

ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ ВОДА–ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД НА СОЛЬВАТАЦИЮ ГИДРОКСИПРОПИЛ- β -ЦИКЛОДЕКСТРИНА

© 2021 г. Н. Н. Куранова^а, Т. Р. Усачева^{а,*}, А. С. Гушина^а, Д. А. Алистер^а,
Д. Н. Кабиров^а, Л. Фам Тхи^{б,**}

^а Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия

^б Вьетнамская академия наук и технологий, Институт тропической технологии, Ханой, Вьетнам

*e-mail: oxt@isuct.ru;

**e-mail: ptlan@itt.vast.vn

Поступила в редакцию 27.11.2020 г.

После доработки 27.11.2020 г.

Принята к публикации 18.12.2020 г.

Методом распределения вещества между двумя несмешивающимися фазами водно-диметилсульфоксидным растворителем переменного состава и *n*-гексаном определены коэффициенты распределения гидроксипропил- β -циклодекстрина и рассчитаны изменения энергии Гиббса пересольватации. При переходе от воды к водным растворам диметилсульфоксида наблюдается ослабление сольватации макроцикла. На основе анализа полученных в работе и литературных данных сделано предположение, что изменения в сольватном состоянии циклодекстринов оказывают преимущественное влияние на изменение устойчивости комплексов кверцетина с гидроксипропил- β -циклодекстрином и с β -циклодекстрином в водно-диметилсульфоксидном растворителе.

Ключевые слова: водно-диметилсульфоксидный растворитель, гидроксипропил- β -циклодекстрин, инклюзионное комплексообразование, коэффициент распределения, сольватация, энергия Гиббса переноса

DOI: 10.31857/S0044453721090107

Большинство новых биологически активных соединений имеют низкую растворимость в воде и, следовательно, низкую биодоступность в составе фармкомпозиций на их основе [1].

Использование циклодекстринов (CD) как эффективных солюбилизаторов гидрофобных молекул может помочь в решении данной проблемы. Молекулы циклодекстринов по своей форме напоминают тор или усеченный конус, внутри которого отсутствуют гидроксильные группы. Вследствие этого внутренняя полость является гидрофобной, а внешняя оболочка — гидрофильной [2–4]. Изолируя ароматическую часть молекулы от воды, циклодекстрины увеличивают растворимость гидрофобных молекул. Благодаря своему строению, CD способны к образованию комплексов включения с различными органическими субстратами. Гидроксипропил- β -циклодекстрин (HP β CD) и β -циклодекстрин (β CD) относятся к наиболее широко применяемым на практике циклодекстринам (рис. 1).

Научный подбор сорастворителя может усилить солюбилизирующую способность CD. Применение смешанных водно-органических растворителей, неводный компонент которых сам обла-

дает фармакологической активностью, позволит получить комплексы включения с новыми термодинамическими свойствами.

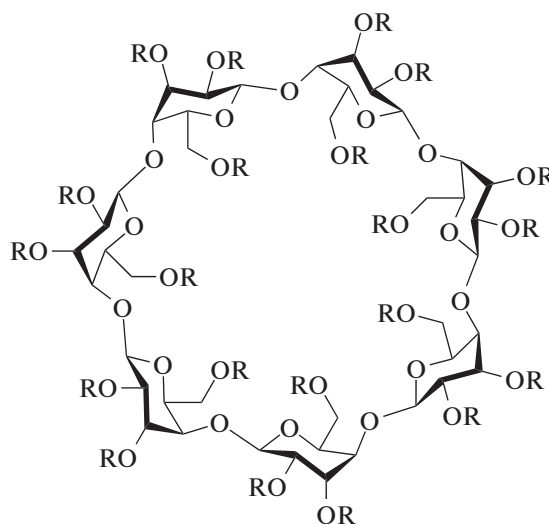


Рис. 1. Структурная формула β -циклодекстрина ($R = H$) и гидроксипропил- β -циклодекстрина ($R = CH_2CH(OH)CH_3$).

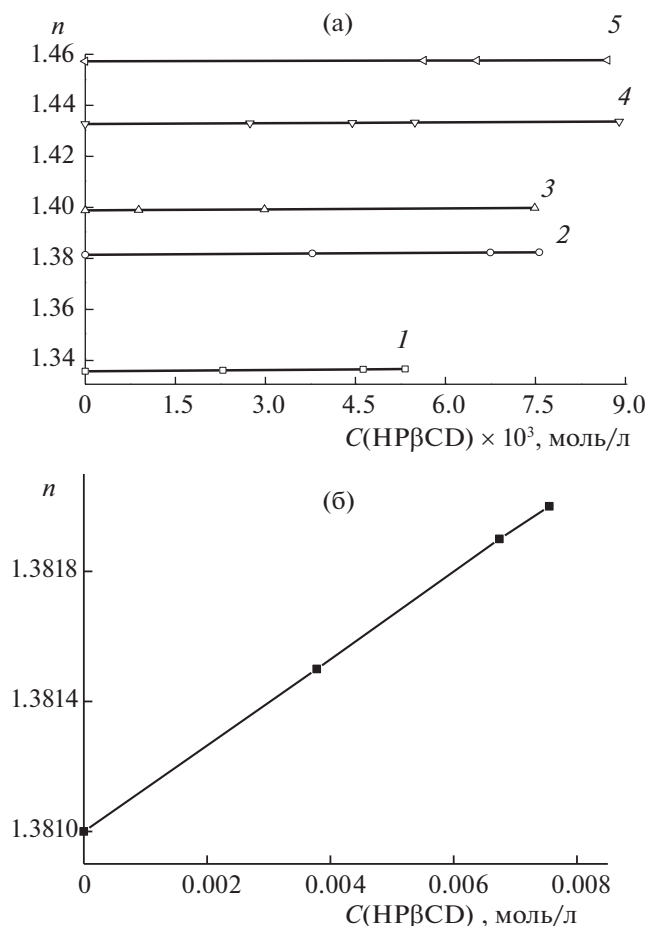


Рис. 2. Калибровочные графики для определения концентраций CD в воде ($[\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}}$) и в водно-диметилсульфоксидных ($[\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}}$) растворителях переменного состава: $\chi(\text{DMSO}) = 0$ (1), 0.1 (2), 0.15 (3), 0.3 (4), 0.5 (5) мол. доли (а) и растворителе состава $\chi(\text{DMSO}) = 0.15$ мол. доли (б).

Влияние растворителя на химическое равновесие, энергетику и скорость протекания реакции связано с изменением сольватного состояния реагентов и продуктов реакции. Согласно базе данных Scopus, исследованиям циклодекстринов и процессов с их участием, проведенным с 2015 по 2020 г., посвящено несколько тысяч работ, однако экспериментальные исследования сольватного состояния CD представлены единичными публикациями [5–8]. Изменения энергии Гиббса сольватации βCD и $\text{HP}\beta\text{CD}$ при переносе из воды в водно-органические растворители, определенные с использованием метода растворимости и метода распределения вещества между двумя несмешивающимися фазами, приведены в работах [5–7]. Значения термодинамических параметров сольватации $\text{HP}\beta\text{CD}$ в растворителе вода–диметилсульфоксид (DMSO) в литературе отсутствуют.

В настоящей работе изучено влияние растворителя H_2O –DMSO на сольватацию $\text{HP}\beta\text{CD}$, рассчитано изменение энергии Гиббса при переносе $\text{HP}\beta\text{CD}$ из воды в растворителе H_2O –DMSO и проведен анализ сольватационных вкладов реагентов в изменение устойчивости комплексов включения $\text{HP}\beta\text{CD}$ и βCD с природным флавоноидом кверцетином (QCT) в растворителе H_2O –DMSO.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Коэффициенты распределения $\text{HP}\beta\text{CD}$ в воде и ее смесях с DMSO определены методом межфазного распределения вещества между двумя несмешивающимися фазами: водного или водно-диметилсульфоксидного раствора и n -гексана. Применимость данного метода для аналогичных исследований, а также экспериментальное подтверждение несмешиваемости водно-диметилсульфоксидного растворителя ($\chi_{\text{DMSO}} = 0.0$ –0.5 мол. д.) с n -гексаном приведены в [5, 9–11].

В ходе эксперимента в колбу с пришлифованными крышками помещали равные аликвоты водно-органического раствора $\text{HP}\beta\text{CD}$ и n -гексана. Содержимое колбы перемешивалось с помощью магнитной мешалки в течение 8 часов при постоянной температуре (298.2 ± 0.1 К). После отстаивания (15 ч) отбирали пробу нижнего слоя гетерогенной системы ($\text{HP}\beta\text{CD}$ + соответствующий растворитель), в котором определяли равновесную концентрацию гидроксипропил- β -циклодекстрина ($[\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}}$ или $[\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}}$). Для этой цели строили калибровочные графики зависимости показателя преломления раствора гидроксипропил- β -циклодекстрина от его концентрации (рис. 2). Величины показателя преломления растворов определяли с использованием рефрактометра марки ИРФ-454 Б2М, концентрация CD варьировалась в пределах от 0.002367 до 0.02367 моль/л. Для каждого состава растворителя графики зависимостей были аппроксимированы линейно методом наименьших квадратов. Аппроксимационные уравнения были использованы для расчета равновесной концентрации $\text{HP}\beta\text{CD}$ в водно-органическом слое.

Равновесную концентрацию $\text{HP}\beta\text{CD}$ в слое n -гексана определяли по следующей формуле, принимая, что объем реакционной среды в ходе эксперимента оставался постоянным:

$$[\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{Hex}} = \text{HP}\beta\text{CD}_{\text{исх}} - [\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}},$$

где $[\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}}$ и $[\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{Hex}}$ – равновесные концентрации $\text{HP}\beta\text{CD}$ в водно-диметилсульфоксидном слое и слое n -гексана после разделения гетерогенной смеси, соответственно, моль/л; $\text{HP}\beta\text{CD}_{\text{исх}}$ – исходная концентрация

HP β CD в водно-диметилсульфоксидном слое до образования гетерогенной смеси, моль/л.

Расчет коэффициентов распределения гидроксипропил- β -циклодекстрина между несмешивающимися фазами и изменение энергии Гиббса гидроксипропил- β -циклодекстрина при его переносе из воды в водно-диметилсульфоксидные растворители вели по уравнениям:

$$K_1 = [\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{Hex}} / [\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}},$$

$$K_2 = [\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{Hex}} / [\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}},$$

$$\begin{aligned} \Delta_{\text{tr}}G(\text{HP}\beta\text{CD})^{\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}} &= \\ &= RT \ln([\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}} / [\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}}) = \\ &= RT \ln(K_2/K_1), \end{aligned}$$

где K_1 и K_2 — коэффициенты распределения HP β CD в системах *n*-гексан—вода и *n*-гексан—водно-диметилсульфоксидные растворители соответственно; $[\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}}$ — равновесная концентрация HP β CD в воде, моль/л.

ПОДГОТОВКА РЕАГЕНТОВ

Гидроксипропил- β -циклодекстрин (>99%) производства фирмы “Sigma Aldrich” использовали без дополнительной очистки. Диметилсульфоксид (“х.ч.”) очищали перегонкой при пониженном давлении. Содержание воды в растворителе определяли по методу Карла Фишера и учитывали при приготовлении растворов [12]. *n*-Гексан (“х.ч.”), содержащий 0.01 мас. % воды, использовали без дополнительной очистки. Растворы готовили весовым способом с использованием фосфатного буфера (pH 6.86) в качестве водного соразвителя. Взвешивание реагентов осуществлялось с точностью до 0.00001 г на аналитических весах Shimadzu AUW220D.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В таблице 1 приведены концентрационные условия проведения экспериментов, коэффициенты распределения и изменения энергии Гиббса пересольватации HP β CD в системах *n*-гексан—вода; *n*-гексан—водно-диметилсульфоксидные растворы. Погрешности определения K_1 и K_2 оценивали путем статистической обработки результатов серии из трех—четырёх параллельных опытов и представляли собой доверительный интервал при доверительной вероятности 0.95. Полученные значения энергии Гиббса переноса HP β CD принимались за стандартные, что обусловлено низкими концентрационными условиями и отсутствием концентрационных зависимостей коэффициентов распределения HP β CD в условиях эксперимента.

Значения коэффициентов распределения в воде и в растворителях состава 0.10–0.30 мол. доли DMSO, в растворителе состава 0.50 мол. доли DMSO меньше единицы. При переходе от воды к водно-диметилсульфоксидному растворителю наблюдается увеличение коэффициента распределения HP β CD, что является следствием уменьшения равновесной концентрации $[\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}}$ по сравнению с его равновесной концентрацией в гексане.

Представляет интерес сравнить влияние водно-органических растворителей на сольватацию HP β CD и β CD. На рис. 3 представлена диаграмма коэффициентов распределения HP β CD и β CD [7] в растворителях H₂O–DMSO и HP β CD [5] в H₂O–EtOH. Вода, диметилсульфоксид и этанол отличаются по своим донорно-акцепторным свойствам (DN(H₂O) = 18 кДж/моль, DN(EtOH) = 19.2 кДж/моль, DN(DMSO) = 29.8 кДж/моль; AN(H₂O) = 54; AN(EtOH) = 37.1, AN(DMSO) = 19.3 [13]). Рост численных значений $K(\text{HP}\beta\text{CD})$ при переходе от воды к водным растворам DMSO и EtOH косвенно свидетельствует об ослаблении сольватации макроцикла за счет снижения протонно-донорных свойств растворителей H₂O–DMSO и H₂O–EtOH по сравнению с водой. При переходе от воды к растворителям H₂O–DMSO и H₂O–EtOH наблюдается рост основности растворителей и уменьшение их кислотности, что, в общем, коррелирует с изменением коэффициентов распределения HP β CD. Значения $K(\text{HP}\beta\text{CD})$ в растворителе H₂O–EtOH меньше, чем в растворителе H₂O–DMSO. В растворителе H₂O–EtOH с максимальным содержанием EtOH ослабление сольватации HP β CD более выражено, чем в случае β CD, за счет ослабления сольватации гидроксильных групп на внешней оболочке HP β CD. Коэффициенты распределения β CD имеют минимальные значения в области составов растворителя 0.2 мол. доли DMSO, что, вероятно, является результатом структурных особенностей водно-органических растворителей в области небольших добавок воды [14]. Однако подобные структурные эффекты растворителя не проявляются в случае HP β CD.

Изменения энергии Гиббса при переносе HP β CD и β CD [6] из воды в ее смеси с диметилсульфоксидом, представлены на рис. 4 и отражают тенденцию изменений коэффициентов распределения (рис. 3). Сравнительный анализ $\Delta_{\text{tr}}G(\text{HP}\beta\text{CD})$ в водном этаноле [5] и водном DMSO представляется затруднительным из-за различий полученных величин $K_1(\text{HP}\beta\text{CD})$ ($K_1 = 2.08 \pm 1.07$ [5]), которые используются для расчетов по формуле (3). Высокая погрешность рассчитанных коэффициентов распределения является недостатком метода межфазного распределения. Од-

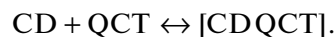
Таблица 1. Концентрационные условия проведения экспериментов, коэффициенты распределения и изменения энергии Гиббса пересольватации гидроксипропил- β -циклодекстрина в системах Hex–H₂O и Hex–H₂O–DMSO, $T = 298.2$ К, pH 6.86

$\chi_{(\text{DMSO})}$, мол. доли	$[\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}} \times 10^3$, моль/л	$[\text{HP}\beta\text{CD}]^{\text{Hex}} \times 10^4$, моль/л	K_1	K_2	$\Delta_{\text{tr}}G(\text{HP}\beta\text{CD})$, кДж/моль
0.00	2.367	5.341	0.17 ± 0.13		0
	11.83	14.46			
	23.67	3.571			
0.10	5.073	6.816	—	0.13 ± 0.02	–0.67
	5.979	8.25			
	6.771	7.795			
	6.019	7.21			
0.15	6.005	14.70	—	0.24 ± 0.01	0.87
	3.812	8.873			
	3.812	8.873			
0.30	3.557	19.25	—	0.57 ± 0.10	3.06
	3.557	19.25			
	3.557	19.25			
	5.336	35.45			
0.50	2.445	31.86	—	1.54 ± 1.15	5.52
	1.630	40.01			
	3.259	23.72			
	4.889	81.41			

нако в настоящее время этот метод представляет собой один из наиболее универсальных экспериментальных методов определения энергии Гиббса переноса молекул различных классов, ко-

торый позволяет оценить изменения в их сольватном состоянии при переходе от индивидуального растворителя к бинарному.

Поскольку циклодекстрины являются эффективными солюбилизаторами гидрофобных молекул [2–4], то для научного подбора оптимальных условий солюбилизации биомолекул, составляющих основы фармкомпозиций, важную информацию дает анализ сольватационных вкладов реагентов в изменение устойчивости образующихся комплексов включения. На основе сольватационно-термодинамического подхода [15–17] был проведен анализ сольватационных вкладов реагентов в изменение термодинамических параметров реакций образования молекулярных комплексов включения циклодекстринов (CD) HP β CD и β CD с кверцетином (QCT) в растворителях H₂O–DMSO:



Количественно влияние состава растворителя на изменения энергии Гиббса переноса реакции ($\Delta_{\text{tr}}G_r$), сольватацию реагентов $\Delta_{\text{tr}}G(\beta\text{CD})$ [7],

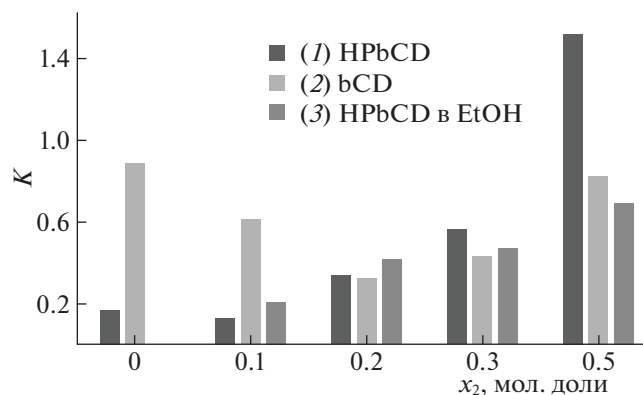


Рис. 3. Интерполированные коэффициенты распределения гидроксипропил- β -циклодекстрина (1), β -циклодекстрина (2, 3) между растворителем (вода–диметилсульфоксид (1, 2); вода–этанол (3)) и гексаном при $T = 298.2$ К.

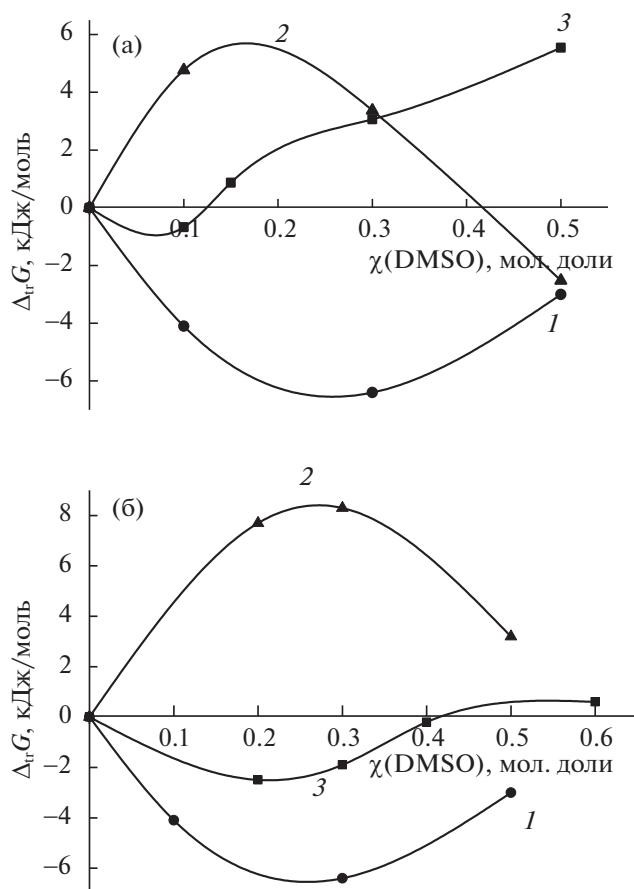


Рис. 4. Влияние растворителей H_2O – DMSO на сольватационные характеристики реакций образования молекулярных комплексов $[\text{HP}\beta\text{CD QCT}]$: 1 – $\Delta_{\text{tr}}G(\text{QCT})$, 2 – $\{\Delta_{\text{tr}}G_{\text{r}} - \Delta_{\text{tr}}G[\text{HP}\beta\text{CD-QCT}]\}$, 3 – $\Delta_{\text{tr}}G(\text{HP}\beta\text{CD})$ (а) и $[\beta\text{CD QCT}]$: 1 – $\Delta_{\text{tr}}G(\text{QCT})$, 2 – $\{\Delta_{\text{tr}}G_{\text{r}} - \Delta_{\text{tr}}G[\beta\text{CD-QCT}]\}$, 3 – $\Delta_{\text{tr}}G(\beta\text{CD})$ (б) и сольватацию реагентов: β -циклодекстрина, кверцетина.

$\Delta_{\text{tr}}G(\text{QCT})$ [15] и комплекса $\Delta_{\text{tr}}G([\text{CD QCT}])$ можно описать уравнениями:

$$\Delta_{\text{tr}}G_{\text{r}} = \Delta_{\text{tr}}G([\text{CD QCT}]) - \Delta_{\text{tr}}G(\text{CD}) - \Delta_{\text{tr}}G(\text{QCT}),$$

$$\Delta_{\text{tr}}G_{\text{r}} = \Delta_{\text{tr}}G_{(\text{H}_2\text{O-DMSO})} - \Delta_{\text{tr}}G_{(\text{H}_2\text{O})},$$

$$\Delta_{\text{tr}}G(\text{Z}) = \Delta G(\text{Z})_{(\text{H}_2\text{O-DMSO})} - \Delta G(\text{Z})_{(\text{H}_2\text{O})},$$

где $\Delta_{\text{tr}}G_{\text{r}}$ и $\Delta_{\text{tr}}G(\text{Z})$ – изменения энергии Гиббса при переносе из воды в растворители H_2O – DMSO для реакции и реагентов соответственно.

Отсутствие численных значений изменений энергий Гиббса реакций образования молекулярных комплексов $[\text{HP}\beta\text{CD QCT}]$ и $[\beta\text{CD QCT}]$ при переносе из воды в растворители H_2O – DMSO обусловило группировку термодинамических параметров переноса в виде равенства:

$$\begin{aligned} \{\Delta_{\text{tr}}G_{\text{r}} - \Delta_{\text{tr}}G([\text{CD QCT}])\} = \\ = -\{\Delta_{\text{tr}}G(\text{CD}) + \Delta_{\text{tr}}G(\text{QCT})\}. \end{aligned}$$

Анализ влияния растворителей H_2O – DMSO на сольватационные характеристики реакций образования молекулярных комплексов $[\text{HP}\beta\text{CD QCT}]$ и $[\beta\text{CD QCT}]$ и сольватации реагентов представлен на рис. 4. Для обеих реакций зависимость $\{\Delta_{\text{tr}}G([\text{CD QCT}]) - \Delta_{\text{tr}}G_{\text{r}}\} = F\chi_{(\text{DMSO})}$ имеет эндотермический максимум, но для молекулярного комплексообразования $\text{HP}\beta\text{CD}$ с QCT этот максимум находится в области $\chi_{(\text{DMSO})} \approx 0.1$ мол. доли, а для $[\beta\text{CD QCT}]$ максимум смещен в область более высоких концентраций DMSO $\chi_{(\text{DMSO})} \approx 0.3$ мол. доли. Положения эндотермических максимумов $\{\Delta_{\text{tr}}G([\text{CD QCT}]) - \Delta_{\text{tr}}G_{\text{r}}\} = F\chi_{(\text{DMSO})}$ соответствуют составам растворителя, при которых начинается рост эндотермичности сольватации циклодекстринов. Таким образом, можно предположить, что изменения в сольватном состоянии циклодекстринов оказывают преимущественное влияние на изменение устойчивости комплексов $[\text{HP}\beta\text{CD QCT}]$ и $[\beta\text{CD QCT}]$ в растворителе H_2O – DMSO .

Работа выполнена в Институте термодинамики и кинетики химических процессов Ивановского государственного химико-технологического университета (ИГХТУ) в рамках государственного задания на выполнение НИР (тема № FZZW-2020-0009) и при финансовой поддержке РФФИ и ВАНТ в рамках научного проекта № 19-53-54004.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vasanti S., Parul G., Manikanta M. // Biomed. Pharmacother. 2017. V. 88. P. 1112. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.157>
2. Astray G., Gonzalez-Barreiro C., Mejuto J.C. et al. // Food Hydrocolloids. 2009. V. 23. I. 7. P. 1631. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2009.01.001>
3. Del Valle E.M.M. // Process Biochem. 2004. V. 39. P. 1033. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00258-9)
4. Chaudhary A., Nagaich U., Gulati N. et al. // J. Adv. Pharm. Educ. Res. 2012. V. 2. I. 1. P. 32.
5. Pham Thi Lan, Usacheva T.R., Kuz'mina I.A. et al. // J. Mol. Liq. 2020. V. 318. 114308. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114308>
6. Chatjigakis A.K., Donze C., Coleman A.W. // Anal. Chem. 1992. V. 64. 14. P. 1632. <https://doi.org/10.1021/ac00038a022>
7. Кузьмина И.А., Волкова М.А., Маров А.С. и др. // Журн. физ. химии. 2020. Т. 94. № 10. С. 1501. <https://doi.org/10.31857/S0044453720100180>
8. Belica S., Sadowska M., Stepniak A. et al. // J. Chem. Thermodyn. 2014. V. 69. P. 112. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2013.10.004>
9. Джумашева М.О., Кузьмина И.А., Сидоренко Н.С. и др. // Изв. вузов. Хим. и хим. технол. 2010. Т. 53. № 12. С. 51.

10. Усачева Т.Р., Кузьмина И.А., Шарнин В.А. и др. // Журн. физ. химии. 2011. Т. 85. № 6. С. 1047.
<https://doi.org/10.1134/S0036024411060331>
11. Зевакин М.А., Граждан К.В., Душина С.В., Шарнин В.А. // Там же. 2006. Т. 80 № 8. С. 1445.
<https://doi.org/10.1134/S0036024406080176>
12. Пономарев В.Д. Аналитическая химия (в двух частях). Часть 2. Количественный анализ. М.: Высш. школа, 1982. 288 с.
13. Фиалков Ю.Я. Не только в воде. Л.: Химия, 1989. 88 с.
14. Arnett E.M., Bentrude W.G., Burke J.J., Duggleby P.M. // J. Amer. Chem. Soc. 1965. V. 87. I. 7. P. 1541.
<https://doi.org/10.1021/ja01085a024>
15. Куранова Н.Н., Кабиров Д.Н., Кашина О.В. и др. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2020. Т. 63. № 10. С. 23.
<https://doi.org/10.6060/ivkkt.20206310.6285>
16. Razmara Reza S., Daneshfar Ali, Sahraei Reza // J. Chem. Eng. Data. 2010. V. 55. P. 3934.
<https://doi.org/10.1021/je9010757>
17. Шарнин В.А., Усачева Т.Р., Кузьмина И.А. и др. Комплексообразование в неводных средах: Сольватационный подход к описанию роли растворителя / под ред. В. А. Шарнина. М.: ЛЕНАНД, 2019. 304 с.