

# ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ НАТИВНОГО И ПОЛИМЕРНОГО β-ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ С СУЛЬФАСАЛАЗИНОМ

© 2023 г. М. А. Агафонов<sup>1</sup>, И. В. Терехова<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Институт химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук,  
ул. Академическая 1, Иваново, 153045 Россия

\*e-mail: ivt@isc-ras.ru

Поступило в редакцию 1 марта 2023 г.

После доработки 4 мая 2023 г.

Принято к печати 6 мая 2023 г.

Работа посвящена исследованию комплексообразования сульфасалазина с нативным и полимерным β-циклодекстринами в буферных растворах с физиологическим значением pH с привлечением методов изотермического насыщения и <sup>1</sup>H ЯМР. Установлено, что сульфасалазин образует два вида супрамолекулярных комплексов при взаимодействии с рассматриваемыми циклодекстринами, но только процесс образования комплексов включения определяет наблюдаемое повышение растворимости лекарства, которое является более выраженным в присутствии полимерного β-циклодекстрина. Определено, что комплексообразование с β-циклодекстрином и его полимерным производным приводит к понижению коэффициентов проницаемости сульфасалазина через модельную мембрану, которое определяется величиной константы устойчивости комплексов и способностью комплексов проходить через мембрану.

**Ключевые слова:** β-циклодекстрин, полимер, сульфасалазин, комплексообразование, солубилизация

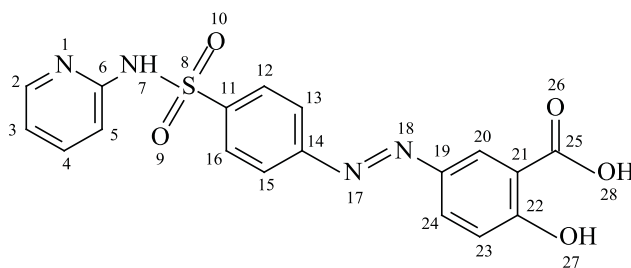
**DOI:** 10.31857/S0044460X2305013X, **EDN:** DCOKWN

Применение многих лекарственных соединений ограничено их низкой растворимостью в водных средах. К примеру, известный противовоспалительный препарат сульфасалазин (схема 1), обладающий крайне широким спектром терапевтического действия [1, 2], практически нерастворим в воде (0.6 мкг/мл), что делает его малоэффективным [3, 4]. Данная проблема, характерная для целого ряда лекарств, вызвала высокую потребность в исследованиях, направленных на поиск эффективных способов улучшения растворимости сульфасалазина. В литературных источниках можно встретить различные методы повышения растворимости сульфасалазина за счет использования ионных жидкостей [5], сверхкритических технологий [6], создания соаморфов [7], наночастиц [8] и т.д. Данные способы могут существенно увели-

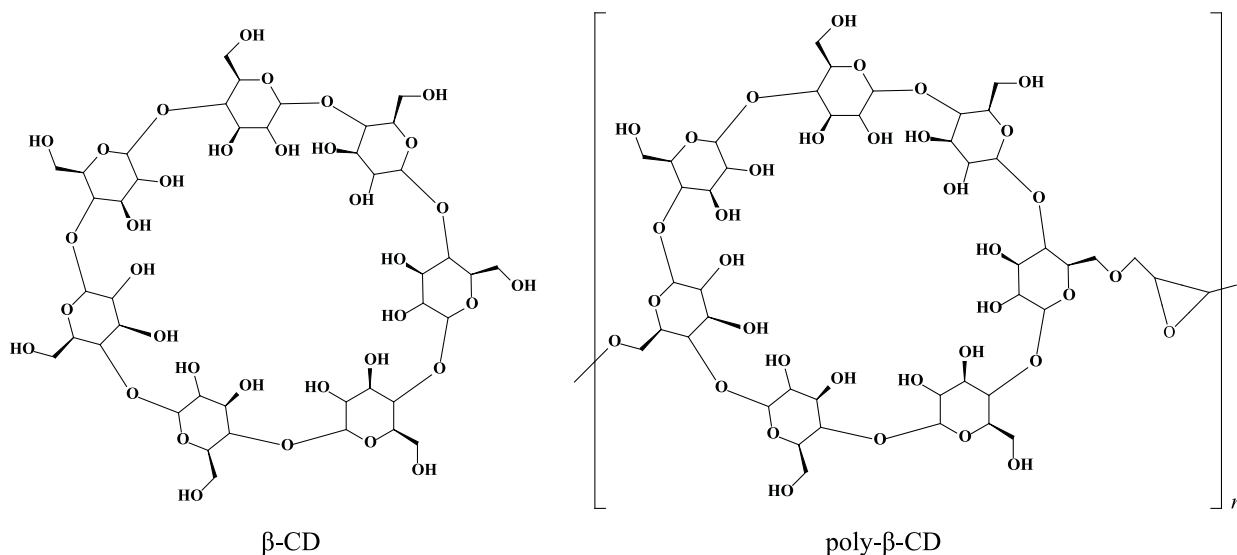
чить растворимость сульфасалазина, однако полученные лекарственные формы сложны в массовом производстве, и не всегда можно гарантировать безопасность их применения для организма из-за использования опасных растворителей при получении.

Одним из популярных направлений в данной области является получение супрамолекулярных комплексов включения по типу *хозяин–гость*, где *гость* представляет собой молекулы активного фармацевтического ингредиента. В качестве *хозяина* хорошо себя зарекомендовал класс циклических олигосахаридов – циклодекстринов. Нативные циклодекстрины (CD) состоят из шести (α-CD), семи (β-CD) или восьми (γ-CD) D-глюкопиранозных остатков, объединенных в макроциклы α-D-1,4-гликозидными связями (схема 1) [9].

Схема 1.



Сульфасалазин

 $\beta$ -CDpoly- $\beta$ -CD

Циклодекстрины имеют природное происхождение, поэтому нетоксичны для живого организма. Как было замечено, комплексообразование с циклодекстринами приводило к улучшению биофармацевтических свойств многих лекарств [10]. Для сульфасалазина были получены твердые дисперсии на основе  $\beta$ -CD, проявляющие улучшенные показатели растворимости [11]. Однако для повышения эффективности солюбилизации в последнее время все чаще стали использоваться различные производные циклодекстринов, получаемые синтетическим способом [12].

Особый интерес представляют полимерные формы на основе циклодекстринов (poly-CD) [13]. Из литературных источников известно о применении нерастворимых в воде полимерных модификаций циклодекстринов для очистки водных растворов от загрязнителей [14]. Кроме того, водорастворимые конъюгаты циклодекстринов с раз-

личными полимерами позволяют получать новые функциональные материалы широкого спектра применения от доставки лекарств до молекулярных машин [15, 16].

Стоит отметить, что биодоступность лекарственного соединения определяется не только его растворимостью в воде. Не менее важную роль играет мембранная проницаемость, то есть способность преодоления клеточных мембран [17, 18]. Известно, что использование циклодекстринов может привести к существенному изменению мембранной проницаемости лекарств [19, 20]. Исходя из этого, для получения наиболее эффективного состава необходимо контролировать оба параметра (растворимость и проницаемость), определяющих биодоступность препарата [21].

В связи с этим, целью работы было изучение комплексообразования сульфасалазина с полимерным и нативным  $\beta$ -циклодекстринами в средах

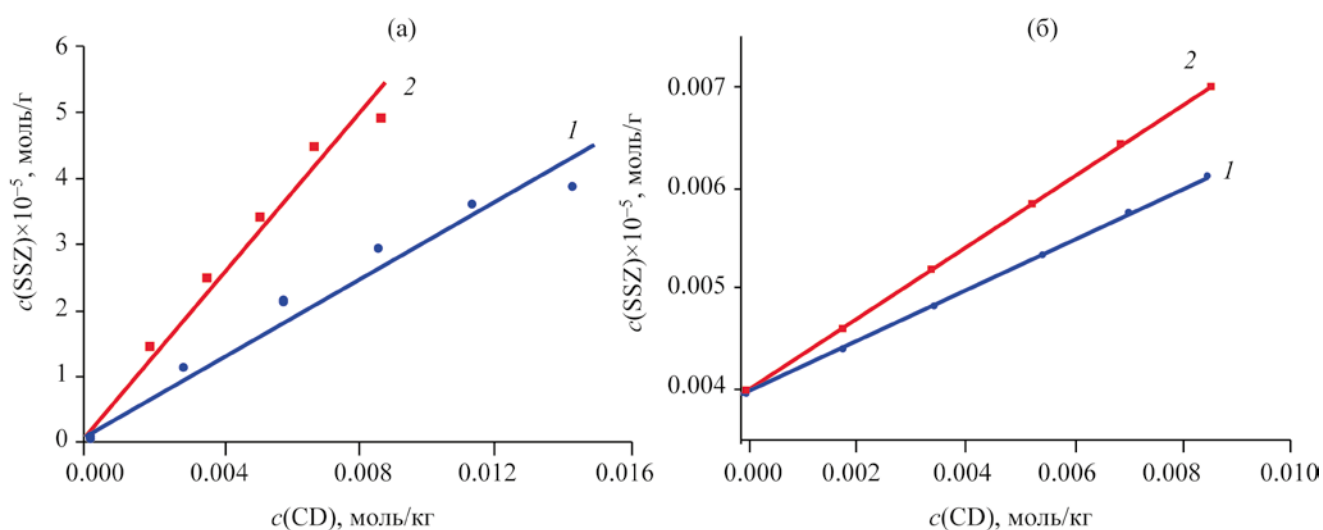


Рис. 1. Диаграммы растворимости сульфасалазина (SSZ) в буферных растворах с pH 1.6 (а) и 6.8 (б), содержащих переменные количества  $\beta$ -CD (1) и poly- $\beta$ -CD (2) при 25°C (концентрация poly- $\beta$ -CD рассчитывалась на мономерное звено полимера).

с физиологическим значением pH и выявление влияния циклодекстринов различного строения на растворимость и мембранную проницаемость сульфасалазина.

В данной работе изучено влияние нативного и полимерного  $\beta$ -циклодекстринов на растворимость сульфасалазина в буферных растворах с pH 1.6 и 6.8, моделирующих биологические среды желудочно-кишечного тракта. Диаграммы растворимости, представляющие собой зависимости растворимости сульфасалазина от концентрации циклодекстринов в буферных растворах при 25°C, представлены на рис. 1.

Анализ полученных диаграмм показывает, что при добавлении как  $\beta$ -CD, так и poly- $\beta$ -CD растворимость сульфасалазина возрастает (рис. 1). Солубилизирующее действие циклодекстринов обусловлено образованием комплексов включения, в ходе которого гидрофобная часть молекулы гостя располагается в макроциклической полости хозяина [22, 23]. Установлено, что по сравнению с  $\beta$ -CD, poly- $\beta$ -CD проявляет более сильный солубилизирующий эффект как в солянокислом, так и в фосфатном буферных растворах. Причиной этого может быть стерический фактор – большее количество макроциклов в полимерной цепочке (потенциальных центров взаимодействия с молекулой лекарства), сосредоточенных в меньшем

объеме пространства. Сравнивая влияние  $\beta$ -CD и poly- $\beta$ -CD на растворимость сульфасалазина в двух средах, стоит отметить, что в кислой среде оно более выражено. В частности, в присутствии poly- $\beta$ -CD ( $c$  0.008 моль/кг на мономерное звено) растворимость сульфасалазина повышается в 30 раз при pH 1.6 и в 1.8 раза при pH 6.8. Для сравнения,  $\beta$ -CD той же концентрации приводит к росту растворимости сульфасалазина в 20 раз при pH 1.6 и в 1.5 раза при pH 6.8. В рассматриваемых буферных растворах сульфасалазин ионизирован по-разному. В растворе с pH 1.6 сульфасалазин присутствует в нейтральной форме, в то время как в фосфатном буферном растворе (pH 6.8) находится в анионной форме [4]. Согласно полученным данным по растворимости, включение незаряженной молекулы гостя в макроциклическую полость является более предпочтительным по сравнению с заряженной.

Согласно подходу, предложенному Хигучи и Коннорсом [24], линейное возрастание растворимости лекарства с увеличением содержания солубилизатора ( $A_L$ -тип диаграмм растворимости) соответствует преимущественно образованию комплексов стехиометрии 1:1, устойчивость которых можно определить по наклону диаграмм растворимости (1):

$$\text{tg}(\varphi) = S_0K / (S_0K + 1), \quad (1)$$

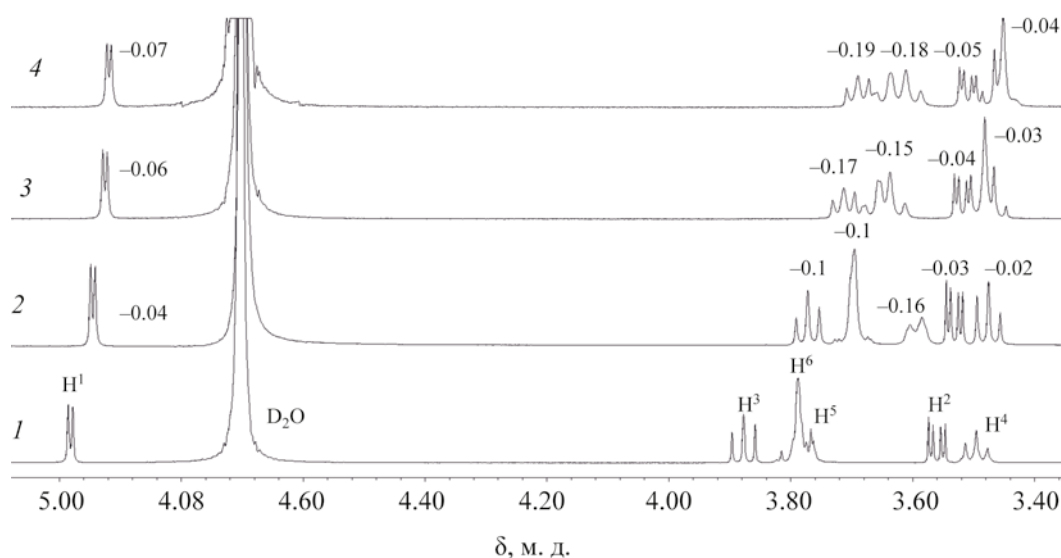


Рис. 2. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$   $\beta$ -CD в фосфатном буферном растворе (pD 7.4) в присутствии сульфасалазина при 25°C. Соотношение сульфасалазин- $\beta$ -CD составляет 0:1 (1), 1:2 (2), 1:1 (3), 2:1 (4).

где  $\text{tg}(\varphi)$  – наклон диаграммы растворимости,  $S_0$  – растворимость сульфасалазина (моль/кг) в растворе без солюбилизатора,  $K$  – константа устойчивости комплекса.

Для комплексов сульфасалазина с  $\beta$ -CD и poly- $\beta$ -CD, образующихся в кислой среде (pH 1.6), значения  $K$  (кг/моль) составили  $1931 \pm 175$  и  $3808 \pm 253$  соответственно. Следует отметить, что для комплекса с  $\beta$ -CD величина  $K$  близка к значению ( $\lg K$   $2.9 \pm 0.2$ ), полученному ранее методом растворимости при pH 1.2. Небольшое различие может быть обусловлено двумя факторами. Во-первых, это разное ионизационное состояние сульфасалазина. Если при pH 1.2 в растворе находятся молекулярная (90%) и анионная (10%) формы, в то время как их содержание при pH 1.6 меняется и составляет 78 и 22% соответственно. Во-вторых, сульфасалазин очень плохо растворим в кислой среде, поэтому  $S_0$  сложно определить с высокой точностью, и, следовательно, возрастает погрешность расчета  $K$  по выражению (1). К сожалению, из-за низкой растворимости сульфасалазина в кислой среде невозможно подтвердить полученные значения  $K$  с помощью других методов исследования.

В буферном растворе с pH 6.8 константы устойчивости комплексов сульфасалазина с  $\beta$ -CD и

poly- $\beta$ -CD, рассчитанные по выражению (1) на основе данных по растворимости, равны  $87 \pm 4$  и  $139 \pm 10$  кг/моль соответственно. Эти величины значительно ниже значений  $K$ , полученных для комплексообразования в кислой среде, и хорошо согласуются с выявленными закономерностями солюбилизации сульфасалазина рассматриваемыми циклодекстринами (рис. 1). Согласно полученным данным, poly- $\beta$ -CD является более эффективным солюбилизатором сульфасалазина. Однако следует отметить, что значение  $K$  для комплекса сульфасалазина с  $\beta$ -CD сильно отличается от ранее полученного методом УФ спектроскопии ( $\lg K$   $4.4 \pm 0.2$ ) для этой же системы при pH 7.4 [4]. Относительно высокая растворимость сульфасалазина в слабощелочной среде (рис. 1б) позволила выполнить эксперименты ЯМР  $^1\text{H}$  с целью уточнения констант устойчивости комплексов.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$   $\beta$ -CD были сняты в присутствии сульфасалазина (рис. 2). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  циклодекстринов проявляются сигналы протонов  $\text{H}^3$  и  $\text{H}^5$ , расположенных непосредственно внутри макроциклической полости, и протонов  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^4$  и  $\text{H}^6$ , находящихся снаружи. Как видно из рис. 2, при добавлении сульфасалазина к раствору  $\beta$ -CD происходит заметное смещение сигналов как внешних, так и внутренних протонов  $\beta$ -CD в

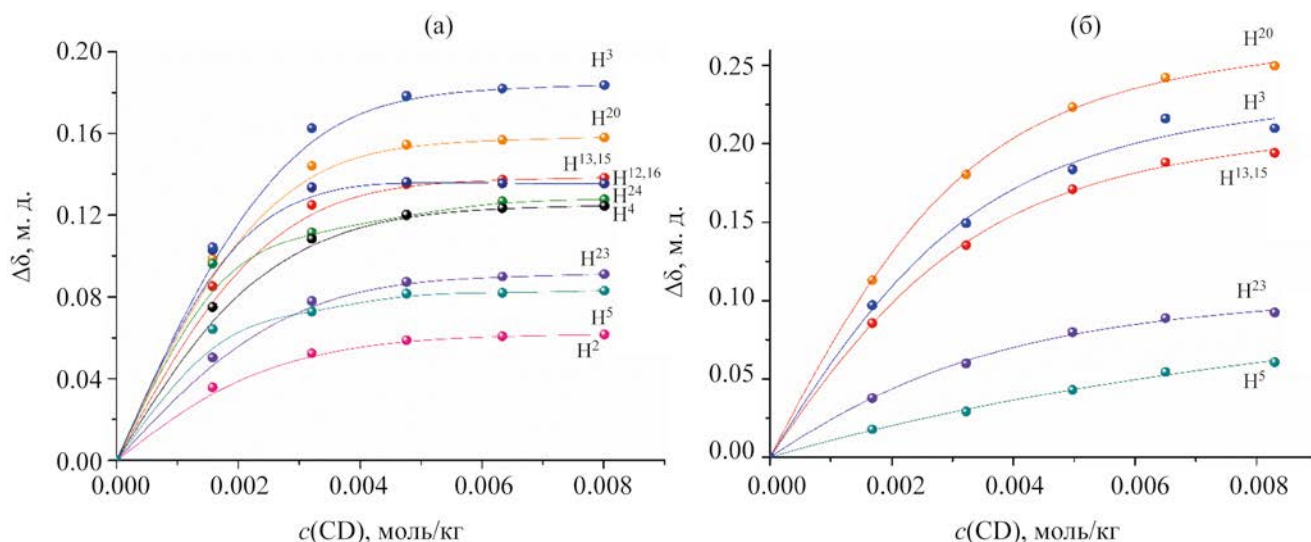


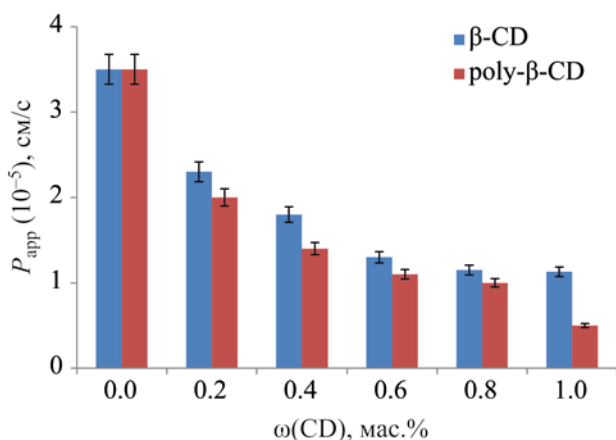
Рис. 3. Зависимость изменений химических сдвигов протонов сульфасалазина от концентрации  $\beta$ -CD (а) и poly- $\beta$ -CD (б) в буферном растворе (рН 7.4) при 25°C.

сторону сильного поля ( $\Delta\delta < 0$ ). Данный факт указывает на образование комплексов включения, но при этом, взаимодействия сульфасалазина с внешней поверхностью молекулы  $\beta$ -CD также происходят.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  сульфасалазина были записаны в присутствии  $\beta$ -CD и poly- $\beta$ -CD переменной концентрации. Зависимости изменений химических сдвигов протонов сульфасалазина от концентрации циклодекстринов приведены на рис. 3. Из концентрационных зависимостей  $\Delta\delta$  видно, что сигналы всех протонов сульфасалазина смещаются в сторону слабого поля ( $\Delta\delta > 0$ ). На основе полученных данных сложно определить, какая именно часть молекулы проникает в макроциклическую полость, поскольку достаточно высокие  $\Delta\delta$  были зафиксированы для протонов, принадлежащих разным фрагментам молекулы сульфасалазина (например, протоны  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^{12}$ ,  $\text{H}^{13}$ ,  $\text{H}^{20}$ ). Можно только предположить, что включение сульфациридинового части молекулы сульфасалазина более предпочтительно, поскольку она преимущественно не заряжена при рН 7.4, а салициловая часть имеет отрицательный заряд и, таким образом, более склонна к взаимодействию с ОН-группами, окружающими макроциклическую полость, чем с гидрофобной полостью  $\beta$ -CD. Сравнение  $\Delta\delta$ , полученных для комплексообразования с  $\beta$ -CD и

poly- $\beta$ -CD, показывает, что существенной разницы не наблюдается, т. е. способ связывания сульфасалазина одинаков с обоими рассматриваемыми циклодекстринами.

На основе концентрационных зависимостей  $\Delta\delta$  нелинейным методом наименьших квадратов были рассчитаны константы устойчивости комплексов сульфасалазина с  $\beta$ -CD ( $\lg K 4.1 \pm 0.1$ ) и poly- $\beta$ -CD ( $\lg K 3.0 \pm 0.1$  в расчете на мономерное звено). Значения  $K$ , полученные методом ЯМР  $^1\text{H}$  для комплексов с  $\beta$ -CD, существенно отличаются от  $K$ , рассчитанных на основе данных по растворимости, но хорошо согласуются с данными УФ спектроскопии ( $\lg K 4.4 \pm 0.2$  [4]). Данный факт можно объяснить образованием в растворе двух типов комплексов – комплексов включения и комплексов, образующихся за счет поверхностных взаимодействий. Если образование первых из перечисленных приводит, как правило, к возрастанию растворимости, то для комплексов второго типа этого может и не происходить. Подобная картина наблюдалась для комплексообразования рибофлавина с циклодекстринами [25]. Вероятность образования комплексов за счет поверхностных взаимодействий достаточно высокая, поскольку молекула  $\beta$ -CD имеет большое количество ОН-групп, окружающих полость. В структу-



**Рис. 4.** Коэффициенты проницаемости сульфасалазин в присутствии различных концентраций  $\beta\text{-CD}$  и  $\text{poly-}\beta\text{-CD}$  в буферном растворе (pH 7.4) при 37°C.

ре молекулы сульфасалазина имеется несколько полярных групп, способных участвовать в образовании водородных связей, при этом часть из них ионизирована в слабощелочной среде. В случае с  $\text{poly-}\beta\text{-CD}$  вероятность таких взаимодействий ослабевает, о чем свидетельствует понижение константы устойчивости. Это может быть вызвано тем, что полимерная цепочка определенным образом ориентируется в растворе, в результате чего потенциальные центры образования Н-связей становятся экранированными и не участвуют во взаимодействии с сульфасалазином.

Следующим этапом работы было выявление влияния  $\beta\text{-CD}$  и  $\text{poly-}\beta\text{-CD}$  на проницаемость сульфасалазина через модельную мембрану. На рис. 4 представлены коэффициенты проницаемости сульфасалазина в присутствии  $\beta\text{-CD}$  и  $\text{poly-}\beta\text{-CD}$ , рассчитанные на основе экспериментально полученных данных по выражению (2).

Сравнительный анализ данных, приведенных на рис. 4, показывает, что добавление как  $\beta\text{-CD}$ , так и  $\text{poly-}\beta\text{-CD}$  ведет к уменьшению коэффициентов проницаемости сульфасалазина. Вначале происходит резкое понижение коэффициентов  $P_{\text{app}}$ , а затем их плавное убывание с постепенным выходом на плато. Стоит отметить, что влияние  $\text{poly-}\beta\text{-CD}$  на мембранную проницаемость сульфасалазина более сильное, чем  $\beta\text{-CD}$ . Уменьшение мембранной проницаемости сульфасалазина в

присутствии  $\beta\text{-CD}$  и  $\text{poly-}\beta\text{-CD}$  обусловлено комплексообразованием. Однако существует разница в поведении комплексов сульфасалазина с  $\beta\text{-CD}$  и  $\text{poly-}\beta\text{-CD}$ . Комплексы  $\beta\text{-CD}$ –сульфасалазин способны проходить через используемую мембрану (MWCO 12 кДа), но медленнее по сравнению с незакомплексованным сульфасалазином. Наоборот, из-за большой молекулярной массы комплексы  $\text{poly-}\beta\text{-CD}$ –сульфасалазин не проходят через мембрану, и понижение коэффициента проницаемости в этом случае связано с уменьшением количества незакомплексованного сульфасалазина в донорном растворе.

Таким образом, рассмотрено влияние нативного и полимерного  $\beta$ -циклодекстринов на фармакологически значимые свойства сульфасалазина. Установлено, что полимерный  $\beta$ -циклодекстрин является более эффективным солюбилизатором сульфасалазина по сравнению с нативным  $\beta$ -циклодекстрином. Включение незаряженной формы сульфасалазина в макроциклическую полость является более предпочтительным, по сравнению с анионной. Доказано, что при образовании комплексов сульфасалазин может как включаться в макроциклическую полость циклодекстринов, так взаимодействовать с внешней поверхностью их молекул. Наблюдаемое повышение растворимости определяется преимущественно первым типом комплексообразования. Полимерный  $\beta$ -циклодекстрин вызывает более сильное понижение коэффициентов проницаемости лекарства через модельную мембрану. В случае комплексов сульфасалазина с нативным  $\beta$ -циклодекстрином, уменьшение проницаемости лекарства определяется величиной константы устойчивости комплексов. Для комплексов с полимерным  $\beta$ -циклодекстрином дополнительным фактором, ограничивающим трансмембранный перенос, является размер комплексов. Полученные результаты могут быть полезны при разработке биодоступных лекарственных форм сульфасалазина.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Нативный  $\beta\text{-CD}$ , полимерный  $\beta\text{-CD}$  (каталожный номер С2485), а также сульфасалазин использовались без дополнительной очистки. Вещества, используемые для приготовления буферных растворов ( $\text{HCl}$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ), были вы-

сокой степени очистки (ЧДА). Буферные растворы готовили на основе дистиллированной воды, pH контролировали с помощью pH-метра (Five Easy Mettler Toledo).

**Определение растворимости.** Растворимость сульфасалазина определяли методом изотермического насыщения в буферных растворах с pH 1.6 и 6.8 при 25°C. Избыточное количество сульфасалазина добавляли в пробирки Эппендорфа, которые затем наполняли буферным раствором (1.5 мл), содержащим переменное количество  $\beta$ -CD или poly- $\beta$ -CD (0–1 мас%). Образцы перемешивали в течение 3 сут в термостатируемом шейкере (Eppendorf Thermo Mixer C, Германия). Достижение максимальной концентрации сульфасалазина определяли по наличию донной фазы в равновесии с раствором. Перед началом анализа образцы центрифугировали в течение 20 мин при 25°C (Thermo Scientific MicroCL 21R). Концентрацию сульфасалазина в супернатанте определяли спектрофотометрически. Спектры поглощения измеряли в интервале длин волн от 200 до 600 нм при 25°C на термостатируемом спектрофотометре ShimadzuUV-1800. Погрешность определения растворимости составляла 2–3%.

**Спектроскопия ЯМР.** Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрометре Bruker-AV-500. Температуру образца поддерживали постоянной (25°C) с помощью блока контроля температуры BrukerBVT-3000. В качестве внешнего стандарта использовали циклогексан. Измерения проводились в фосфатном буферном растворе, приготовленном на основе дейтерированной воды (pD 7.4). Изменения химических сдвигов протонов ( $\Delta\delta$ ), обусловленные комплексообразованием, рассчитывали по формуле (2).

$$\Delta\delta = \delta_{\text{complex}} - \delta_{\text{free}}, \quad (2)$$

где  $\delta_{\text{complex}}$  и  $\delta_{\text{free}}$  – химические сдвиги протонов соединения, находящегося в составе комплекса и в свободном виде соответственно.

Полученные зависимости изменений химических сдвигов протонов сульфасалазина от концентрации CD были проанализированы с использованием нелинейной аппроксимации методом наименьших квадратов [26], что в результате позволило определить константы устойчивости комплексов.

**Исследование трансмембранных свойств.** Мембранная проницаемость была исследована с помощью диффузионной ячейки Франца вертикального типа (PermeGear, США). В качестве барьера была использована искусственная целлюлозная мембрана (Spectra/Por<sup>®</sup>) с пропускной способностью до 12 кДа. В ходе эксперимента барьер отделял донорную камеру, заполненную раствором сульфасалазина в фосфатном буферном растворе (pH 7.4), от акцепторной камеры, заполненной чистым буферным раствором (pH 7.4). Все эксперименты проводили при 37°C и с постоянным перемешиванием раствора в донорной камере. В определенные интервалы времени из акцепторной камеры отбирали пробы, которые немедленно замещали чистым буферным раствором. Концентрацию сульфасалазина в пробе определяли спектрофотометрически. Аналогичным способом проводились эксперименты, в которых донорная камера была заполнена раствором сульфасалазина с переменным содержанием  $\beta$ -CD или poly- $\beta$ -CD.

Кажущиеся коэффициенты мембранной проницаемости ( $P_{\text{app}}$ ) рассчитывали по формуле (3) [27].

$$P_{\text{app}} = dQ/(A \cdot dt \cdot c_0), \quad (3)$$

где  $Q$  – кумулятивное количество сульфасалазина, преодолевшего барьер за время  $t$ ,  $A$  – площадь поверхности барьера,  $c_0$  – исходная концентрация сульфасалазина в донорной камере.

Для полноты понимания процесса трансмембранного переноса комплексов сульфасалазин–CD отдельно нами была исследована проницаемость  $\beta$ -CD и poly- $\beta$ -CD через рассматриваемый барьер. С этой целью донорная камера была заполнена 1%-ным раствором  $\beta$ -CD или poly- $\beta$ -CD, а акцепторная – дейтерированной водой. Содержимое акцепторной камеры было проанализировано с привлечением спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . Наличие или отсутствие пиков циклодекстринов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  качественно демонстрировало возможность данных супрамолекул пересекать используемый барьер.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Терехова Ирина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4343-2682>

Агафонов Михаил Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-7036>

### БЛАГОДАРНОСТЬ

ЯМР-Исследования выполнены на оборудовании Верхневолжского регионального центра физико-химических исследований при Институте химии растворов им. Г.А. Коостова РАН.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (тема № 122040500044-4).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Plosker G.L., Croom K.F. // *Drugs*. 2005. Vol. 65. N 13. P. 1825. doi 10.2165/00003495-200565130-00008
2. Gassull M.A., Cabre E. In: *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis* / Ed. D.C. Baumgart. Berlin: Springer International Publishing AG, 2017. P. 311.
3. Shadid M., Gurau G., Shamshina J.L., Chuang B.-C., Hailu S., Guan E., Chowdhury S.K., Wu J.-T., Rizvi S.A.A., Griffin R.J., Rogers R.D. // *Med. Chem. Commun.* 2015. Vol. 6. P. 1837. doi 10.1039/C5MD00290G
4. Куранов Д.Ю., Чибунова Е.С., Волкова Т.В., Терехова И.В. // *Рос. хим. ж.* 2016. Т. 60. № 1. С. 55; Kuranov D.Yu., Chibunova E.S., Volkova T.V., Terekhova I.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 6. P. 1325. doi 10.1134/S1070363218060439
5. Shadid M., Gurau G., Shamshina J.L., Chuang B.-C., Hailu S., Guan E., Chowdhury S., Wu J.-T., Rizvi S.A.A., Griffin R. J., Rogers R. D. // *Med. Chem. Commun.* 2015. Vol. 6. P. 1837. doi 10.1039/x0xx00000x
6. Wu W.-Y., Su C.-S. // *J. Cryst. Growth*. 2017. Vol. 460. P. 59. doi 10.1016/j.jcrysgro.2016.12.017
7. Chen X., Li D., Zhang H., Duan Y., Huang Y. // *Mol. Pharm.* 2022. Vol. 19. N 11. P. 4370. doi 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00785
8. Orooji Y., Mortazavi-Derazkola S., Ghoreishi S.M., Amiri M., Salavati-Niasari M. // *J. Hazard. Mater.* 2020. Vol. 400. Article no. 123140. doi 10.1016/j.jhazmat.2020.123140
9. Jicsinszky L., Martina K., Cravotto G. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2021. Vol. 64. Article no. 102589. doi 10.1016/j.jddst.2021.102589
10. Braga S.S. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2022. Vol. 75. Article no. 103650. doi 10.1016/j.jddst.2022.103650
11. Asija R., Asija S., Lamba H.S., Bhandari A., Kataria S. // *Res. J. Pharm. Technol.* 2012. Vol. 5. N. 1. P. 53.
12. Zhou Y.-Q., Huang J., Han P.-F., Lv X.-P. // *Asian J. Chem.* 2012. Vol. 24. N 5. P. 1991.
13. Osman S.K., Soliman G.M., Amin M., Zaky A. // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 6. N 7. P. 59.
14. Crini G. // *Environ. Chem. Lett.* 2021. Vol. 19. P. 2383. doi 10.1007/s10311-021-01204-z
15. Simões S.M.N., Rey-Rico A., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C. // *Chem. Commun.* 2015. Vol. 51. P. 6275. doi 10.1039/C4CC10388B
16. Folch-Cano C., Yazdani-Pedram M., Olea-Azar C. // *Molecules*. 2014. Vol. 19. N 9. P. 14066. doi 10.3390/molecules190914066
17. Shekhawat P.B., Pokharkar V.B. // *Acta Pharm. Sin. (B)*. 2017. Vol. 7. N 3. P. 260. doi 10.1016/j.apsb.2016.09.005
18. Yang J., Li K., He D., Gu J., JXu J., Xie J., Zhang M., Liu Y., Tan Q., Zhang J. // *Drug Metab. Rev.* 2020. Vol. 52. P. 19. doi 10.1080/03602532.2020.1714646
19. Loftsson T., Vogensen S.B., Brewster M.E., Konráðsdóttir F. // *J. Pharm. Sci.* 2007. Vol. 96. N. 10. P. 2532. doi 10.1002/jps.20992
20. Loftsson T., Jarho P., Måsson M., Järvinen T. // *Expert Opin Drug Deliv.* 2005. Vol. 2. N 2. P. 335-351. doi 10.1517/17425247.2.1.335
21. Dahan A., Beig A., Lindley D., Miller J.M. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016. Vol. 101. P. 99. doi 10.1016/j.addr.2016.04.018
22. Păduraru D.N., Niculescu A.-G., Bolocan A., Andronic O., Grumezescu A.M., Birla R. // *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14. N 8. P. 1748. doi 10.3390/pharmaceutics14081748
23. R. Periasamy // *J. Carbohydr. Chem.* 2021. Vol. 40. P. 135. doi 10.1080/07328303.2021.1967970
24. Higuchi T., Connors K.A. // *Adv. Anal. Chem. Instrum.* 1965. Vol. 4. P. 117.
25. Jesus M.B., Fraceto L.F., Martini M.F., Pickholz M., Ferreira C.V., Paula E. // *J. Pharm. Pharmacol.* 2012. Vol. 64. N 6. P. 832. doi 10.1111/j.2042-7158.2012.01492.x
26. Terekhova I.V., Kumeev R.S., Alper G.A. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2007. Vol. 59. P. 301. doi 10.1007/s10847-007-9327-y
27. Brandl M., Flaten G.E., Bauer-Brandl A. In: *Wiley Encyclopedia of Chemical Biology* / Ed. T.P. Begley. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2008. P. 3204.



# Features of Complex Formation of Native and Polymeric $\beta$ -Cyclodextrins with Sulfasalazine

M. A. Agafonov<sup>a</sup> and I. V Terekhova<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> G.A. Krestov Institute of Chemistry of Solutions of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, 153045 Russia

\*e-mail: [ivt@isc-ras.ru](mailto:ivt@isc-ras.ru)

Received March 1, 2023; revised May 4, 2023; accepted May 6, 2023

The work is devoted to the study of the complex formation of sulfasalazine with native and polymeric  $\beta$ -cyclodextrins in buffer solutions with a physiological pH value using isothermal saturation and <sup>1</sup>H NMR methods. It was established that sulfasalazine forms two types of complexes when interacting with the cyclodextrins under consideration, but only the process of formation of inclusion complexes determines the observed increase in drug solubility, which is more pronounced in the presence of polymeric  $\beta$ -cyclodextrin. It was determined that complexation with  $\beta$ -cyclodextrin and its polymeric derivative leads to a decrease in the permeability coefficients of sulfasalazine through the model membrane, which is determined by both the stability constant of the complexes and their ability to pass through the membrane.

**Keywords:**  $\beta$ -cyclodextrin, polymer, sulfasalazine, complex formation, solubilization