

Л.О. Белякова

КАПСУЛЮВАННЯ БЕНЗОЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЗА ДОПОМОГОЮ ЦИКЛОДЕКСТРИНІВ

Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна, E-mail: mila.belyakova@gmail.com

Капсулювання лікарських речовин в різноманітні полімери є поширеним способом підвищення їхньої термічної, гідролітичної та хімічної стійкості. Однак біодоступність капсульованих ліків при цьому знижується. Рішенням цієї важливої проблеми може бути одержання нанокапсул лікарських сполук за допомогою комплексоутворюючих агентів, наприклад, циклодекстринів.

Мета даної роботи – вивчення можливості капсулювання бензойної, саліцилової та β -резорцилової кислот в α - і β -циклодекстрини. Методом спектрофотометрії вивчено взаємодію бензолкарбонічних кислот з циклодекстринами у водних розчинах при 20–30 °С. Доведено формування в системах циклодекстрин – бензолкарбонічна кислота комплексів складу 1:1. Розраховано константи стійкості комплексів і основні термодинамічні параметри комплексоутворення. Показано, що характер зміни спектральних характеристик бензолкарбонічних кислот в присутності циклодекстринів може бути використаний для передбачення можливості капсулювання ароматичних органічних сполук. Встановлено переважну роль комплементарності геометричних параметрів циклодекстринів і бензолкарбонічних кислот в одержанні комплексів включення, що мають ознаки нанокапсул. Продемонстровано перспективність використання β -циклодекстрину для капсулювання бензолкарбонічних кислот.

Синтезовано і досліджено комплекси β -циклодекстрину з бензолкарбонічними кислотами за допомогою ІЧ спектроскопії, рентгенофазового аналізу та дериватографії. Встановлено утворення двох типів комплексів в системі β -циклодекстрин – бензолкарбонічна кислота. Перший тип комплексів утворюється завдяки неспецифічному взаємодіям між гідрофобною порожниною β -циклодекстрину і молекулою бензолкарбонічної кислоти, другий тип – в результаті специфічних взаємодій між функціональними групами молекул. Бензойна і саліцилова кислоти утворюють з β -циклодекстрином нанокапсули, при цьому їхня гідролітична та термічна стабільність підвищується. Комплекси другого типу набувають властивостей нової речовини: β -резорцилова кислота втрачає свою індивідуальність в результаті утворення з β -циклодекстрином міцних супрамолекулярних структур.

Ключові слова: супрамолекулярна хімія, капсулювання, бензолкарбонічна кислота, α - і β -циклодекстрини, комплекси включення типу «хазяїн – гість», спектрофотометрія, ІЧ спектроскопія, рентгенофазовий аналіз, дериватографія

ВСТУП

Капсулювання лікарських речовин у водо- і жиророзчинні полімери використовують для підвищення їхньої термічної, хімічної і гідролітичної стійкості, а також для усунення неприємного смаку та запаху. Однак біодоступність капсульованих лікарських сполук при цьому знижується через необхідність розчинення полімерної оболонки капсули. Рішенням цієї важливої проблеми може бути одержання нанокапсул лікарських речовин за допомогою комплексоутворюючих агентів, наприклад, циклодекстринів (CD). Вони нетоксичні, їх застосовують в харчовій, косметичній та фармацевтичній галузях промисловості як наповнювачі та зв'язуючі добавки [1–15].

Молекули циклодекстринів складаються з шестичленних D-глюкопіранозидних кілець, які з'єднані між собою 1,4-глікозидними зв'язками. Циклодекстрини мають форму конусоподібного тору з вузькою та широкою торцевими поверхнями, на яких розташовані первинні і вторинні спиртові групи. Глюкопіранозидні кільця утворюють внутрішню гідрофобну порожнину CD, розмір якої залежить від кількості з'єднаних ланок. Наявність цієї гідрофобної порожнини в молекулах циклодекстринів і гідрофільної зовнішньої поверхні тороподібних молекул, яка створюється первинними і вторинними спиртовими групами, забезпечує циклодекстринам унікальну здатність утворювати комплекси включення типу «хазяїн – гість» з

різноманітними органічними сполуками [16–26]. Відсутність специфічних взаємодій між молекулами органічних сполук і внутрішньою поверхнею гідрофобної порожнини CD при утворенні комплексів включення повинна забезпечувати незмінність фізико-хімічних властивостей капсульованих речовин і підвищення їхньої стабільності при зберіганні. Комплементарність молекул «хазяїна» і «гостя», ймовірно, буде сприяти формуванню супрамолекулярних структур, що відповідають поняттю нанокapsули. Разом з тим, роль відповідності геометричної і електронної структури циклодекстринів і лікарських сполук при їх капсулюванні практично не вивчено.

Бензолкарбонові кислоти (BCA) застосовують у медицині для лікування запальних процесів, кардіологічних і дерматологічних захворювань [27, 28]. Однак вони мають низьку гідролітичну, термічну і хімічну стійкість, спричиняють подразнюючу дію на шлунково-кишковий тракт, що впливає на ефективність ліків на їхній основі.

Мета цієї роботи – вивчення можливості капсулювання бензолкарбонових кислот з використанням циклодекстринів.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

α - і β -Циклодекстрини (α -CD і β -CD) фірми «Fluka» та бензолкарбонові кислоти –

бензойна (BA), саліцилова (SA) і β -резорцилова (RA) фірми «Merck» використовували без додаткової очистки.

УФ спектри поглинання бензолкарбонових кислот у воді та *n*-гексані, а також водних розчинів BCA, що містять α -CD або β -CD, записували на спектрофотометрі Specord M-40 у діапазоні 200–350 нм.

ІЧ спектри пропускання речовин, спресованих з бромистим калієм, реєстрували в інтервалі 4000–400 cm^{-1} на спектрометрі Thermo Nicolet NEXUS FT-IR.

Рентгенофазовий аналіз проводили на дифрактометрі ДРОН-4-07 (випромінювання CuK_α з Ni-фільтром).

Повний термічний аналіз виконували на дериватографі Q-1500 D. Температурний інтервал 20–1000 $^\circ\text{C}$, швидкість нагрівання 10 град/хв, наважка досліджуваної речовини 50 мг.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Для вивчення можливості капсулювання ароматичних органічних сполук за допомогою α - і β -циклодекстринів було обрано три бензолкарбонові кислоти – бензойна, саліцилова та β -резорцилова [29–31], оскільки вони мають подібну будову молекул, а об'єм молекул цих BCA менше розміру внутрішньої порожнини α -CD і β -CD (табл. 1 і 2).

Таблиця 1. Будова молекул α - і β -циклодекстринів [18]

Циклічний олігосахарид	Розмір кільця (число атомів С)	Висота тора, нм	Малий діаметр внутрішньої порожнини, нм	Центральний діаметр внутрішньої порожнини, нм	Великий діаметр внутрішньої порожнини, нм	Об'єм внутрішньої порожнини, nm^3
α -Циклодекстрин	30	0.78	0.47	0.50	0.57	0.174
β -Циклодекстрин	35	0.78	0.52	0.62	0.78	0.262

Таблиця 2. Будова молекул бензолкарбонових кислот [28, 32]

Бензолкарбонова кислота	Хімічна формула	Розміри молекули бензолкарбонової кислоти		
		об'єм, nm^3	висота, нм	ширина, нм
Бензойна кислота	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$	0.101	0.62	0.43
Саліцилова кислота	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COOH}$	0.124	0.61	0.53
β -Резорцилова кислота	$\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{COOH}$	0.166	0.91	0.53

УФ спектри поглинання ВСА в *n*-гексані (0.1–10.0 ммоль/л) містять дві смуги $\pi \rightarrow \pi^*$ електронних переходів бензола, які зміщені в довгохвильову область через введення в ароматичне кільце карбоксильної групи [33, 34], і смугу $n \rightarrow \pi^*$ переходу С=О хромофора. Обидві бензольні смуги (табл. 3) зсуваються в короткохвильову область у водних розчинах, а їхня інтенсивність зменшується. Смуга карбонільної групи повністю маскується довгохвильовою смугою ароматичного кільця. Такі зміни УФ спектрів

ВСА свідчать про утворення водневих зв'язків в полярному розчиннику [34].

При додаванні до водних розчинів ВСА α -CD або β -CD обидві смуги ароматичного кільця зазнають батохромний зсув. α - і β -циклодекстрини не мають характеристичних смуг поглинання в УФ області, тому довгохвильовий зсув смуг $\pi \rightarrow \pi^*$ переходів бензолу в присутності CD пов'язаний з міжмолекулярними взаємодіями в системах ВСА–вода– α -CD і ВСА–вода– β -CD.

Таблиця 3. УФ спектри поглинання бензолкарбонових кислот

Досліджувана система	λ_1 , нм	ϵ_1 , л/(моль·см)	λ_2 , нм	ϵ_2 , л/(моль·см)
ВА–вода	224	9330	273	930
ВА–вода– α -CD	232	10500	275	1050
ВА–вода– β -CD	229	11050	275	960
ВА– <i>n</i> -гексан	232	15850	275	1515
SA–вода	233	6610	298	3110
SA–вода– α -CD	234	6600	298	3000
SA–вода– β -CD	235	6990	302	3390
SA– <i>n</i> -гексан	238	7590	302	3980
RA–вода	256	29880	296	11680
RA–вода– α -CD	257	24030	297	9450
RA–вода– β -CD	258	20340	299	8400
RA– <i>n</i> -гексан	265	38500	305	15600

Склад комплексів, що утворюються у водних бінарних розчинах між бензолкарбоновими кислотами і циклодекстринами, визначали за допомогою рівняння Кетелара [34, 35]

$$1/(A - A_0) = 1/a + 1/(a \cdot K_s \cdot C_0),$$

де A і A_0 – оптична густина розчинів ВСА в присутності CD і без нього відповідно;

a – різниця між коефіцієнтами екстинкції комплексу CD·ВСА і ВСА при однаковій довжині хвилі; K_s – константа стійкості комплексу CD·ВСА; C_0 – вихідна концентрація CD в розчині.

Лінійні залежності спектральних характеристик бензойної, саліцилової і β -резорцилової кислот від оберненої концентрації α - або β -циклодекстрину підтверджують утворення в усіх випадках комплексів складу 1:1. Додавання циклодекстринів до водних розчинів ВСА приводить до неоднакової зміни їхніх УФ спектрів (табл. 3). Так, для ВА в присутності і

α -CD, і β -CD, крім батохромного зсуву обох смуг поглинання $\pi \rightarrow \pi^*$ переходів ароматичного кільця, спостерігається збільшення їхньої інтенсивності, що однозначно свідчить про появу у молекул ВА гідрофобного оточення, яким може бути тільки внутрішня порожнина циклодекстринів. Аналогічна зміна УФ спектру відбувається в системі SA–вода– β -CD. Разом з тим, при додаванні α -CD до водного розчину SA спостерігається незначний батохромний зсув смуг поглинання $\pi \rightarrow \pi^*$ переходів ароматичного кільця, а їхня інтенсивність зменшується, що може бути пов'язано з появою в системі SA–вода– α -CD водневих зв'язків.

У присутності α - або β -циклодекстрину для водного розчину β -резорцилової кислоти також спостерігається несуттєвий зсув змуг поглинання $\pi \rightarrow \pi^*$ переходів бензолу в довгохвильову область та помітне зменшення їхньої інтенсивності через визначальний вплив водневих зв'язків на УФ спектри RA в

системах RA–вода– α -CD і RA–вода– β -CD, причому внесок водневих зв'язків збільшується в порівнянні з системою RA–вода.

Зі спектральних характеристик ВСА, побудованих в координатах рівняння Кетелара, було розраховано константи стійкості K_s CD·BCA комплексів. Також було

визначено стандартні термодинамічні параметри комплексоутворення. Зміну вільної енергії Гіббса було обчислено за рівнянням $\Delta G^\circ = -RT \ln K_s$, а ентальпію (ΔH°) і ентропію (ΔS°) – графічно з використанням рівняння Вант-Гоффа $R \ln K = -\Delta H/T + \Delta S$ [35]. Одержані результати наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Константи стійкості та стандартні термодинамічні параметри комплексоутворення в системах циклодекстрин – бензолкарбонова кислота

Комплекс	K_s , л/моль	ΔG° , кДж/моль	ΔH° , кДж/моль	ΔS° , Дж/(моль·К)
α -CD·BA	125±7	-11.8	-24.2	-41.6
β -CD·BA	120±6	-11.6	-23.0	-39.0
α -CD·SA	90±4	-10.9	-20.8	-33.0
β -CD·SA	120±6	-11.5	-23.0	-39.1
α -CD·RA	860±40	-16.1	-37.0	-11.6
β -CD·RA	390±20	-14.8	-29.7	-10.9

Константи стійкості практично однакові для комплексів α - і β -циклодекстринів з бензойною кислотою та β -циклодекстрину з саліциловою кислотою, дещо менше величина K_s для α -CD·SA. Істотно більше величини K_s для комплексів α - і β -циклодекстринів з β -резорциловою кислотою, причому K_s для α -CD·RA перевищує K_s для β -CD·RA більш, ніж у два рази (табл. 4).

Всі зміни термодинамічних параметрів (табл. 4) мають негативний знак, що вказує на довільне проходження комплексоутворення у вивченому температурному інтервалі, на те, що утворення нових нанорозмірних структур є екзотермічним процесом і що воно пов'язано з обмеженням свободи коливальних і обертальних рухів молекул ВСА при взаємодії з циклодекстринами.

Виходячи з одержаних спектрофотометричних результатів, можна зробити висновок про те, що відповідність об'ємів молекул бензолкарбонових кислот та внутрішніх порожнин α - і β -циклодекстринів є необхідною, але недостатньою умовою для одержання нанокapsул ВСА з α -CD або β -CD. Геометричні параметри BA, α -CD і β -CD (табл. 1, 2), а також характер зміни УФ спектрів водних розчинів бензойної кислоти при контакті з циклодекстринами свідчать про утворення комплексів включення «хвіст вперед» або «голова вперед» з повним входженням BA у внутрішню гідрофобну

порожнину і α - і β -циклодекстрину (рис. 1, а–з).

Величини констант стійкості для комплексів α -CD·BA і β -CD·BA відповідають константам утворення комплексів включення за допомогою ван-дер-ваальсових та дисперсійних взаємодій (табл. 4). Саліцилова кислота утворює з β -циклодекстрином тільки комплекси включення «хвіст вперед» шляхом входження молекули SA у внутрішню порожнину через більш широкий край β -CD (рис. 1 е). Невисокі значення константи стійкості і змін термодинамічних параметрів комплексоутворення спостерігаються і для α -CD·SA. Однак, беручи до уваги характер зміни УФ спектрів розчинів SA (табл. 3), це пов'язано з тим, що молекула SA займає лише верхню, більш широкую частину порожнини α -CD (рис. 1 д), так як центральний діаметр α -CD менше розмірів молекули SA (табл. 1, 2). Тому гідрофобні взаємодії при утворенні комплексу α -CD·SA проявляються лише частково, поряд з водневими зв'язками між функціональними групами SA і α -CD. Аналогічним чином відбувається взаємодія RA з α -CD (рис. 1 ж), але, на відміну від саліцилової кислоти, в УФ спектрах α -CD·RA істотно зменшується інтенсивність смуг поглинання ароматичного кільця (табл. 3), що свідчить про переважну роль водневих зв'язків в порівнянні з гідрофобними взаємодіями між молекулою RA і стінками

внутрішньої порожнини молекули α -CD. Подібна картина спостерігається і при комплексоутворенні RA з β -CD (рис. 1 з, табл. 3, 4). Константа стійкості для β -CD·RA в два рази менше, ніж для α -CD·RA, що може бути пов'язано зі збільшенням вкладу гідрофобних взаємодій завдяки більшій відповідності розмірів внутрішньої порожнини β -CD і молекули RA. Разом з тим, через те, що розміри молекули RA перевищують висоту тора β -циклодекстрину, можливість виникнення водневих зв'язків зберігається і в разі β -CD. Таким чином, для одержання нанокapsул з бензолкарбоновими кислотами більше підходить β -циклодекстрин. Однак і в цьому випадку істотні

відмінності спектральних характеристик в системах ВСА–вода– β -CD і параметрів комплексоутворення можуть свідчити про утворення супрамолекулярних структур, що відрізняються за своєю будовою і, можливо, фізико-хімічними властивостями.

Комплекси бензойної, саліцилової і β -резорцилової кислот з β -циклодекстрином було синтезовано, виділено в твердому стані та охарактеризовано за допомогою методів ІЧ спектроскопії, рентгенофазового аналізу і дериватографії.

У таблиці 5 наведено експериментальні результати, які було одержано методом ІЧ спектроскопії.

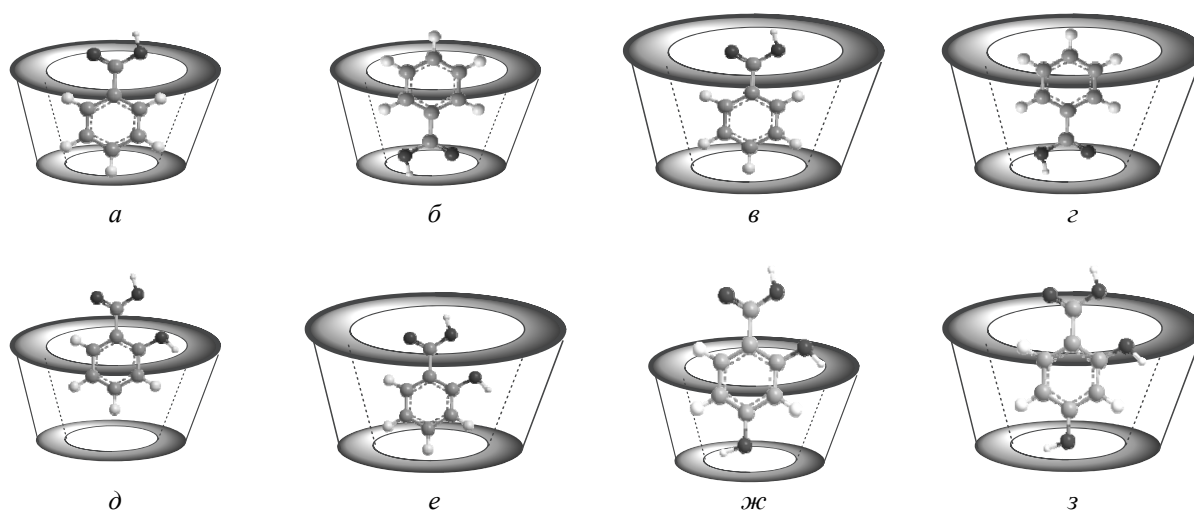


Рис. 1. Будова комплексів α - і β -циклодекстринів з бензойною (а-з), саліциловою (д, е) та β -резорциловою (ж, з) кислотами

В ІЧ спектрі β -CD є широка смуга поглинання з максимумом при 3325 см^{-1} , що належить валентним коливанням зв'язків О–Н первинних спиртових груп, пов'язаних внутрішньомолекулярними водневими зв'язками (С2–ОН-група одного глюкопіранозидного кільця з С3–ОН-групою сусіднього кільця), і смуга валентних коливань вторинних спиртових груп (3290 см^{-1}). Крім того, присутня смуга 2925 см^{-1} , яка відноситься до валентних коливань зв'язків С–Н в СН- і СН₂-групах. Смуга поглинання 1647 см^{-1} належить до деформаційних коливань зв'язків О–Н в СОН-групах і/або молекулах води. Смуги поглинання при 1424 , 1364 і 1335 см^{-1}

відносяться до деформаційних коливань зв'язків С–Н в СН₂ОН- і СНОН-групах.

В ІЧ спектрі ВА реєструються смуги поглинання валентних коливань зв'язків С–Н ароматичного кільця (3068 см^{-1}), С=О карбоксильної групи (1708 см^{-1}), С=С бензольного кільця (1603 , 1582 , 1497 см^{-1}), а також деформаційних коливань зв'язків С–Н ароматичного кільця (1310 см^{-1}).

В ІЧ спектрі SA є смуга валентних коливань зв'язку О–Н фенольного гідроксилу (3240 см^{-1}), а також смуги поглинання зв'язків С–Н ароматичного кільця (3050 , 1298 см^{-1}), С=О карбоксильної групи (1675 см^{-1}) і С=С бензольного кільця (1611 , 1578 , 1480 см^{-1}).

Таблиця 5. Характеристичні смуги поглинання в ІЧ спектрах β -циклодекстрину, бензойної, саліцилової і β -резорцилової кислот, а також комплексів на їхній основі складу 1:1

Досліджувана речовина	Характеристична смуга поглинання [36, 37]	Максимум смуги поглинання, cm^{-1}
β -CD	$\nu(\text{O-H})$ – первинні спиртові групи	3325
	$\nu(\text{O-H})$ – вторинні спиртові групи	3290
	$\nu(\text{C-H})$ – CH- і CH_2 -групи	2925
	$\delta(\text{O-H})$ – COH- групи і/або молекули води	1647
	$\delta(\text{C-H})$ – CH_2OH і CHON групи	1424, 1364, 1335
BA	$\nu(\text{C-H})$ – бензольне кільце	3068
	$\nu(\text{C=O})$ – карбоксильна група	1708
	$\nu(\text{C=C})$ – бензольне кільце	1603, 1582, 1497
	$\delta(\text{C-H})$ – бензольне кільце	1310
SA	$\nu(\text{O-H})$ – фенольний гідроксил	3240
	$\nu(\text{C-H})$ – бензольне кільце	3050
	$\nu(\text{C=O})$ – карбоксильна група	1675
	$\nu(\text{C=C})$ – бензольне кільце	1611, 1578, 1480
	$\delta(\text{C-H})$ – бензольне кільце	1298
RA	$\nu(\text{O-H})$ – фенольні гідроксили	3270
	$\nu(\text{C-H})$ – бензольне кільце	3030
	$\nu(\text{C=O})$ – карбоксильна група	1650
	$\nu(\text{C=C})$ – бензольне кільце	1523, 1443
	$\delta(\text{C-H})$ – бензольне кільце	1283
β -CD·BA	$\nu(\text{O-H})$ – первинні спиртові групи	3320
	$\nu(\text{O-H})$ – вторинні спиртові групи	3295
	$\nu(\text{C-H})$ – CH- і CH_2 -групи	2925
	$\delta(\text{O-H})$ – COH- групи і/або молекули води	1650
	$\delta(\text{C-H})$ – CH_2OH і CHON групи β -CD	1424, 1364, 1335
	$\nu(\text{C-H})$ – бензольне кільце	3065
	$\nu(\text{C=O})$ – карбоксильна група	1698
	$\nu(\text{C=C})$ – бензольне кільце	1603, 1582
	$\delta(\text{C-H})$ – бензольне кільце	1308
β -CD·SA	$\nu(\text{O-H})$ – первинні спиртові групи	3325
	$\nu(\text{O-H})$ – вторинні спиртові групи	3292
	$\nu(\text{C-H})$ – CH- і CH_2 -групи	2920
	$\delta(\text{O-H})$ – COH- групи і/або молекули води	1645
	$\delta(\text{C-H})$ – CH_2OH і CHON групи β -CD	1420, 1365, 1330
	$\nu(\text{O-H})$ – фенольний гідроксил	3235
	$\nu(\text{C-H})$ – бензольне кільце	3050
	$\nu(\text{C=O})$ – карбоксильна група	1667
	$\nu(\text{C=C})$ – бензольне кільце	1610, 1575
	$\delta(\text{C-H})$ – бензольне кільце	1295
	β -CD·RA	$\nu(\text{O-H})$ – первинні спиртові групи
$\nu(\text{O-H})$ – вторинні спиртові групи		3250
$\nu(\text{C-H})$ – CH- і CH_2 -групи		2920
$\delta(\text{O-H})$ – COH- групи і/або молекули води		1626
$\delta(\text{C-H})$ – CH_2OH і CHON групи		1413, 1369, 1334
$\nu(\text{O-H})$ – фенольні гідроксили		3207
$\nu(\text{C-H})$ – бензольне кільце		3020
$\nu(\text{C=O})$ – карбоксильна група		1600
$\nu(\text{C=C})$ – бензольне кільце		1509, 1430
$\delta(\text{C-H})$ – бензольне кільце		1244

В ІЧ спектрі RA присутні характеристичні смуги поглинання зв'язків O–H фенільних груп (3270 см^{-1}), зв'язків C–H бензольного кільця ($3030, 1283\text{ см}^{-1}$), C=O карбоксильної групи (1650 см^{-1}) і C=C в бензольному кільці ($1523, 1443\text{ см}^{-1}$).

В ІЧ спектрі комплексу $\beta\text{-CD}\cdot\text{BA}$ реєструються смуги поглинання і $\beta\text{-CD}$, і BA. Їхнє положення практично не змінюється в порівнянні з індивідуальними сполуками (табл. 3), а інтенсивність смуг, що належать BA, збільшується. Аналогічним чином виглядає і спектр комплексу $\beta\text{-CD}\cdot\text{SA}$. Це є доказом повного входження молекул BA і SA у внутрішню порожнину $\beta\text{-CD}$ завдяки комплементарності їхніх розмірів і утворення сполук включення за допомогою неспецифічних взаємодій з внутрішньою порожниною олігосахариду. Водневих зв'язків між компонентами комплексів $\beta\text{-CD}\cdot\text{BA}$ і $\beta\text{-CD}\cdot\text{SA}$ немає.

При утворенні комплексу $\beta\text{-CD}\cdot\text{RA}$ спостерігається помітний зсув характеристичних смуг поглинання зв'язків O–H, C–H, C=O і C=C β -циклодекстрину і резорцилової кислоти в низькочастотну область (табл. 5), можливо, в результаті виникнення водневих зв'язків між бічними спиртовими групами $\beta\text{-CD}$ і карбоксильною і фенільними групами RA. Розміри молекули RA створюють сприятливі умови для утворення водневих зв'язків з функціональними групами $\beta\text{-CD}$ поза гідрофобної порожнини. Таким чином, незважаючи на те, що при утворенні комплексу $\beta\text{-CD}\cdot\text{RA}$ молекула резорцилової кислоти входить у внутрішню порожнину β -циклодекстрину, навряд супрамолекулярна структура, яка утворюється при цьому, може бути віднесена до сполук включення. Цей висновок підтверджують і результати рентгенофазового аналізу комплексів $\beta\text{-CD}\cdot\text{BCA}$, виділених в твердому стані (табл. 6).

Таблиця 6. Рентгенофазовий аналіз β -циклодекстрину, бензолкарбонових кислот, їхніх еквімолярних механічних сумішей і комплексів складу 1:1

Досліджувана речовина	2 θ , град.
$\beta\text{-CD}$	9.00, 12.55, 19.55, 22.75, 27.10, 34.85
BA	8.04, 16.06, 17.15, 23.64
SA	11.03, 17.58, 25.75, 27.97
RA	13.65, 16.30, 25.35, 26.90, 28.20
$\beta\text{-CD} + \text{BA}^*$	7.94, 12.54, 16.24, 22.85
$\beta\text{-CD}\cdot\text{BA}$	9.17, 12.84, 19.77, 23.71
$\beta\text{-CD} + \text{SA}$	9.10, 11.15, 12.75, 17.81
$\beta\text{-CD}\cdot\text{SA}$	9.16, 12.85, 19.70, 28.05
$\beta\text{-CD} + \text{RA}$	9.06, 16.40, 19.75, 26.90
$\beta\text{-CD}\cdot\text{RA}$	11.80, 18.60, 21.20, 24.95

* еквімолярна механічна суміш

Дифрактограми $\beta\text{-CD}$, BA, SA і RA містять ряд інтенсивних рефлексів, що вказує на індивідуальність кристалічної структури цих сполук. Дифрактограми еквімолярних механічних сумішей $\beta\text{-CD}$ з BCA є суперпозицією рентгенограм окремих хімічних сполук. Аморфне гало відсутнє, що свідчить про кристалічний стан речовин. На дифрактограмах комплексів $\beta\text{-CD}\cdot\text{BA}$ і $\beta\text{-CD}\cdot\text{SA}$ присутні рефлекси $\beta\text{-CD}$, їхні інтенсивності дещо відрізняються від інтенсивностей піків індивідуального $\beta\text{-CD}$. Характеристичні піки BA і SA проявляються слабо. Є аморфне гало. Зменшення ступеня кристалічності, що спостерігається для

$\beta\text{-CD}\cdot\text{BA}$ і $\beta\text{-CD}\cdot\text{SA}$, і відсутність характеристичних рефлексів BA і SA є наслідком капсулювання бензойної та саліцилової кислот в β -циклодекстрин шляхом утворення комплексів включення типу «господар–гість». Рентгенограма комплексу $\beta\text{-CD}\cdot\text{RA}$ істотно відрізняється від дифрактограм $\beta\text{-CD}\cdot\text{BA}$ і $\beta\text{-CD}\cdot\text{SA}$: наявні рефлекси не належать ні $\beta\text{-CD}$, ні RA; немає аморфного гало. Це може бути наслідком утворення нової кристалічної супрамолекулярної структури.

Термодеструкцію одержаних комплексів $\beta\text{-CD}\cdot\text{BCA}$ було вивчено за допомогою дериватографічного аналізу (табл. 7).

Термодеструкція β -CD проходить в три етапи. Вона починається з видалення води (105 °C), що знаходиться в порожнині β -циклодекстрину (11 %), потім відбувається

розкладання спиртових груп і глюкопіранозидних ланок олігосахариду (89 %) – ендоефект при 330 °C і екзоефект при 510 °C.

Таблиця 7. Результати деріватографічного аналізу комплексів β -CD·BCA, а також β -циклодекстрину і бензолкарбонових кислот

Речовина	Максимуми термоєфектів на кривих ДТА, °C	Температури плавлення аналізованих речовин, °C	Кількість води в порожнині β -CD, молекул
β -CD	105, 330, 510	310	8
BA	80*, 140, 300	120	–
SA	90, 170, 445	160	–
RA	80, 230, 500	220	–
β -CD·BA	135, 160, 330, 540	140, 305	5
β -CD·SA	150, 200, 335, 540	180, 310	4
β -CD·RA	80, 290, 480	270	4

* жирним виділені ендоефекти

На кривих ДТА вивчених бензолкарбонових кислот є невеликий ендоефект (до 100 °C), що супроводжується втратою маси, який відноситься до видалення вологи. Другий ендоефект з декількома максимумами і суттєвою втратою маси починається при температурі плавлення BCA і пов'язаний з фрагментацією їх молекул. Закінчується термодеструкція BCA при 300–500 °C.

Термодеструкція комплексів β -CD·BA і β -CD·SA відбувається однаково. Два низькотемпературних термоєфекти відносяться до розкладання BCA, два високотемпературних – до деструкції β -CD. Термоєфекти, що відносяться до деструкції BA і SA, зміщені в область більш високих температур, що свідчить про підвищення їхньої термостабільності в складі комплексів. Деструкція β -CD починається після розкладання BCA. Характер термодеструкції комплексів β -CD·BA і β -CD·SA є доказом відсутності специфічних взаємодій між компонентами комплексів. При утворенні комплексів β -CD·BA і β -CD·SA спостерігається зменшення вмісту води у внутрішній порожнині β -CD з 8 до 5 і 4 молекул води відповідно. Приймаючи до уваги об'єми молекули води (0.030 нм³), бензойної та саліцилової кислот (табл. 2), а також розміри внутрішньої порожнини β -CD (табл. 1), це є доказом повного входження

молекул BA і SA в гідрофобну порожнину β -CD з утворенням нанокапсул (рис. 1).

Термодеструкція комплексу β -CD·RA починається з видалення води нижче 100 °C. Другий ендоефект при 290 °C супроводжується значною втратою маси комплексу. Завершується розкладання комплексу при 480 °C. Термограма β -CD·RA не містить термоєфектів, які можна було б віднести до компонентів комплексу. На відміну від комплексів β -CD·BA і β -CD·SA термодеструкція β -CD·RA має всі ознаки розкладання нової супрамолекулярної речовини.

ВИСНОВКИ

Вивчено взаємодію α - і β -циклодекстринів з бензойною, саліциловою та β -резорциловою кислотами у водних розчинах. Доведено утворення комплексів складу 1:1. Продемонстровано перспективність використання β -циклодекстрину для одержання нанокапсул бензолкарбонових кислот.

Синтезовано і вивчено комплекси β -циклодекстрину з бензолкарбоновими кислотами складу 1:1. Встановлено, що бензойна і саліцилова кислоти завдяки неспецифічним взаємодіям з гідрофобною порожниною β -циклодекстрину утворюють нанокапсули і зберігають при цьому фізико-хімічні властивості індивідуальних бензолкарбонових кислот. β -Резорцилова кислота

утворює з β -циклодекстрином нову супрамолекулярну структуру і втрачає свою індивідуальність. Характер зміни УФ спектрів бензолкарбонових кислот в присутності циклодекстринів може бути використаний для оцінки можливості їх

капсулювання в циклічні олігосахариди. Цей висновок підтверджений дослідженням комплексів, що утворюються в системі β -циклодекстрин – бензолкарбонова кислота, за допомогою ІЧ спектроскопії, рентгенофазового аналізу та дериватографії.

Encapsulation of benzene carboxylic acids using cyclodextrins

L.A. Belyakova

Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine
17 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine, mila.belyakova@gmail.com

The encapsulation of medicinal substances in various polymers is a common way to increase their thermal, hydrolytic, and chemical stability. However, the bioavailability of the encapsulated drugs decreases. The solution to this important problem can be the preparation of nanocapsules of medicinal substances using complexing agents, for example, cyclodextrins.

The purpose of this work is to study the possibility of encapsulation of benzoic, salicylic, and β -resorcylic acids using α - and β -cyclodextrins. The interaction of benzene carboxylic acids with cyclodextrins in aqueous solutions at 20–30 °C has been studied by spectrophotometry. The formation of complexes with a composition of 1:1 in the cyclodextrin – benzene carboxylic acid systems has been proven. The stability constants of the complexes and the main thermodynamic parameters of complex formation have been calculated. It has been shown that the nature of changes in the spectral characteristics of benzene carboxylic acids in the presence of cyclodextrins can be used to predict the possibility of aromatic organic compounds encapsulation. The determining role of the complementarity of geometric parameters of cyclodextrins and benzene carboxylic acids in the preparation of inclusion complexes with features of nanocapsules has been found. The prospects of using β -cyclodextrin for encapsulation of benzene carboxylic acids have been demonstrated.

The complexes of β -cyclodextrin with benzene carboxylic acids were synthesized and studied by IR spectroscopy, X-ray analysis and derivatography. The formation of two types of complexes in the β -cyclodextrin – benzene carboxylic acid system was established. The first type of complexes is formed due to nonspecific interactions between the hydrophobic cavity of β -cyclodextrin and the benzene carboxylic acid molecule, the second type is due to specific interactions between the functional groups of molecules. Benzoic and salicylic acids form nanocapsules with β -cyclodextrin, and their hydrolytic and thermal stability increases. Complexes of the second type acquire the properties of a new compound: β -resorcylic acid loses its individuality, forming strong supramolecular structures with β -cyclodextrin.

Keywords: *supramolecular chemistry, encapsulation, benzene carboxylic acid, α - and β -cyclodextrins, “host-guest” inclusion complexes, spectrophotometry, IR spectroscopy, X-ray analysis, derivatography*

ЛІТЕРАТУРА

1. *Irie T., Uekama K. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safely evaluation // J. Pharm. Sci. – 1997. – V. 86, N 2. – P. 147–162.*
2. *Hedges A.R. Industrial applications of cyclodextrins // Chem. Rev. – 1998. – V. 98, N 5. – P. 2035–2044.*
3. *Hirayama F., Uekama K. Cyclodextrin-based controlled drug release system // Adv. Drug Deliv. Rev. – 1999. – V. 36, N 1. – P. 125–141.*
4. *Bilensoy E. Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine. – Hoboken: Wiley, 2001. – 395 p.*
5. *Challa R., Ahuja A., Ali J., Khar R. Cyclodextrins in drug delivery: an updated review // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2005. – V. 6, N 2. – P. 329–357.*

6. Loftsson T., Jarho P., Masson M., Jarvinen T. Cyclodextrins in drug delivery // *Expert Opin Drug Deliv.* – 2005. – V. 2, N 2. – P. 335–351.
7. Cravotto G., Binello A., Baranelli E. et al. Cyclodextrins as food additives and in food processing // *Curr. Nutr. Food Sci.* – 2006. – V. 2, N 4. – P. 343–350.
8. Brewster M.E., Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2007. – V. 59, N 7. – P. 645–666.
9. Loftsson T., Duchene D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications // *Int. J. Pharm.* – 2007. – V. 329, N 1. – P. 1–11.
10. Astray G., Gonzalez-Barreir C., Mejuto J. et al. A review on the use of cyclodextrins in foods // *Food Hydrocoll.* – 2009. – V. 23, N 7. – P. 1631–1640.
11. Loftsson T., Brewster M.E. Cyclodextrins as functional excipients: methods to enhance complexation efficiency // *J. Pharm. Sci.* – 2012. – V. 101, N 9. – P. 3019–3032.
12. Martina K., Binello A., Lawson D. et al. Recent applications of cyclodextrins as food additives and in food processing // *Curr. Nutr. Food Sci.* – 2013. – V. 9, N 3. – P. 167–179.
13. Zhang J., Ma P.X. Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: recent progress and future perspective // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2013. – V. 65, N 9. – P. 1215–1233.
14. Suzuki R., Inoue Y., Tsunoda Y. et al. Effect of γ -cyclodextrin derivative complexation on the physicochemical properties and antimicrobial activity of hinokitiol // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2015. – V. 83, N 1–2. – P. 177–186.
15. Di Cagno M.P. The potential of cyclodextrins as novel active pharmaceutical ingredients: a shot overview // *Molecules.* – 2016. – V. 22, N 1. – P. 1–23.
16. Lehn J.-M. *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives.* – Weinheim–New York–Basel–Cambridge–Tokyo: VCH Verlagsgesellschaft, 1995. – 271 p.
17. Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry // *Chem. Rev.* – 1998. – V. 98, N 5. – P. 1743–1752.
18. Steed J.W., Atwood J.L. *Supramolecular Chemistry.* – Chichester–New York–Weinheim–Brisbano–Singapore–Toronto: John Wiley & Sons, 2000. – 895 p.
19. Dodziuk H. *Cyclodextrins and Their Complexes.* – Weinheim: Wiley-VCH GmbH&Co, 2006. – 489 p.
20. Albers E., Muller B.W. Complexation of steroid hormones with cyclodextrin derivatives: substituent effects of the guest molecule on solubility and stability in aqueous solution // *J. Pharm. Sci.* – 1992. – V. 81, N 8. – P. 756–761.
21. Comini S., Olivier P., Riottot M., Duhamel D. Interaction of β -cyclodextrin with bile acids and their competition with vitamins A and D3 as determined by $^1\text{H-NMR}$ spectrometry // *Clin. Chim. Acta.* – 1994. – V. 228, N 2. – P. 181–194.
22. Delaurent C., Siouffi A.M., Pepe G. Cyclodextrin inclusion complexes with vitamin D3: investigations of the solid complex characterization // *Chem. Anal.* – 1998. – V. 43, N 4. – P. 601–616.
23. De Azevedo M.B.M., Zullo M.A.T., Alderete J.B. et al. Characterisation and properties of the inclusion complex of 24-epibrassinolide with beta-cyclodextrin // *Plant Growth Regul.* – 2002. – V. 37, N 3. – P. 233–240.
24. De Hassonville S.H., Perly B., Piel G. et al. Inclusion complexes of cyproterone acetate with cyclodextrins in aqueous solution // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2003. – V. 44, N 1–4. – P. 289–292.
25. Wu H., Liang H., Yuan Q. et al. Preparation and stability investigation of the inclusion complex of sulforaphane with hydroxypropyl- β -cyclodextrin // *Carbohydr. Polym.* – 2010. – V. 82, N 3. – P. 613–617.
26. Caira M.R., Bourne S.A., Samsodien H., Smith V.J. Inclusion complexes of 2-methoxyestradiol with dimethylated and permethylated β -cyclodextrins: models for cyclodextrin–steroid interaction // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2015. – N 11. – P. 2616–2630.
27. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* – Москва: Новая волна, 2000. – 608 с.
28. Чуйко А.А. (ред.) *Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния.* – Киев: Наукова думка, 2003. – 417 с.
29. Belyakova L.A., Varvarin A.M., Lyashenko D.Yu. et al. Complexation in a β -cyclodextrin – salicylic acid system // *Colloid J.* – 2007. – V. 69, N 5. – P. 546–551.
30. Belyakova L.A., Varvarin A.M., Chora O.V., Oranska O.I. The interaction of β -cyclodextrin with benzoic acid // *Russ. J. Phys. Chem. A.* – 2008. – V. 82, N 5. – P. 821–825.
31. Belyakova L.A., Lyashenko D.Yu., Dziashko M.O. et al. Formation of supramolecular structures in the β -cyclodextrin – β -resorcylic acid system // *J. Applied Spectroscopy.* – 2017. – V. 84, N 3. – P. 466–471.
32. Ternay A.L. *Contemporary Organic Chemistry.* – Philadelphia: W.B. Sanders Company, 1979. – 1200 p.
33. Rao C.N.R. *Ultra-Violet and Visible Spectroscopy Chemical Applications.* – London: Butterworths, 1961. – 264 p.

34. Brand J.C.D., Eglinton G. Applications of Spectroscopy in Organic Chemistry. – London: Oldbourne Press, 1965. – 420 p.
35. Свердлова О.В. Электронные спектры в органической химии. – Ленинград: Химия, 1985. – 248 с.
36. Smith A.L. Applied Infrared Spectroscopy. – New York: John Wiley & Sons, 1982. – 328 p.
37. Belyakov V.N., Belyakova L.A., Varvarin A.M. et al. Supramolecular structures onto silica surface and their adsorption properties // J. Colloid Interface Sci. – 2005. – V. 285. – P. 18–26.

REFERENCES

1. Irie T., Uekama K. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation. *J. Pharm. Sci.* 1997. **86**(2): 147.
2. Hedges A.R. Industrial applications of cyclodextrins. *Chem. Rev.* 1998. **98**(5): 2035.
3. Hirayama F., Uekama K. Cyclodextrin-based controlled drug release system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1999. **36**(1): 125.
4. Bilensoy E. *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine*. (Hoboken: Wiley, 2001).
5. Challa R., Ahuja A., Ali J., Khar R. Cyclodextrins in drug delivery: an updated review. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2005. **6**(2): 329.
6. Loftsson T., Jarho P., Masson M., Jarvinen T. Cyclodextrins in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2005. **2**(2): 335.
7. Cravotto G., Binello A., Baranelli E., Carraro P., Trotta F. Cyclodextrins as food additives and in food processing. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2006. **2**(4): 343.
8. Brewster M.E., Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007. **59**(7): 645.
9. Loftsson T., Duchene D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *Int. J. Pharm.* 2007. **329**(1): 1.
10. Astray G., Gonzalez-Barreir C., Mejuto J., Rial-Otero R., Simal-Gandara J. A review on the use of cyclodextrins in foods. *Food Hydrocoll.* 2009. **23**(7): 1631.
11. Loftsson T., Brewster M.E. Cyclodextrins as functional excipients: methods to enhance complexation efficiency. *J. Pharm. Sci.* 2012. **101**(9): 3019.
12. Martina K., Binello A., Lawson D., Jicsinszky L., Cravotto G. Recent applications of cyclodextrins as food additives and in food processing. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2013. **9**(3): 167.
13. Zhang J., Ma P.X. Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: recent progress and future perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013. **65**(9): 1215.
14. Suzuki R., Inoue Y., Tsunoda Y., Murata I., Isshiki Y., Kondo S., Kanamoto I. Effect of γ -cyclodextrin derivative complexation on the physicochemical properties and antimicrobial activity of hinokitiol. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2015. **83**(1–2): 177.
15. Di Cagno M.P. The potential of cyclodextrins as novel active pharmaceutical ingredients: a shot overview. *Molecules.* 2016. **22**(1): 1.
16. Lehn J.-M. *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*. (Weinheim–New York–Basel–Cambridge–Tokyo: VCH Verlagsgesellschaft, 1995).
17. Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem. Rev.* 1998. **98**(5): 1743.
18. Steed J.W., Atwood J.L. *Supramolecular Chemistry*. (Chichester–New York–Weinheim–Brisbane–Singapore–Toronto: John Wiley & Sons, 2000).
19. Dodziuk H. *Cyclodextrins and Their Complexes*. (Weinheim: Wiley-VCH GmbH&Co, 2006).
20. Albers E., Muller B.W. Complexation of steroid hormones with cyclodextrin derivatives: substituent effects of the guest molecule on solubility and stability in aqueous solution. *J. Pharm. Sci.* 1992. **81**(8): 756.
21. Comini S., Olivier P., Riottot M., Duhamel D. Interaction of β -cyclodextrin with bile acids and their competition with vitamins A and D3 as determined by $^1\text{H-NMR}$ spectrometry. *Clin. Chim. Acta.* 1994. **228**(2): 181.
22. Delaurent C., Siouffi A.M., Pepe G. Cyclodextrin inclusion complexes with vitamin D3: investigations of the solid complex characterization. *Chem. Anal.* 1998. **43**(4): 601.
23. De Azevedo M.B.M., Zullo M.A.T., Alderete J.B., De Azevedo M.M.M., Salva T.J.G., Duran N. Characterisation and properties of the inclusion complex of 24-epibrassinolide with beta-cyclodextrin. *Plant Growth Regul.* 2002. **37**(3): 233.

24. De Hassonville S.H., Perly B., Piel G., Van Hees T., Barillaro V., Bertholet P., Delattre L., Evrard B. Inclusion complexes of cyproterone acetate with cyclodextrins in aqueous solution. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2003. **44**(1–4): 289.
25. Wu H., Liang H., Yuan Q., Wang T., Yan X. Preparation and stability investigation of the inclusion complex of sulfuraphane with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Carbohydr. Polym.* 2010. **82**(3): 613.
26. Caira M.R., Bourne S.A., Samsodien H., Smith V.J. Inclusion complexes of 2-methoxyestradiol with dimethylated and permethylated β -cyclodextrins: models for cyclodextrin–steroid interaction. *Beilstein J. Org. Chem.* 2015. **11**: 2616.
27. Mashkovskii M.D. *Pharmaceuticals*. (Moscow: Novaya Volna, 2000). [in Russian].
28. Chuiko A.A. (Ed.) *Medical Chemistry and Clinical Application of Silicon Dioxide*. (Kyiv: Naukova Dumka, 2003). [in Russian].
29. Belyakova L.A., Varvarin A.M., Lyashenko D.Yu., Chora O.V., Oranska O.I. Complexation in a β -cyclodextrin – salicylic acid system. *Colloid J.* 2007. **69**(5): 546.
30. Belyakova L.A., Varvarin A.M., Chora O.V., Oranska O.I. The interaction of β -cyclodextrin with benzoic acid. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2008. **82**(5): 821.
31. Belyakova L.A., Lyashenko D.Yu., Dziačko M.O., Oranska O.I., Gornikov Yu.I. Formation of supramolecular structures in the β -cyclodextrin – β -resorcylic acid system. *J. Applied Spectroscopy.* 2017. **84**(3): 466.
32. Ternay A.L. *Contemporary Organic Chemistry*. (Philadelphia: W.B. Sanders Company, 1979).
33. Rao C.N.R. *Ultra-Violet and Visible Spectroscopy Chemical Applications*. (London: Butterworths, 1961).
34. Brand J.C.D., Eglinton G. *Applications of Spectroscopy in Organic Chemistry*. (London: Oldbourne Press, 1965).
35. Sverdlova O.V. *Electronic Spectra in Organic Chemistry*. (Leningrad: Khimiya, 1973). [in Russian].
36. Smith A.L. *Applied Infrared Spectroscopy*. (New York: John Wiley & Sons, 1982).
37. Belyakov V.N., Belyakova L.A., Varvarin A.M., Chora O.V., Vasilyuk S.L., Kazdobin K.A., Maltseva T.V., Kotvitsky A.G., Danil de Namor A.F. Supramolecular structures onto silica surface and their adsorption properties. *J. Colloid Interface Sci.* 2005. **285**: 18.

Надійшла 23.09.2020, прийнята 01.03.2021