

НАНОЧАСТИЦЫ РУТИН-ЦИКЛОДЕКСТРИН: СИНТЕЗ, ХАРАКТЕРИСТИКА И ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

**Фам Тхи Лан, Т. Р. Усачева, Д. Н. Кабиров, Нгуен Тхи Нгоан, Ву Суан Минь,
В. А. Шарнин, Нгуен Туан Зунг**

ФАМ ТХИ ЛАН – кандидат химических наук, заместитель заведующего лабораторией прикладных исследований и технологии Института тропической технологии Вьетнамской Академии наук и технологий (ВАНТ). Область научных интересов: молекулярное и ионное комплексобразование в водно-органических растворителях.

ТАТЬЯНА РУДОЛЬФОВНА УСАЧЕВА – доктор химических наук, доцент, заведующая кафедрой общей химической технологии Ивановского государственного химико-технологического университета (ИГХТУ). Область научных интересов: термодинамика реакций комплексобразования в различных средах, ионные и молекулярные комплексы краун-эфиров и криптанов «гость-хозяин», комплексы включения циклодекстринов с биологически активными молекулами.

ДЖОВИДОН НУРМАХМАДОВИЧ КАБИРОВ – аспирант кафедры общей химической технологии ИГХТУ. Область научных интересов: термодинамика реакций образования молекулярных комплексов циклодекстринов с биологически активными молекулами в различных средах.

НГУЕН ТХИ НГОАН – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории технологий биологических веществ Института химии ВАНТ. Область научных интересов: извлечение биологически активных веществ из растительных источников, применение нанотехнологии в биомедицине.

ВУ СУАН МИНЬ – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории прикладных исследований и технологии Института тропических технологий ВАНТ. Область научных интересов: материалы для очистки загрязненной воды от твердых отходов.

ВАЛЕНТИН АРКАДЬЕВИЧ ШАРНИН – доктор химических наук, профессор ИГХТУ. Область научных интересов: термодинамика реакций комплексобразования в различных средах, теоретические основы химической технологии, экология, организация вузовской науки и подготовки научных кадров.

НГУЕН ТУАН ЗУНГ – кандидат химических наук, доцент, заведующий лабораторией прикладных исследований и технологии Института тропических технологий ВАНТ. Область научных интересов: электрохимические сенсоры на основе проводящих полимеров, адсорбенты из твердых промышленных отходов.

Институт тропической технологии, Вьетнамская академия наук и технологий, Социалистическая Республика Вьетнам, Ханой, Кау Заи, ул. Хоанг Куог Вьет, 18, зд. А13, тел.: (+84)(4)38360522, факс: (+84)(4)38360522.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет», 153000, Иваново, пр. Шереметевский, 7, тел. (4932) 32-92-41, факс: (4932) 41-79-95.

Институт химии, Вьетнамская академия наук и технологий, Социалистическая Республика Вьетнам, Ханой, Кау Заи, ул. Хоанг Куог Вьет, 18, зд. А18, тел.: (+84)(4)37564312, факс: (+84)(4)38361283.

Проведен синтез комплекса β -циклодекстрина с рутином ([Ru β CD]) в виде наночастиц в водно-этанольном растворителе переменного состава, определены состав, морфология, структурные и термодинамические свойства наночастиц [Ru β CD]. Для изучения свойств наночастиц, содержащих инкапсулированный циклодекстрином рутин, был использован ряд инструментальных методов: УФ-спектроскопия и ИК-спектроскопия, динамическое светорассеяние (DLS), сканирующая электронная микроскопия (FESEM), дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC). Установлено, что выход нано-комплекса [Ru β CD] во всем диапазоне водно-этанольного растворителя больше, чем в водном растворе. Максимальное значение выхода комплекса (73 %) наблюдается при первых добавках этанола к воде – при концентрации этанола 10 %.

Ключевые слова: инклюзионное комплексообразование β -циклодекстрина с рутином, морфология, наночастицы, растворимость, растворители вода-этанол.

RUTIN-CYCLODEXTRIN NANOPARTICLES: SYNTHESIS, CHARACTERISTICS AND POTENTIAL APPLICATION

Pham Thi Lan¹, T.R. Usacheva², D.N. Kabirov², Nguyen Thi Ngoan³,
Vu Xuan Minh¹, V.A. Sharnin², Nguyen Tuan Dung¹

¹A13 Building, 18 Hoang Quoc Viet Road, Cau Giay District, Hanoi, Vietnam. Institute for tropical technology of VietNam Academy Of Science And Technology.

²7, Sheremetievskiy Avenue, Ivanovo, 153000, Russia. Ivanovo State University of Chemistry and Technology

³A18, 18 Hoang Quoc Viet Street, Nghia Do, Cau Giay, Hanoi, Vietnam. Institute of chemistry of VietNam Academy Of Science And Technology.

A synthesis of the β -cyclodextrin complex with rutin ([Ru β CD]) in the form of nanoparticles in aqueous ethanol solvents of variable composition has been carried out. The composition, morphology, structural and thermodynamic properties of the nanoparticles [Ru β CD] have been determined. To study the properties of nanoparticles containing encapsulated rutin, a number of instrumental methods were used: UV spectroscopy and IR spectroscopy, dynamic light scattering (DLS), scanning electron microscopy (FESEM), differential scanning calorimetry (DSC). It is established that the yield of the nano-complex [Ru β CD] in the entire range of aqueous ethanol solvents is greater than in aqueous solution. The maximum value of the yield of the complex (73 %) is observed with the first addition of ethanol to water-ethanol solvent with ethanol concentration of 10 %.

Keywords: inclusive complexation of β -cyclodextrin with rutin, morphology, nanoparticles, solubility, water-ethanol solvents.

1. Введение

На сегодняшний день существует значительный исследовательский интерес к природным соединениям растительного происхождения [1, 2]. В частности, большое внимание уделяется исследованию флавоноидов – природных полифенольных соединений, которые представляются перспективными при лечении нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Многие

флавоноиды обладают противовирусной [4], противовоспалительной [5] и противораковой активностью [6]. Наиболее исследованы антиоксидантные свойства флавоноидов, которыми, в основном, и объясняется их биологическая значимость [1, 2, 7, 8]. Однако низкая растворимость в воде и, как следствие, низкая биодоступность большинства флавоноидов затрудняет их использование [2]. Рутин (Ru) является одним из представителей класса флавоноидов.

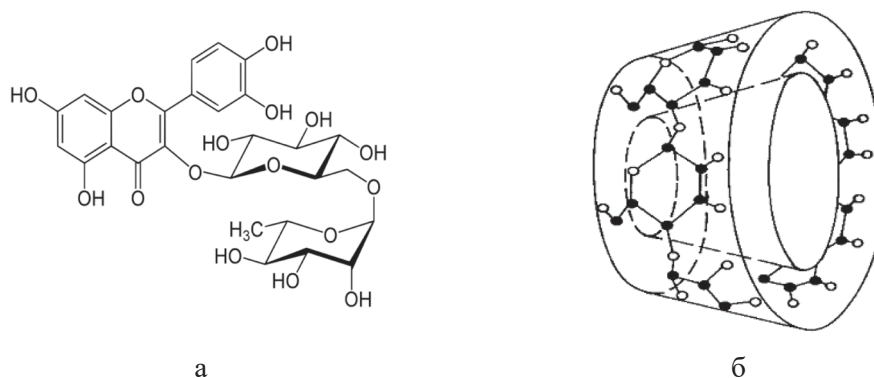


Рис. 1. Структуры рутина (а) и β -циклодекстрина (б)

Несмотря на широкий спектр интересных фармакологических свойств, использование Ру ограничено его гидрофобностью. Одним из способов решения этой проблемы может быть капсулирование рутина циклодекстринами. Структуры рутина и β -циклодекстрина схематично представлены на рис. 1.

Циклодекстрины (ЦД) относятся к классу природных макроциклических полисахаридов. Уникальные солюбилизирующие и селективные свойства, низкая токсичность и коммерческая доступность определяют широкое актуальное и перспективное использование ЦД в фармацевтике, в косметической промышленности, в текстильной химии, в бионеорганической и в аналитической химии [9–12], а также в производстве наноразмерных материалов для улучшения их морфологии [13–15].

Способность ЦД образовывать прочные комплексы включения с гидрофобными «гостями» в водных растворах хорошо изучена [16–18]. Процессы солюбилизации малорастворимых в воде соединений с помощью ЦД можно рассматривать как процессы замещения молекул воды в полости ЦД молекулой/молекулами «гостя» [19]. В литературе описаны вольтамперометрические методы совместного осаждения, нейтрализации и осаждения из водных суспензий в виде кристаллосольватов комплексов, образованных ЦД с гидрофобными молекулами [20, 21]. Однако, выход данных комплексов не велик.

При исследовании процессов инклюзионного комплексообразования ЦД в водно-спиртовых растворителях было установлено, что некоторое минимальное количество метанола или этанола способствует связыванию β -циклодекстрином (β ЦД) крупных гидрофобных «гостей» [22]. Этому также может благоприятствовать высокая адсорбционная способность ЦД по отношению к молекулам некоторых органических растворителей [23].

В проведенных нами исследованиях процессов образования молекулярных комплексов краун-эфиров с аминокислотами и пептидами было установлено, что добавки неводного соразтворителя приводят к росту устойчивости комплексов и увеличению экзотермичности реакций их образования [24].

Кроме того, использование небольших добавок этанола к воде приводит к росту выхода комплекса включения, образованного β -циклодекстрином и бензойной кислотой [25].

Таким образом, использование добавок неводного растворителя к воде представляет интерес, с одной стороны, для создания оптимальных условий солюбилизации циклодекстринами, с другой – открывает перспективы для образования новых комплексов включения при условии ограниченной растворимости циклодекстринов в неводных средах, а гидрофобных молекул-«гостей» – в воде.

В связи с этим, в настоящей работе был проведен синтез комплекса β -циклодекстрина с рутином ([Ру β ЦД]) в виде наночастиц в водно-этанольном растворителе переменного состава, определены состав, морфология, структурные и термодинамические свойства наночастиц [Ру β ЦД]. Для изучения свойств наночастиц, содержащих инкапсулированный циклодекстрином рутин был использован ряд инструментальных методов: УФ-спектроскопия, ИК-спектроскопия, динамическое светорассеяние (DLS), сканирующая электронная микроскопия (FESEM), дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК).

2. Методика синтеза и определение выхода нано-комплекса [Ру β ЦД]

Синтез нано-комплексов [Ру β ЦД] проводился в водно-этанольных растворителях переменного состава. Объемная доля этанола в смешанном растворителе до 50 % лимитирована низкой раствори-

мостью βЦД в растворителях с высоким содержанием неводного компонента [26]. Комплекс включения получали растворением βЦД и Ру при перемешивании и термостатировании по следующей методике. Навески βЦД и Ру в мольном соотношении компонентов 1:1, соответственно, загружали в разные конические колбы, добавляли растворитель одинакового состава и равномерно перемешивали до полного растворения реагентов. Ру растворяли при температуре 70 °С для улучшения растворимости [27]. Раствор Ру добавляли в раствор βЦД порциями по 50 мл при непрерывном перемешивании в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем раствор охлаждали при 4 °С в течение 48 часов для получения мелкодисперсного белого осадка, который фильтровали, промывали диметилсульфоксидом и сушили в вакууме при 50 °С в течение 24 часов.

Выход полученного комплекса [РуβЦД] рассчитывался как соотношением массы высушенного осадка к сумме масс реагентов по формуле:

$$Y = \frac{m_{\text{complex}}}{m_{\text{Ru}} + m_{\beta\text{CD}}} \cdot 100 \% \quad (1)$$

Полученные данные приведены в таблице.

Выход нано-комплекса [РуβЦД] во всем диапазоне водно-этанольного растворителя больше, чем в водном растворе. Максимальное значение выхода комплекса (73 %) наблюдается при первых добавках этанола к воде – при концентрации этанола 10 % (табл.). Дальнейший рост концентрации EtOH снижает выход комплекса, но при этом значения Y в остальных составах растворителя H₂O-EtOH превышают примерно в 2 раза значения Y в воде. Вероятно, рост эффективности связывания рутина в комплекс в присутствии этанола обусловлен снижением гидрофобности полости молекул β-циклодекстрина, что способствует проникновению Ру в полость βЦД.

Концентрация этанола 10 об. % соответствует, вероятно, области концентраций, в которой максимально проявляется эффект изменения структуры водородных связей воды при незначительных добавках соразтворителя, известный в литературе так эффект образования полостей в структуре сильно структурированных растворителей [28].

В растворителях с большей концентрацией EtOH выход комплекса уменьшается, возможно, в связи с ростом растворимости комплекса в органической среде, что затрудняет процесс получения комплекса в виде осадка. Аналогичные трудности при выделении комплексов включения циклодекстринов были отмечены в работе [29].

3. Определение морфологии и структуры наночастиц [РуβЦД]

Методами динамического рассеяния света (DLS) и сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией катода (FESEM) были определены размер наночастиц и их дзета-потенциал в водном растворе. Поверхностный заряд наночастиц влияет на их устойчивость в растворе и на взаимодействие с живой клеткой. Дзета-потенциал является критерием для оценки устойчивости наночастиц в растворе. Дзета-потенциал – расчетная величина, получаемая в результате количественной обработки экспериментальных данных в рамках известных теоретических моделей. Частицы, имеющие дзета-потенциал выше 40 мВ, считаются стабильными [30]. Полученное в данной работе значение дзета-потенциала для наночастиц [РуβЦД] составляет –57,7 мВ, что свидетельствует об их значительной стабильности и возможности их применения в качестве лекарственных форм (рис. 2).

Результаты DLS показывают, что наночастицы рутина диспергируются достаточно равномерно и не агрегируются в частицы большего размера, что согласуется с данными FESEM. Об этом свидетельствует образование единственного пика.

Однако, средний размер наночастиц, определенный по результатам DLS анализа соответствует 200 нм (рис. 3), что больше соответствующего размера наночастиц, полученного методом FESEM (50–60 нм). Вероятно, это различие обусловлено высокой гидрофильностью внешней поверхности молекул βЦД и как следствие увеличением размера наночастиц в воде за счет образования внешней гидратной оболочки [9–11].

4. Результаты ИК-спектроскопии

ИК-Фурье спектроскопия (FT-IR) успешно применяется для идентификации комплексных со-

Таблица

Выход комплекса [РуβЦД] (Y) в зависимости от концентрации этанола в водно-этанольном растворителе

C _{EtOH} , об. %	0	10	20	30	40	50
Y ± 1, %	25	73	56	50	46	41

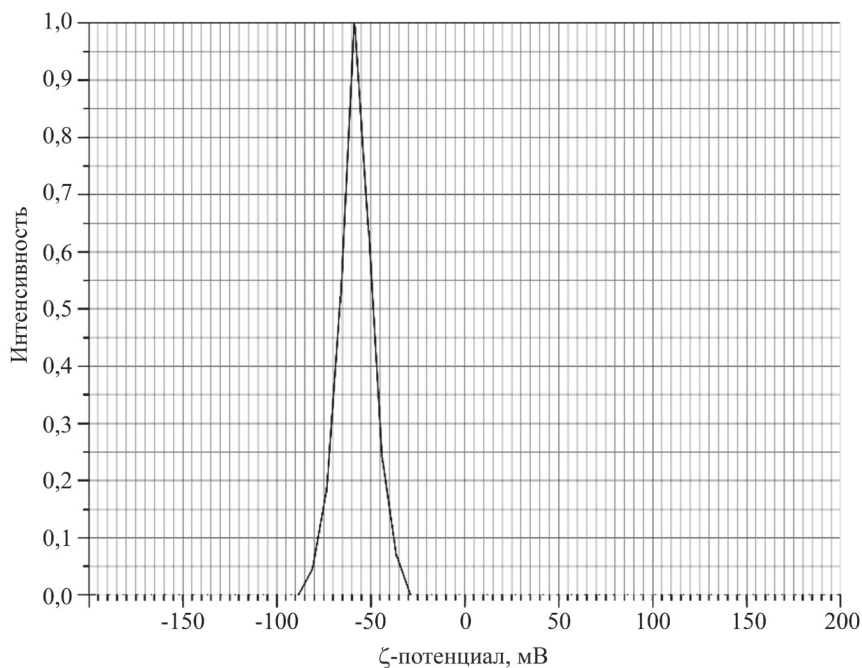


Рис. 2. Зета-потенциал наночастиц комплекса [РуβЦД] в воде

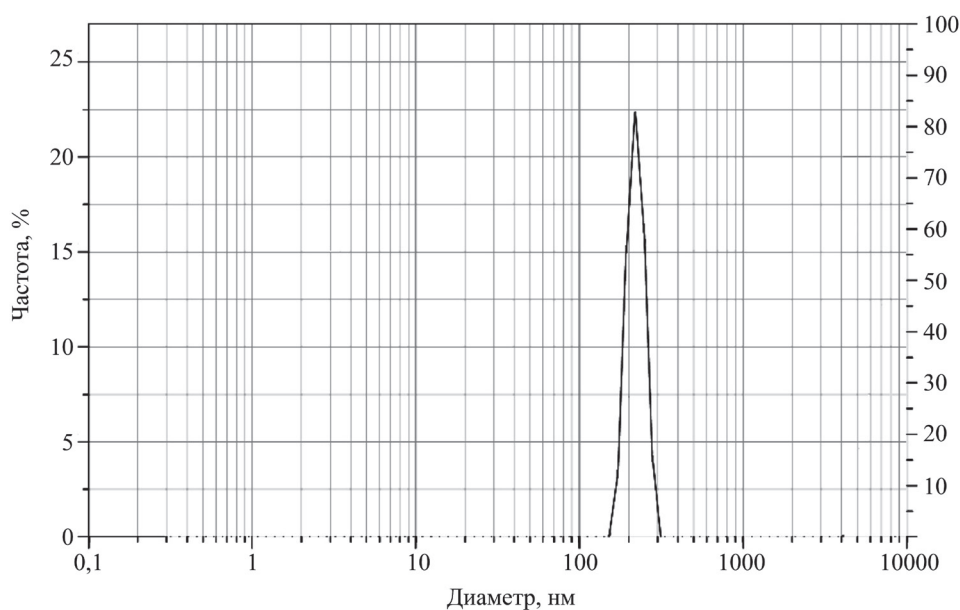


Рис. 3. Распределение частиц комплекса [РуβЦД] по размеру в водном растворе

единений и их характеристики благодаря изменениям в ИК-спектре комплекса по сравнению с индивидуальными спектрами молекул «гостя» и «хозяина» [31, 32].

В ИК спектре рутина (рис. 5а) проявляется широкая полоса с максимумом при 3331 см^{-1} , которая принадлежит валентным колебаниям связи О–Н [33]. Полосы поглощения связей С–Н в группах СН- и СН₂- регистрируются при 2941 см^{-1} [34]. Довольно сильная и узкая полоса при 1656 см^{-1} соот-

ветствует деформационному колебанию связи О–Н [35]. В ИК спектре рутина также проявляются узкие полосы колебаний связей С = С ($1598, 1506\text{ см}^{-1}$) и С–О ($1363, 1294\text{ см}^{-1}$). Связи С–О–С регистрируются в полосах валентных колебаний при $1204, 1062$ и 1012 см^{-1} . Деформационные колебания связи С–Н в бензольном кольце проявляются при частоте 808 см^{-1} [34, 35].

В ИК-спектре β-циклодекстрина (рис. 5в) довольно широкая полоса с максимумом при 3404 см^{-1}

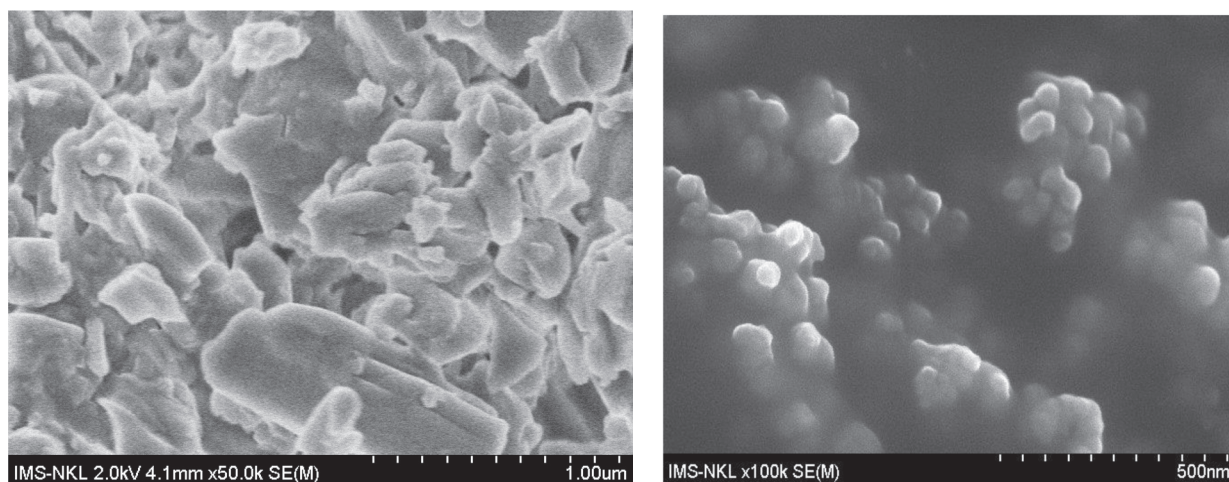


Рис. 4. Изображения FESEM рутина (а) и наночастицы [РуβЦД] (б)

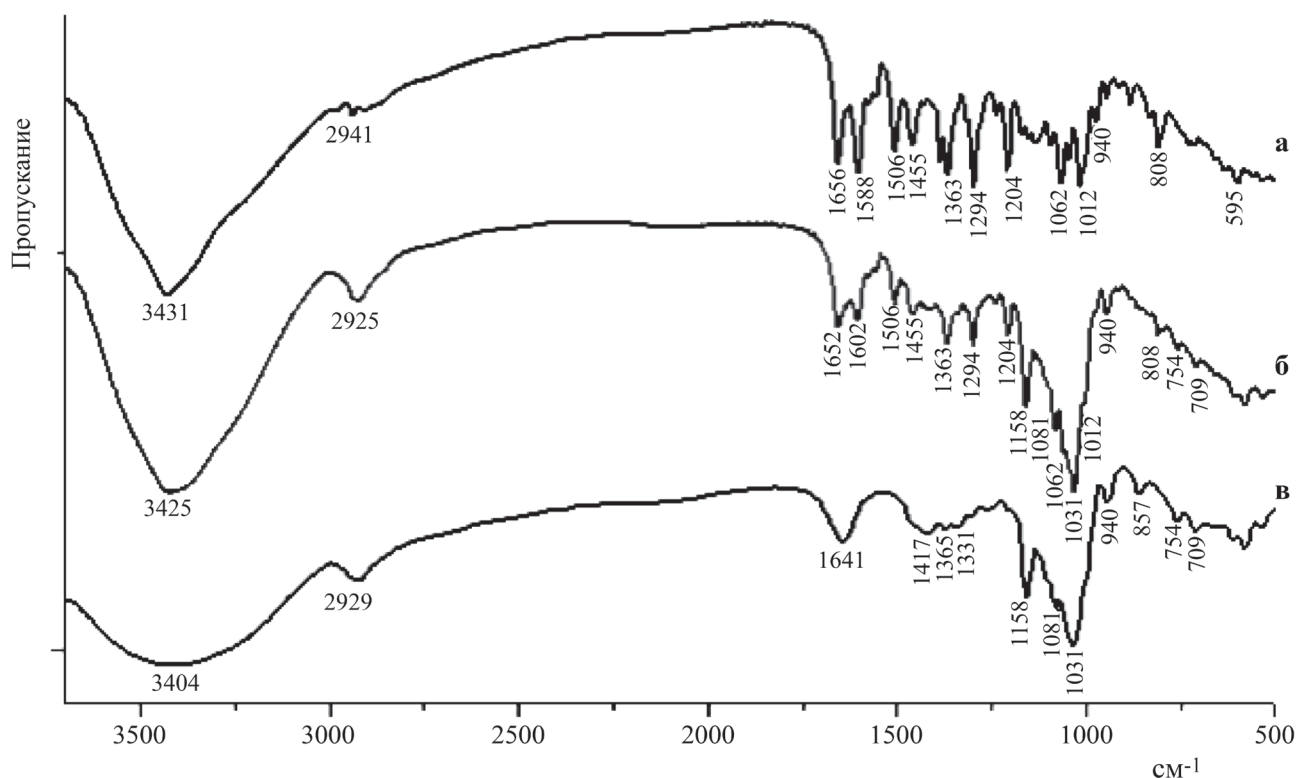


Рис. 5. ИК-Фурье спектры рутина (а), комплекса [РуβЦД] (б) и β-ЦД (в)

принадлежит валентным колебаниям О–Н гидроксильных групп, связанных водородной связью [36]. Присутствует также полоса поглощения 2929 см⁻¹ валентных колебаний связей С–Н в СН- и СН₂-группах, и полоса поглощения 1647 см⁻¹ деформационных колебаний связи О–Н в СОН группах [34]. Спектры с максимумами в диапазоне частот от 1400 см⁻¹ до 1200 см⁻¹ соответствуют полосам поглощения деформационных колебаний связей С–Н в СН₂ОН и СНОН группах (1417 см⁻¹, 1365 см⁻¹, 1331 см⁻¹) [36]. Полосы поглощения ко-

валентных связей С–О в гликозидных фрагментах βЦД и также в гидроксильных группах молекулы βЦД проявляются при 1081 см⁻¹ и 1031 см⁻¹ [36]. Кроме того, наблюдаются спектральные полосы в области 950-700 см⁻¹ (940 см⁻¹, 857 см⁻¹, 754 и 709 см⁻¹), соответствующие деформационному колебанию связей С–Н.

В инфракрасном спектре комплекса проявляется структура как рутина, так и β-циклодекстрина (рис. 5б). Валентная полоса ОН-связи в комплексе (3425 см⁻¹) более узкая, чем соответствующая

полоса в β -циклодекстрине и более широкая, чем в рутине. Это доказывает образование комплекса [Ру β ЦД] и характерно для комплексов типа «гость-хозяин» [31, 32, 34, 36]. Полоса поглощения валентной связи С-Н в комплексе [Ру β ЦД] проявляется при 2925 см^{-1} . Деформационное колебание ОН-связи смещено в низкочастотную область (1652 см^{-1}) и ее интенсивность уменьшается, что указывает на участие группы ОН в образовании комплекса. Валентное колебание С=С связи смещается в частотную полосу (1602 см^{-1}) и ее интенсивность сильно уменьшается. Кроме того, в ИК-спектре комплекса наблюдаются характерные полосы для С-О-С-связей (1204 , 1062 и 1012 см^{-1}). Однако по сравнению со спектром рутин интенсивность полосы при 1204 см^{-1} значительно уменьшается, а полосы при 1062 и 1012 см^{-1} почти исчезли, что свидетельствует о том, что связь С-О-С участвует в образовании комплекса.

Таким образом, основным отличием в ИК-спектрах рутин и [Ру β ЦД] является смещение полос поглощения С=С, О-Н и С-О-Н связей и уменьшение их интенсивности из-за частичного проникновения молекул рутин внутри полости β -циклодекстрина, а также образования водородных связей при комплексообразовании.

5. Дифференциальная сканирующая калориметрия

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) обычно используется в супрамолекулярной химии, чтобы выявить изменения, проис-

ходящие с молекулами-«гостями» в процессе комплексообразования. Если молекулы-«гости» имеют температуру плавления или кипения ниже $300\text{ }^\circ\text{C}$, т.е. температуры, при которой разлагаются ЦД, то для исследования их комплексов с ЦД могут быть применены методы ДСК и термогравиметрического анализа. В методе ДСК не наблюдается поглощение энергии при температуре плавления молекул-«гостей», если они входят в состав комплексов. Взаимодействие молекул-«гостей» с ЦД создает более высокий энергетический барьер для испарения, так как наблюдается увеличение температуры кипения примерно на $10\text{ }^\circ\text{C}$. С помощью ДСК можно также оценить количество незакомплексованного «гостя» [37].

На рисунке 6 представлены термограммы рутин, β -циклодекстрина и их нанокомплекса в диапазоне температуры $25\text{--}300\text{ }^\circ\text{C}$ в инертной атмосфере азота.

Из рис. 6, видно, что на термограмме рутин (а) наблюдается широкий температурный диапазон ($109\text{--}187\text{ }^\circ\text{C}$), соответствующий дегидратации рутин с температурой плавления $174,8\text{ }^\circ\text{C}$.

В случае β ЦД, на кривой ДСК наблюдается термическая область (от $84\text{ }^\circ\text{C}$ до $136\text{ }^\circ\text{C}$) (рис. 6в), соответствующая высвобождению молекул воды из внутренней полости β ЦД, при этом температура плавления β ЦД составляет $121\text{ }^\circ\text{C}$.

Кривая «б» демонстрирует результаты дифференциальной сканирующей калориметрии нанокомплекса [Ру β ЦД]. Точка плавления β ЦД в комплексе смещена по сравнению со свободным β ЦД и соответствует $111\text{ }^\circ\text{C}$, но интенсивность пика зна-

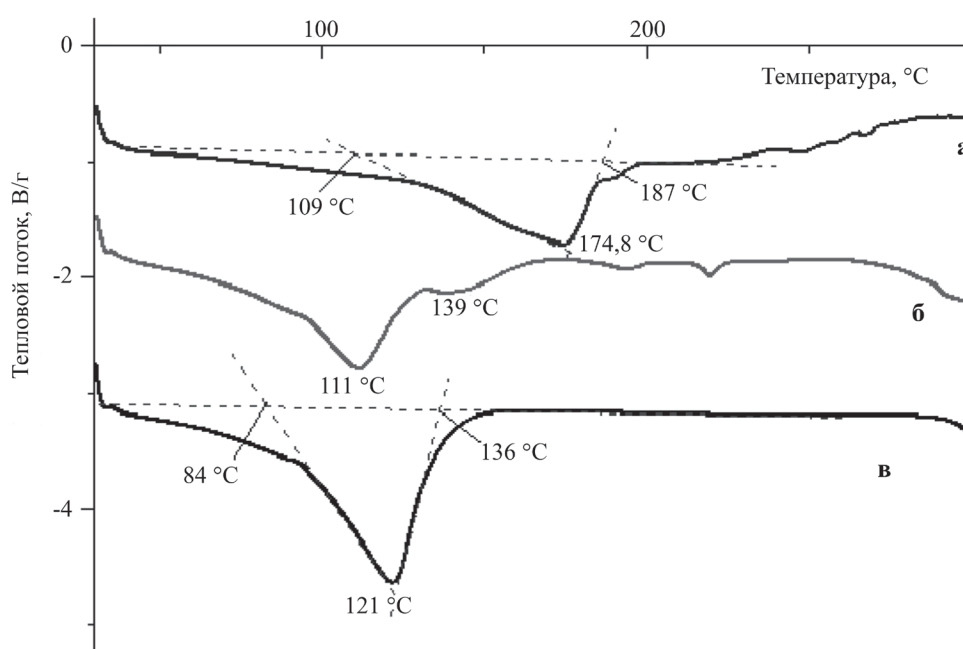


Рис. 6. Термограммы ДСК для Ру (а), комплекса [Ру β ЦД] (б) и β ЦД (в)

чительно уменьшена. Температура плавления рутина в комплексе перемещается в область меньших температур и соответствует 139 °С, ее интенсивность также значительно уменьшается. Это может приводить к выводу о том, что в результате взаимодействия рутина с βЦД образуется аморфная система, которая имеет низкую температуру плавления.

6. Метод растворимости для определения константы устойчивости комплекса [РуβЦД]

Растворимость рутина была определена в чистой воде и в водных растворах, содержащих βЦД переменной концентрации. Рутин в количестве 200 мг, в избытке по отношению к βЦД, помещали в реакционный стакан, содержащий 25 мл раствора βЦД с переменной концентрацией 0–5 мМ и непрерывно перемешивали в течение 24 часов в термостатируемом боксе при $T = 298,15 \pm 0,05$ К. После установления равновесия растворы центрифугировали. Далее водный раствор пропускали через фильтр с диаметром пор 0,2 мкм, разбавляли водой и анализировали спектрофотометрически для определения концентрации свободного и связанного рутина. Каждый эксперимент повторяли 3–5 раз, после чего рассчитывали среднее значение растворимости рутина.

Предварительно методом УФ-спектроскопии была получена зависимость оптической плотности растворов рутина от его концентрации при частоте 256 нм и построен калибровочный график. Уравнение $A = 0,734 + 2022,013C_{ру}$ с коэффициентом регрессии $R^2 = 0,996$, отражающее результаты калибровки, было использовано для расчета концентрации рутина в свободном и в закомплексованном видах.

Для количественной оценки комплексообразования в системе Ру-βЦД рассчитывали величину константы устойчивости комплекса [РуβЦД] методом Хигучи-Коннора [38]. Согласно этому методу константу устойчивости комплекса определяют исходя из диаграммы растворимости по уравнению:

$$K = \frac{b}{S_0(1-b)} \quad (2)$$

где S_0 – растворимость Ру в воде, b – тангенс угла наклона зависимости растворимости рутина от концентрации βЦД.

Корреляция между концентрацией βЦД и концентрацией растворенного в его присутствии Ру,

представлена на рисунке 7а. Видно, что растворимость Ру значительно возрастает и линейно зависит от концентрации βЦД в соответствии с уравнением $y = 0,01364x + 0,02441 \cdot 10^{-3}$ с коэффициентом регрессии $R^2 = 0,9923$. Согласно классификации, предложенной в теории Хигучи-Коннора, полученная нами диаграмма растворимости для системы [РуβЦД] относится к A_L -типу (рис. 7б), что соответствует стехиометрическому соотношению 1:1 между рутином и β-циклодекстрином в комплексе [РуβЦД] [38, 39]. Значение $\lg K_{[РуβЦД]}$, рассчитанное в соответствии с уравнением (2) для водных растворов, равно 2,75, что согласуется с литературными данными $\lg K = 2,71$ [40] и $\lg K = 2,40$ [41].

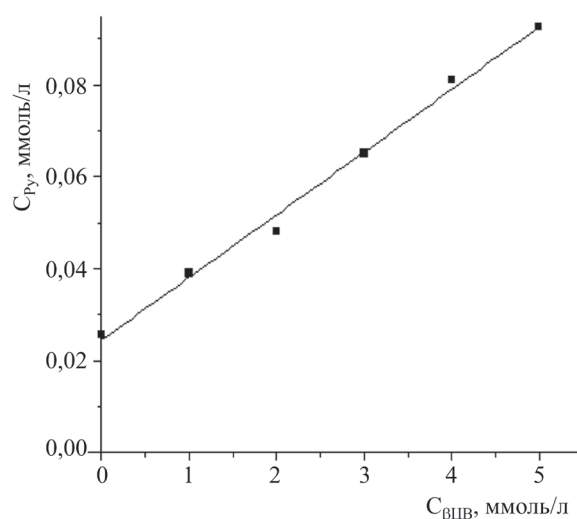


Рис. 7а. Зависимость растворимости рутина в растворах, содержащих β-циклодекстрин

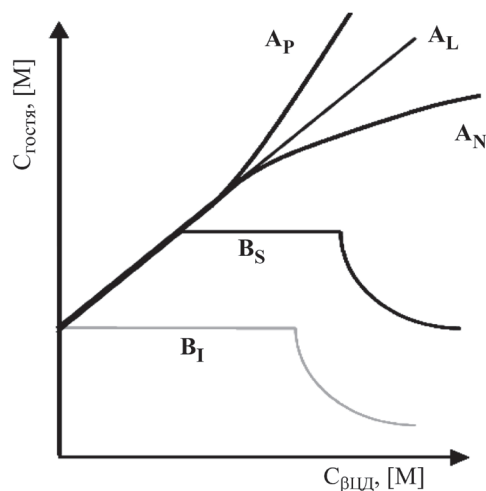


Рис. 7б. Классификация зависимостей растворимости молекулы-«гостя» от концентрации β-циклодекстрина в соответствии с теорией Хигучи-Коннора [38]

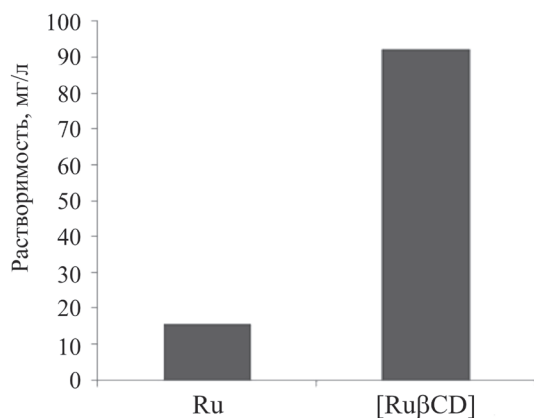


Рис. 8. Сравнение растворимости рутина и нано-комплекса [РуβЦД] в воде

Значение изменения энергий Гиббса реакции образования нано-комплекса $\Delta_r G_{[Ru\beta CD]}$ в воде было рассчитано по уравнению

$$\Delta_r G = -2,303RT \lg K \quad (3)$$

и составило 15,69 кДж/моль.

С помощью калибровочного уравнения (1) была определена растворимость рутина (величина S_0 в уравнении (2)) и его комплекса в воде (15,6 мг/л и 92,2 мг/л, соответственно). Таким образом, в результате образования комплекса включения [РуβЦД] растворимость рутина увеличилась в 5,9 раз (рис. 8).

Заключение

Проведенные в данной работе исследования показали значительное улучшение растворимости рутина в присутствии βЦД и установили линейную зависимость растворимости рутина от концентрации макроцикла. Такое капсулированные на молекулярном уровне, вероятно, было бы полезно для решения фармацевтических задач, связанных с повышением растворимости Ру для усовершенствования свойств лекарственных соединений на его основе.

Традиционно исследования инклюзионных свойств циклодекстринов проводились в воде. В данной работе впервые было изучено влияние водно-этанольного растворителя на межмолекулярные взаимодействия рутина – β циклодекстрин. Установлено, что выход нано-комплекса [РуβЦД] во всем диапазоне водно-этанольного растворителя выше, чем в водном растворе, причем его максимальное значение наблюдается при первых добавках этанола к воде. Дальнейшее увеличение концентрации этанола в растворителе приводит к сни-

жению выхода нано-комплекса, однако, во всех составах водно-этанольной смеси выход комплекса больше, чем в водном растворе.

Полученные результаты устанавливают возможность использования влияния водно-этанольного растворителя на процессы инклюзионного комплексообразования с участием циклодекстринов и создания новых нанокомплексов включения с варьируемыми морфологическими и термодинамическими свойствами.

Проведенные ранее исследования влияния бинарных растворителей на реакции образования молекулярных комплексов типа «гость-хозяин», образованных краун-эфирами с аминокислотами и пептидами, показали, что при переходе от воды к органическому соразтворителю происходит увеличение устойчивости комплексных частиц и рост энthalпии реакций их образования [24]. Было установлено, что сольватационный вклад «гостя» определяет рост устойчивости молекулярных комплексов, а сольватационный вклад «хозяина» доминирует в увеличении экзотермичности комплексообразования. Вероятно, также и в случае [РуβЦД] причина роста выхода нанокомплекса в водно-этанольном растворителе по сравнению с водой находится в изменениях в сольватном состоянии участников межмолекулярного взаимодействия. Однако для выявления сольватационного вклада, определяющего термодинамическое поведение комплекса, необходимы дополнительные исследования сольватного состояния Ру и βЦД в водно-этанольных растворителях.

Исследование выполнено в институте Тропической технологии Вьетнамской Академии наук и технологий (ВАНТ) и в Институте термодинамики и кинетики химических процессов ИГХТУ при финансовой поддержке ВАНТ (проект QTRU01.04/19-20) и при финансовой поддержке РФФИ и ВАНТ в рамках научного проекта № 19-53-54004.

Литература

1. Zhang Y, et al. *Molecules*. 2016. V. 21. P. 1439.
2. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдралилов Б.С., Музафаров Е.Н. Пушино: Synchrobook. 2013. 310 с.
3. Formica J.V., Regelson W. *Food Chem. Toxicol.* 1995. P. 1061–1080.
4. Ohnishi E., Bannai H. *Antiviral Res.* 1993. V. 22. P. 327–331.
5. Guardia T, et al. *Farmaco*. 2001. P. 683–687.
6. Khonkarn R., et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011. P. 268–275.
7. Куркин В.А., Кулагин О.Л., Додонов Н.С. и др. *Расширенные ресурсы*. 2008. Т. 44. С. 122–129.

8. Marsh D.T., et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2017. P. 3827–3834.
9. Черных Е.В., Бричкин С.Б. *Химия высоких энергий.* 2010. С. 115–133.
10. Challa R, Ahuja A, Ali J, Khar R.K. *AAPS PharmSci-Tech.* 2005. P. 329–357.
11. Li J., Loh X.J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008. P. 1000–1017.
12. Muankaew C., Loftsson T. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2018. P. 46–55.
13. Choisnard L., Geze A., Bigan M., Putaux J.L. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2005. V. 8. P. 593–600.
14. Daniel M.C., Astruc D. *Chem. Rev.* 2004. V. 104. P. 293–346.
15. Yang Y., Li X., Chen J., Bao X. *Chem. Phys. Letters.* 2003. V. 373. № 1-2. P. 22–27.
16. Belyakova L.A., Lyashenko D.Yu. et al. *Phys. and Chem. of Solid States.* 2011. p. 690.
17. Борзенкова Н.В., Веселова И.А., Шеховцева Т.Н. *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* 2012. С. 291–312.
18. Connors K.A. *Chem. Rev.* 1997. P. 1325–1357.
19. Donze C., Coleman A.W. *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. in Chem.* 1995. V. 23. P. 11–21.
20. Challa R., Ahuja A., Ali J., Khar R.K. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2005. V. 6. P. 329–357.
21. Mathew D. *Intern. J. Pharm. Pharm. Sc.* 2009. V. 1. P. 193–198.
22. Yoshii H., Kometani T., Furuta T. et al. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1998. V. 62. P. 2166–2170.
23. Gorbatchuk V.V., Ziganshin M.A., Gubaidullin A.T., Gatiatulin A.K., Yakimova L.S. *J. Phys. Chem. B.* 2013. V. 46. P. 14544.
24. Усачева Т.Р., Шарнин В.А. *Изв. АН. Серия химическая.* 2015. №11. С. 2536–2544.
25. Usacheva T.R., Kabirov D.N., Beregova D.A., Sharnin V.A., Pham Thi L., Nguyen Tuan D., Vu Xuan M. *Сбор. тез. док. класт. конф.* 2018: XIII Межд. науч. конф. «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах». 2018. С. 168–169.
26. Coleman A.W, Munoz M., Chatjigakis A.K. *J. Phys. Org. Chem.* 1993. V. 6. P. 651–659.
27. Krewson C.F., Naghski J. *J. of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.).* 1952. V. 41. P. 582–587.
28. Крестов Г.А. *Термодинамика ионных процессов в растворах.* Л. Химия. 1984. 272 с.
29. Al-Nasiri G., Cran M.J., Smallridge A.J., Bigger S.W. *J. Microencapsul.* 2018. V. 35. P. 26–35.
30. Qiu S., Granet R., Mbakidi J.P., Brégier F., Pouget C., Micallef L., Sothea-Ouk T., Leger D.Y., Liagre B., Chaleix V., Sol V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. V. 26. P. 2503–2506.
31. Li W., Lu B., Sheng A. et al. *J. Mol. Struct.* 2010. V. 981. P. 194–203.
32. Li J., Ni X., Zhou Z. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2003. V. 125. P. 1788–1795.
33. Hoopes Z., Ghanbarzadeh S., Hamishehkar H. *Pharmaceutical Sciences.* 2015. V. 21. P. 145–151.
34. Savic I.M., Savic-Gajic I.M., Nikolic V.D. *Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2016. V. 86. P. 33–43.
35. Ladan M.K., Straus J., Benković E.T., Kreft S. *Scientific reports.* 2017. V. 7. P. 7226.
36. Sifaoui H., Modarressi A., Magri P. et al. *J. Mol. Model.* 2016. V. 22. P. 207–220.
37. Hedges A.R. *Chem. Rev.* 1998. V. 98. № 5. P. 2035–2044.
38. Higuchi T., Connors K.A. *Adv. Anal. Chem. Instrum.* 1965. V. 4. P. 117–212.
39. Thorsteinn L., Pekka J., Mar M., Tomi J. *Expert Opin. Drug. Deliv.* 2005. V. 2. P. 335–351.
40. Savic I.M., Savic-Gajic I.M., Nikolic V.D., Nikolic L.B., Radovanovic B.C., Milenkovic-Andjelkovic A. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2016. V. 86. № 1–2. P. 33–43.
41. Nguyen T.A., Liu B., Zhao J., Thomas D.S., Hook J.M. *Food Chemistry.* 2013. V. 136. P. 186–192.