogrami su snimljeni na Philips 1050 difraktometru za prah, sa CuK $\alpha$  zračenjem talasne dužine 1,5418 Å sa Ni filterom, u intervalu  $2\Theta=5-45^\circ$  sa korakom  $0,05^\circ$  i vremenom ekspozicije 5s.

### 5.2.1. PRETRAŽIVANJE BAZA PODATAKA PDF

U cilju identifikacije snimljenih difraktograma pretražena je PDF (Powder Diffraction File) baza podataka za praškaste uzorke [10]. Podaci za sve supstance pronađeni su u PDF bazi podataka. Ova baza prikazuje podatke o jedinjenju u obliku tabele, koje sadrže položaje linija ( $2\theta$ ) ili međuravanska rastojanja  $d$ , relativne intenzitete difrakcionih linija i Milerove indekse  $h k l$  za sve linije, ukoliko je poznata kristalna struktura. Hemijska formula jedinjenja, naziv jedinjenja, identifikacioni broj PDF datoteke i literaturni podaci su takođe naznačeni. Tabele mogu da sadrže i dodatne informacije kao što su parametri elementarne ćelije, fizičke konstante, itd. Ovu bazu je pretraživana programom **PCPDFWIN** [11].

Program **PCPDFWIN** pruža mogućnost pretraživanja PDF baze prema raznim kriterijumima. Karakteristike praškastog uzorka možemo dobiti ako nam je poznat identifikacioni broj PDF datoteke, tačka topljenja uzorka, neke linije iz difrakcionog spektra, itd. Na slici 5.1. je dat primer rezultata pretrage PDF baze za atenolol. Vidimo da su intenziteti difrakcionih linija dati u zavisnosti od njihovih položaja ( $2\theta$ ), ali u programu postoji opcija pomoću koje možemo izraziti intenzitete u zavisnosti od međuravanskih rastojanja ( $d$ ).



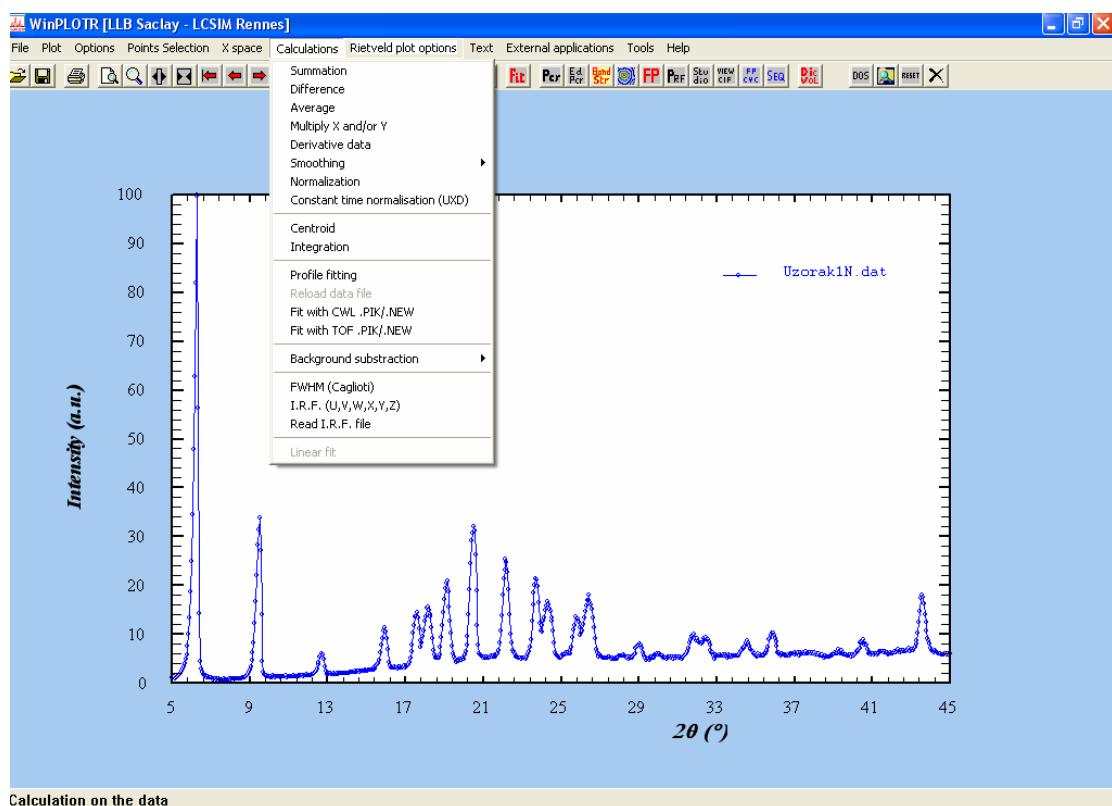
Slika 5.1. Primer rezultata pretrage PDF baze za atenolol

## 5.2.2. PROGRAMI ZA ANALIZU DIFRAKTOGRAMA

Analiza difraktograma je vršena kombinovanjem programa WinPLOTR [12], koji se nalazi u okviru paketa aplikacija FullProf\_Suite, i programa PeakFit [13].

WinPLOTR grafički predstavlja rezultate difrakcije X-zraka na prahu što ujedno daje i uvid u kvalitet eksperimenta. Iz oblika difraktograma se može uočiti kristaličnost uzorka, visina fona (background) i slično. Pre interpretacije

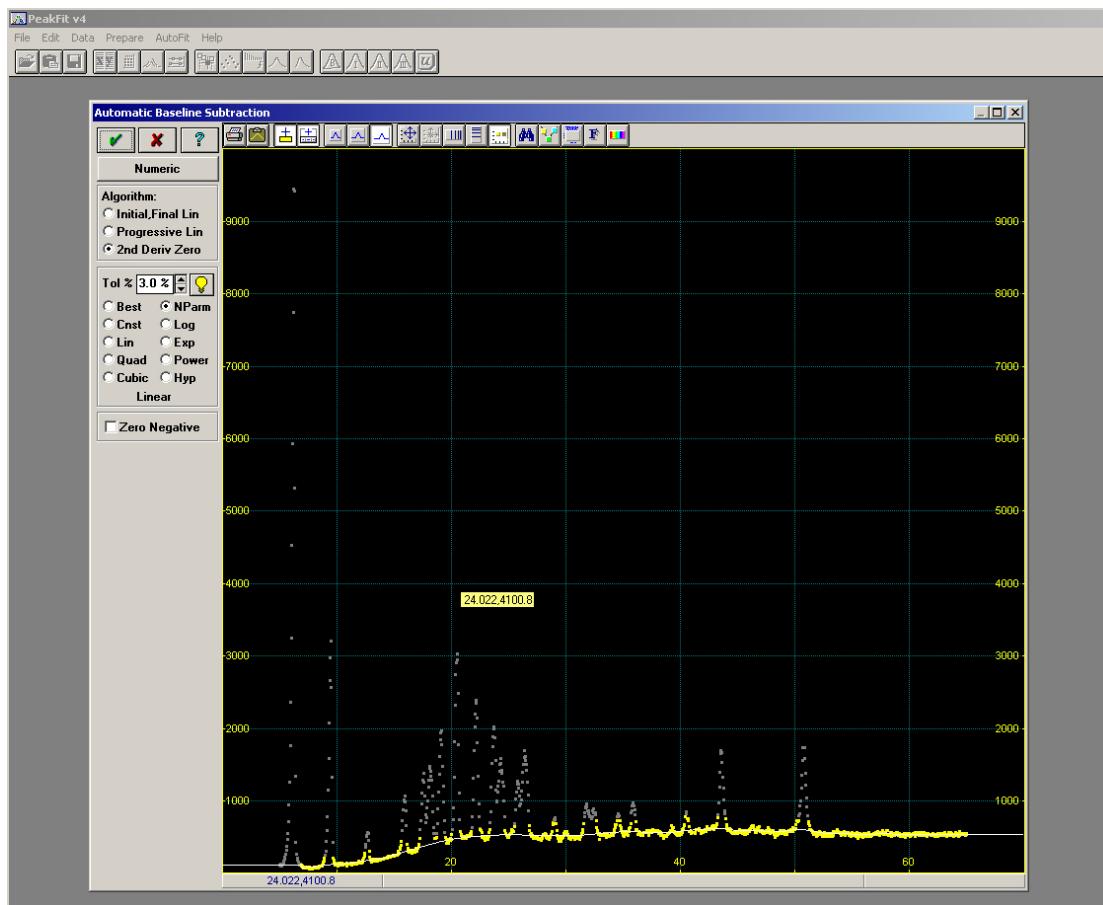
rezultata potrebno normirati intenzitete pikova na 100. To se vrši odabirom opcije *Normalization* u **Calculations** meniju. Sledeći važan korak je fokusiranje uglovnog opsega(**Plot** meni, opcija *Focus*). Detektovanje pikova može da se vrši automatski (**Points Selection** meni- *Automatic peak search*), ili ručno, dolaskom mišem na pik pri čemu se u dnu ekrana pojave vrednosti za X i Y. Na X-osi se prikazuje  $2\Theta$ , a na Y intenzitet. Umesto  $2\Theta$  na X-osi može da se pojavi i međuravansko rastojanje, d. Prelazak sa  $2\Theta$  na d se vrši preko **X space** menija gde izaberemo opciju  $d(\text{\AA})$ . Primer obrade difraktograma za atenolol je dat na slici 5.2.



Slika 5.2. Primer obrade difraktograma za atenolol

Radi kvalitetnije obrade i dobijanja tačnijih podataka potrebno je odbaciti intenzitet fona. To je moguće uraditi biranjem opcije *Background subtraction* u **Calculations** meniju.

U našem radu oduzimanje fona vršeno je u programu PeakFit, pomoću opcije *Automatically Fit and Subtract Baseline*. Na slici 5.3. je dat primer oduzimanja fona na difraktogramu atenolola.



Slika 5.3. Primer oduzimanja fona na difraktogramu atenolola u programu *PeakFit*

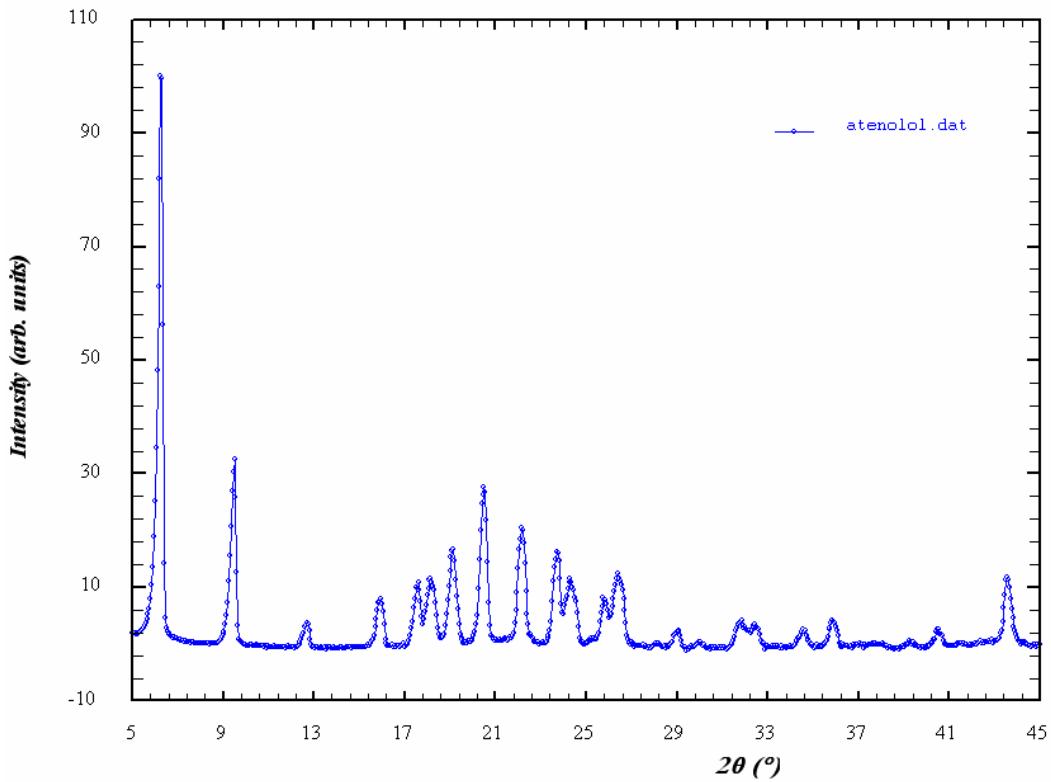
### 5.2.3. ANALIZA DIFRAKTOGRAMA

#### 5.2.3.1. PRVA GRUPA JEDINJENJA

Kao što je napred rečeno, prvu grupu jedinjenja čine čist atenolol,  $\beta$ -ciklodekstrin, kompleksno jedinjenje AT/ $\beta$ -CD i fizička smeša atenolola i  $\beta$ -CD. Pre nego što obratimo pažnju na kompleksno jedinjenje, posmatraćemo osobine atenolola i  $\beta$ -ciklodekstrina.

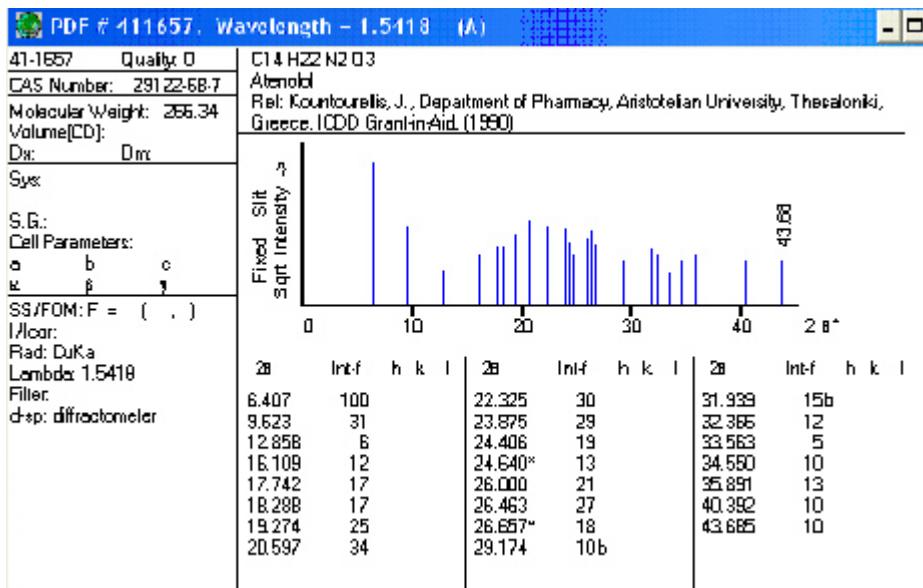
**Atenolol.** U bazi podataka PDF su nađena tri podatka za ovo jedinjenje 37-1553 (1984), 41-1657 (1990), 52-1981 (2000). Prva dva podatka se međusobno dobro slažu, sem odnosa intenziteta pikova i razlikuju se za prvi pik na  $2\Theta = 6,407^\circ$ , koji je i najintenzivniji. U najnovijoj kartici indeksirani

su pikovi i utačnjenji parametri elementarne čelije. Razlika u pojavljivanju pikova se može pripisati uslovima snimanja i pripreme uzorka.



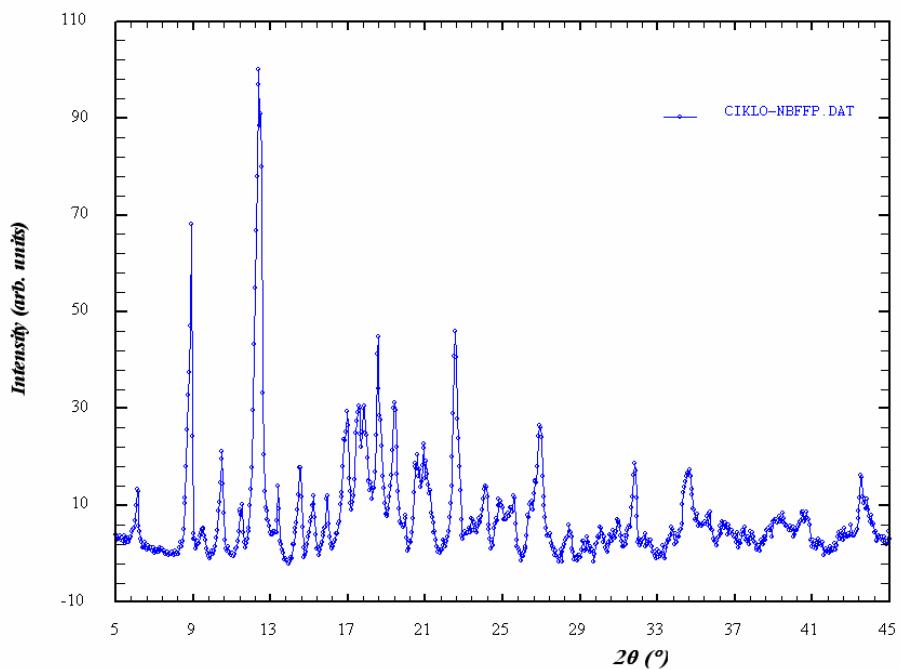
Slika 5.4. Difraktogram atenolola

Snimljen difraktogram atenolola (slika 5.4.) pokazuje slaganje sa podacima iz baze, i to sa podatkom 41-1657(Ref: Kountourellis, J., Department og Pharmacy, Aristotelian University, Thesaloniki, Greece, ICDD Grant-in-Acid, (1990))(slika broj 5.5.).



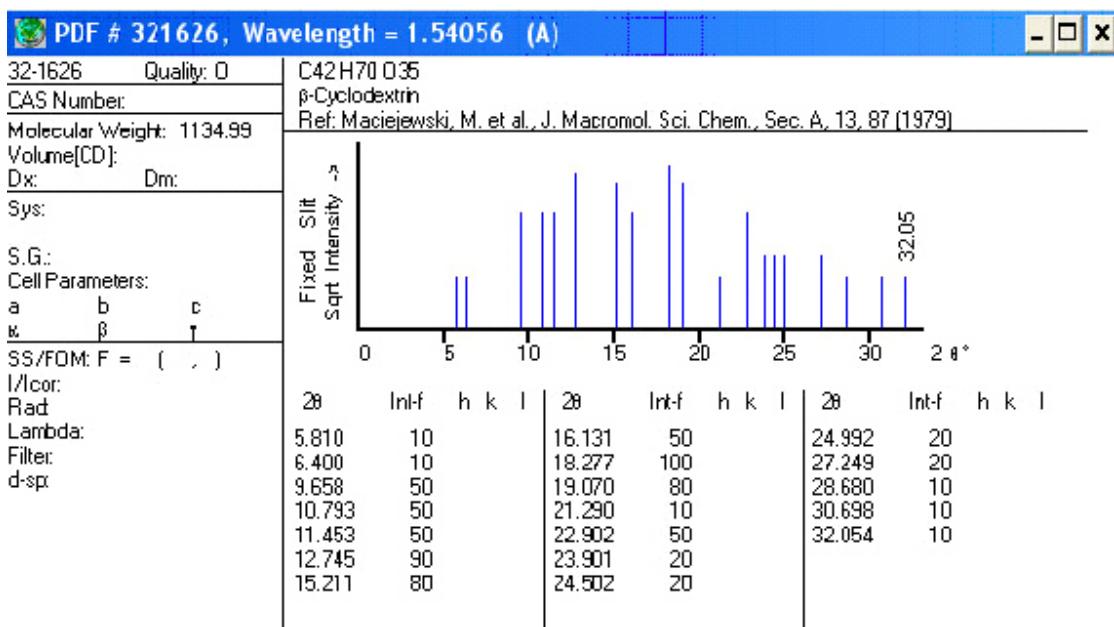
Slika 5.5. Podatak iz baze za atenolol

**$\beta$ -ciklodekstrin.** Za  $\beta$ -ciklodekstrin su u PDF bazi pronađeni podaci 32-1626, 32-1627, 32-1628 (1979), modifikacije  $\beta$ -ciklodekstrina iskristalisani iz vode, hladnog dimetil formanida i toplog dimetil formanida, kao i najnoviji podatak 47-2421 (Ref: Pawlaczek J., Hladon T., Przewozna, M., Acta Pol. Pharm., 45, 168 (1988)) koji se ne razlikuje mnogo od prethodnih podataka po informacijama o strukturi jer položaji linija nisu indeksirani.



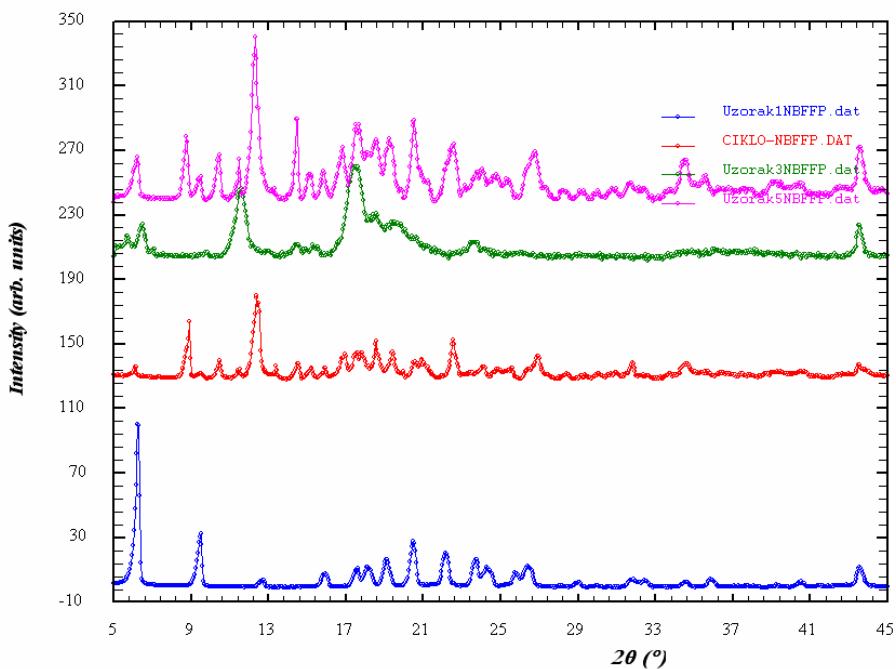
Slika 5.6. Difraktogram  $\beta$ -ciklodekstrina

Poređenjem položaja pikova snimljenog difraktograma  $\beta$ -ciklodekstrina (slika 5.6.) se dobija dobro slaganje sa podatkom 32-1626 (Ref: Maciejewski, M., et al., J. Macromol. Sci. Chem., Sec A, 13, 87 (1979)) (slika 5.7.).

Slika 5.7. Podatak iz baze za  $\beta$ -ciklodekstrin

Ovim smo potvrdili kristalnu strukturu polaznih jedinjenja.

**Kompleksno jedinjenje AT/ $\beta$ -CD.** Rezultat XRD analize za atenolol kompleksiran sa  $\beta$ -ciklodekstrinom dat je na slici 5.8. sa uporednim difraktogramima osnovnih jedinjenja, atenolola i  $\beta$ -ciklodekstrina, inkluzionog kompleksa AT/  $\beta$ -CD i fizičke smeše dva jedinjenja, a uporedni položaji i intenziteti pikova su prikazani u tabeli 5.1.



Slika 5.8. Uporedni difraktogrami atenolola (plavo),  $\beta$ -ciklodekstrina (crveno), inkluzionog kompleksa AT/  $\beta$ -CD (zeleno) i fizičke smeše atenolola i  $\beta$ -ciklodekstrina (ljubičasto)

Mnoštvo jasno izraženih pikova ukazuje na veliku kristaličnost atenolola (plavo), što se odražava i na spektar fizičke smeše atenolola i  $\beta$ -ciklodekstrina (ljubičasto). Na spektru fizičke smeše je uočeno izraženo prisustvo pikova atenolola ( $2\Theta = 6,27, 9,53, 20,44, 22,16^\circ$ ) u smeši i prepoznatljiva struktura XRD spektra  $\beta$ -ciklodekstrina. Postoji razlika u spektrima kompleksa i fizičke smeše ova dva jedinjenja. Pikovi kompleksa atenolola i  $\beta$ -ciklodekstrina (tabela 5.1.) se slažu sa pikovima iz spektra  $\beta$ -ciklodekstrina koji je dat u bazi podataka PDF 32-1626 (slika 5.7.). U ovom spektru (zeleno) nema pikova koji pripadaju atenololu, što potvrđuje njegovu inkluziju u kristalnu rešetku  $\beta$ -ciklodekstrina.

Tabela 5.1. *Uporedni položaji i intenziteti pikova očitani difraktograma prve grupe jedinjenja*

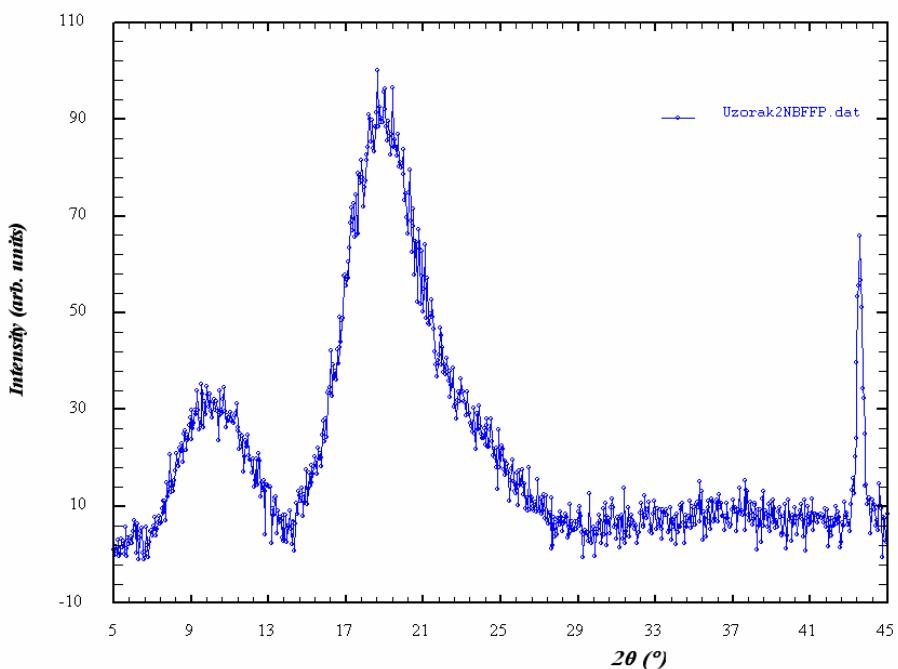
Atenolol		$\beta$ -ciklodekstrin		inkluzioni kompleks AT/ $\beta$ -CD		fizička smeša	
20°	I/I <sub>0</sub>	20°	I/I <sub>0</sub>	20°	I/I <sub>0</sub>	20°	I/I <sub>0</sub>
6.27	100	6.05	11	5.65	22	6.15	25
9.53	33	8.80	67	6.5	36	8.69	39
12.62	4	10.47	21	7.06	14	9.42	13
15.92	9	11.48	9	9.79	15	10.37	27
17.57	12	12.39	100	11.57	75	11.50	25
18.16	13	13.40	16	12.98	20	12.29	100
19.11	18	14.51	21	13.72	20	14.37	50
20.44	28	15.19	15	14.49	29	15.80	16
22.16	23	15.92	16	14.98	26	16.84	32
23.71	17	16.92	30	15.49	30	17.58	47
24.31	14	17.54	34	17.49	100	19.26	38
25.80	10	17.82	35	18.57	62	20.52	49
26.41	15	18.55	47	19.51	54	22.54	34
29.02	4	19.40	35	23.67	38	23.18	18
31.80	6	19.92	11	24.13	32	23.99	19
32.44	6	20.56	23	26.03	26	26.74	29
34.57	4	20.92	28	31.49	30	31.69	10
35.88	6	22.55	47	34.45	22	34.39	25
40.52	4	23.44	12			35.57	16
43.56	12	24.09	19			39.29	11
		25.53	15				
		26.92	32				
		28.42	11				
		29.37	9				
		30.95	12				
		31.80	24				
		33.74	10				
		34.59	21				
		35.64	13				
		36.43	10				
		37.45	9				
		40.51	8				

### 5.2.3.2. DRUGA GRUPA JEDINJENJA

Drugu grupu proučavanih jedinjenja čine atenolol, 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin, kompleksno jedinjenje AT/2-HP- $\beta$ -CD i fizička smeša atenolola i 2-HP- $\beta$ -CD.

Osobine atenolola su već obrađene u odeljku 5.2.3.1.

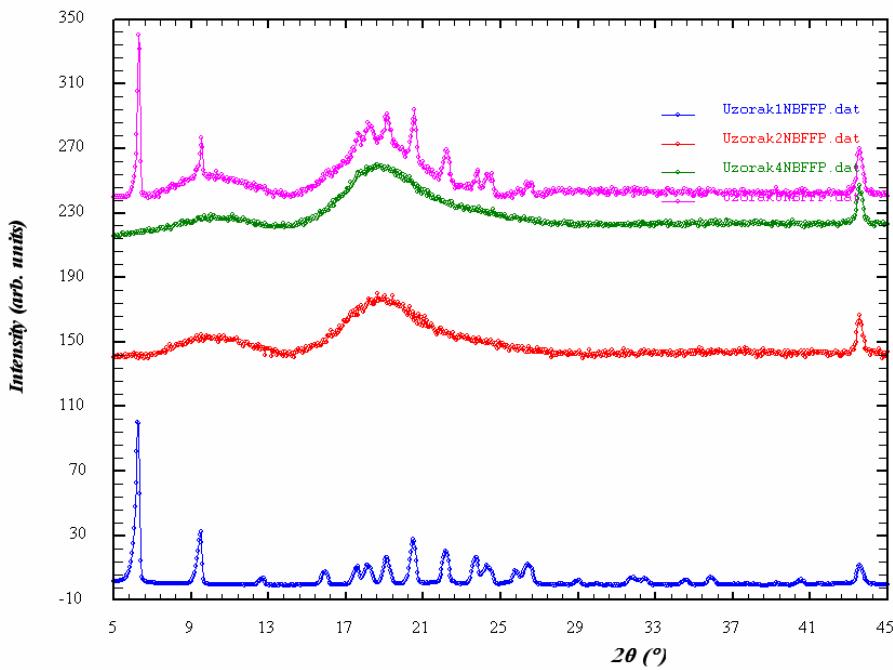
**2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin.** Podatak za ovo jedinjenje nije pronađen u PDF bazi. Na difraktogramu ovog jedinjenja postoji širok difrakcioni pik u oblasti  $2\theta=13,53\text{--}26,86^\circ$  koji nije struktuiran i ukazuje na neuređenost kristalne strukture na velikim rastojanjima. Poređenjem difraktograma 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina (slika 5.9.) sa podacima iz baze uočena je sličnost sa difraktogramom  $\beta$ -ciklodekstrina, PDF 32-1626 (slika 5.7.).



Slika 5.9. Difraktogram 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina

**Kompleksno jedinjenje AT/2-HP- $\beta$ -CD.** Rezultat XRD analize za atenolol kompleksiran sa 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrinom dat je na slici 5.10. sa uporednim difraktogramima osnovnih jedinjenja, atenolola i 2-

hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina, inkluzionog kompleksa AT/2-HP- $\beta$ -CD i fizičke smeše osnovnih jedinjenja, a uporedni položaji i intenziteti pikova su prikazani u tabeli 5.2.



Slika 5.10. Uporedni difraktogrami atenolola (plavo), 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina (crveno), inkluzionog kompleksa AT/2-HP- $\beta$ -CD (zeleno) i fizičke smeše atenolola i 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina (ljubičasto)

Sa ove slike vidimo da je difraktogram kompleksa (zeleno) skoro identičan sa difraktogramom 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina (crveno), odakle zaključujemo da se molekul atenolola ugradio u kristalnu rešetku 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina. Na difraktogramu 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina postoji širok difrakcioni pik u oblasti  $2\Theta=9,87^\circ$  i  $2\Theta=18,59^\circ$  koji ukazuje na neuređenost kristalne strukture na velikim rastojanjima. Difraktogram smeše atenolola i 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina pokazuje da je to stvarno mešavina dva difraktograma (plavo i crveno), što potvrđuje prisustvo pikova atenolola ( $2\Theta=6,27$ ,  $9,53^\circ$ ). Ovih pikova nema u difraktogramu kompleksa atenolola i 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina (zeleno). XRD analiza potvrđuje da se kompleksiranje atenolola ostvaruje kao inkluzija molekula u kristalnu rešetku domaćina, u ovom slučaju 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina.

Tabela 5.2. *Uporedni položaji i intenziteti pikova očitani sa druge grupe difraktograma*

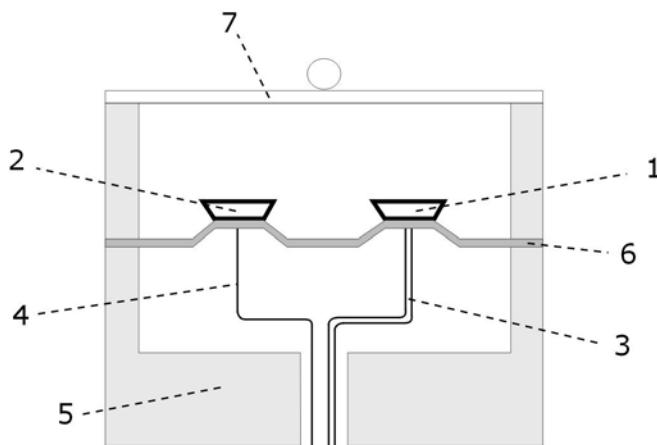
Atenolol		2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin		inkluzioni kompleks		fizička smeša	
2 $\theta$ <sup>°</sup>	I/I <sub>0</sub>	2 $\theta$ <sup>°</sup>	I/I <sub>0</sub>	2 $\theta$ <sup>°</sup>	I/I <sub>0</sub>	2 $\theta$ <sup>°</sup>	I/I <sub>0</sub>
6.27	100	6.06	7	6.83	10	6.27	100
9.53	33	7.85	21	10.04	28	7.90	8
12.62	4	9.29	35	14.65	23	9.47	37
15.92	9	9.59	37	15.55	35	10.32	17
17.57	12	10.68	39	18.42	100	16.06	17
18.16	13	12.98	27	21.85	56	17.58	40
19.11	18	17.37	76	24.55	28	18.08	46
22.16	23	17.87	83	28.37	9	19.03	52
23.71	17	18.26	89	33.55	12	20.44	54
24.31	14	18.66	100	36.02	10	22.13	29
25.80	10	19.39	96			23.76	16
26.41	15	19.93	86			24.33	15
29.02	4	20.27	82			26.41	9
31.80	6	28.31	24			31.86	7
32.44	6	30.75	26			39.17	7
34.57	4	35.21	24				
35.88	6	37.03	21				
40.52	4	40.49	18				

### 5.3. DIFERENCIJALNA SKENING KALORIMETRIJA

Svaka fazna transformacija je praćena izmenom energije vezivanja konstituenata. Od vrste fazne transformacije i prirode strukturalnih elemenata zavisi da li dolazi do apsorpcije energije (*endotermne promene*) ili oslobađanja energije (*egzotermne promene*).

Metoda diferencijalne skening kalorimetrije (DSC) se zasniva na registrovanju i merenju protoka toplote pri entalpijskoj promeni u nekom uzorku u zavisnosti od temperature [6].

Na slici 5.11. je šematski prikazan uređaj za DSC analizu.

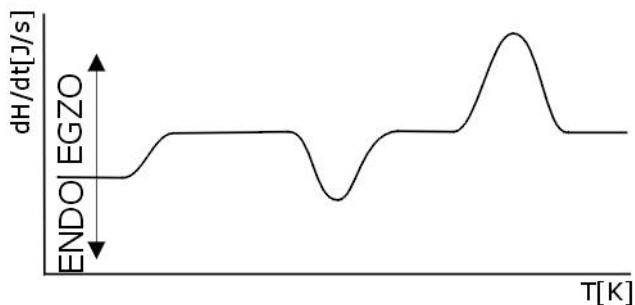


Slika 5.11. Šema uređaja za DSC analizu: 1- posuda sa uzorkom, 2- posuda sa referentnim materijalom, 3- termopar za uzorak, 4- termopar za referentni materijal, 5- grejno telo, 6- termoelektrični disk, 7- poklopac

Sistem DSC uređaja može kalorimetrijski pratiti odgovarajuće promene na dva principa: izotermski i adijabatski.

Suština izotermskog principa je u obezbeđivanju uslova da se temperatura ispitivanog uzorka i temperatura referentnog materijala održavaju jednakim u toku zagrevanja, ili ređe, hlađenja. Tako se uzorak, odnosno posuda 1, da bi bio sve vreme na istoj temperaturi kao materijal u posudi 2, mora nalaziti u uslovima da mu se dodatno odvodi, odnosno dovodi odgovarajuća količina topline. Odgovarajuća promena topline se na pisaču

registruje kao negativno ili pozitivno odstupanje od horizontalnog položaja osnovne linije (slika 5.12.). Signal na apscisi je proporcionalan temperaturi koja se kontroliše dodatnim termoparom u posudi uzorka. Pošto je apsorbovana, odnosno oslobođena energija proporcionalna topotri reakcije, amplituda pikova neposredno ukazuje na brzinu promene ( $dH/dt$ ).



Slika 5.12. Ilustracija endoternog i egzoternog efekta kod DSC analize

U adijabatskoj varijanti DSC kalorimetar radi u režimu obezbeđivanja uslova da se u uzorku i referentnom materijalu održava konstantan topotri fluks.

Dobijene DSC krive omogućuju pored određivanja temperature i kvantitativno određivanje energijskog protoka, tj. energije entalpijske promene. Za to se koristi površina pika u odnosu na površine kalibrirane odgovarajućim standardima. Diferencijalna skening kalorimetrija može da se koristi za merenje brojnih parametara koji karakterišu uzorak. To su: temperatura omekšavanja, kristalizacije, tačka topljenja, itd. Ovim metodom je moguće posmatrati oksidaciju, kao i mnoge druge hemijske reakcije.

### 5.3.1. EKSPERIMENTALNI REZULTATI

DSC krive atenolola,  $\beta$ -ciklodekstrina, 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina, kompleksnih jedinjenja AT/  $\beta$ -CD i AT/ 2-HP- $\beta$ -CD i fizičkih smeša atenolola sa  $\beta$ -CD i atenolola sa 2-HP- $\beta$ -CD snimljene su na DuPont Instruments diferencijalnom skening kalorimetru sa brzinom skeniranja od 10°C/min u opsegu temperatura 30-280°C. Termalne osobine uzorka su proučavane zagrevanjem oko 5 mg uzorka u atmosferi azota, sa praznom aluminijumskom posudom na mestu predviđenom za referentni materijal. DSC kriva  $\beta$ -ciklodekstrina snimljena je na istom uređaju i pod istim uslovima, ali u temperaturnom opsegu 30-320°C.

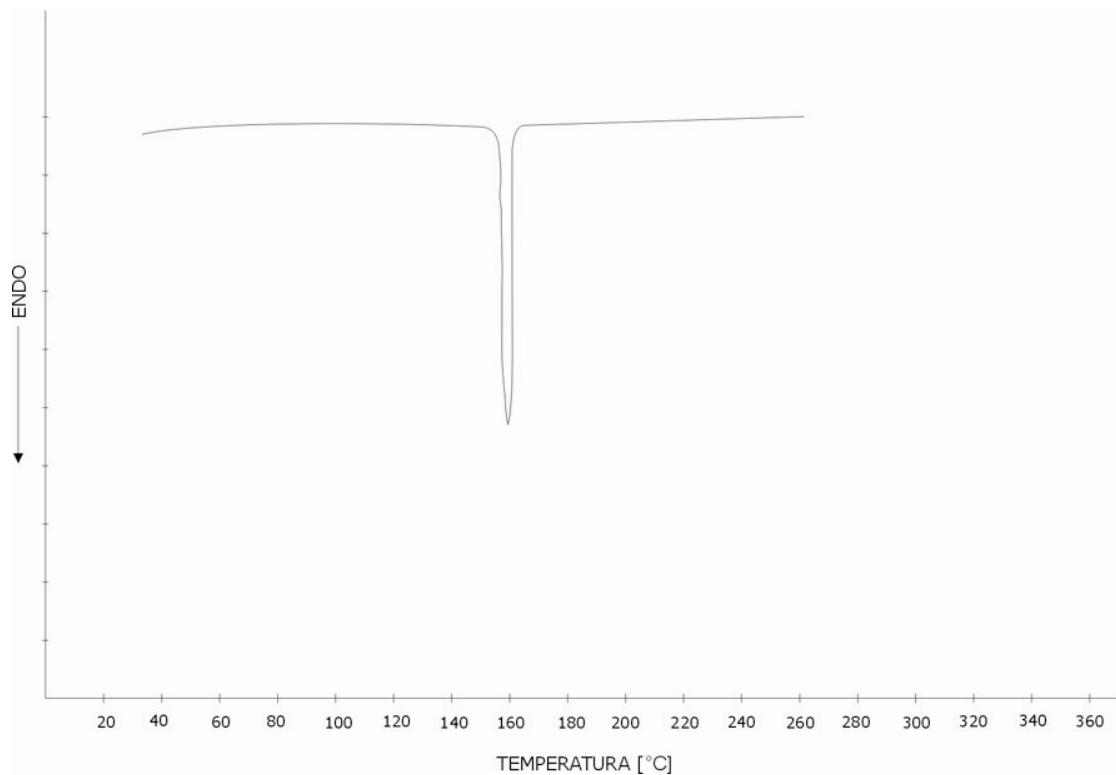
I u ovom slučaju posmatrane su navedene dve jedinjenja pa su u tom cilju napravljene i dve grupe snimaka:

- za atenolol,  $\beta$ -ciklodekstrin, kompleksno jedinjenje AT/  $\beta$ -CD i fizičku smešu atenolola i  $\beta$ -ciklodekstrina
- za atenolol, 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin, kompleksno jedinjenje AT/2-HP-  $\beta$ - CD i fizičku smešu atenolola i 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina.

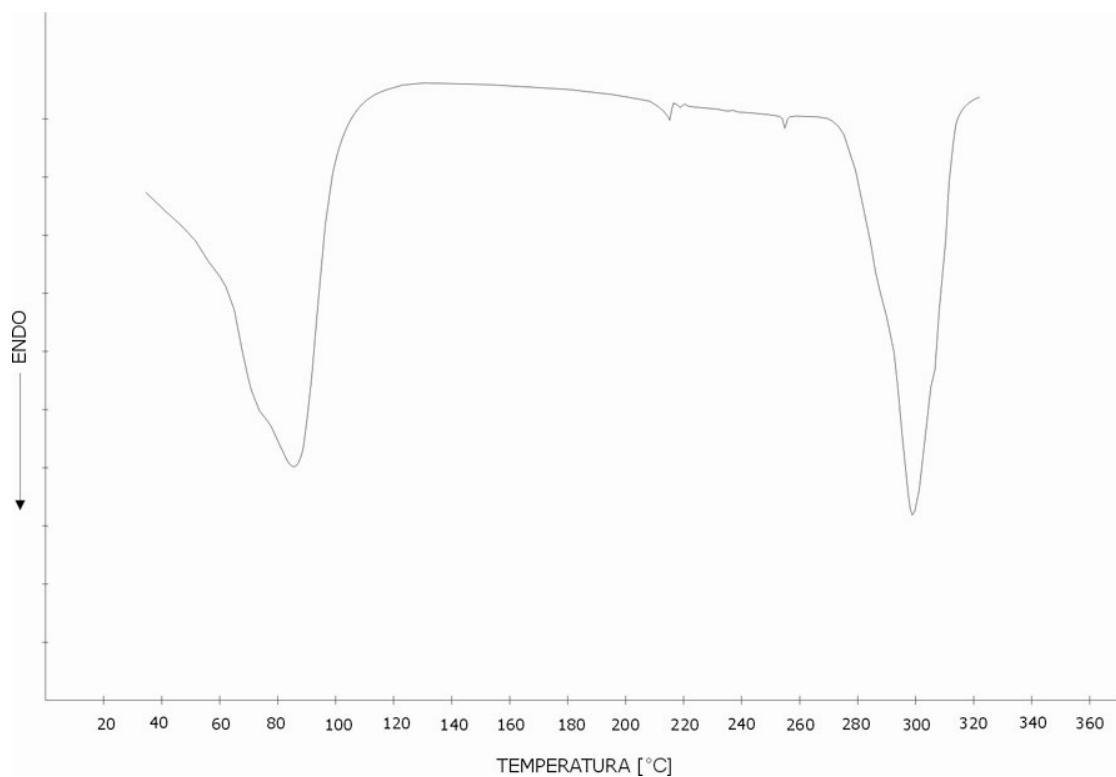
#### 5.3.1.1. PRVA GRUPA JEDINJENJA

**Atenolol.** Na slici 5.13. je data DSC kriva za atenolol. Na krivoj postoji jedan endotermni pik na oko 155°C, koji odgovara topljenju atenolola.

**$\beta$ -ciklodekstrin.** Na slici 5.14. je data DSC kriva za  $\beta$ -ciklodekstrin. U intervalu od 80-90°C javlja se širok endotermni pik, koji najverovatnije potiče od gubljenja vode. Još jedan endotermni pik, koji odgovara topljenju  $\beta$ -ciklodekstrina, se javlja na temperaturi 300°C. Prema literaturi [14], tačka topljenja za  $\beta$ -ciklodekstrin je od 255-265°C. Razlika je nastala zbog različitih uslova pripreme uzorka i izvođenja eksperimenta.

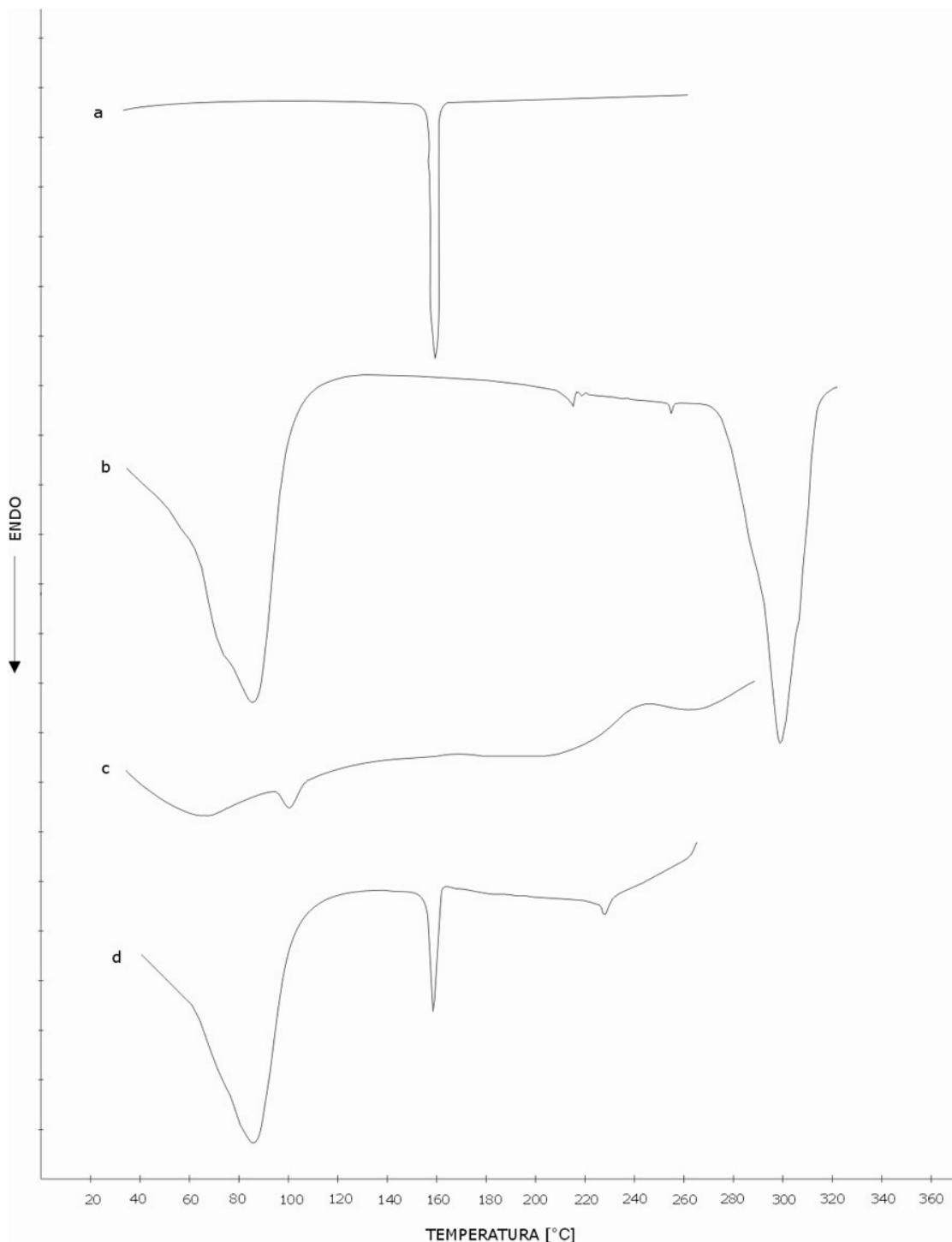


Slika 5.13. DSC kriva za atenolol



Slika 5.14. DSC kriva za  $\beta$ -ciklodekstrin

**Kompleksno jedinjenje AT/  $\beta$ -CD.** Rezultati DSC analize za atenolol kompleksiran sa  $\beta$ -ciklodekstrinom dat je na slici 5.15. Prikazane su uporedno krive za osnovne supstance, atenolol i  $\beta$ -ciklodekstrin, njihov kompleks i fizičku smešu.



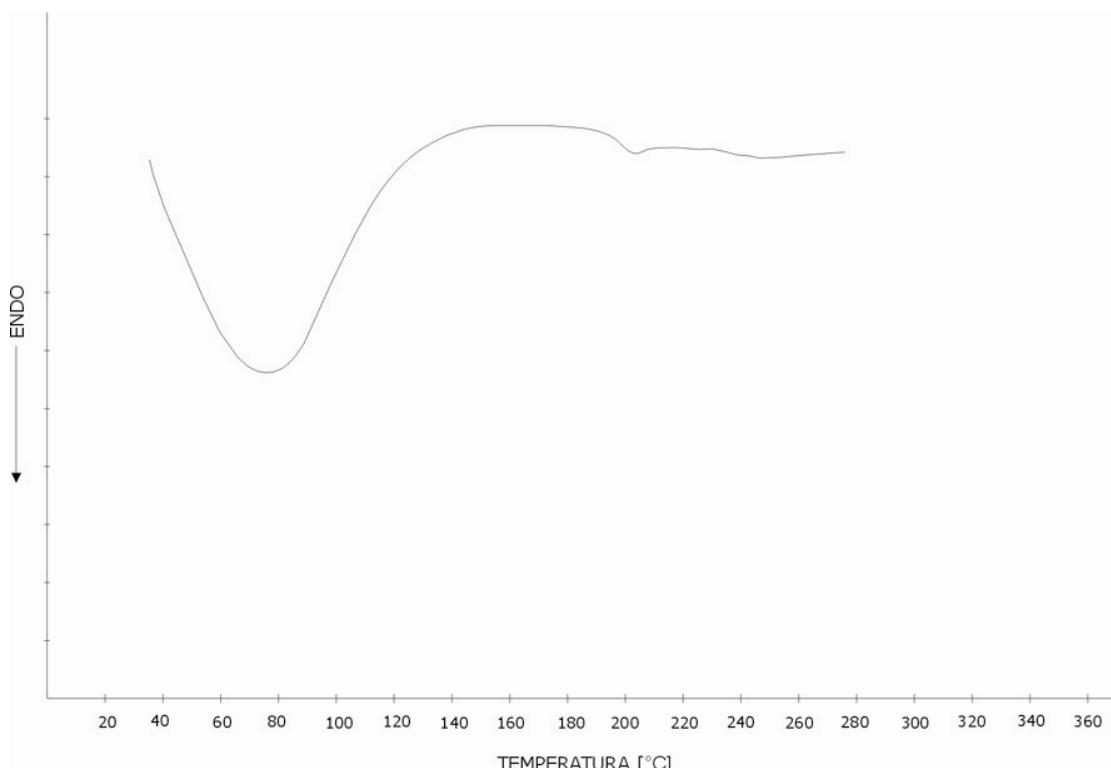
Slika 5.15. DSC krive: (a) atenolol, (b)  $\beta$ - ciklodekstrin, (c) kompleks AT/  $\beta$ -CD, (d) fizička smeša atenolola i  $\beta$ - ciklodekstrina

Na krivoj koja predstavlja kompleks atenolola i  $\beta$ -ciklodekstrina (c) javlja se endotermni pik koji potiče od gubitka vode. Ovaj pik je malo pomeren u odnosu na odgovarajući pik kod  $\beta$ -ciklodekstrina i nalazi se u temperaturnom intervalu od 50-70 °C. Primećuje se i da je plići od odgovarajućeg pika kod  $\beta$ -ciklodekstrina jer su se usled kompleksacije neki od molekula vode u šupljini  $\beta$ -ciklodekstrina vezali sa molekulima atenolola, pa je apsorbovana manja količina toplote za dehidrataciju. Opseg snimanja kompleksa je bio manji nego kod  $\beta$ -ciklodekstrina, tako da se na krivoj kompleksa ne pojavljuje njegova endoterma topljenja. Na krivoj nema pika koji odgovara atenololu, što znači da se on inkluđovao u kristalnu rešetku  $\beta$ -ciklodekstrina. Na krivoj fizičke smeše (d) pojavljuju se pikovi i atenolola i  $\beta$ -ciklodekstrina.

### 5.3.1.2. DRUGA GRUPA JEDINJENJA

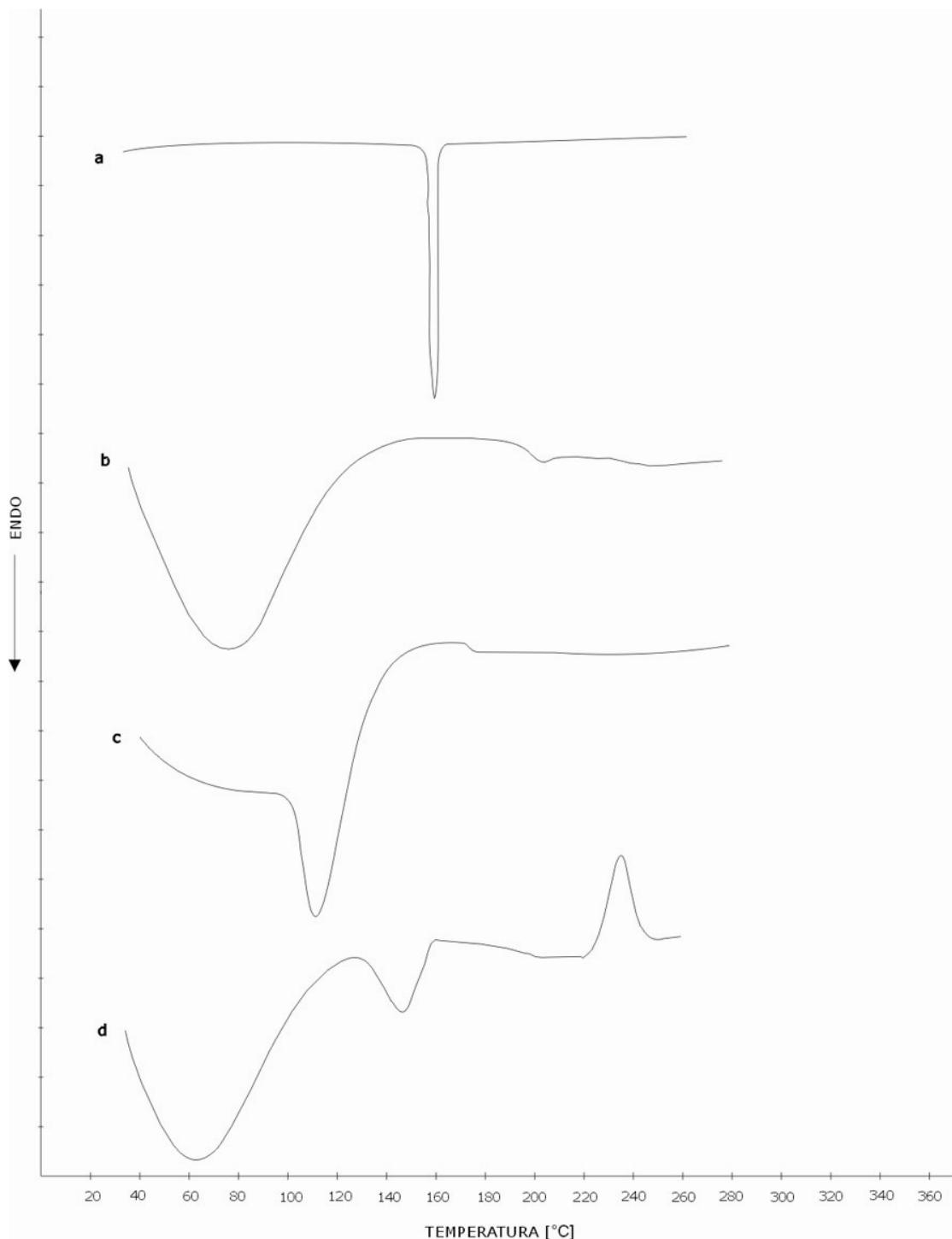
Osobine za atenolol su date u odeljku 5.3.1.1.

**2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin.** DSC kriva ovog jedinjenja je data na slici 5.16. Kriva pokazuje jedan širok endotermni pik, koji potiče od gubljenja vode, u temperaturnom intervalu od 60-100 °C. Na krivoj nema endoterme koja bi odgovarala topljenju, jer temperaturni opseg snimanja nije obuhvatio tačku topljenja 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina.



Slika 5.16. DSC kriva za 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin

Rezultati DSC analize za atenolol kompleksiran sa 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrinom prikazani su na slici 5.17. Prikazane su uporedno krive za osnovna jedinjenja, atenolol i 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin, njihov kompleks i fizičku smešu.



5.17. DSC krive: (a) atenolol, (b) 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin, (c) kompleks AT/2-HP-  $\beta$ -CD, (d) fizička smeša atenolola i 2-HP-  $\beta$ -CD

Na krivoj koja predstavlja kompleks atenolola i 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina (c) javlja se endotermni pik na  $110^{\circ}\text{C}$  koji potiče od gubljenja vode. Pikovi su malo pomereni u odnosu na pikove koji odgovaraju čistom 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrinu, što znači da je prilikom kompleksiranja došlo do promene broja slabo vezanih molekula vode. Na krivoj nema pikova koji bi odgovarali atenololu, odakle možemo da zaključimo da se on inkludovao u kristalnu rešetku 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina. DSC kriva smeše atenolola i 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina (d) pokazuje da je to stvarno mešavina dvaju DSC krivih (a i b) što potvrđuje prisustvo endoterme topljenja atenolola. Na krivoj smeše postoji i jedan egzotermni pik na  $235^{\circ}\text{C}$  koji odgovara prekristalizaciji.

## 6. ZAKLJUČAK

Zadatak ovog diplomskog rada je bila strukturalna karakterizacija novosintetizovanih kompleksa  $\beta$ -ciklodekstrina i 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina sa atenololom. Ovi kompleksi su sintetizovani u cilju povećanja rastvorljivosti atenolola u vodi i telesnim tečnostima kao i njegove biloške raspoloživosti.

Posmatrane su dve grupe jedinjenja:

- atenolol,  $\beta$ -ciklodekstrin, kompleksno jedinjenje AT/ $\beta$ -CD i fizička smeša atenolola i  $\beta$ -ciklodekstrina
- atenolol, 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin, kompleksno jedinjenje AT/2-HP- $\beta$ -CD i fizička smeša atenolola i 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina.

Analizirali smo i poredili difraktograme i DSC krive atenolola,  $\beta$ -ciklodekstrina, tj. 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina sa difraktogramima i DSC krivama kompleksnog jedinjenja AT/  $\beta$ -CD, odnosno AT/2-HP- $\beta$ -CD i fizičkih smeša osnovnih jedinjenja. Na osnovu analize može se zaključiti da se atenolol inkluđuje u kristalnu rešetku  $\beta$ -ciklodekstrina, a takođe i u kristalnu rešetku njegovog derivata, 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina.

Ovim se rešava problem male rastvorljivosti atenolola, farmakološki aktivnog  $\beta$ -blokatora, koji se koristi u terapiji hipertenzije, angine pektoris i aritmije.

Povoljna okolnost kod inkluzionih kompleksa atenolola sa  $\beta$ -ciklodekstrinom i 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrinom je što se u inkluzionom kompleksu mogu ostvariti terapijske koncentracije atenolola u organizmu sa manjom količinom atenolola u formi inkluzionog kompleksa nego doziranjem slobodnog atenolola.

Opisanim postupkom za sintezu inkluzionih kompleksa dobijen je proizvod kome je ispitana i dokazana struktura inkluzionog jedinjenja atenolola i 2-hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrina rastvorljivosti u vodi  $37,5 \text{ mg atenolola/cm}^3$  na sobnoj temperaturi, što je veliki napredak u odnosu na rastvorljivost slobodnog atenolola u vodi, koja iznosi  $0,3 \text{ mg/cm}^3$ .

## LITERATURA

- [1] Vesna D. Nikolić: Sinteza i karakterizacija alicina, njegovih derivata i inkluzionih kompleksa; doktorska disertacija, Leskovac 2003.
- [2] George A. Jeffrey: An Introduction to Hydrogen Bonding, *University of Pittsburgh*, Oxford University Press, 1997.
- [3] Mihaela M. Pop, Kees Goubitz, Gheorghe Borodi, Mircea Bogdan, Dirk J. A. De Ridder, Rene Peschar, Henk Schenk: Crystal structure of inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrin with mefenamic acid from high-resolution synchrotron powder-diffraction data in combination with molecular-mechanics calculation; *Acta Cryst. (2002) B58*, 1036-1043
- [4] R. Ficarra, P. Ficarra, M. R. Di Bella, D. Raneri, S. Tommasini, M. L. Calabro, M. C. Gamberini, C. Rustichelli: Study of  $\beta$ -blockers/  $\beta$ -cyclodextrins inclusion complex by NMR, DSC, X-ray and SEM investigations; *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **23** (2000) 33-40
- [5] H. K. D. H. Bhadeshia: Materials science & Metallurgy, University of Cambridge
- [6] Dragoslav M. Petrović, Svetlana R. Lukić: Eksperimentalna fizika kondenzovane materije; Novi Sad, 2000.
- [7] [www.atenolol.tk](http://www.atenolol.tk)
- [8] [www.lsbu.ac.uk/water/cyclodextrin.html](http://www.lsbu.ac.uk/water/cyclodextrin.html)
- [9] [www.mason.gmu.edu/CyclodextrinLecture.pdf](http://www.mason.gmu.edu/CyclodextrinLecture.pdf)
- [10] *The Powder Diffraction File*, Sets 1-46, Copyright (C) JCPDS-ICDD, 1996., JCPDS- International Centre for Diffraction Data, e-mail: [information@icdd.com](mailto:information@icdd.com)

- [11] **PCPDFWIN**, Version 1.20 September 1996., Copyright (C) JCPDS-ICDD
- [12] **WinPLOTR**, Version: December 2005., Thierry Roisnel & Juan Rodriguez Carvajal; e-mail: [plotr@llb.saclay.cea.fr](mailto:plotr@llb.saclay.cea.fr), web: <http://www-llb.cea.fr/fullweb/winplotr/winplotr.htm>
- [13] **PeakFit**, Version 4, SPSS Inc., Copyright 1991-1995, AISN Software Inc.
- [14] [www.cyclodex.com/about](http://www.cyclodex.com/about)
- [15] Alka Pravin Mukne and MS Nagarsenker: Triamterene-  $\beta$ -cyclodextrin Systems: Preparation, Characterization and In Vivo Evaluation; AAPS *Pharmscitech* 2004; Article 19
- [16] [http://en.wikipedia.org/wiki/Differential\\_scanning\\_calorimeter](http://en.wikipedia.org/wiki/Differential_scanning_calorimeter)

## Kratka biografija



Jelena Knežević je rođena 19.06.1979. godine u Novom Sadu, Republika Srbija. Osnovnu školu završila je u Bačkom Jarku. Gimnaziju "Isidora Sekulić", društveno-jezički smer, završila je u Novom Sadu. Prirodno-matematički fakultet u Novom Sadu, smer diplomirani fizičar, upisala je 1998. godine.

UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

*Redni broj:*

**RBR**

*Identifikacioni broj:*

**IBR**

*Tip dokumentacije:*

**TD**

*Tip zapisa:*

**TZ**

*Vrsta rada:*

**VR**

*Autor:*

**AU**

*Mentor:*

**MN**

*Naslov rada:*

**NR**

*Jezik publikacije:*

**JP**

*Jezik izvoda:*

**JI**

*Zemlja publikovanja:*

**ZP**

*Uže geografsko područje:*

**UGP**

*Godina:*

**GO**

*Izdavač:*

**IZ**

*Mesto i adresa:*

**MA**

*Fizički opis rada:*

**FO**

*Naučna oblast:*

**NO**

*Naučna disciplina:*

**ND**

*Predmetna odrednica/ ključne reči:*

**PO**

**UDK**

*Čuva se:*

**ČU**

*Važna napomena:*

**VN**

*Izvod:*

**IZ**

*Datum prihvatanja teme od NN*

*veća:*

**DP**

jun 2006.

*Datum odbrane:*

**DO**

23. jun 2006.

*Članovi komisije:*

**KO**

*Predsednik:*

dr Miroslav Vesković, redovni profesor

*član:*

dr Imre Gut, docent

*član:*

dr Agneš Kapor, redovni profesor

UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF SCIENCE AND MATHEMATICS

KEY WORDS DOCUMENTATION

*Accession number:*

**ANO**

*Identification number:*

**INO**

*Document type:*

**DT**

Monograph publication

*Type of record:*

**TR**

Textual printed material

*Content code:*

**CC**

Final paper

*Author:*

**AU**

Jelena Knežević

*Mentor/comentor:*

**MN**

Agneš Kapor, Ph. D., full professor

*Title:*

**TI**

Structural Investigation of Inclusion Complexes of β-cyclodextrin

*Language of text:*

**LT**

Serbian (Latin)

*Language of abstract:*

**LA**

English

*Country of publication:*

**CP**

Serbia and Montenegro

*Locality of publication:*

**LP**

Vojvodina

*Publication year:*

**PY**

2005

*Publisher:*

**PU**

Author's reprint

*Publication place:*

**PP**

Faculty of Science and Mathematics, Trg Dositeja Obradovića 4,

*Physical description:*

**PD**

Novi Sad

5/182/32/0/71/0/3

*Scientific field:*

**SF**

Physics

*Scientific discipline:*

**SD**

Experimental Condensed Matter Physics

*Subject/ Key words:*

**SKW**

β-cyclodextrin, 2-hydroxypropil-β-cyclodextrin, Atenolol, X- ray

Powder Diffraction, Differential Scanning Calorimetry

*UC*

*Holding data:*

**HD**

Library of Department of Physics, Trg Dositeja Obradovića 4

*Note:*

**N**

none

*Abstract:*

**AB**

Investigation of inclusion complexes of β-cyclodextrin and 2-hydroxypropil-β-cyclodextrin with atenolol. Inclusion of atenolol in crystal lattices of β-cyclodextrin and 2-hydroxypropil-β-cyclodextrin was confirmed by X- ray powder diffraction and differential scanning calorimetry

*Accepted by the Scientific Board:*

**ASB**

June , 2006.

*Defended on:*

**DE**

June 23<sup>rd</sup>, 2006.

*Thesis defend board:*

**DB**

*President:*

Miroslav Veskić, Ph. D., full professor, Faculty of Science and Mathematics, Novi Sad

*Member:*

Imre Gut, Ph. D., assistant professor, Faculty of Science and Mathematics, Novi Sad

*Member:*

Agneš Kapor, Ph. D., full professor, Faculty of Science and Mathematics, Novi Sad

