

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ ВКЛЮЧЕНИЯ 2-ГИДРОКСИПРОПИЛ- β -ЦИКЛОДЕКСТРИНА С БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ САЛИНИЗИДОМ И ВАНИЛИН ИЗОНИАЗИДОМ

М.В. Ольхович, А.В. Шарапова, С.В. Блохина, А.Н. Тростин

Марина Васильевна Ольхович, Анжелика Валерьевна Шарапова, Светлана Витальевна Блохина
Лаборатория «Физическая химия лекарственных соединений», Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, ул. Академическая, 1, Иваново, Российская Федерация, 153045
E-mail: omv@isc-ras.ru, avs@isc-ras.ru, svb@isc-ras.ru

Александр Николаевич Тростин *

Кафедра Промышленной экологии, Ивановский государственный химико-технологический университет, Шереметевский просп., 7, Иваново, Российская Федерация, 153000
E-mail: treatreed@gmail.com *

Методом УФ-спектроскопии исследованы процессы комплексообразования 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина с салиназидом и ванилин изониазидом, обладающими бронхолитической и противотуберкулезной активностью, в фосфатном буферном растворе pH 7.4. Солюбилизирующее действие циклодекстрина изучалось методом фазовых диаграмм, который заключался в количественном определении растворимости биологически активных соединений в буферном растворе, содержащем различные концентрации циклодекстрина. Добавление в раствор циклодекстрина приводит к значительному увеличению оптической плотности исследуемых соединений и смещению длины волны максимума пика, что указывает на образование комплексов включения. Установлено, что присутствие в растворе 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина в количестве 0.09 моль/кг повышает растворимость салиназида в 13 раз, а ванилин изониазида в 9 раз. Линейное увеличение растворимости соединений при добавлении циклодекстрина указывает на образование комплексов включения состава 1:1. Стехиометрия полученных комплексов включения подтверждена методом Дюбоя. Получены температурные зависимости растворимости исследуемых соединений от различных концентраций циклодекстрина в буферном растворе. Растворимость соединений в присутствии циклодекстрина увеличивается с повышением температуры. Рассчитаны константы устойчивости и термодинамические параметры комплексообразования. Ванилин изониазид имеет более низкую константу устойчивости, чем салиназид, что объясняется наличием в его структуре метоксигруппы, создающей стерические препятствия для более глубокого проникновения данного вещества в макроциклическую полость циклодекстрина. Сделан вывод, что процесс образования комплексов включения является экзотермическим и энталпийно определяемым. Результаты данного исследования показали возможность использования 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина для значительного увеличения растворимости исследованных соединений в водных системах, что позволяет улучшить их биодоступность.

Ключевые слова: биологически активные соединения, комплексы включения, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин, константа устойчивости, термодинамика комплексообразования

STUDY OF INCLUSION COMPLEXES OF 2-HYDROXYPROPYL- β -CYCLODEXTRIN WITH BIOLOGICALLY ACTIVE SALINAZIDE AND VANILIN ISONIAZIDE

M.V. Ol'khovich, A.V. Sharapova, S.V. Blokhina, A.N. Trostin

Marina V. Ol'khovich, Angelika V. Sharapova, Svetlana V. Blokhina

Laboratory of Physical Chemistry of Drug Compounds, G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of RAS, Akademicheskaya st., 1, Ivanovo, 153045, Russia

E-mail: omv@isc-ras.ru, avs@isc-ras.ru, svb@isc-ras.ru

Alexander N. Trostin *

Department of Industrial Ecology, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Sheremetievskiy ave., 7, Ivanovo, 153000, Russia

E-mail: treatreed@gmail.com *

Complexation of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin with salinazide and vanillin isoniazide possessing broncholytic and antitubercular activity was studied by the UV-spectroscopy method in a phosphate buffer solution (pH 7.4). The solubilizing effect of cyclodextrin was studied by the phase diagram method which consisted in quantitatively determining the solubility of biologically active compounds in a buffer solution containing different concentrations of cyclodextrin. The addition of cyclodextrin to a solution leads to a significant increase in the optical density of the compounds under study and in a shift in the wavelength of peak maximum indicating the formation of inclusion complexes. It was determined that the presence 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in the amount of 0.09 mol kg⁻¹ results in the 13-time solubility increase for salinazide and the 9-time solubility growth for vanillin isoniazide. Linear increase in the solubility of compounds with the addition of cyclodextrin confirms the formation of inclusion complexes compounds I, II with cyclodextrin of stoichiometric composition of 1:1. The temperature dependencies of solubility for the test compounds at different concentrations of cyclodextrin in a buffer solution were obtained. It has found that the solubility of the compounds in the presence of cyclodextrin increases with the temperature rises. Stability constants and thermodynamic parameters of complexation were calculated. Vanillin isoniazide has a lower stability constant than salinazide which is explained by the presence in its structure of methoxy group creating steric hindrance for deeper penetration of this substance into the macrocyclic cavity of the cyclodextrin. It is concluded that the process of formation of complexes is exothermic and enthalpy was determined. The results of this study showed the possibility of using 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin for significant increase in the solubility of the compounds, which improves their bioavailability.

Key words: biologically active compounds, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, inclusion complex, stability constant, complexation thermodynamics

Для цитирования:

Ольхович М.В., Шарапова А.В., Блохина С.В., Тростин А.Н. Исследование комплексов включения 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина с биологически активными салиназидом и ванилин изониазидом *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2017. Т. 60. Вып. 4. С. 68–74.

For citation:

Ol'khovich M.V., Sharapova A.V., Blokhina S.V., Trostin A.N. Study of inclusion complexes of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin with biologically active salinazide and vanillin isoniazide *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2017. V. 60. N 4. P. 68–74.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных причин недостаточной эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы является однонаправленность фармакологического действия традиционных противоастматических препаратов с выраженными побочными действиями. Соединения салиназид и ванилин изониазид перспективны для создания лекарственных препаратов, обладающих высокой противовоспалительной, бронхолитической, противотуберкулезной активностями, не уступающей, а в некоторых случаях превосходящей известные применяемые в медицине препараты [1-4]. Основной проблемой создания лекарственных форм, особенно парентеральных и ингаляционных, с использованием данных соединений является их крайне низкая растворимость в воде [5].

В последнее время циклодекстрины, представляющие собой регулярно построенные циклические олигосахариды, интенсивно используются как вспомогательные вещества в биохимических исследованиях и фармакологии, где они применяются, главным образом, для инкапсулирования различных лекарственных средств. Такое инкапсулирование обычно защищает лекарство от биоразложения, повышает его растворимость в водной среде, а в ряде случаев способствует эффективной и избирательной доставке лекарств к органу мишени [6-9]. Необходимо отметить, что β -циклодекстрин (β -ЦД), обладающий наиболее выраженными комплексообразующими свойствами, имеет относительно низкую растворимость как в воде, так и органических растворителях, что ограничивает его использование в фармацевтических составах [7]. Для устранения указанного недостатка это вещество подвергают разнообразным химическим модификациям. Модифицированный циклодекстрин-2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (2ГП- β -ЦД) включает семь D-глюкопиранозидных фрагментов, содержащих гидроксипропильные группы в шестом положении. Наличие гидрофобной полости в сочетании с высокой растворимостью в воде, обусловленной гидрофильными спиртовыми группами, придает 2ГП- β -ЦД уникальную способность к комплексообразованию с молекулами различных органических веществ соответствующих размеров и полярности. 2ГП- β -ЦД широко используется для инкапсулирования лекарственных препаратов благодаря способности к включению, а также хорошей растворимости в воде [10-13].

Целью данного исследования является получение комплексов включения новых биологически активных соединений с 2-гидроксипропил- β -

циклодекстрином, исследование их водной растворимости и устойчивости.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения салиназид (I) и ванилин изониазид (II) были синтезированы по методикам, описанным в работах [2, 3]. Строение и чистота полученных соединений были подтверждены методами спектроскопии (ИК-, УФ-, ПМР-), ТСХ, ВЭЖХ и элементным анализом. Биологические испытания показали, что данные соединения проявляют активность на моделях гистамин-индуцированного бронхоспазма, сефадекс-индуцированного бронхоальвеолита, штаммов микобактерий туберкулеза.

2ГП- β -ЦД был произведен фирмой Aldrich (CAS Registry No.128446-35-5; $\geq 0,97$ массовой доли чистоты). В качестве водной фазы использовался фосфатный буфер с pH 7,4, моделирующий среднее значение кислотности плазмы крови. Буферный раствор получали путем смешивания растворов соответствующих концентраций солей натрия и калия фосфорной кислоты ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и KH_2PO_4 марки х.ч.). Кислотность растворов измеряли с использованием pH-ион-электроанализатора типа ОР-300, Radelkis, Будапешт, стандартизированного по значениям pH 6,86 и 9,22.

Изучение растворимости комплексов включения методом фазовых диаграмм заключалось в количественном определении растворимости биологически активных соединений в фосфатном буферном растворе, содержащем различные концентрации циклодекстрина [14]. Концентрация 2ГП- β -ЦД варьировались от 0 до 0,12 моль/кг. Приготовленные растворы помещали в стеклянные пробирки и перемешивали в воздушном термостате при постоянной температуре в течение 72 ч. После установления равновесия растворы центрифугировали и отфильтровывали с применением фильтра Millex®HA (Ирландия) 0,20 μm . Концентрацию растворенных соединений определяли с помощью спектрофотометра Cary50 (Varian) с использованием 1 см кварцевой кюветы.

Стехиометрию полученных комплексов включения устанавливали методом изолярических серий (метод Джоба) [15]. Измерения проводили на серии растворов, в которых общая сумма молярной концентрации циклодекстрина и исследуемых соединений была постоянна, а их соотношение непрерывно изменялось.

Константу устойчивости комплексов включения рассчитывали по уравнению:

$$K = \frac{\text{slope}}{S_0(1 - \text{slope})} \quad (1)$$

где K – константа стабильности, S_0 – растворимость изученных соединений в буфере, $slope$ – тангенс угла наклона линии диаграммы фазовой растворимости, определенный в соответствии с линейной регрессией.

Для вычисления значений энтальпии и энтропии процесса комплексообразования использовалась интегральная форма уравнения Вант-Гоффа [16]:

$$\ln K = -\frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R}, \quad (2)$$

где ΔH^0 and ΔS^0 это энтальпия и энтропия процесса комплексообразования, соответственно, T – температура, R – газовая постоянная.

Изменение энергии Гиббса определяли с использованием уравнения:

$$\Delta G^0 = -RT \ln K \quad (3)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

2ГП-β-ЦД может формировать комплексы включения с большим количеством гидрофобных соединений. Такие комплексы успешно используются для повышения химической стабильности, растворимости и биодоступности многих биологически активных препаратов [16]. Структурные формулы и молекулярные массы исследуемых биологически активных соединений и 2ГП-β-ЦД представлены в табл. 1.

Таблица 1

Структурные формулы и молекулярные массы исследуемых соединений и 2ГП-β-ЦД
Table 1. The structural formulas and molecular mass of the studied compounds and 2HP-β-CD

Соединение	Структурная формула	М, г·моль ⁻¹
Салиназид (I)		241,24
Ванилин изониазид (II)		271,27
2-Гидроксипропил-β-циклодекстрин		~1400

На рис. 1 представлены УФ спектры поглощения соединений I, II в буфере и в буферных растворах с различными концентрациями 2ГП-β-ЦД. Добавление в раствор 2ГП-β-ЦД приводит к значительному увеличению оптической плотности исследуемых соединений и смещению длины волны

максимума пика: I ($\lambda = 294 \rightarrow 288$), II ($\lambda = 308 \rightarrow 303$). Полученные результаты указывают на образование комплексов включения.

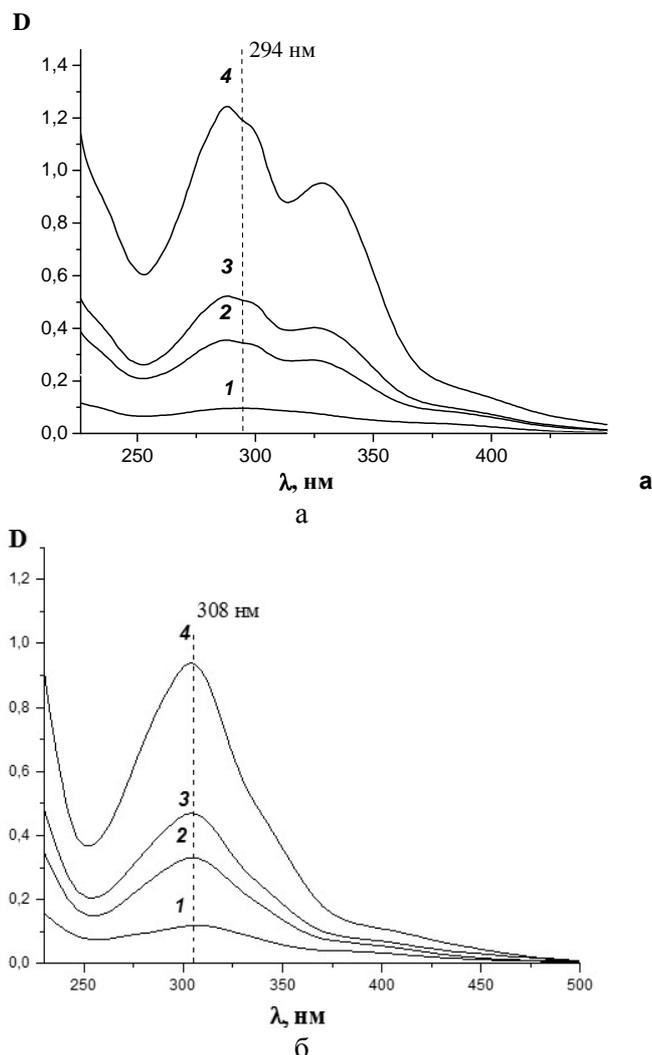


Рис. 1. УФ спектры поглощения соединений I (а) и II (б) в буфере pH 7,4 с различными концентрациями 2ГП-β-ЦД:

1 – 0,00, 2 – 0,02, 3 – 0,04, 4 – 0,09 моль/кг

Fig. 1. UV-visible absorption spectra of compounds I (a) and II (б) in a buffer of pH 7.4 at different 2HP-β-CD concentrations:

1 – 0.00, 2 – 0.02, 3 – 0.04, 4 – 0.09 mol/kg

Для изучения процесса солюбилизации были получены зависимости растворимости соединений I, II от различных концентраций 2ГП-β-ЦД в буферном растворе в интервале температур 298–317 К. На рис. 2а представлены диаграммы фазовой растворимости исследуемых соединений при температуре 298 К. Установлено, что присутствие в растворе 2ГП-β-ЦД в количестве 0,09 моль/кг увеличивает растворимость соединения I в 13 раз, соединения II в 9 раз. Значительное увеличение растворимости исследуемых веществ в присутствии циклодекстрина свидетельствует об образовании устойчивых комплексов включения, которое

происходит за счет полного или частичного проникновения молекул биологически активных соединений в полость 2ГП-β-ЦД.

Для всех полученных комплексов включения с возрастанием концентрации 2ГП-β-ЦД наблюдается линейное увеличение растворимости соединений, поэтому представленные зависимости могут быть рассмотрены как диаграммы A_L -типа [14]. Линейность данных зависимостей указывает на образование комплексов 1:1 между соединениями I, II и 2ГП-β-ЦД. Стехиометрия полученных комплексов включения была подтверждена методом Джоба. Для этого был построен график измеряемой оптической плотности раствора, пропорциональной концентрации комплекса, от мольных долей обоих компонентов (рис. 2б). На кривых Джоба исследуемых систем при мольном соотношении $R = 0,5$ наблюдается минимум, что соответствует стехиометрическому соотношению 1:1 в комплексном соединении.

Для изученных соединений были построены диаграммы фазовой растворимости при различных температурах. Установлено, что растворимость соединений в присутствии 2ГП-β-ЦД увеличивается с повышением температуры. Согласно литературным данным [17], это может быть связано с освобождением молекул воды, находящихся в полости циклодекстрина.

В табл. 2 представлены значения параметров уравнения 1 и константы устойчивости полученных комплексов включения при различных температурах. Для всех исследованных комплексов включения константы устойчивости уменьшаются с ростом температуры, что характерно для экзотермического процесса. Подобный температурный эффект для констант устойчивости характерен для систем с циклодекстринами [18, 19].

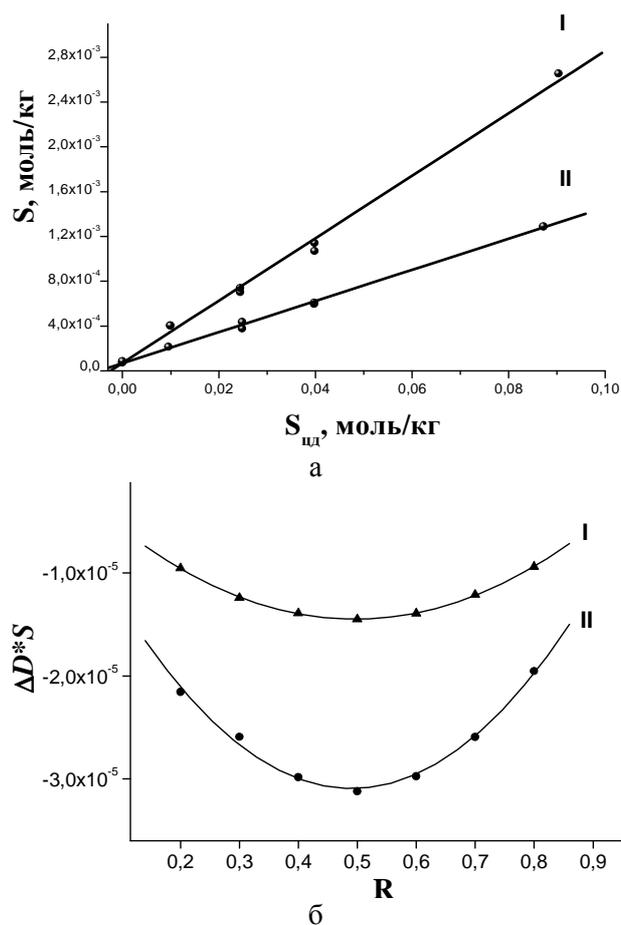


Рис. 2. Диаграмма фазовой растворимости соединений I, II в буфере pH 7,4 при различных концентрациях 2ГП-β-ЦД при 298 К (S – концентрация соединений, S_{CD} – концентрация 2ГП-β-ЦД) (а) и кривые Джоба для комплексов включения (б)

Fig. 2. Phase-solubility diagram of compounds I, II in a buffer of pH 7.4 with different 2HP-β-CD concentrations at 298 K (S – concentration of compounds, S_{CD} – concentration of 2HP-β-CD) (a) and Job's curves for inclusion complexes (b)

Таблица 2

Значения параметров уравнения 1 и констант устойчивости (K) комплексов включения соединений I, II с 2ГП-β-ЦД в буфере pH 7,4 при различных температурах

Table 2. The values of the parameters of equation (1) and stability constants (K) of the inclusion complexes compounds I, II with 2HP-β-CD in buffer pH 7.4 at different temperatures

Соединение	T (K)	$S_0 \cdot 10^4$ (моль·кг ⁻¹)	Slope·10 ³	K (кг·моль ⁻¹)	Коэффициент корреляции
I	298,15	2,33 ± 0,17	28,20 ± 0,39	124,5 ± 4,6	0,9996
	303,15	3,01 ± 0,23	34,30 ± 0,42	118,0 ± 4,4	0,9997
	308,15	3,41 ± 0,22	36,70 ± 0,13	111,7 ± 4,5	0,9998
	313,15	4,31 ± 0,27	44,03 ± 0,61	106,8 ± 4,2	0,9997
	317,15	4,93 ± 0,21	48,74 ± 0,46	103,7 ± 4,0	0,9999
II	298,15	1,63 ± 0,09	13,02 ± 0,21	81,0 ± 1,5	0,9996
	303,15	1,83 ± 0,11	14,14 ± 0,27	78,0 ± 2,3	0,9995
	308,15	2,31 ± 0,04	16,53 ± 0,10	72,8 ± 1,0	0,9998
	313,15	2,76 ± 0,05	18,54 ± 0,12	68,3 ± 0,8	0,9998
	317,15	3,41 ± 0,08	21,89 ± 0,19	65,7 ± 0,6	0,9998

Таблица 3

Термодинамические параметры комплексов включения 2ГП-β-ЦД с соединениями I – II в буфере pH 7,4 при 298 К

Table 3. Thermodynamic parameters of inclusion complexes 2HP-β-CD with compounds I – II in buffer pH 7.4 at 298 K

комплекс	K (кг·моль ⁻¹)	ΔG ⁰ (кДж·моль ⁻¹)	ΔH ⁰ (кДж·моль ⁻¹)	ΔS ⁰ (Дж·моль ⁻¹ К ⁻¹)
I/2ГП-β-ЦД	124,5 ± 4,9	-12,0 ± 0,2	-7,6 ± 0,4	14,4 ± 0,9
II/2ГП-β-ЦД	81,0 ± 1,6	-10,9 ± 0,1	-9,1 ± 0,3	6,2 ± 0,1

Структура соединения “гостя” оказывает значительное влияние на значение константы устойчивости комплекса включения и способ его образования [20]. Соединение I имеет более высокую константу устойчивости, чем соединение II. Вероятно, введение метоксигруппы в *мета*-положение ароматического кольца молекулы соединения II создает стерические препятствия и предотвращает глубокое проникновение данного вещества в макроциклическую полость циклодекстрина, что делает процесс комплексообразования менее эффективным.

На основании логарифмической зависимости константы устойчивости от обратной температуры по уравнениям 2, 3 были рассчитаны термодинамические параметры образования комплексов включения изученных соединений с 2ГП-β-ЦД, представленные в табл. 3.

Полученные невысокие отрицательные значения изменения энтальпии и положительные значения энтропии исследованного процесса комплексообразования типичны для невалентных взаимодействий с низкой энергией, т.е. гидрофобных взаимодействий при перемещении молекул воды из полости ЦД; ван-дер-ваальсовых взаимодействий между молекулами; формирования водородных связей и электростатических взаимодействий [21, 22]. Для всех соединений значения энергии Гиббса комплексообразования отрицательны, что свидетельствует о самопроизвольном протекании процесса в изученном температурном диапазоне. Формирование новых наноразмерных структур является экзотермическим процессом, на что указывают отрицательные величины энтальпии. Значительное превышение (по абсолютной величине) значений энтальпийного термина энергии Гиббса над энтропийным подтверждает, что включение соединений в полость 2ГП-β-ЦД – процесс энтальпийно-определяемый. В то же время невысокие положительные значения энтропии указывают на вклад в процесс комплексообразования гидрофобных взаимодействий, которые включают разрушение сольватных оболочек реагентов и полную дегидратацию полости, в результате чего большое количество

молекул воды высвобождается в объем растворителя [23]. Близкие значения величин стандартных термодинамических параметров для всех комплексов включения свидетельствуют о том, что их образование происходит посредством одних и тех же межмолекулярных взаимодействий. Такими взаимодействиями могут быть неспецифические взаимодействия между внутренней гидрофобной полостью 2ГП-β-ЦД и ароматическим кольцом исследуемых соединений.

ВЫВОДЫ

Изучено влияние 2ГП-β-ЦД на растворимость биологически активных соединений салиназида и ванилин изониазида в буферном растворе. Установлено, что присутствие в растворе 2ГП-β-ЦД в количестве 0,09 моль/кг увеличивает растворимость салиназида в 13 раз, а ванилин изониазида в 9 раз. Растворимость изученных соединений линейно возрастает с увеличением концентрации 2ГП-β-ЦД, что указывает на формирование комплексов включения со стехиометрией 1:1. На основании полученных экспериментальных данных рассчитаны константы устойчивости комплексов включения и основные термодинамические параметры их образования. Показано, что процесс образования супрамолекулярных комплексов является экзотермическим и энтальпийно определяемым. Результаты данного исследования показали возможность использования 2ГП-β-ЦД для значительного увеличения растворимости исследованных соединений в водных системах, что позволяет улучшить их биодоступность.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 15-43-03085_рег_центр_а).

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. **Abdel-Aal W.S., Hassan H.Y., Aboul-Fadl T., Youssef A.F.** Pharmacophoric model building for antitubercular activity of the individual Schiff bases of small combinatorial library. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. V. 45. P. 1098–1106. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.12.005.
2. **Kovaleva V.L., Kesarev O.G., Smirnov L.D., Chuchalin A.G., Veselova N.I., Noseikina E.M.** RF Patent N 2139711 C1. 1997.

3. **Judge V., Narasimhan B., Ahuja M., Sriram D., Yogeewari P., De Clercq E.** Isonicotinic acid hydrazide derivatives: synthesis, antimicrobial activity, and QSAR studies. *Med. Chem. Res.* 2012. V. 21. P. 1451–1470. DOI: 10.1007/s00044-011-9662-9.
4. **Melneyk P., Leroux V., Sergheraert C., Grellier P.** Design, synthesis and in vitro antimalarial activity of an acylhydrazide library. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. V. 16. P. 31–35. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.09.058.
5. **Blokhina S.V., Sharapova A.V., Ol'khovich M.V., Volkova T.V., Perlovich G.L.** Solubility and Distribution of Salinazid and Vanillin Isoniazid in the Solvents Modeling Biological Media. *J. Chem. Eng. Data.* 2015. V. 60. P. 3175–3180. DOI: 10.1021/acs.jced.5b00352.
6. **Hedges A.R.** Industrial Applications of Cyclodextrins. *Chem. Rev.* 1998. V. 98. P. 2035–2044. DOI: 10.1021/cr970014w.
7. **Brewster M.E., Loftsson T.** Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007. V. 59. P. 645–666. DOI: 10.1016/j.addr.2007.05.012.
8. **Connors K.A.** The stability of cyclodextrin complexes in solution. *Chem. Rev.* 1997. V. 9. P. 1325–1357. DOI: 10.1021/cr960371r.
9. **Del Valle E.M.M.** Cyclodextrins and their uses: a review. *Process. Biochem.* 2004. V. 39. P. 1088–1046. DOI: 10.1016/S0032-9592(03)00258-9.
10. **Gould S., Scott R.S.** 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin: a toxicology review. *Food Chem. Toxicol.* 2005. V. 43. P. 1451–1459. DOI: 10.1016/j.fct.2005.03.007.
11. **Duchene D., Wouessidjewe D.** Physicochemical characteristics and pharmaceutical uses of cyclodextrin derivatives. Part II. *Pharm. Technol.* 1990. V. 14. P. 26–34.
12. **Granero G.E., Maitre M.M., Garnero C., Longhi M.R.** Synthesis, characterization and in vitro release studies of a new acetazolamide-2HP- β -CD-TEA inclusion complex. *Eur. J. Med. Chem.* 2008. V. 43. P. 464–470. DOI: 10.1016/j.ejmech.2007.03.037.
13. **Szejtli J.** Cyclodextrins in drug formulations: Part I. *Pharm. Technol. Int.* 1991. V. 3. P. 15–23.
14. **Higuchi T., Connors K.A.** Phase-solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instrum.* 1965. V. 4. P. 117–212.
15. **Job P.** Formation and stability of inorganic complexes in solution. *Ann. Chim.* 1928. V. 9. P. 113–203.
16. **Loftsson T., Duchêne D.** Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *Int. J. Pharm.* 2007. V. 329. P. 1–11. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.10.044.
17. **Jadhav G.S., Vavia P.R.** Physicochemical, in silico and in vivo evaluation of a danazol- β -cyclodextrin complex. *Int. J. Pharm.* 2008. V. 352. P. 5–16. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.10.005.
18. **Tommasini S., Raneri D., Ficarra R., Calabro M.L., Stancanelli R., Ficarra P.** Improvement in solubility and dissolution rate of flavonoids by complexation with β -cyclodextrin. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2004. V. 35. P. 379–387. DOI: 10.1016/S0731-7085(03)00647-2.
19. **Rekharsky M.V., Inoue Y.** Complexation thermodynamics of cyclodextrins. *Chem. Rev.* 1998. V. 98. P. 1875–1917. DOI: 10.1021/cr970015o.
20. **Loftsson T., Brewster M.E.** Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *J. Pharm. Pharmacol.* 2010. V. 62. P. 1607–1621. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2010.01030.x.
21. **Jullian C., Moyano L., Yanez C., Olea-Azar C.** Complexation of quercetin with three kinds of cyclodextrins: an antioxidant study. *Spectrochim. Acta.* 2007. V. 67. P. 230–234. DOI: 10.1016/j.saa.2006.07.006.
22. **Liu L., Guo Q.X.** The Driving Forces in the Inclusion Complexation of Cyclodextrins. *J. Incl. Phenom. Macrocyc. Chem.* 2002. V. 42. P. 1–14. DOI: 10.1023/A:1014520830813.
23. **Terekhova I.V.** Comparative thermodynamic study on complex formation of native and hydroxypropylated cyclodextrins with benzoic acid. *Thermochim. Acta.* 2011. V. 526. P. 118–121. DOI: 10.1016/j.tca.2011.09.003.

Поступила в редакцию 24.01.2017
Принята к опубликованию 07.03.2017

Received 24.01.2017
Accepted 07.03.2017