

## Ανάπτυξη βέλτιστης μεθόδου ποσοτικοποίησης του δεσμοτρόπου II της Αλβενδαζόλης σε φαρμακευτικά σκευάσματα.

**Μ. Μπαντούνου<sup>1,2</sup>, Χ. Κοντογιάννης<sup>1,2</sup>, Μ. Όρκουλα<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup>Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα

<sup>2</sup>Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας / Ινστιτούτο Επιστημών Χημικής Μηχανικής (ΙΤΕ/ΙΕΧΜΗ),  
Πάτρα, Ελλάδα

(\*malbie@upatras.gr)

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αλβενδαζόλη είναι μία ενεργός δραστική ουσία ευρέως γνωστή για την ανθελμθική της δράση, με πρόσφατες έρευνες να κάνουν λόγο για πιθανές αντικαρκινικές δράσεις. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί με την στερεή μορφή του φαρμάκου έχουν δείξει πως η αλβενδαζόλη παρουσιάζει δύο στερεές διαμορφώσεις, γνωστές ως Form I και Form II, όπου στην αρχή θεωρήθηκαν ως πολύμορφα της αλβενδαζόλης. Εκτενέστερες μελέτες με χρήση της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού στερεής κατάστασης έδειξαν πως οι δύο διαμορφώσεις του φαρμάκου αποδίδονται σε ένα σπάνιο φαινόμενο γνωστό ως δεσμοτροπισμό, στο οποίο ταυτομερή μιας ένωσης μπορούν να κρυσταλλώσουν και να απομονωθούν ανεξάρτητα το ένα από το άλλο. Στην βιβλιογραφία βρέθηκε πως έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι με χρήση ενόργανων μεθόδων ανάλυσης, φασματοσκοπία Ράμαν και υπέρυθρου με την βοήθεια λογισμικών chemometrics, για την ποσοτικοποίηση του ενός δεσμοτρόπου της αλβενδαζόλης, Form I. Ο στόχος της παρούσας εργασίας είναι η ανάπτυξη μιας βέλτιστης μεθόδου ποσοτικοποίησης του δεσμοτρόπου Form II του φαρμάκου, τόσο στην δραστική όσο και στα τελικά προϊόντα, χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία Ράμαν και Περίθλαση ακτίνων Χ κόννεως. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις στερεών με πάνω από μια κρυσταλλική διαμόρφωση έχει φανεί να υπάρχει το φαινόμενο του προτιμητέου προσανατολισμού των κρυστάλλων, όταν σε αυτά ασκηθεί μηχανική πίεση, που μπορεί να οδηγήσει σε μετατροπή πολυμόρφων ή μείωση της έντασης των κορυφών των πολυμόρφων, στην περίπτωση της αλβενδαζόλης δεσμοτρόπων, με το τελευταίο να είναι και το πρόβλημα με την αλβενδαζόλη. Λόγω των προαναφερθέντων ευρημάτων, τόσο στην φασματοσκοπία Ράμαν όσο και στην Περίθλαση ακτίνων Χ κόννεως, διαφορετικές καμπύλες βαθμονόμησης κατασκευάστηκαν για την απλή ανάμιξη και την δημιουργία πελλέτας των δειγμάτων, με σκοπό την εξαγωγή αξιόπιστων αποτελεσμάτων.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Αλβενδαζόλη, Ποσοτικοποίηση, Φασματοσκοπία, Πολυμορφισμός, Δεσμοτροπισμός

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πολλές φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση διαφόρων ασθενειών παρουσιάζουν πάνω από μια κρυσταλλικές διαμορφώσεις. Η γνώση της κρυσταλλικής διαμόρφωσης που θα υπάρχει στην τελική φαρμακομορφή κρίνεται απαραίτητη, καθώς διαφορετικές κρυσταλλικές δομές, μπορούν να έχουν διαφορετικά φαρμακολογικά αποτελέσματα. Για τον λόγο αυτό είναι σημαντική η ύπαρξη μεθοδολογίας τόσο για την ανίχνευση των διαφορετικών δομών όσο και για την ποσοτικοποίηση αυτών.

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε η αλβενδαζόλη, ένα ανθελμθικό φάρμακο ευρέως χρησιμοποιούμενο σε ανθρώπους και ζώα, το οποίο παρουσιάζει δύο κρυσταλλικές διαμορφώσεις. Αρχικά, χαρακτηρίστηκαν ως πολύμορφα Form I και Form II, όμως αυτός ο χαρακτηρισμός απορρίφθηκε όταν με μελέτες πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού εντοπίστηκε διαφορά ενός δεσμού, μεταξύ των δύο πολυμόρφων<sup>[1,2]</sup>.

Στην βιβλιογραφία υπάρχουν ήδη προσπάθειες για την ποσοτικοποίηση του δεσμοτρόπου Form I, καθώς αυτό είναι το μετασταθές δεσμότροπο και απαντάται συχνότερα. Ο ποσοτικός προσδιορισμός έχει πραγματοποιηθεί αξιοποιώντας τις φασματοσκοπίες Raman και IR, καθώς και λογισμικά chemometrics<sup>[3,4]</sup>.

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι ο ποσοτικός προσδιορισμός του δεσμοτρόπου Form II, στην απλή δραστική όπως και στο τελικό προϊόν, που είναι υπό την μορφή δισκίων, αξιοποιώντας την περίθλαση ακτίνων X και την φασματοσκοπία Raman. Ωστόσο, τα δεσμότροπα της αλβενδαζόλης παρουσιάζουν το φαινόμενο του προτιμητέου προσανατολισμού των κρυστάλλων μετά από μηχανική καταπόνηση, με αποτέλεσμα της μείωση των εντάσεων των χαρακτηριστικών κορυφών τους. Εφόσον, το τελικό προϊόν αποτελεί δισκίο, όπου για να μορφοποιηθεί χρειάζεται άσκηση πίεσης 0.6 τόνων, κρίθηκε απαραίτητη η κατασκευή καμπυλών βαθμονόμησης για τα δείγματα μετά την άσκηση μηχανικής πίεσης.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

**Προμήθεια πρώτων υλών:** Τα καθαρά δεσμότροπα της αλβενδαζόλης, όπως και το μίγμα των εκδόχων ήταν ευγενική χορηγία της φαρμακευτικής εταιρίας Remedica της Κύπρου.

**Παρασκευή πρότυπων δειγμάτων για την ποσοτικοποίηση του δεσμοτρόπου Form II:** Παρασκευάστηκαν 2 σειρές πρότυπων δειγμάτων για την ποσοτικοποίηση. Στην πρώτη έγινε απλή ανάμιξη των δυο δεσμοτρόπων και στην δεύτερη ανάμιξη των δυο δεσμοτρόπων με το μίγμα των εκδόχων με αναλογία δραστικής σε έκδοχα 40: 60, όπως και στα τελικά προϊόντα. Οι συγκεντρώσεις των πρότυπων δειγμάτων για τα απλά μίγματα δεσμοτρόπων ήταν σε αναλογίες Form I: Form II 50:50, 60:40, 75:25, 85:15, 87.5:12.5, 90:10, 91.5:8.5, 92.5:7.5, 95:5, ενώ για τα μίγματα δεσμοτρόπων με έκδοχα που προσομοιάζουν το τελικό προϊόν η αναλογία Form I: Form II: έκδοχα διαμορφώθηκε ως 20:20:60, 25:15:60, 30:10:60, 34:6:60, 35:5:60, 36:4:60, 36.54:3.46:60, 37:3:60, 38:2:60, 39:1:60.

**Οργανολογία:** Για την διεξαγωγή των πειραμάτων χρησιμοποιήθηκαν το περιθλασίμετρο κόνεως (Bruker D2 Phaser, με ανιχνευτή LynxEye) και το φορητό φασματόμετρο Raman (i-Raman Plus B&W Tek με δέσμη λέιζερ στα 785 nm).

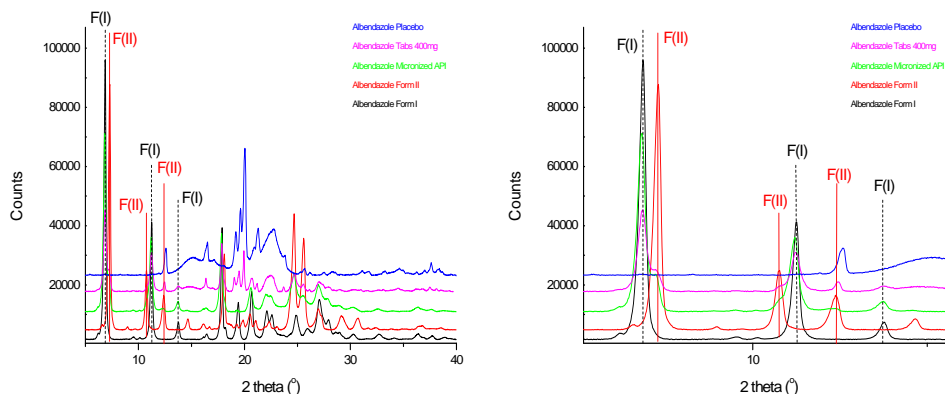
**Συνθήκες λήψης περιθλασιγραμμάτων και φασμάτων Raman:** Οι αρχικές κόνεις και τα πρότυπα μίγματα μετρήθηκαν αρχικά ως είχαν και με τις δύο τεχνικές. Έπειτα ποσότητα των δεσμοτρόπων, του μίγματος των εκδόχων και των πρότυπων μιγμάτων δέχθηκε μηχανική πίεση μέσω της κονιοποίησης σε γουδί και άλλη ποσότητα μέσω της δημιουργίας πελλέτας με πίεση περίπου 0.6 τόνων και έπειτα την κονιοποίηση της στο γουδί. Για την περίθλαση ακτίνων X οι συνθήκες σάρωσης ήταν ταχύτητα σάρωσης 2s/ step με βήμα 0.02°, εύρος 2θ 2-40° στα αρχικά στάδια και έπειτα 2-30°, σχισμή της πηγής 0.6 mm, air scatter screen 3mm και περιστροφή 15 rpm, ενώ χρησιμοποιήθηκε ο δειγματοφορέας Silicon low background και η πάκτωση έγινε με την χρήση αντικειμενοφόρου πλάκας. Για την λήψη των φασμάτων Raman τα δείγματα τοποθετούνταν σε χρυσό πλακίδιο υψηλής ανακλαστικότητας και πακτώνονταν με την βοήθεια σπάτουλας. Οι χρησιμοποιούμενες συνθήκες ήταν οι 45 σαρώσεις ανά μέτρηση, με τον χρόνο σάρωσης να ορίζεται στα 20000 ms για όλα τα δείγματα. Η ένταση του λέιζερ διαφοροποιούνταν. Για τα καθαρά δεσμότροπα όπως και για τα μίγματα δεσμοτρόπων ορίστηκε σε ποσοστό 8%, ενώ για τα μίγματα δεσμοτρόπων και εκδόχων και το μίγμα των εκδόχων ορίστηκε στο 10%.

**Επεξεργασία δεδομένων:** Τα περιθλασιγράμματα και τα φάσματα που λήφθηκαν επεξεργάστηκαν με το λογισμικό Origin® 8.5.

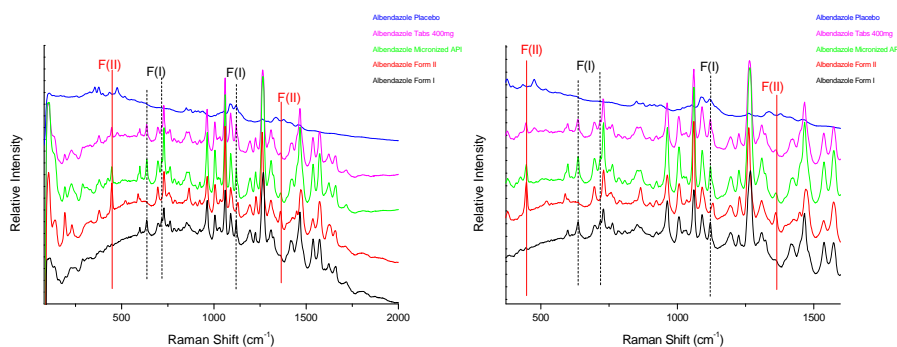
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

## Ποιοτικός προσδιορισμός ουσιών

Αρχικά λήφθηκαν τα περιθλασιγράμματα και τα φάσματα των καθαρών δεσμοτρόπων της αλβενδαζόλης, των διαθέσιμων δισκίων και του μίγματος των εκδόχων, ώστε να ταυτοποιηθούν οι κορυφές των επιμέρους συστατικών. Τα δεδομένα αυτά συγκρίθηκαν και με τα βιβλιογραφικά δεδομένα για επιβεβαίωση. Στο σχήμα 1, φαίνονται τα περιθλασιγράμματα, με την περιοχή ενδιαφέροντος να εντοπίζεται στην περιοχή  $2\theta$  6-12<sup>ο</sup>. Στο σχήμα 2, φαίνονται στα φάσματα Raman.



**Σχήμα 1.** Περιθλασιγράμματα του καθαρού δεσμοτρόπου *Form I* (μαύρη γραμμή), του καθαρού δεσμοτρόπου *Form II* (κόκκινη γραμμή), της λεπτόκοκκης καθαρής δραστικής (πράσινη γραμμή), των δισκίων (ροζ γραμμή) και του μίγματος των εκδόχων (μπλε γραμμή) στην περιοχή  $2\theta$  5-40<sup>ο</sup> (αριστερά) και σε μεγέθυνση από 5 έως 15<sup>ο</sup> (δεξιά). Με διακεκομμένη, κάθετη, μαύρη γραμμή προσδιορίζονται οι κορυφές του δεσμοτρόπου *Form I*, ενώ με ενιαία, κάθετη κόκκινη γραμμή αυτές του δεσμοτρόπου *Form II*.



**Σχήμα 2.** Φάσματα Raman του καθαρού δεσμοτρόπου *Form I* (μαύρη γραμμή), του καθαρού δεσμοτρόπου *Form II* (κόκκινη γραμμή), της λεπτόκοκκης καθαρής δραστικής (πράσινη γραμμή), των δισκίων (ροζ γραμμή) και του μίγματος των εκδόχων (μπλε γραμμή) στην περιοχή κυματαρίθμων 100-2000  $cm^{-1}$  (αριστερά) και σε μεγέθυνση από 350 έως 1600  $cm^{-1}$  (δεξιά). Με διακεκομμένη, κάθετη, μαύρη γραμμή προσδιορίζονται οι κορυφές του δεσμοτρόπου *Form I*, ενώ με ενιαία, κάθετη κόκκινη γραμμή αυτές του δεσμοτρόπου *Form II*.

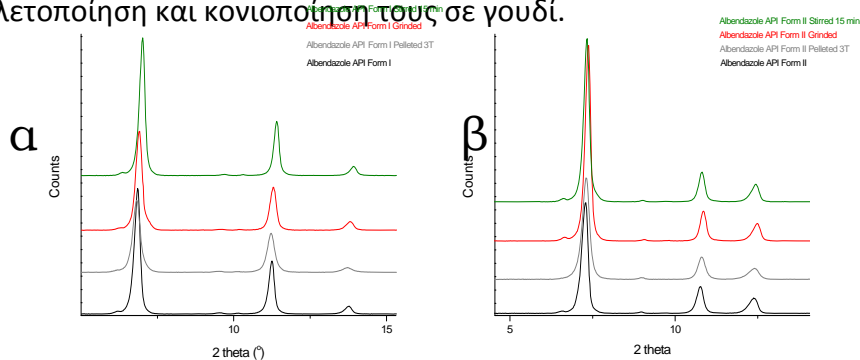
Όπως φαίνεται στο σχήμα 1, το καθαρό δεσμοτρόπο *Form I* παρουσιάζει χαρακτηριστικές κορυφές, σε  $2\theta$  6,9 και 11,26 <sup>ο</sup>, ενώ για το καθαρό δεσμοτρόπο *Form II* οι χαρακτηριστικές κορυφές εντοπίζονται σε  $2\theta$  7,3 και 10,8 <sup>ο</sup>. Οι κορυφές αυτές των δύο δεσμοτρόπων της αλβενδαζόλης είναι ορατές τόσο στα δισκία, όσο και στην λεπτόκοκκη δραστική, που όπως φαίνεται είναι μίγμα των δύο δεσμοτρόπων.

Αντίστοιχα από το σχήμα 2, στα φάσματα Raman, το καθαρό δεσμοτρόπο *Form I* παρουσιάζει χαρακτηριστικές κορυφές στους κυματαρίθμους 635, 717 και 1122  $cm^{-1}$ , ενώ το δεσμοτρόπο *Form II* στους 446 και 1360  $cm^{-1}$ . Οι χαρακτηριστικές κορυφές των δεσμοτρόπων στα φάσματα

Raman εντοπίζονται και στα δισκία και στην λεπτόκοκκη δραστική.

### Μηχανική καταπόνηση:

Καθώς είναι γνωστό πως πολλές φορές η μηχανική καταπόνηση μπορεί να προκαλέσει μείωση στις εντάσεις των κορυφών πολυμόρφων αλλά και δεσμοτρόπων, κρίθηκε αναγκαία η καταπόνηση των καθαρών δεσμοτρόπων της αλβενδαζόλης με μηχανική πίεση διάφορων τύπων, όπως η πελλετοποίηση και έπειτα κονιοποίηση σε γουδί, η απλή κονιοποίηση με γουδί και η ανάδευση σε μαγνητικό αναδευτήρα για 15 λεπτά. Στο σχήμα 3 φαίνονται τα περιθλασιγράμματα που συγκρίνουν το μη καταπονημένο καθαρό δεσμοτρόπο με τις διάφορες μηχανικές καταπονήσεις για το δεσμοτρόπο Form I (σχήμα 3-α) και για το δεσμοτρόπο Form II (σχήμα 3-β). Από την σύγκριση των περιθλασιγραμμάτων και των δύο δεσμοτρόπων με τα αντίστοιχα μηχανικώς καταπονημένα φαίνεται πτώση της έντασης των κορυφών των 2 δεσμοτρόπων κυρίως μετά την πελλετοποίηση και κονιοποίησή τους σε γουδί.



**Σχήμα 3. α)** Περιθλασιγράμματα του καθαρού δεσμοτρόπου Form I χωρίς κατεργασία (μαύρη γραμμή), μετά από δημιουργία πελλέτας στους 3 τόνους και κονιοποίηση (γκρι γραμμή), μετά από κονιοποίηση στο γουδί (κόκκινη γραμμή) και μετά από 15 λεπτά ανάδευση (πράσινη γραμμή) **β)** Περιθλασιγράμματα του καθαρού δεσμοτρόπου Form II χωρίς κατεργασία (μαύρη γραμμή), μετά από δημιουργία πελλέτας στους 3 τόνους και κονιοποίηση (γκρι γραμμή), μετά από κονιοποίηση στο γουδί (κόκκινη γραμμή) και μετά από 15 λεπτά ανάδευση (πράσινη γραμμή).

### Ποσοτικός προσδιορισμός του δεσμοτρόπου Form II

Για την ποσοτικοποίηση του Form II τόσο σε μίγματα δεσμοτρόπων όσο και σε μίγματα δεσμοτρόπων και εκδοχών χρησιμοποιήθηκαν για την φασματοσκοπία Raman οι κορυφές  $446 \text{ cm}^{-1}$  για το δεσμοτρόπο Form II και αυτή στους  $635 \text{ cm}^{-1}$  για το δεσμοτρόπο Form I. Στην τεχνική της περιθλασης ακτίνων X χρησιμοποιήθηκαν οι κορυφές σε  $2\theta 7.3^\circ$  για το Form II και σε  $11.26^\circ$  για το Form I. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του Form II μετά τα ευρήματα των πειραμάτων της μηχανικής καταπόνησης φάνηκε πως ήταν αναγκαίο να πραγματοποιηθεί για 3 διαφορετικές περιπτώσεις δειγμάτων. Πρώτον για την απλή ανάμιξη όλων των συστατικών και δεύτερον για την ανάμιξη, πελλετοποίηση και τελικά κονιοποίηση. Για την ποσοτικοποίηση του δεσμοτρόπου Form II έγινε χρήση των λόγων των υψών των κορυφών και για τις δύο χρησιμοποιούμενες τεχνικές εκφρασμένοι ως  $I(I):I(II)$ .

Οι καμπύλες βαθμονόμησης περιγράφονται από την εξίσωση (1) :

$$\frac{I(I)}{I(II)} = K \frac{c(I)}{c(II)} \quad (1)$$

Όπου  $I(I)$  η ένταση της κορυφής του δεσμοτρόπου και  $I(II)$  η ένταση της κορυφής του δεσμοτρόπου Form II και  $K$  μια σταθερά,

$$\text{Όπου αξιοποιώντας και την σχέση: } C(I) + C(II) = 1 \Rightarrow C(I) = 1 - C(II) \quad (2)$$

και αντικαθιστώντας αυτή στην εξίσωση (1) προκύπτει τελικά η εξίσωση της καμπύλης βαθμονόμησης του τύπου:

$$\frac{I(I)}{I(II)} = \frac{K}{c(II)} - K \quad (3)$$

### Ποσοτικοποίηση δεσμοτρόπου Form II με την περίθλαση ακτίνων Χ κόνεως (XRPD):

Για την ποσοτικοποίηση του δεσμοτρόπου Form II με το XRPD, χρησιμοποιήθηκε ο λόγος των εντάσεων των κορυφών  $2\theta=6.9^\circ$  για το Form I και  $2\theta=7.3^\circ$  για το Form II μετά από αφαίρεση του υποβάθρου. Αξιοποιώντας το λογισμικό Origin<sup>®</sup> 8.5, με την χρήση της αρχής των ελάχιστων τετραγώνων δημιουργήθηκαν οι καμπύλες βαθμονόμησης για τα απλά μίγματα δεσμοτρόπων και τα μίγματα δεσμοτρόπων με έκδοχα για όλα τα είδη μηχανικής καταπόνησης όπως έχουν προαναφερθεί. Οι εξισώσεις των καμπυλών εκφρασμένες με την τύπο της εξίσωσης (3) παρουσιάζονται παρακάτω:

$$\text{Απλή ανάμιξη δεσμοτρόπων: } \frac{I(I)^{6.9^\circ}}{I(II)^{7.3^\circ}} = \frac{1.4427(\pm 0.08724)}{c(II)} - 3.39751(\pm 0.70938), R^2 = 0.98553$$

$$\text{Πελλετοποίηση δεσμοτρόπων: } \frac{I(I)^{6.9^\circ}}{I(II)^{7.3^\circ}} = \frac{1.94774(\pm 0.0448)}{c(II)} - 4.59632(\pm 0.18371), R^2 = 0.99541$$

$$\text{Απλή ανάμιξη δεσμοτρόπων με έκδοχα: } \frac{I(I)^{6.9^\circ}}{I(II)^{7.3^\circ}} = \frac{82,53351(\pm 3.51497)}{c(II)} - 8.23097(\pm 0.75356), R^2 = 0.99278$$

$$\text{Πελλετοποίηση δεσμοτρόπων με έκδοχα: } \frac{I(I)^{6.9^\circ}}{I(II)^{7.3^\circ}} = \frac{96.49717(\pm 6.79376)}{c(II)} - 6.96215(\pm 1.57749), R^2 = 0.98046$$

Για τον έλεγχο των παραπάνω καμπυλών βαθμονόμησης παρασκευάστηκαν πρότυπα μίγματα συγκεντρώσεων 91.5: 8.5 δεσμοτρόπο I: δεσμοτρόπο II και για τα μίγματα με έκδοχα παρασκευάστηκαν μίγματα συγκέντρωσης δεσμοτρόπο I: δεσμοτρόπο II: έκδοχα 36.54:3.46:60. Τα αποτελέσματα που έδωσε η κάθε καμπύλη ήταν: στα απλά μίγματα δεσμοτρόπων η συγκέντρωση του δεσμοτρόπου II από την καμπύλη βρέθηκε 8.2% με ποσοστό σφάλματος 3.11%, στην πελλετοποίηση απλών δεσμοτρόπων 8.64% με ποσοστό σφάλματος 1.66%, στο μίγμα δεσμοτρόπων με έκδοχα 3.56% με ποσοστό σφάλματος 2.87% και τέλος στο πελλετοποιημένο μίγμα δεσμοτρόπων με έκδοχα 3.43% με ποσοστό σφάλματος 0.75%.

### Ποσοτικοποίηση δεσμοτρόπου Form II με την φασματοσκοπία Raman:

Ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία με αυτή που περιεγράφηκε για την περίθλαση ακτίνων Χ κόνεως. Οι κορυφές που χρησιμοποιήθηκαν για τους λόγους ήταν η  $446 \text{ cm}^{-1}$  για το δεσμοτρόπο Form II και η  $635 \text{ cm}^{-1}$  για το δεσμοτρόπο Form I. Αξιοποιώντας την σχέση (3) οι καμπύλες βαθμονόμησης που προέκυψαν φαίνονται παρακάτω:

$$\text{Απλή ανάμιξη δεσμοτρόπων: } \frac{I(I)^{635 \text{ cm}^{-1}}}{I(II)^{446 \text{ cm}^{-1}}} = \frac{0.3568(\pm 0.00679)}{c(II)} - 0.01037(\pm 0.06585), R^2 = 0.99819$$

$$\text{Πελλετοποίηση δεσμοτρόπων: } \frac{I(I)^{635 \text{ cm}^{-1}}}{I(II)^{446 \text{ cm}^{-1}}} = \frac{0.29853(\pm 0.01182)}{c(II)} - 0.01262(\pm 0.06844), R^2 =$$

0.99066

$$\frac{I(I)^{635 \text{ cm}^{-1}}}{I(I)^{446 \text{ cm}^{-1}}} = \frac{13.35278(\pm 1.00877)}{c(I)} + 0.24011(\pm 0.016604), R^2 = 0.97755$$

$$\frac{I(I)^{635 \text{ cm}^{-1}}}{I(I)^{446 \text{ cm}^{-1}}} = \frac{19.66063(\pm 0.64136)}{c(I)} - 0.30578(\pm 0.0514), R^2 = 0.9947$$

Τα αποτελέσματα που έδωσε η κάθε καμπύλη ήταν: στα απλά μίγματα δεσμοτρόπων η συγκέντρωση του δεσμοτρόπου II από την καμπύλη βρέθηκε 8.51% με ποσοστό σφάλματος 0.12%, στην πελλετοποίηση απλών δεσμοτρόπων 10.3% με ποσοστό σφάλματος 22.04%, στο μίγμα δεσμοτρόπων με έκδοχα 3.45% με ποσοστό σφάλματος 0.20% και τέλος στο πελλοτοποιημένο μίγμα δεσμοτρόπων με έκδοχα 5.99% με ποσοστό σφάλματος 73.37%.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι τεχνικές περίθλαση ακτίνων X και φασματοσκοπία Raman απέδωσαν επιτυχώς αποτελέσματα για τον ποιοτικό προσδιορισμό των δεσμοτρόπων της αλβενδαζόλης σε καθαρή λεπτόκοκκη δραστική, σε έτοιμα δισκία, σε μίγματα απλών δεσμοτρόπων και σε μίγματα δεσμοτρόπων με έκδοχα για προσομοίωση με το τελικό προϊόν. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του δεσμοτρόπου II σε όλες τις κατηγορίες μιγμάτων ήταν επιτυχής με την περίθλαση ακτίνων X κόνεως. Στην φασματοσκοπία Raman φάνηκε πως για την απλή ανάμιξη των δεσμοτρόπων με και χωρίς έκδοχα η ποσοτικοποίηση αποδίδει επιτυχώς αποτελέσματα, κάτι που δεν φαίνεται να συμβαίνει για τα μηχανικώς καταπονημένα μίγματα με πελλετοποίηση και ύστερα κονιοποίηση.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Rosa M. Claramunt, Concepción López, Dionisia Sanz, José Elguero, Ibon Alkorta, Determination of the tautomerism of albendazole desmotropes using solution and solid state NMR together with DFT theoretical calculations, both energies and chemical shifts, *Journal of Molecular Structure*, Volume 1261, 2022, 132883, ISSN 0022-2860, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132883>.
- [2] Marco B. Pranzo, Dyanne Cruickshank, Massimo Coruzzi, Mino R. Caira, Ruggero Bettini, Enantiotropically Related Albendazole Polymorphs, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 99, Issue 9, 2010, Pages 3731-3742, ISSN 0022-3549, <https://doi.org/10.1002/jps.22072>.
- [3] Aldana B. Moroni, Daniel R. Vega, Teodoro S. Kaufman, Natalia L. Calvo, Form quantitation in desmotropic mixtures of albendazole bulk drug by chemometrics-assisted analysis of vibrational spectra, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Volume 265, 2022, 120354, ISSN 1386-1425, <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120354>.
- [4] Natalia L. Calvo, Juan M. Arias, Aída Ben Altabef, Rubén M. Maggio, Teodoro S. Kaufman, Determination of the main solid-state form of albendazole in bulk drug, employing Raman spectroscopy coupled to multivariate analysis, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Volume 129, 2016, Pages 190-197, ISSN 0731-7085, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.07.013>.