

УДК 544.032.76, 543.421/.424

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ ВКЛЮЧЕНИЯ «ГОСТЬ-ХОЗЯИН» ЦИПРОФЛОКСАЦИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНА

А.А. Скуредина*, Т.Ю. Копнова, И.М. Ле-Дейген, Е.В. Кудряшова

(Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра химической энзимологии; e-mail: *skuredinanna@gmail.com)

Исследовано влияние природы заместителя в производном β -циклодекстрина на физико-химические свойства антибактериального препарата цiproфлорксацина. Установлено, что цiproфлорксацин способен образовывать комплексы включения «гость-хозяин» с производными β -циклодекстрина, характеризующиеся константами диссоциации ($K_{\text{дис.}}$) в диапазоне 10^{-3} – 10^{-4} М. Образование наиболее стабильного комплекса наблюдается для лиганда с небольшим полярным незаряженным заместителем (2-гидроксипропилом), который также способствует повышению растворимости цiproфлорксацина на 20 и 64% в буферных системах, имеющих рН 4,0 и рН 7,4 соответственно. Обнаружено, что включение цiproфлорксацина в комплекс с $K_{\text{дис.}} = 10^{-3}$ М и ниже способствует замедлению высвобождения лекарства. Полученные физико-химические свойства комплексов позволяют разработать высокоэффективную формуляцию препарата.

Ключевые слова: β -циклодекстрин, фторхинолоны, комплексы включения, ИК-спектроскопия.

Цiproфлорксацин (ЦФ) – антибактериальный препарат группы фторхинолонов, широко используемый в медицинской практике. ЦФ используется для лечения кожных, внутрибрюшных и костных заболеваний, инфекций желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, а также респираторных инфекций [1]. Действие фторхинолонов основано на избирательном ингибировании ДНК-гиразы и топоизомеразы IV прокариот, что позволяет блокировать репликацию бактериальной ДНК и приводит к гибели патогенных микроорганизмов [2].

Широкое использование в клинической практике ЦФ и других фторхинолонов обусловлено рядом свойств: химической и биологической стабильностью, возможностью применять пероральный и парентеральный способы введения, широким спектром активности (включающим грамотрицательные и грамположительные бактерии, в том числе и микобактерии) [3]. Однако при длительной терапии с использованием ЦФ (лечение тяжелых форм респираторных заболеваний) возникает ряд побочных эффектов: слабость, тахикардия, головные боли, головокружение, а также негативное воздействие на центральную нервную систему и желудочно-кишечный тракт [4–7]. Известно, что снижение дозировок ЦФ приводит к уменьшению степени побочных эффектов [8].

Цель настоящей работы заключалась в создании высокоэффективной лекарственной формуляции ЦФ с улучшенной растворимостью, а следовательно, и биодоступностью при невысоких дозировках препарата. Для решения данной задачи перспективен метод использования нековалентных комплексов включения «гость-хозяин» цiproфлорксацина с производными β -циклодекстрина (ЦД), которые предотвращают раздражение желудочно-кишечного тракта, устраняют горький вкус и неприятный запах [9, 10].

ЦД представляют собой олигосахаридные макроциклы, состоящие из шести D-глюкопиранозных остатков. Вследствие особенностей структуры ЦД имеют форму усеченного конуса, поверхность которого гидрофильна, а внутренняя полость гидрофобна. Наличие липофильной полости позволяет ЦД, подобно кукурбитурилам и каликсаренам в конусообразной конформации, включать гидрофобные фрагменты других молекул, в том числе и биологически активных, образуя комплексы включения типа «гость-хозяин» [9, 11].

Производные ЦД перспективны в качестве носителей лекарств. Они уже используются на фармацевтическом рынке как комплексообразующие агенты, повышающие растворимость и биодоступность лекарственных препаратов, а также снижающие вероятность возникновения

побочных эффектов и позволяющие варьировать фармакокинетические свойства лекарства [10]. Некоторые системы фторхинолонов с β -ЦД описаны в литературе [12–15], однако не установлены закономерности влияния особенностей структуры лекарственной молекулы (наличие заряда в молекуле и гидрофобных заместителей, размер ароматического ядра и т.д.) на эффективность комплексообразования с тем или иным производным β -ЦД, а следовательно, не установлены и критерии отбора оптимального производного ЦД для конкретного лекарственного препарата.

Поскольку заместитель в ЦД влияет на регулирование селективности по отношению к лекарству, а также на величину $K_{\text{дис}}$ и физико-химические свойства комплекса, в работе изучена зависимость физико-химических свойств биологически активной молекулы цiproфлоксацина от природы заместителя в β -ЦД. Для решения поставленной задачи использовали 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (ГП-ЦД) с полярным заместителем, метил- β -циклодекстрин (М-ЦД) с небольшим гидрофобным заместителем и сульфобутиловый эфир β -циклодекстрин (СБЕ-ЦД) с заряженным заместителем.

Для исследования систем были выбраны высокоинформативные спектроскопические методы, такие как колебательная ИК-спектроскопия, позволяющая получать детальную информацию о тонкой структуре комплексов, и УФ-спектроскопия. Полученные данные могут послужить основанием для разработки новой формуляции препарата цiproфлоксацина с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

Экспериментальная часть

Реагенты. Использовали цiproфлоксацин гидрохлорид, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин, метил- β -циклодекстрин («Sigma-Aldrich», США), натриевую соль сульфобутилового эфира β -циклодекстрина («Zibo Qianhui Biotechnology Co Ltd», Китай); HCl («Реахим», Россия).

Получение комплексов цiproфлоксацина с производными β -циклодекстрина. Раствор 0,03 М цiproфлоксацина в 0,1 М HCl (pH 4,0) добавляли к водному раствору (pH 4,0) производного β -циклодекстрина, объем смеси доводили до 0,5 мл буферным раствором. Концентрацию цiproфлоксацина (2,5 мМ) во всех образцах поддерживали постоянной, концентрацию производного ЦД варьировали для достижения мольного избытка лиганда в диапазоне от 0,25

до 7. Комплексы инкубировали при перемешивании (200 об/мин, 37 °С) в течение 1 ч.

Исследование растворимости цiproфлоксацина. Образец, содержащий 10 мг цiproфлоксацина, суспендировали в 300 мкл 0,1 М водного раствора HCl (pH 4,0) или натрий-фосфатного буфера (PBS; pH 7,4) и инкубировали при 200 об/мин и температуре 37 °С. Через заданные промежутки времени отбирали аликвоты (по 50 мкл), центрифугировали их при 13000 об/мин в течение 15 мин. Далее отбирали 10 мкл супернатанта, разбавляли пробу соответствующим буфером в 1000–2000 раз и регистрировали УФ-спектр образца.

Исследование кинетики высвобождения цiproфлоксацина. В диализный мешок Orange Scientific (MWCO 3,5 кДа) помещали 1,0 мл раствора свободного цiproфлоксацина или цiproфлоксацина, связанного в комплекс с производным β -циклодекстрина. Далее мешок помещали в 1,0 мл внешнего раствора, систему инкубировали в течение 2 ч при активном перемешивании и температуре 37 °С. Через заданные промежутки времени из внешнего раствора отбирали аликвоты (по 50 мкл) для регистрации УФ-спектров.

УФ-спектры регистрировали трижды на спектрометре УФ и видимого диапазона «AmerSharm Biosciences UltraSpec 2100 pro» в интервале от 200 до 400 нм в кварцевой кювете «Hellma Analytics». Исходные образцы разбавляли соответствующим буферным раствором до концентрации цiproфлоксацина 2×10^{-5} М.

ИК-спектры регистрировали на ИК-спектрометре Фурье «Tensor 27» («Bruker», Германия), оснащенном МСТ-детектором, охлаждаемым жидким азотом, с термостатом фирмы «Huber» (США). Измерения проводили в термостатируемой ячейке нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО, «BioATR-II», «Bruker», Германия) с использованием кристалла однократного отражения ZnSe, при 22 °С и постоянной скорости продувки системы сухим воздухом аппаратом «Jun-Air» (Германия). На кристалл ячейки НПВО наносили аликвоту (40 мкл) образца, спектр регистрировали трижды в интервале от 4000 до 950 см^{-1} , с разрешением 1 см^{-1} . Затем проводили 70-кратное сканирование и усреднение. Фон регистрировали аналогично. Спектры анализировали с помощью программы Opus 7.0.

Константу диссоциации комплексов ($K_{\text{дис}}$) по данным ИК-спектроскопии рассчитывали

линеаризацией изотерм сорбции в координатах Скэтчарда по формуле:

$$\frac{[L]_b}{[L]_f \times [M]_0} = \frac{n}{K_{\text{дис.}}} + \frac{[L]_b}{K_{\text{дис.}} \times [M]_0},$$

где $[L]_b$ – концентрация связанного лиганда, $[L]_f$ – концентрация свободного лиганда, $[M]_0$ – концентрация ЦФ, $K_{\text{дис.}}$ – константа диссоциации комплекса, n – количество подцентров связывания [15–17].

Обсуждение результатов

Использование ИК-спектроскопии Фурье для исследования комплексообразования цiproфлорксацина с производными β -циклодекстрина. Для изучения предполагаемой структуры комплекса ЦФ с производными ЦД использовали метод ИК-спектроскопии Фурье, который зарекомендовал себя как высокоинформативный метод исследования сложных систем, в том числе и комплексов включения [15, 18–20].

Помимо ароматического остова хинолона в структуре ЦФ присутствует несколько ионогенных групп, состояние которых сильно зависит от pH (рис. 1, А). В первую очередь, это расположенные на противоположных концах молекулы ЦФ карбоксильная группа ($pK_a = 6,14$) и NH-группа ($pK_a = 8,85$) [21]. Известно, что ЦД образуют комплексы включения «гость-хозяин» преимущественно за счет гидрофобных взаимодействий с незаряженными молекулами (или их

фрагментами) [15, 22]. Ранее было установлено, что комплексообразование фторхинолонов, левофлорксацина и моксифлорксацина с производными ЦД происходит наиболее эффективно при pH 4,0. В таких условиях карбоксильная группа фторхинолона протонирована, а азот гетероцикла несет положительный заряд. Поэтому в данной работе комплексообразование ЦФ с производными β -циклодекстрина исследовали в аналогичных условиях.

В ИК-спектре ЦФ (рис. 2) наиболее интенсивно проявляются две пересекающиеся полосы поглощения 1493 и 1460 см^{-1} в интервале 1540–1415 см^{-1} , что соответствует колебаниям C–C-связи в хинолоновой структуре. Наблюдается также высокоинтенсивный пик 1274 см^{-1} , соответствующий валентным колебаниям C–O и деформационным колебаниям O–H карбоксильной группы. Кроме того, присутствуют полосы 1710, 1630 и 1387 см^{-1} , соответствующие колебаниям C=O карбоксильной группы, C=O карбонильной группы и C–N-связи соответственно. Необходимо отметить, что интервалы полос поглощения ИК-спектра ЦФ хорошо соотносятся с интервалами, характерными для других фторхинолонов, что обусловлено сходной структурой веществ. Однако необходимо отметить и существенные различия ИК-спектров ЦФ и других фторхинолонов (моксифлорксацина и левофлорксацина) [15, 25]: расщепление пика колебаний связи в ароматическом остове на две полосы 1493 и 1460 см^{-1} , а также присутствие

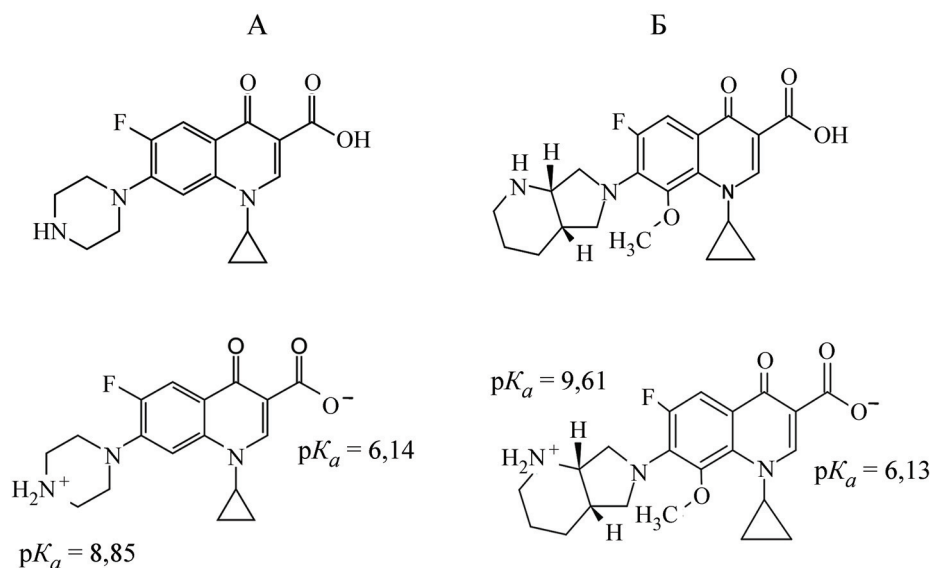


Рис. 1. Структурные формулы и состояния ионизации фторхинолонов цiproфлорксацина (А) и моксифлорксацина (Б) [10, 23, 24]

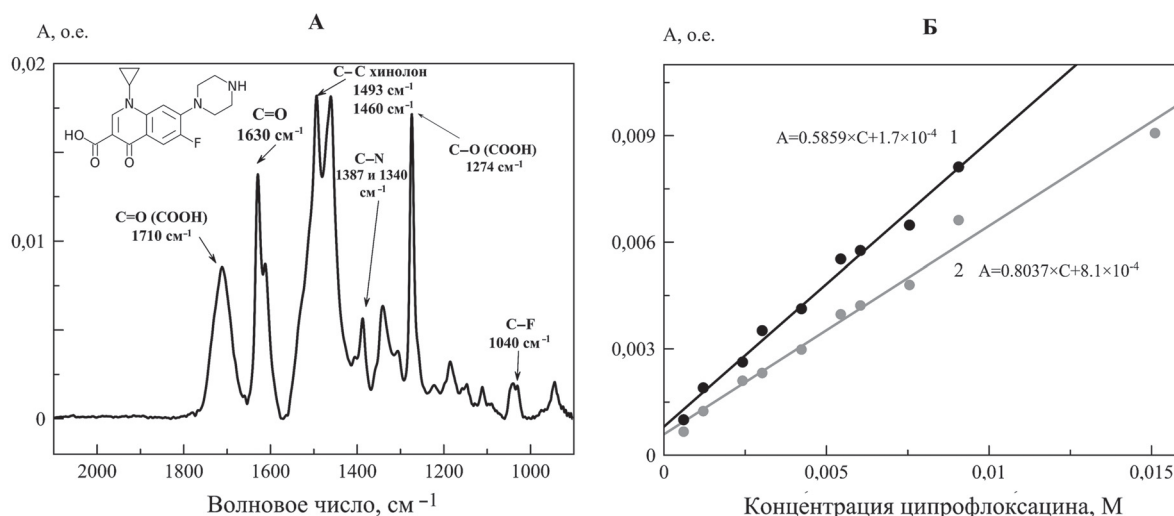


Рис. 2. А – ИК-спектр ципрофлоксацина в концентрации 0,03 М при pH 4,0; Б – калибровочная зависимость для волновых чисел 1460 см⁻¹ (1) и 1274 см⁻¹ (2)

ярко выраженной высокоинтенсивной полосы 1274 см⁻¹, которая соответствует валентным колебаниям С–О и деформационным колебаниям О–Н карбоксильной группы.

В присутствии производных β-циклодекстрина наблюдается падение интенсивности основных полос поглощения ЦФ (рис. 3, А). Наиболее выражены такие изменения для ароматической области 1540–1415 см⁻¹, их анализ позволил получить кривые сорбции (рис. 3, Б). На основании линеаризованных изотерм сорбции в координатах Скетчарда были получены константы диссоциации комплексов (табл. 1), значения которых находятся в диапазоне 10⁻³–10⁻⁴ М, что хорошо соотносится с константами, полученными для других представителей группы фторхинолонов [26–28].

Для более детального изучения структуры комплекса и природы взаимодействий в комплексе ЦФ–ЦД был осуществлен более детальный анализ тонкой структуры полос ЦФ. На основе найденных спектральных изменений можно сделать вывод, что комплексообразование ЦФ с производными ЦД сопровождается участием основных функциональных групп фторхинолонов: ароматического остова, карбоксильной и карбонильной групп. Установлено, что независимо от заместителя в ЦД изменений в области поглощения CN-связи гетероцикла ЦФ при 1387 см⁻¹ не наблюдается, что указывает на расположение гетероцикла вне полости ЦД и отсутствие взаимодействий между этим фрагментом фторхинолона и заместителями ЦД.

Следует отметить, что в присутствии ГП–ЦД в области полосы поглощения ароматического ядра ЦФ наблюдается изменение структуры полосы в интервале 1540–1415 см⁻¹ (рис. 3, В), что может указывать на значительное изменение микроокружения ароматического остова фторхинолона. В независимом эксперименте был получен ИК-спектр ЦФ в ацетонитриле, который обеспечивает более гидрофобное окружение молекулы. Структуры полос ароматической области ЦФ в ацетонитриле и в комплексе с ГП–ЦД имеют сходную тонкую структуру спектра (появление выраженного промежуточного пика в ароматической области 1485–1460 см⁻¹), что указывает на образование дополнительных связей ЦФ с гидроксипропильным заместителем ЦД. Вероятно, этим эффектом обусловлена наиболее низкая константа диссоциации.

Кроме того, в присутствии ГП–ЦД наблюдаются нарастание компоненты 1610–1600 см⁻¹, отвечающей поглощению карбонильной группы ципрофлоксацина, и ее сдвиг в низкочастотную область спектра, что также характерно для спектра ЦФ в ацетонитриле (рис. 3, Г). Таким образом, комплексообразование с ГП–ЦД также сопровождается более сильным заглублением карбонильной группы ЦФ в полость ГП–ЦД. Наблюдаемые изменения в положении и структуре полосы карбоксильной группы ЦФ, а также смещение полосы поглощения карбонильной группы 1710 см⁻¹ в высокочастотную область (рис. 3, А) могут быть обусловлены тем, что при взаимодействии с ГП–ЦД в молекуле ЦФ

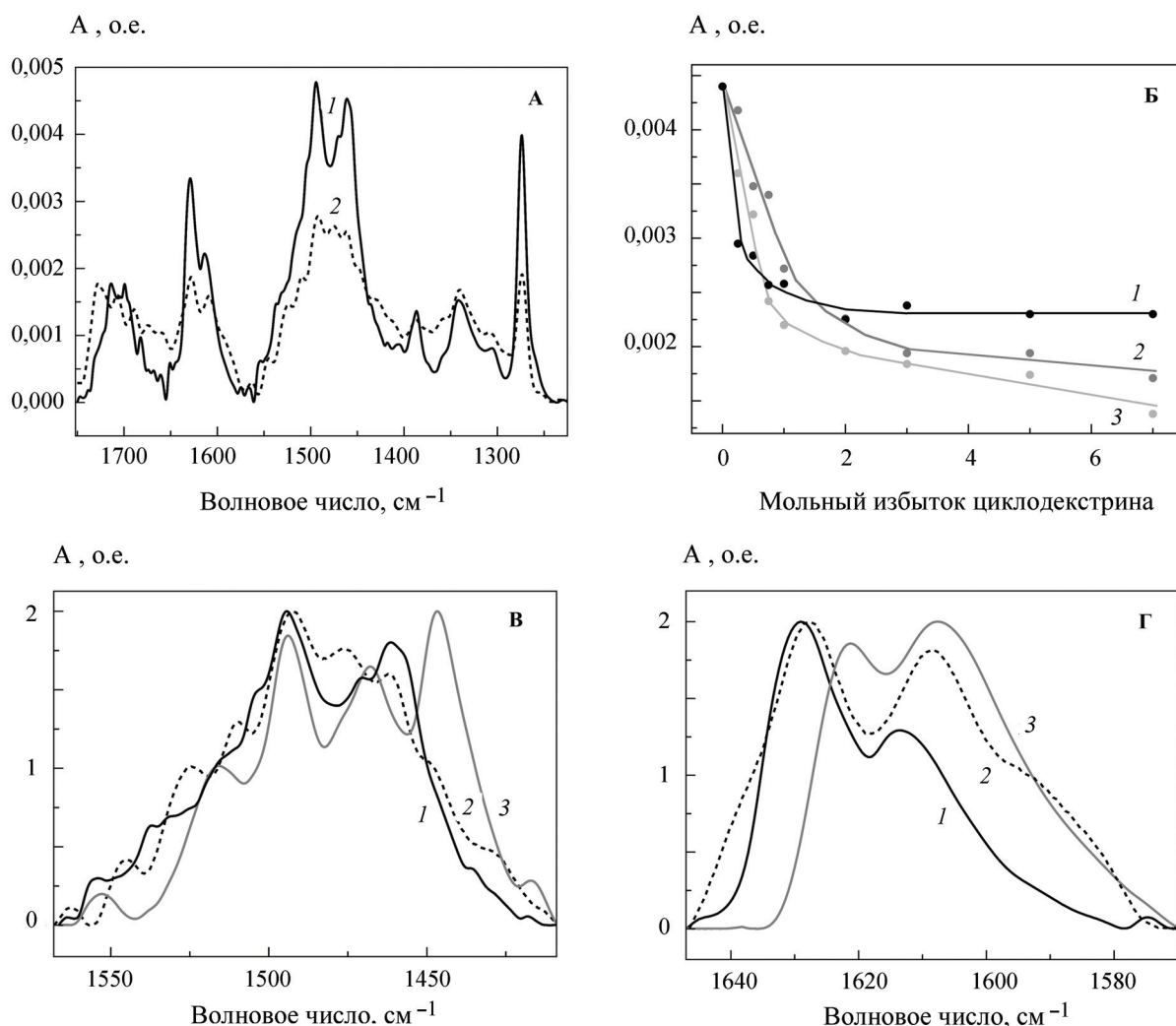


Рис. 3. А – ИК-спектры свободного ципрофлоксацина (1) и ципрофлоксацина в комплексе с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином при мольном соотношении компонентов 1 : 0,75 (2); Б – изотермы сорбции ципрофлоксацина с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином (1), сульфобутиловым эфиром β -циклодекстрина (2) и метил- β -циклодекстрином (3) при pH 4,0; В – нормированные ИК-спектры свободного ципрофлоксацина (1), ципрофлоксацина в комплексе с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином при мольном соотношении компонентов 1 : 0,75 (2) и в ацетонитриле (3) в области поглощения ароматического остова ципрофлоксацина; Г – нормированные ИК-спектры свободного ципрофлоксацина (1), ципрофлоксацина в комплексе с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином при мольном соотношении компонентов 1 : 0,75 (2) и в ацетонитриле (3) в области поглощения карбонильной группы ципрофлоксацина

разрушается внутримолекулярная водородная связь между близкорасположенными группами –COOH и C=O, характерная для фторхинолонов, за счет образования водородных связей с гидроксильными группами ГП-ЦД. Этот эффект наблюдали и ранее при образовании комплексов фторхинолонов с ЦД [29, 30].

Отсутствие столь сильных изменений в структурах полос ЦФ при комплексообразовании с М-ЦД и СБЕ-ЦД свидетельствует о менее эффективном взаимодействии между «гостем» и «хозяином», что обуславливает более высокую константу связывания.

Необходимо отметить, что для моксифлоксацина (МФ) полученные ранее результаты имеют обратную тенденцию: сильное связывание МФ в случае СБЕ-ЦД и М-ЦД и высокое значение $K_{\text{дис}}$ для ГП-ЦД [15]. Поскольку МФ и ЦФ имеют сходное строение ароматического остова (рис. 1), столь сильное различие в эффективности связывания, вероятно, можно объяснить структурой гетероцикла фторхинолонов. Действительно, установлено, что сульфогруппа сульфобутилового эфира β -циклодекстрина способна к образованию флуктуационных ионных связей с протонированным гетероциклом МФ

Таблица 1

Константы диссоциации комплексов ципрофлоксацина с производными β-циклодекстрина при pH 4,0

Комплекс	ЦФ + ГП-ЦД	ЦФ + М-ЦД	ЦФ + СБЕ-ЦД
$K_{дис.}, M$	$1,7(\pm 0,3) \times 10^{-4}$	$7,7(\pm 0,3) \times 10^{-4}$	$1,6(\pm 0,3) \times 10^{-3}$

[15], а в случае ЦФ, как было показано выше, аминогруппа гетероцикла не участвует в образовании дополнительных связей. Наиболее вероятно, что отсутствие ионной связи между «гостем» и «хозяином» вызвано меньшим размером гетероцикла ЦФ (рис. 1) и недостаточной близостью к сульфогруппе.

В случае комплекса ЦФ–ГП–ЦД наблюдалось изменение структуры полосы ароматического остова (рис. 3, В). Для МФ сходные изменения в области поглощения ароматического остова молекулы (изменение формы полосы поглощения) описаны в литературе для М–ЦД [28]. Вероятно, изменение структуры полосы ароматического остова характерно для более сильного заглубления ароматического остова фторхинолона в полость производного ЦД и образования дополнительных взаимодействий между «гостем» и заместителем ЦД.

Влияние производных β-циклодекстрина на растворимость ципрофлоксацина. Растворимость и скорость растворения лекарственной субстанции – наиболее важные характеристики, во многом определяющие биодоступность препарата, что следует учитывать при разработке лекарственных препаратов. Заглубление гидро-

фобного ароматического остова фторхинолона в полость ЦД должно оказывать значительное влияние на растворимость ЦФ. Поскольку ГП–ЦД образует наиболее стабильный комплекс с ЦФ, это соединение использовали для оценки влияния ЦД на растворимость фторхинолона с помощью УФ-спектроскопии.

В УФ-спектре ципрофлоксацина присутствует пик поглощения при 277 нм (рис. 4, А), который использовали для оценки растворимости лекарственного препарата. Влияние комплексообразования с ГП–ЦД на скорость растворения ЦФ исследовано в средах с pH 4,0 (HCl) и pH 7,4 (PBS), моделирующих среду желудка и кишечника соответственно. Согласно табл. 2, растворимость ципрофлоксацина при pH 7,4 значительно ниже, чем при pH 4,0, поскольку ЦФ характеризуется минимумом растворимости в диапазоне значений pH 7–8 [31]. Комплексообразование ЦФ с ГП–ЦД способствует увеличению растворимости препарата на 20 и 64% при pH 4,0 и 7,4 соответственно.

Влияние производных β-циклодекстрина на высвобождение ципрофлоксацина. Поскольку комплексообразование с ЦД может оказывать влияние на скорость высвобождения ле-

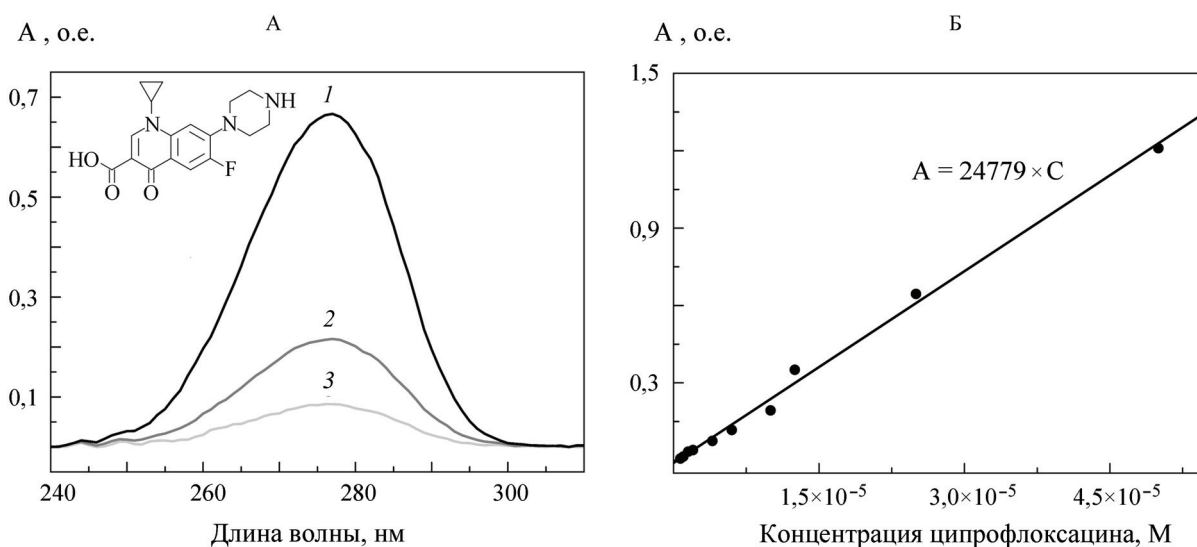


Рис. 4. А – УФ-спектр ципрофлоксацина в концентрации $2,5 \times 10^{-5}$ М (1), 1×10^{-5} М (2) и 4×10^{-6} М (3) при pH 4,0; Б – калибровочная кривая для ципрофлоксацина для длины волны 277 нм

Растворимость ципрофлоксацина при рН 4,0 и 7,4 в зависимости от времени, мг/мл

Время \ рН	4,0 (HCl)			7,4 (PBS)		
	15 мин	30 мин	сутки	15 мин	30 мин	сутки
ЦФ	11,3±1	12,5±1	12,6±1	7,2±1	7,3±1	7,5±1
ЦФ + ГП-ЦД	14,5±1	14,8±1	15,0±1	11,1±1	12,2±1	12,3±1

карственного препарата, что крайне важно для создания системы доставки пролонгированного действия, была изучена кинетика высвобождения свободного ЦФ из его комплекса с производными ЦД методом равновесного диализа.

Установлено, что 100%-е высвобождение ЦФ происходит в течение 80 мин. Присутствие ГП-ЦД и М-ЦД способствует замедлению высвобождения ЦФ за счет удерживания в комплексе, при этом степень замедления коррелирует со значениями $K_{\text{дис}}$ – чем ниже константа диссоциации, тем более значительное замедление высвобождения.

В случае СБЕ-ЦД с наибольшей константой диссоциации (что соответствует наименее прочному комплексу) в первые 30 мин наблюдается наиболее быстрое высвобождение ЦФ, что, вероятно, обусловлено высвобождением несвязанного в комплекс ЦФ. В следующие 40 мин наблюдается небольшое замедление высвобождения ЦФ, предположительно, за счет удерживания части молекул ЦФ в комплексе с СБЕ-ЦД.

Необходимо отметить, что полное высвобождение МФ из комплексов с производными ЦД также происходит в течение 60–80 мин, при этом степень замедления высвобождения фторхинолона из комплекса коррелирует со значением $K_{\text{дис}}$. [28, 32].

Выводы

В работе изучено влияние заместителя производного β -циклодекстрина на физико-химические свойства фторхинолона ципрофлоксацина. Установлено, что комплекс образуется посредством включения ароматического остова ципрофлоксацина внутрь гидрофобной полости лиганда. Для наиболее стабильного комплекса с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином этот эффект сопровождается изменением структуры полосы поглощения ароматического фрагмента фторхинолона $1540\text{--}1415\text{ см}^{-1}$. Достижение значений $K_{\text{дис}}$ порядка 10^{-4} М обусловлено, вероятно, более сильным заглублением ароматического фрагмента ципрофлоксацина внутрь полости 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина,

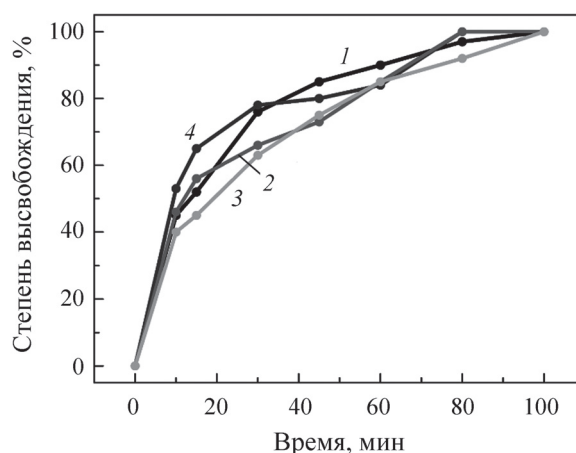


Рис. 5. Кривые высвобождения свободного ципрофлоксацина (1) и ципрофлоксацина, связанного в комплекс с метил- β -циклодекстрином (2), 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина (3) и сульфобутилового эфира β -циклодекстрина (4)

а также образование дополнительных водородных связей между группами С=О и СООН «гостя» и заместителем лиганда. Кроме того, образование комплекса с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином способствует повышению растворимости цiproфлоксацина на 20 и 64% в буферных системах рН 4,0 и рН 7,4 соответственно. Комплекс со значениями $K_{\text{дис.}}$, равными

10^{-3} М и ниже характеризуются замедленным высвобождением цiproфлоксацина, что необходимо для разработки высокоэффективной формуляции препарата с низкой дозировкой и пролонгированным действием.

Работа выполнена при поддержке программы «УМНИК».

Конфликта интересов нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Davis R., Markham A., Balfour J.A. // *Drugs*. 1996. Vol. 51. N 6. P. 1019.
2. Campoli-Richards D.M., Monk J.P., Price A. // *Drugs*. 1988. Vol. 35. P. 373.
3. Wolfson J.S., Hooper D.C. // *Clin. Microbiol. Rev.* 1989. Vol. 2. N 4. P. 378.
4. Fish D.N. // *Pharmacotherapy*. 2001. Vol. 21. N 10 Part 2. P. 253.
5. Ahmed A.I.A. et al. // *Gen. Hosp. Psychiatry*. Elsevier Inc. 2011. Vol. 33. N 1. P. 82. e5-82.e7.
6. Domagala J.M. // *J. Antimicrob. Chemother.* 1994. Vol. 33. P. 685.
7. Zhanel G.G. et al. // *Drugs*. 2002. Vol. 62. N 1. P. 13.
8. Schacht P., Arcieri G., Hullmann R. // *Am. J. Med.* 1989. Vol. 87. N SUPPL. 5A. P. 98.
9. Davis M.E., Brewster M.E. // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004. Vol. 3. N 12. P. 1023.
10. Raut S.Y. et al. // *Curr. Pharm. Des.* 2019. Vol. 25. N 4. P. 444.
11. Mohanty J. et al. // *J. Phys. Chem. B*. 2006. Vol. 110. N 10. P. 5132.
12. Deygen I.M., Egorov A.M., Kudryashova E.V. // *Moscow University Chemistry Bulletin*. 2016. Vol. 71. N 1. P. 387.
13. Koester L.S. et al. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2001. Vol. 27. N 6. P. 533.
14. Dsugi N.F.A., Elbashir A.A. // *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2015. Vol. 137. P. 804.
15. Le-Deygen I.M. et al. // *Anal. Bioanal. Chem. Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2017. Vol. 409. N 27. P. 6451.
16. Bobrovnik S.A. // *J. Biochem. Biophys. Methods*. 2004. Vol. 93. N 10. P. 2585.
17. Barri T. et al. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008. Vol. 48. N 1. P. 49.
18. Crupi V. et al. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2007. Vol. 44. N 1. P. 110.
19. Goswami S., Sarkar M. // *New J. Chem.* 2018. Vol. 42. N 18. P. 15146–15156.
20. Hasanvand E., Rafe A. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. Vol. 131. P. 60.
21. Li Z. et al. // *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2011. Vol. 88. N 1. P. 339.
22. Loftsson T., Petersen D.S. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1998. Vol. 24. N 4. P. 365.
23. Van Doorslaer X. et al. // *Sci. Total Environ.* 2014. Vol. 500–501. P. 250.
24. Langlois M.H., Montagut M., Dubost J.P., Grellet J. // *Eur. J. Pharm. Biopharm. Anal.* 2005. Vol. 37. P. 389.
25. Skuredina A.A., Le-Deygen I.M., Kudryashova E.V. // *Colloid J.* 2018. Vol. 80. N 3. P. 312.
26. Tóth G. et al. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2013. Vol. 77. N 1–4. P. 291.
27. Misiuk W., Jozefowicz M. // *J. Mol. Liq.* 2015. Vol. 202. P. 101.
28. Skuredina A.A. et al. // *Colloid J.* 2017. Vol. 79. N 5. P. 668.
29. Dorofeev V.L. // *Pharm. Chem. J.* 2004. Vol. 38. N 12. P. 693.
30. Sukhoverkov K.V. et al. // *Russ. J. Phys. Chem. B*. 2018. Vol. 12. N 7. P. 1193.
31. Yu X., Zipp G.L., Ray Davidson G.W. // *Pharm. Res.* 1994. Vol. 11. N 4. P. 522.
32. Суховерков К.В. и др. // *Сверхкритические флюиды теория и практика*. 2017. Vol. 12. N 4. P. 66.

Поступила в редакцию 10.01.2020
Получена после доработки 12.01.2020
Принята к публикации 20.01.2020

PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF GUEST-HOST INCLUSION COMPLEXES OF CIPROFLOXACIN WITH β-CYCLODEXTRIN DERIVATIVES

A.A. Skuredina*, T.Y. Kopnova, I.M. Le-Deygen, E.V. Kudryashova

(Lomonosov Moscow State University, Faculty of chemistry; e-mail: *skuredinanna@gmail.com)

The effect of the nature of the substituent in the β-cyclodextrin derivative on the physicochemical properties of antibacterial drug ciprofloxacin was investigated. It has been established that ciprofloxacin is capable of forming «guest-host» inclusion complexes with β-cyclodextrin derivatives characterized by $K_{\text{дис.}}$ in the range of 10^{-3} – 10^{-4} M. The formation of the most stable complex is observed for a ligand with a small polar uncharged substituent

ent, 2-hydroxypropyl, which also helps to increase the solubility of ciprofloxacin up to 20 and 64% in buffer systems pH 4,0 and pH 7,4 respectively. It was found that the inclusion of ciprofloxacin in a complex with K_{dis} values of 10^{-3} M and lower leads to slowdown of the release of the drug. The obtained physicochemical properties of the complexes will contribute to the development of highly effective formulation of the drug.

Key words: β -cyclodextrin, fluoroquinolones, inclusion complexes, IR spectroscopy.

Сведения об авторах: *Скуредина Анна Алексеевна* – аспирант кафедры химической энзимологии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (skuredinanna@gmail.com); *Копнова Татьяна Юрьевна* – студентка кафедры химической энзимологии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (tatiana.kopnova@yandex.ru); *Ле-Дейген Ирина Михайловна* – ассистент кафедры химической энзимологии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук (i.m.deygen@gmail.com); *Кудряшова Елена Вадимовна* – доцент кафедры химической энзимологии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, докт. хим. наук (helena_koudriachova@hotmail.com).