

ОСЕЛЬСКАЯ ВИКТОРИЯ ЮРЬЕВНА

**СООТНОШЕНИЯ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО» ДЛЯ АКТИВИРУЮЩЕЙ И
КОНКУРИРУЮЩЕЙ РОЛИ ВОДЫ В КЛАТРАТООБРАЗОВАНИИ
НАТИВНЫХ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ**

1.4.4. Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Работа выполнена на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Горбачук Валерий Виленович.

Официальные оппоненты: **Гуськов Владимир Юрьевич**, доктор химических наук, Башкирский государственный университет, кафедра аналитической химии, профессор

Добрынин Алексей Борисович, кандидат химических наук, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», лаборатория дифракционных методов исследований, научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «**Казанский национальный исследовательский технологический университет**»

Защита диссертации состоится **«14» декабря 2022 г.** в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета 24.1.225.01 при Федеральном исследовательском центре «Казанский научный центр Российской академии наук» по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, большой конференц-зал.

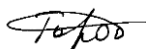
С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте www.iopc.ru.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим направлять по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, ученому секретарю совета (e-mail: toropchina@iopc.ru).

Автореферат разослан « » октября 2022 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

кандидат химических наук



Торопчина Асия Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Нативные циклодекстрины (ЦД) представляют собой важный класс макроциклических рецепторов с многочисленными применениями в фармацевтической, косметической, текстильной и пищевой промышленности. Важным этапом разработки соответствующих технологий является выбор подходящего циклодекстрина (ЦД), что требует знания соотношений «структура-свойство» для инкапсуляции органических веществ разной структуры различными ЦД, в первую очередь нативными. Основная связанная с этим проблема заключается в получении соединений включения (клатратов) и дальнейшем их использовании в твердом состоянии. Предпочтительными в этом отношении являются методы приготовления, где циклодекстрин в процессе включения «гостя» остается твердым. Такие методы имеют преимущества: большие выходы, более короткое время обработки, меньшее применение воды или других конкурирующих растворителей, более легкое удаление растворителя.

В процессах инкапсуляции органических веществ циклодекстринами важную роль играет гидратация, обеспечивая успешное приготовление, хранение и практическое применение клатратов ЦД. Гидратация является ключевым фактором в различных методах получения твердых соединений включения (комплексов, клатратов) с ЦД в твердой форме и жидкими или парообразными органическими веществами. Воду используют для активации связывания «гостя», добавляя ее в жидком виде для частичного или полного растворения компонентов смеси или в составе гидратов ЦД. При этом возникает вопрос, имеет ли место только активация включения «гостя» добавленной водой или также возникает конкуренция между водой и «гостем» за включение в кристаллическую матрицу ЦД. Изучение этой проблемы может помочь рационализировать известные способы инкапсуляции биологически активных веществ циклодекстринами.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время разработаны различные способы получения клатратов циклодекстринов. В промышленности в основном используется кристаллизация из растворов или связывание в пасте (полужидкий способ). При этом применяют главным образом β -ЦД и его производные. В литературе отсутствует описание причин ограниченного применения α - и γ -ЦД, что требует исследования соотношений «структура-свойство» для активирующей и конкурирующей роли воды в связывании органических веществ твердыми циклодекстринами. До настоящего времени более или менее детально изучено комплексообразование органических веществ с циклодекстринами в водных растворах. В литературе имеются разработанные теоретические представления о том, что высокая устойчивость комплексов ЦД в таких растворах обусловлена гидрофобным эффектом, а также замещением «высокоэнергетической» воды, находящейся в молекулярной полости циклодекстрина.

Ранее коллективом, в котором работает автор настоящей диссертации, изучено твердофазное клатратообразование β -циклодекстрина с летучими органическими соединениями. Для этого ЦД получены данные об эффекте исключения «гостя» по объему, о фазовых переходах при связывании воды и органических «гостей», об активации рецепторных свойств ЦД органическими веществами вместо воды.

Цель и задачи работы. Целью настоящей работы было установление соотношений «структура-свойство» для активирующей и конкурирующей роли воды в связывании органических веществ твердыми нативными циклодекстринами.

Задачи работы состоят в исследовании следующих эффектов и факторов для α - и γ -циклодекстринов:

- эффект исключения «гостя» по объему в бинарных системах,
- влияние степени и истории гидратации на активирующую и конкурирующую роль воды при связывании летучих органических «гостей»,
- активирующую роль летучих органических веществ в процессе твердофазного замещения,
- влияние гидратации на связывание нелетучего органического вещества индометацина (в том числе для β -циклодекстрина).

Научная новизна и выносимые на защиту положения

- Выявлен эффект исключения «гостя» по объему для безводных α - и γ -циклодекстринов;
- Установлено, что гидратация α - и γ -циклодекстринов увеличивает их сродство к летучим органическим веществам, но уменьшает сорбционную емкость ЦД;
- Впервые на примере α -циклодекстрина обнаружено влияние истории гидратации на кристаллическую упаковку и рецепторные свойства ЦД;
- Для γ -ЦД установлено, что этанол обладает большим активирующим влиянием на рецепторные свойства, чем вода;
- Применение этанола в качестве активирующего «гостя» впервые позволило приготовить аморфный α -циклодекстрин без диспергирования;
- Обнаружена конкурирующая роль воды при твердофазном связывании индометацина β - и γ - циклодекстринами.

Практическая значимость работы. Полученные данные об активирующей и конкурирующей роли воды в связывании органических веществ твердыми нативными циклодекстринами и о применении для этой цели летучих органических соединений вместо воды могут быть использованы при разработке технологических процессов производства продуктов инкапсуляции биологически активных веществ циклодекстринами.

Теоретическая значимость работы. Обнаруженные закономерности влияния воды на сродство и рецепторную емкость циклодекстринов по отношению к органическим «гостям», данные о возможности использовать органические соединения вместо воды в качестве активирующего агента, о роли истории гидратации существенно расширяют имеющиеся в литературе теоретические представления о движущих силах процесса инкапсуляции с участием ЦД.

Методология и методы исследования. Объекты исследования были приготовлены насыщением α - и γ -циклодекстрина летучими органическими веществами и водой с образованием клатратов и гидратов в системах паробразный «гость»-твердый «хозяин», а также твердофазным замещением летучих органических «гостей» в клатратах. Соединения включения ЦД с индометацином получали путем перетирания исходных кристаллических веществ в шаровой мельнице.

Приготовленные клатраты циклодекстринов были изучены совмещенным методом термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии с масс-спектрометрическим анализом отходящих газообразных продуктов (ТГ/ДСК/МС), методами порошковой рентгеновской дифрактометрии и Фурье-ИК спектроскопии. Изотермы сорбции летучих органических веществ циклодекстринами определены методом статического парофазного газохроматографического анализа.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов подтверждается согласованностью экспериментальных данных, полученных с помощью разных экспериментальных методов для изученных клатратов и гидратов циклодекстринов, а также соответствием полученных результатов общим положениям термодинамики фазовых переходов.

Объем и структура работы. Работа изложена на 183 страницах, содержит 22 таблицы, 39 рисунков, 154 библиографические ссылки. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы, списка использованных сокращений, приложения.

В первой главе обсуждаются литературные физико-химические данные о структурных особенностях, применении и способах получения клатратов циклодекстринов с органическими «гостями». Во второй главе описаны объекты исследования и экспериментальные методики, применявшиеся в диссертационной работе. Третья глава посвящена анализу полученных экспериментальных данных. В ней обсуждаются результаты изучения влияния гидратации на образование клатратов в бинарных системах α - и γ -циклодекстрин + «гость» и твердофазного замещения «гостя» в клатратах этих циклодекстринов. Обсуждаются данные о составе и термической стабильности клатратов, полученных как прямым насыщением безводного «хозяина», его гидратов с разной степенью и историей гидратации, а также замещением «уходящего гостя».

Работа выполнена на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-31-70001. Экспериментальные исследования выполнены на оборудовании ЦКП физико-химических исследований веществ и материалов.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы докладывались на трех ежегодных Итоговых научных конференциях сотрудников Химического института им. А.М. Бутлерова (Казань, 2020-2022 г.), на XXIII международной конференции «International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia» (Казань, 2022 г.), на IV Всероссийской с международным участием школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2021 г.), на II и III Школе-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» с международным участием (Казань, 2020-2021 г.), на III международной конференции «International Seminar on Advanced Calorimetry» (Казань, 2019 г.), на посвященной 150-летию открытия правила Марковникова международной конференции «Markovnikov Congress on Organic Chemistry» (Казань, 2019 г.).

Личный вклад автора заключается в получении всех экспериментальных данных, представленных в работе; проведении анализа литературы; обработке экспериментальных и литературных данных; анализе и обобщении полученных результатов.

Публикации. Публикации по теме диссертации написаны в соавторстве с д.х.н., проф. Горбачуком В. В., осуществлявшим руководство исследованием, к.х.н., доц. Гатиатулиным А. К., принимавшем участие в обсуждении результатов и написании статей и тезисов, и д. х. н., доц. Зиганшиным М. А., принимавшем участие в обсуждении результатов и написании статей и тезисов. К.н., доц. Климовицкий А. Е. выполнил Фурье-ИК спектроскопию образцов соединений включения циклодекстринов с индометацином. Автор выражает им искреннюю благодарность за внимание к работе и поддержку проводимых исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты исследования

В качестве объектов исследования в настоящей работе были взяты α -циклодекстрин и γ -циклодекстрин, рис. 1, и летучие органические соединения с температурами кипения в диапазоне от 60 до 150 °С, имеющие различную структуру и групповой состав: алифатические спирты, нитрилы, ацетон, бензол и галогенпроизводные углеводов.

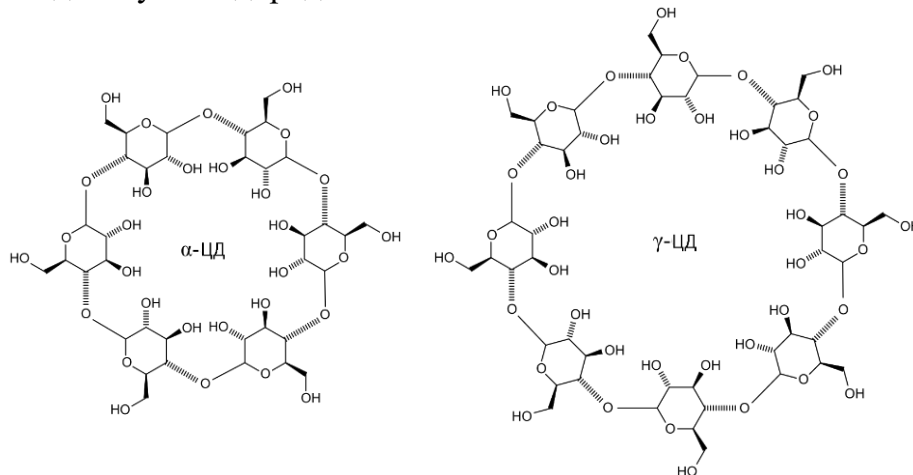


Рисунок 1. Структура α - и γ -циклодекстринов (α - и γ -ЦД)

Эффект исключения «гостя» по объему для безводных α - и γ -ЦД

Для α - и γ -ЦД совмещенным методом ТГ/МС была изучена способность образовывать соединения включения с летучими органическими веществами в зависимости от размера «гостя» в отсутствие воды в системах «парообразный гость - твердый хозяин», определены составы и параметры термостабильности насыщенных соединений включения (клатратов), а также составы и параметры термостабильности гидратов в настоящей работе. Результаты представлены в таблице 1.

Для содержания «гостя» S в бинарных клатратах α - и γ -ЦД по содержанию «гостя» в насыщенных клатратах, приготовленных в бинарных системах, наблюдается эффект исключения «гостя» по объему так же, как и для ранее изученного β -ЦД. Содержание «гостя» в клатрате с α - и γ -ЦД уменьшается с увеличением размера молекулы «гостя», который оценивался по величине его мольной рефракции MR_D , рис. 2. Мольная рефракция MR_D является хорошим параметром размера молекул согласно данным

работы [Mend. Comm., 1999, 9(1), 11-13]. Для γ -ЦД эффект исключения «гостя» по объему выражен сильнее чем у двух других нативных ЦД.

Таблица 1. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных уравниванием безводных α -ЦД и γ -ЦД с насыщенными парами органических «гостей» и воды.

Клатрат ^a	Δm , %	T_{max} , °С ^b	Клатрат ^a	Δm , %	T_{max} , °С ^b
α -ЦД·5,9H ₂ O	9,8	81;111	α -ЦД·0,6(CH ₃) ₂ CO	4,6	121; 225
γ -ЦД·6,2H ₂ O (гексагидрат) ^d	7,9	84	α -ЦД·1,8ГФИП	25,1	83;153
γ -ЦД·18,7H ₂ O	20,6 ^г	-	α -ЦД·0,9C ₅ H ₅ N	8,0	83
α -ЦД·3,3CH ₃ OH	10,7	123	γ -ЦД·6,3CH ₃ OH	13,5	88
α -ЦД·2,2EtOH	10,4	135	γ -ЦД·4,3EtOH	13,1	97
α -ЦД·1,0 <i>n</i> -PrOH	7,0	99	γ -ЦД·3,2CH ₃ CN	9,3	103
α -ЦД·1,2 <i>i</i> -PrOH	7,8	127	γ -ЦД·2,0CH ₃ NO ₂	6,4; 3,6	99; 177
α -ЦД·1,9CH ₃ CN	8,5	131 ^B	γ -ЦД·0,3(CH ₃) ₂ CO	1,2	-
α -ЦД·0,4EtCN	3,9	123; 228	γ -ЦД·1,1ГФИП	12,2	113
α -ЦД·1,8CH ₃ NO ₂ ^г	10,0 ^г	-	γ -ЦД·3,7C ₅ H ₅ N	18,2	176, 208

^a состав клатратов рассчитан по данным ТГ/МС анализа, содержание воды менее 1 моль на моль ЦД не указано, α -ЦД не связывает дихлорметан, хлороформ и бензол, γ -ЦД не связывает 1-пропанол, пропионитрил, дихлорметан, хлороформ и бензол; ^b T_{max} температура пика ухода «гостя» на МС кривой; ^B средняя величина между точками начала и окончания пика; ^г содержание «гостя» определялось гравиметрическим методом при комнатной температуре; ^d γ -ЦД·6,2H₂O был получен способом Б, рис. 9.

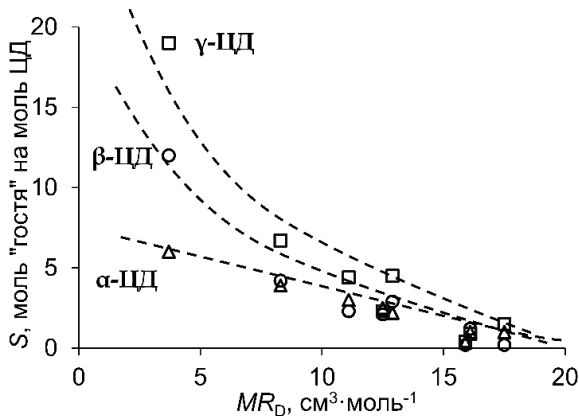


Рисунок 2. Зависимость содержания «гостя» S в насыщенных бинарных клатратах, от параметра размера «гостя» - мольной рефракции MR_D . Данные для β -ЦД данные из работы [RSC Advances, 2016, (66), 61984-61995]

Для оценки эффекта исключения «гостя» по объему для средства ЦД-«гость» в настоящей работе были определены изотермы сорбции воды и летучих органических веществ безводными α - и γ -ЦД в бинарных системах твердый «хозяин»-парообразный «гость». Изотермы сорбции в этих системах были определены методом статического парофазного газохроматографического анализа для метанола, этанола, 1-пропанола, ацетона, ацетонитрила, нитрометана и пропионитрила. Для определения изотерм сорбции паров воды на α - и γ -ЦД совмещенным методом ТГ/ДСК/МС были определены составы гидратов, приготовленных уравниванием сухого ЦД с парами насыщенных водных растворов солей с известной активностью воды при 298 К. Полученные изотермы представлены на рисунке 3. В таблице 2 приведена энергия Гиббса образования насыщенных соединений включения и гидратов ΔG_c , которая рассчитывается путем аппроксимации изотерм сорбции с помощью уравнения Хилла: $A = SC(P/P_0)^N / [1 + C(P/P_0)^N]$, где A - величина сорбции «гостя», S - содержание «гостя» в насыщенном клатрате (моль «гостя» на 1 моль «хозяина»), N - параметр кооперативности и C - константа сорбции. Энергия Гиббса клатратообразования при переносе 1 моль гостя из чистой жидкости в насыщенный клатрат равна $\Delta G_c = -RT(\ln C)/N$.

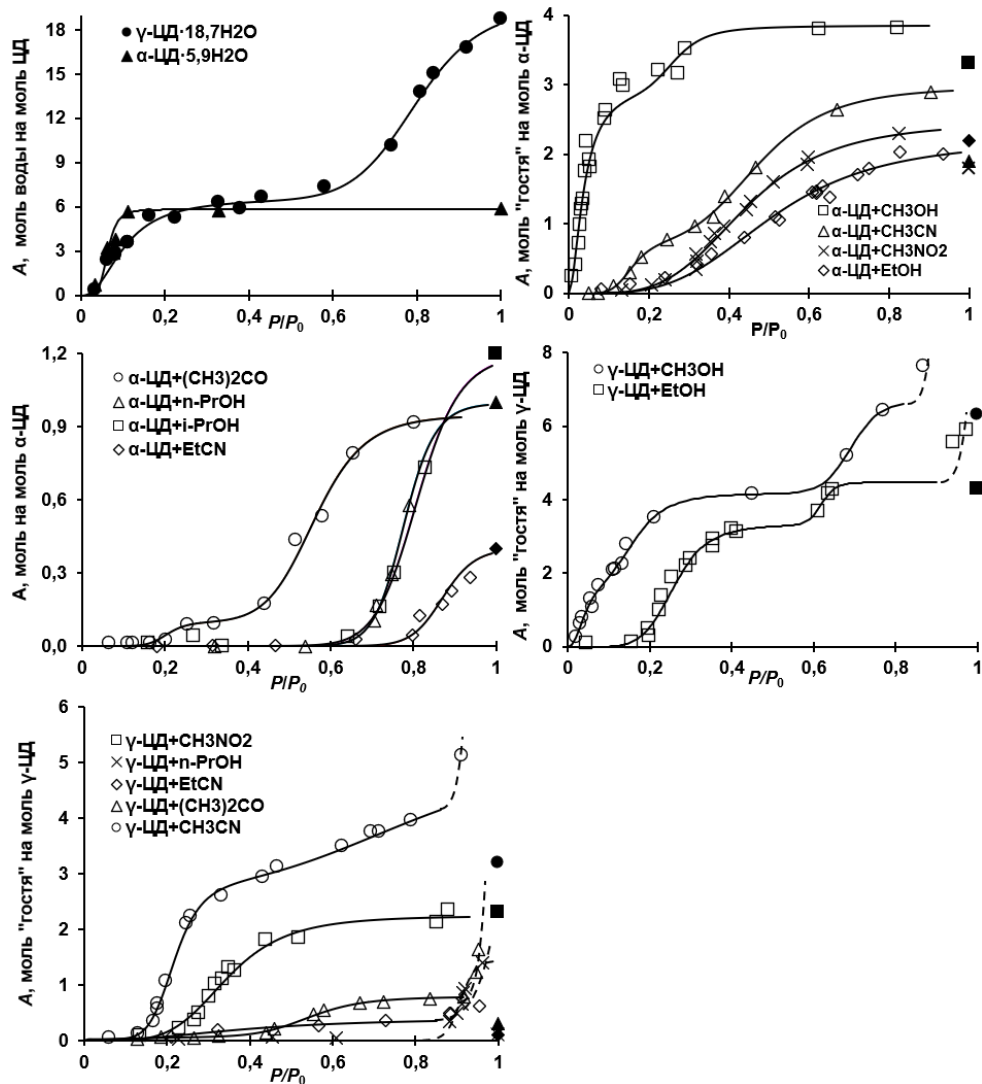


Рисунок 3. Изотермы сорбции воды и органических «гостей» сухими α-и γ-ЦД при 298 К

Форма изотерм сорбции по числу ступеней и положению порога связывания по активности «гостя» является специфической для большинства пар ЦД-«гость». При этом положение и число ступеней сорбции на α- и γ-ЦД отличаются для разных «гостей» и для одного и того же «гостя» на разных ЦД, табл. 2. Впервые получены изотермы гидратации α- и γ-ЦД в достаточно широком диапазоне активности воды (влажности) P/P_0 , где виден порог связывания воды, соответствующий фазовому переходу безводного ЦД в гидрат, табл. 2.

По величине энергии Гиббса клатратообразования можно судить о сродстве циклодекстринов к органическим «гостям» и воде. Для γ-ЦД, согласно величинам энергии Гиббса гидратации на первой и второй ступенях, первые 6 молекул воды являются «низкоэнергетическими» с $\Delta G_c = -5,6$ кДж/моль, а следующие 13 молекул связанной воды оказываются менее «низкоэнергетическими» с $\Delta G_c = -0,6$ кДж/моль, табл. 2. Величина ΔG_c для гидратации α-циклодекстрина, табл. 2, составляет $-6,8$ кДж/моль воды, что в 2,5 раза больше, чем у ранее изученного β-циклодекстрина ($\Delta G_c = -2,7$ кДж/моль) и примерно равно величине ΔG_c для первой ступени гидратации γ-ЦД, табл. 2.

Таблица 2. Параметры изотерм сорбции органических «гостей» и воды безводными α - и γ -ЦД^a

«Гость»	S , моль / моль ЦД	ΔG_c , кДж/моль	«Гость»	S , моль / моль ЦД	ΔG_c , кДж/моль
α -циклодекстрин			γ -циклодекстрин		
H ₂ O	5,8	-6,8	H ₂ O	19,6 (6,6; 13,0)	-2,3 (-5,6; -0,6)
CH ₃ OH	3,9 (3,0; 0,9)	-6,8 (-7,9; -3,1)	CH ₃ OH	6,7 (2,0; 2,2; 2,5) ^b	-4,1 (-7,5; -4,4; -0,9)
EtOH	2,2	-1,7	EtOH	4,5 (3,3; 1,2) ^b	-2,8 (-3,3; -1,2)
1-PrOH	1,0 ^b	-0,6	CH ₃ CN	4,4 (1,9; 2,5) ^b	-2,8 (-3,9; -1,9)
2-PrOH	1,2 ^b	-0,5	CH ₃ NO ₂	2,3 ^b	-2,7
CH ₃ CN	3,0 (0,7; 2,3)	-2,5 (-4,6; -1,9)	(CH ₃) ₂ CO	0,9 (0,2; 0,7)	-1,6 (-1,8; -1,5)
EtCN	0,4 ^b	-0,3	^a в скобках указаны величины ΔG_c и S для отдельных ступеней сорбции; ^b для построения изотермы были использованы данные ТГ/МС о содержании «гостя» в насыщенном клатрате.		
CH ₃ NO ₂	2,5	-2,0			
(CH ₃) ₂ CO	1,0 (0,1; 0,9)	-1,7 (-3,9; -1,4)			

Для энергии Гиббса клатратообразования с участием сухих ЦД наблюдается эффект исключения «гостя» по объему в бинарных системах также, как и для сорбционной емкости ЦД. Величина энергии Гиббса клатратообразования ΔG_c становится существенно менее отрицательной с ростом размера молекулы «гостя», табл. 2. Соответственно для каждого изученного ЦД есть максимальный размер «гостя», выше которого связывания не должно наблюдаться из-за нулевой величины ΔG_c .

Связь эффекта исключения «гостя» по объему для α - и γ -ЦД с наблюдаемыми изменениями типа их кристаллической упаковки при связывании летучих веществ с различным размером молекул в настоящей работе была изучена методом порошковой рентгеновской дифрактометрии. Измеренные дифрактограммы высушенных α - и γ -ЦД, их насыщенных клатратов с органическими «гостями», а также промежуточных и насыщенных гидратов, показаны на рисунке 4.

Полученные дифрактограммы, рис. 4, показывают, что кристаллическая упаковка клатратов α -ЦД для каждого из «гостей» небольшого размера (вода, метанол, этанол и ацетонитрил) является индивидуальной. Клатраты с «гостями» большего размера (ацетон, нитрометан, 2-пропанол, 1-пропанол и пропионитрил), имеют схожие кристаллические упаковки, близкие к упаковке безводного α -ЦД. Аналогично, степень изменения упаковки клатратов с γ -ЦД гидрофильными органическими «гостями» по сравнению с безводным «хозяином» тем больше, чем меньше размер молекулы «гостя», рис. 4.

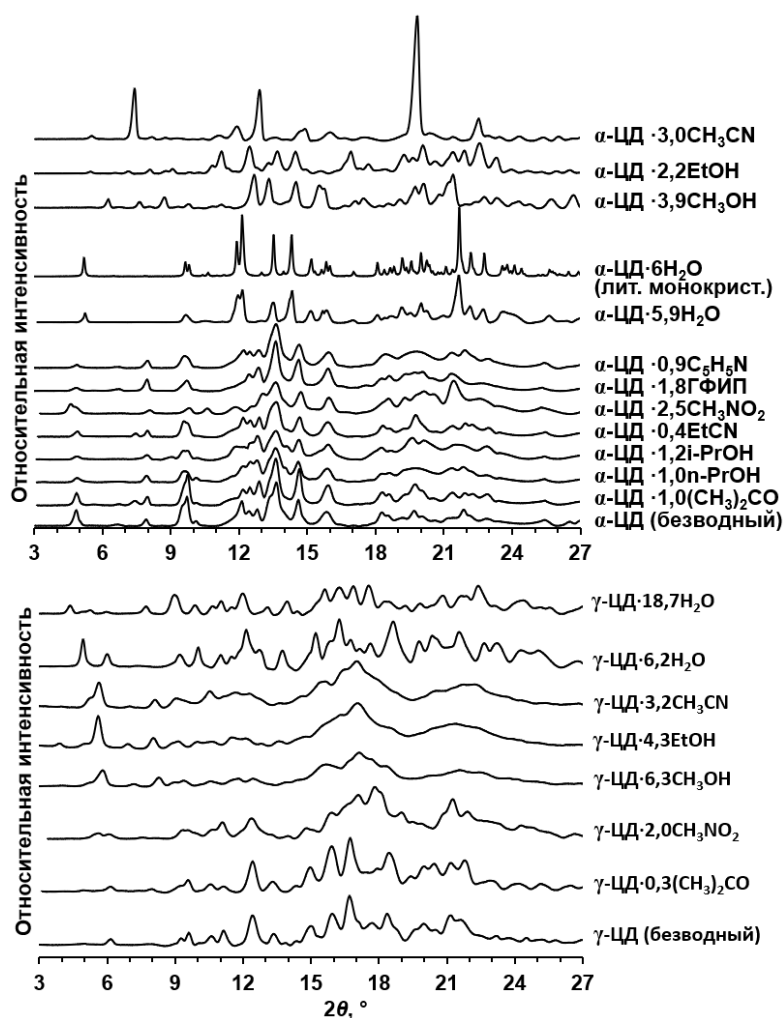


Рисунок 4. Порошковые рентгеновские дифрактограммы клатратов (А) α -ЦД (Б) γ -ЦД, полученных путем насыщения безводных ЦД парами летучих органических «гостей» с активностью $P/P_0=1$

Влияние степени и истории гидратации на рецепторные свойства α -ЦД

Для оценки влияния степени гидратации на рецепторные свойства α -ЦД были определены составы клатратов, приготовленных насыщением гексагидрата α -ЦД $\cdot 5,9\text{H}_2\text{O}$ парами органических «гостей». Результаты ТГ/МС анализа продуктов насыщения гидратов и клатратов α -ЦД приведены в таблице 3. Полученные данные сопоставлены с составами клатратов α -ЦД с органическим «гостями», приготовленными в отсутствие воды, Табл. 1 и 2. Гидратация α -ЦД до уровня насыщения не влияет на сорбцию метанола, но понижает сорбцию более крупных гидрофильных «гостей», Табл.1-3. При этом происходит полное (для метанола) или частичное замещение воды в исходном гидрате. Этот эффект может быть обусловлен конкурирующей ролью воды, возникающей из-за высокого сродства α -ЦД к ней.

Чтобы проверить предположение о конкурирующей роли воды при связывании органических «гостей» гексагидратом α -ЦД, в настоящей работе были приготовлены клатраты с теми же органическими «гостями» и гексагидратом α -ЦД в присутствии осушителя (молекулярных сит 4 Å). Молекулярные сита были использованы для смещения равновесия в пользу клатратов с органическим «гостем». Определение состава приготовленных таким способом клатратов показало, что сорбционная емкость α -ЦД по отношению к более гидрофобным «гостям» пропионитрилу, дихлорметану, нитрометану и ацетону значительно увеличивается по сравнению с результатами

эксперимента в отсутствие осушителя, табл. 3. Следовательно, причиной наблюдаемой низкой сорбционной емкости гексагидрата α -ЦД по отношению к гидрофобным «гостям» является конкурирующая роль воды.

Таблица 3. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных насыщением гидрата α -ЦД·5,9H₂O парами органических соединений $P/P_0=1$ и 298 К.

Клатрат ^a	Δm , %	T_{max} , °C ^b
<i>Исходный «хозяин»: гидрат α-ЦД·5,9H₂O</i>		
α -ЦД·3,3CH ₃ OH	10,2	124
α -ЦД·1,0EtOH·3,5H ₂ O	10,0	191
α -ЦД·0,3n-PrOH·5,0H ₂ O	8,8	190
α -ЦД·0,2(CH ₃) ₂ CO·3,5H ₂ O	9,4	164
<i>Исходный «хозяин»: гидрат α-ЦД·5,9H₂O + осушитель ^b</i>		
α -ЦД·1,1EtCN·3,6H ₂ O	11,4	220
α -ЦД·1,0 CH ₃ NO ₂ ·3,0H ₂ O	10,6	187
α -ЦД·1,0CH ₂ Cl ₂ ·2,0H ₂ O	11,5	215
α -ЦД·1,9(CH ₃) ₂ CO	10,0	166
α -ЦД·1,1n-PrOH·3,0H ₂ O	10,7	215

^a гидрат α -ЦД не связывает ацетонитрил, пропионитрил, нитрометан, дихлорметан, хлороформ и бензол; ^b T_{max} – это температура пика ухода «гостя» на МС кривой; ^B в качестве осушителя использовались молекулярные сита 4 Å.

Причиной более высокого сродства исходного гексагидрата α -ЦД к гидрофобным «гостям» в присутствии осушителя может быть также понижение содержания воды в «хозяине», начиная с которого имеет место повышение его сорбционной емкости. Промежуточные гидраты с пониженным содержанием воды помимо частичной дегидратации насыщенного гидрата α -ЦД могут быть приготовлены частичной гидратацией сухого ЦД. Такими способами в настоящей работе были приготовлены промежуточные тетрагидраты А и Б с разной историей гидратации в соответствии со схемой, приведенной на рисунке 5. Тетрагидрат А состава α -ЦД·3,8H₂O был приготовлен выдерживанием сухого α -ЦД над солевым раствором с активностью воды $P/P_0 = 0,08$. Тетрагидрат Б состава α -ЦД·4,0H₂O был приготовлен путем сушки насыщенного гидрата α -ЦД·5,9H₂O в течение ограниченного времени при 65°C. Составы приготовленных гидратов определены методом термогравиметрии.

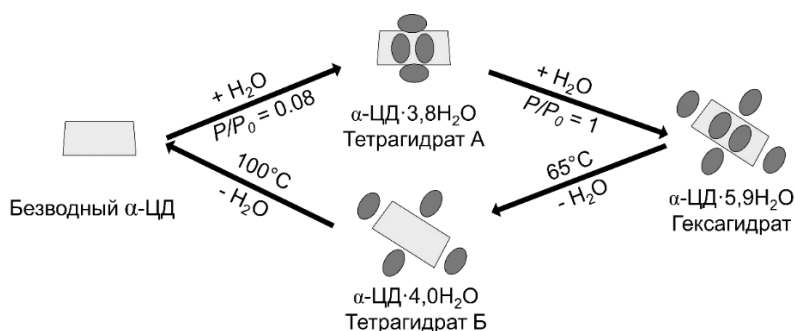


Рисунок 5. Схема приготовления тетрагидратов α -ЦД с разной историей гидратации; расположение молекул воды - условное

Для определения рецепторных способностей тетрагидратов α -ЦД с разной историей гидратации их уравнивали с насыщенными парами пропионитрила,

нитрометана, дихлорметана, ацетона, 1-пропанола и бензола. Результаты ТГ/МС анализа для продуктов насыщения приведены в табл. 4. Оба тетрагидрата неспособны связывать бензол, также как и насыщенный гексагидрат и сухой α -ЦД. Остальные изученные «гости» связываются на уровне выше 0,3 моль на моль α -ЦД. При этом в среднем содержание органических «гостей» в продуктах насыщения тетрагидрата **A** выше, чем для тетрагидрата **B**. При связывании нитрометана, дихлорметана и ацетона тетрагидратом **A** происходит замещение около 2 молекул воды из 4, а при связывании изученных «гостей» тетрагидратом **B** замещения воды во всех случаях не происходит.

Таблица 4. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных насыщением тетрагидратов с разной историей гидратации парами летучих органических соединений $P/P_0=1$ и 298 К.

Клатрат	Δm , %	T_{max} , °С ^a
<i>Исходный «хозяин»: тетрагидрат A</i>		
α -ЦД·0,9EtCN·3,8H ₂ O	10,9	216
α -ЦД·1,4CH ₃ NO ₂ ·2,0H ₂ O	11,6	102; 188
α -ЦД·0,6CH ₂ Cl ₂ ·2,2H ₂ O	8,5	210
α -ЦД·1,2(CH ₃) ₂ CO·2,3H ₂ O	10,3	147
α -ЦД·0,9 <i>n</i> -PrOH·4,0H ₂ O	12,1	215
<i>Исходный «хозяин»: тетрагидрат B</i>		
α -ЦД·1,0EtCN·4,1H ₂ O	11,7	199
α -ЦД·0,4CH ₃ NO ₂ ·5,0H ₂ O	10,6	113; 175
α -ЦД·0,3CH ₂ Cl ₂ ·4,0H ₂ O	8,7	170
α -ЦД·0,3(CH ₃) ₂ CO·4,0H ₂ O	8,6	178
α -ЦД·0,4 <i>n</i> -PrOH·5,0H ₂ O	10,3	196

^a T_{max} – это температура пика ухода «гостя» на МС кривой

Влияние промежуточной гидратации на сродство и сорбционную емкость α -ЦД по отношению к органическим «гостям» нитрометану, ацетону, пропионитрилу, 1-пропанолу и дихлорметану в настоящей работе изучалось методом статического парофазного газохроматографического анализа для тетрагидрата **A**. Этот тетрагидрат был выбран для исследования, поскольку в среднем способен связывать большее количество изученных «гостей». Измеренные изотермы сорбции тетрагидратом **A** приведены на рисунке 6.

Сравнение изотерм сорбции органических веществ на тетрагидрате **A** и на безводном α -ЦД показывает, что способ гидратации, использованный для получения **A**, приводит к увеличению сродства по отношению ко всем изученным «гостям», рис. 6. Об этом можно судить по уменьшению порога связывания «гостя» по его активности для тетрагидрата **A** по сравнению с безводным α -ЦД. Для нитрометана и 1-пропанола при этом наблюдается понижение сорбционной емкости **A** при высоких активностях «гостя». Для остальных «гостей» промежуточная гидратация сухого α -ЦД с образованием тетрагидрата **A** приводит к росту сорбционной емкости во всем интервале активностей «гостя».

Различия в сорбционных свойствах промежуточных гидратов α -ЦД с разной историей гидратации при связывании органических «гостей» могут быть результатом разной кристаллической упаковки тетрагидратов **A** и **B**. Особенности их упаковки были изучены в настоящей работе методом порошковой рентгеновской

дифрактометрии. Этим методом определены дифрактограммы изученных тетрагидратов **A** и **Б**, а также их соединений включения с ацетоном, пропионитрилом, 1-пропанолом, нитрометаном и дихлорметаном, приготовленных в условиях избыточного количества «гостя». Полученные дифрактограммы приведены на рис. 7

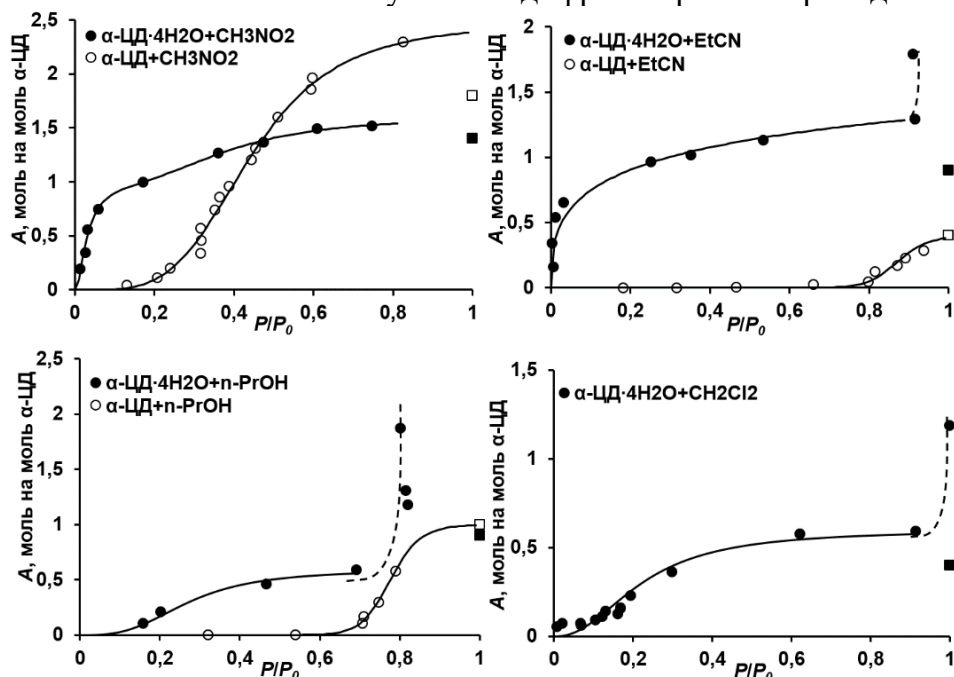


Рисунок 6. Изотермы сорбции летучих органических «гостей» на тетрагидрате **A** и безводном α -ЦД при 298 К

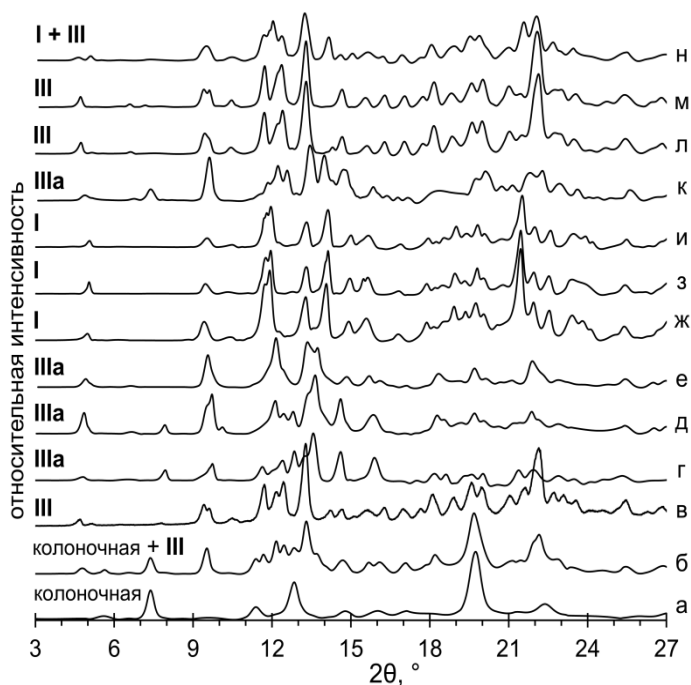


Рисунок 7. Порошковые рентгеновские дифрактограммы для:
 а) α -ЦД·1,3(CH₃)₂CO·2,7H₂O;
 б) α -ЦД·1,2(CH₃)₂CO·2,3H₂O;
 в) α -ЦД·1,1EtCN·3,6H₂O;
 г) α -ЦД·1,1*n*-PrOH·3,0H₂O;
 д) безводный α -ЦД; е) тетрагидрат **A**;
 ж) тетрагидрат **Б**; з) насыщенный гексагидрат;
 и) α -ЦД·0,3CH₂Cl₂·4,0H₂O;
 к) α -ЦД·0,9*n*-PrOH·4,3H₂O;
 л) α -ЦД·0,6CH₃NO₂·4,5H₂O;
 м) α -ЦД·5,9H₂O после выдерживания в парах нитрометана; н) α -ЦД·5,9H₂O после выдерживания в парах пропионитрила. Приготовлены (а), (в), (г) в системе «гексагидрат α -ЦД-осушитель-гость»; (б), (к) из тетрагидрата **A**; (и), (л) из тетрагидрата **Б**

По данным порошковой рентгеновской дифрактометрии, рис. 7, наиболее значительные изменения кристаллической упаковки при включении органического «гостя» наблюдались для клатратов, полученных из гексагидрата α -ЦД в присутствии осушителя. Включение «гостя» в этих системах изменяет первоначальную упаковку типа «клетка», характерную для насыщенного гексагидрата α -ЦД и обозначаемую в литературе как форма **I**. При этом образуются продукты с тремя разными упаковками:

колоночной (с ацетоном), формой **III** типа «клетка» (с пропионитрилом, дихлорметаном и нитрометаном) и близкой к ней формой **IIIa** (с 1-пропанолом), рис. 7. Упаковка **III**, рис. 7в, описана в литературе для гидрата α -ЦД с повышенным содержанием воды. Форма **IIIa**, рис. 7г, – это упаковка безводного α -ЦД, рис. 7д.

Данные порошковой рентгеновской дифрактометрии демонстрируют влияние истории гидратации на упаковку тетрагидратов α -ЦД. Оба промежуточных гидрата **A** и **B** имеют разные упаковки, близкие к исходным состояниям, из которых они были получены, рис. 7д-з. Можно предположить, что при нагревании гексагидрата с образованием тетрагидрата **B**, уходят две молекулы, находящиеся во внутренней полости α -ЦД, освобождая место для связывания «гостя». Эта модель хорошо объясняет, почему при связывании органических «гостей» тетрагидратом **B** не происходит замещения воды, табл. 4. Для тетрагидрата **A** сходство упаковки с упаковкой безводного α -ЦД может быть результатом связывания воды в первую очередь во внутреннюю полость макроцикла. В результате при образовании клатратов изученных органических «гостей» с этим гидратом происходит замещение двух молекул воды, табл. 4, а упаковка в большинстве случаев существенно не меняется, рис. 7ж,и,л. Таким образом, наблюдаемый гистерезис гидратации/дегидратации α -ЦД с образованием тетрагидратов **A** и **B** для их упаковки в большинстве изученных случаев оказывает влияние на дифрактограммы соединений включения **A** и **B** с изученными «гостями».

Влияние гидратации на рецепторные свойства γ -ЦД

Влияние гидратации γ -ЦД на его рецепторные свойства по отношению к летучим органическим веществам было изучено путем сравнения состава клатратов приготовленных из сухого γ -ЦД в отсутствие воды, а также из промежуточного γ -ЦД \cdot 6H₂O и насыщенного γ -ЦД \cdot 18,7H₂O гидратов. Для оценки сродства промежуточного гидрата γ -ЦД \cdot 6H₂O к органическим «гостям» были определены изотермы сорбции 1-пропанола, ацетона, пропионитрила, дихлорметана, хлороформа, ацетонитрила, и нитрометана, рис. 8. Выбор первых пяти «гостей» из этого списка обусловлен тем, что они имеют минимальный размер из тех, что не связываются безводным γ -ЦД, рис. 3, табл. 1. Ацетонитрил и нитрометан хорошо связываются безводным γ -ЦД, табл. 1, и поэтому были выбраны для изучения конкурирующей роли воды при связывании этих «гостей».

Анализ полученных изотерм сорбции показывает, что гидратация γ -ЦД приводит к значительному снижению рецепторной емкости γ -ЦД для самых гидрофильных «гостей» среди изученных в большей части диапазона активности при $P/P_0 > 0,2$. При более низкой активности «гостя» гидратация γ -ЦД активизирует сорбцию. Гидратация γ -ЦД приводит к активации связывания 1-пропанола, дихлорметана и хлороформа во всем интервале их активности. При этом изотермы сорбции этих «гостей» гексагидратом γ -ЦД имеют явно выраженный порог связывания по активности «гостя», в отличие изотерм для более гидрофильных «гостей», рис. 8.

Для оценки рецепторной емкости гидратов γ -ЦД \cdot 6H₂O и γ -ЦД \cdot 18,7H₂O по отношению к органическим «гостям» с единичной активностью были приготовлены продукты насыщения этих гидратов γ -ЦД парами тех же жидких органических «гостей», а также метанола и бензола, взятых в большом избытке. Для приготовленных таким способом образцов были определены составы и параметры термостабильности методом ТГ/МС. Составы приготовленных клатратов приведены в таблице 5.

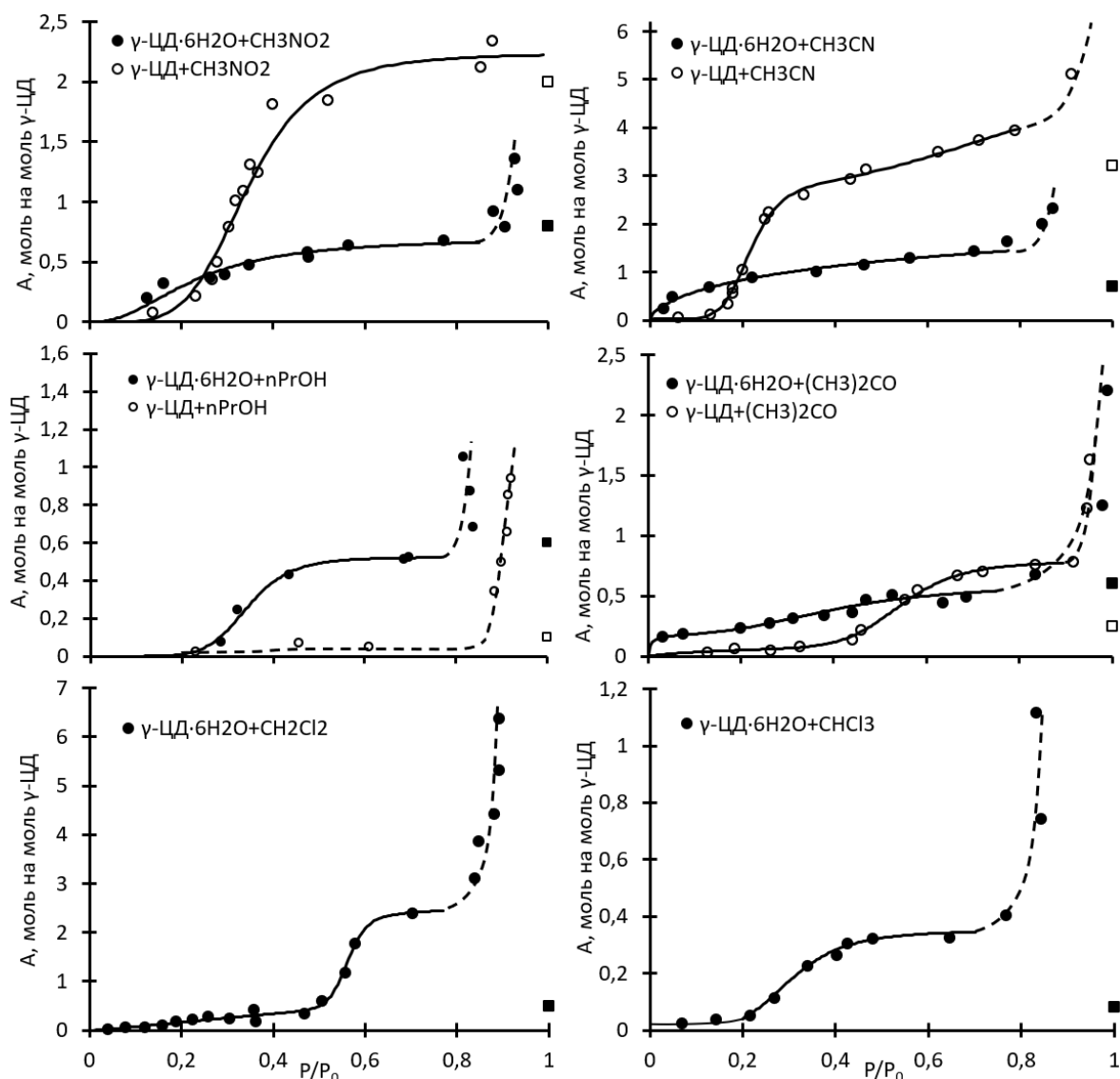


Рисунок 8. Изотермы сорбции летучих органических «гостей» гексагидратом γ -ЦД·6H₂O и безводным γ -ЦД при 298 К. Пунктирными линии обозначены участки капиллярной конденсации; ■, □ – данные ТГ/МС для продуктов насыщения гексагидрата и безводного γ -ЦД, соответственно.

Состав продуктов насыщения γ -ЦД·6H₂O органическими «гостями» при их единичной активности по данным ТГ/МС, табл. 5, в половине случаев согласуется с содержанием «гостя» в клатрате по данным об изотермах сорбции, рис. 8. Пониженное содержание «гостя» по данным ТГ/МС для ряда клатратов может быть вызвано их нестабильностью, поскольку этот эксперимент проводили после достижения образцом постоянной массы в потоке аргона.

Полученные данные ТГ/МС позволяют оценить влияние гидратации на рецепторную емкость по отношению к летучим «гостям» при переходе от гексагидрата γ -ЦД·6H₂O к насыщенному гидрату γ -ЦД·18,7H₂O. Это изменение гидратации не увеличивает сорбцию малых гидрофильных «гостей» метанола, нитрометана, пропионитрила и ацетона, но повышает сорбцию остальных изученных «гостей». Значительный рост сорбции наблюдается для 1-пропанола и хлороформа, табл. 5. Наблюдаемое для 1-пропанола содержание 2,4 моль на моль γ -ЦД, табл. 5, в продукте насыщения гидрата γ -ЦД·18,7H₂O, обусловлено растворением γ -ЦД в образующейся

смеси 1-пропанол-вода. Гидратация γ -ЦД не активизирует связывание бензола, которое остается нулевым при всех изученных уровнях гидратации.

Таблица 5. Данные ТГ/МС анализа клатратов, полученных насыщением гидратов γ -ЦД с разной степенью и историей гидратации парами летучих органических соединений $P/P_0=1$

Клатрат ^a		
γ -ЦД·18,7H ₂ O	γ -ЦД·6H ₂ O ^b	γ -ЦД·6H ₂ O ^b + осушитель
γ -ЦД·6,2H ₂ O·6,2CH ₃ OH	γ -ЦД·3,5H ₂ O·8,1CH ₃ OH	-
γ -ЦД·5,3H ₂ O·6,2EtOH	γ -ЦД·4,4H ₂ O·2,7EtOH	-
γ -ЦД·9,3H ₂ O·2,4n-PrOH	γ -ЦД·4,4H ₂ O·0,6n-PrOH	γ -ЦД·1,1H ₂ O·0,5n-PrOH
γ -ЦД·6,2H ₂ O·0,6CH ₃ NO ₂	γ -ЦД·4,8H ₂ O·0,8CH ₃ NO ₂	γ -ЦД·0,3H ₂ O·2,8CH ₃ NO ₂
γ -ЦД·12,8H ₂ O·3,6CH ₃ CN	γ -ЦД·4,3H ₂ O·0,7CH ₃ CN	-
γ -ЦД·6,3H ₂ O·0,6EtCN	γ -ЦД·5,8H ₂ O·0,6EtCN	γ -ЦД·1,7H ₂ O·1,2EtCN
γ -ЦД·5,2H ₂ O·0,7(CH ₃) ₂ CO	γ -ЦД·5,0H ₂ O·0,6(CH ₃) ₂ CO	γ -ЦД·3,3H ₂ O·1,5(CH ₃) ₂ CO
γ -ЦД·5,6H ₂ O·0,7CH ₂ Cl ₂	γ -ЦД·5,1H ₂ O·0,4CH ₂ Cl ₂	γ -ЦД·2,6H ₂ O·0,7CH ₂ Cl ₂
γ -ЦД·10,2H ₂ O·2,3CHCl ₃	γ -ЦД·5,5H ₂ O·0,1CHCl ₃	-

^a состав клатратов рассчитан по данным ТГ/МС; ^b приготовлен частичной дегидратацией γ -ЦД·18,7H₂O при нагревании до 40 °С.

Чтобы уменьшить конкурирующую роль воды при связывании «гостей» гексагидратом γ -ЦД·6H₂O были приготовлены клатраты при насыщении «хозяина» парами избытка жидкого «гостя» в присутствии осушителя – молекулярных сит 4 Å. Добавление осушителя в процессе связывания «гостя» гексагидратом γ -ЦД приводит к увеличению сорбционной емкости для всех изученных органических «гостей», кроме 1-пропанола, табл. 5. При этом содержание воды в приготовленных продуктах насыщения γ -ЦД·6H₂O в присутствии осушителя ниже, чем в продуктах насыщения гексагидрата γ -ЦД теми же «гостями» без осушителя. Увеличение сорбционной емкости промежуточного гидрата γ -ЦД может быть объяснено смещением равновесия в пользу связывания «гостя» за счет уменьшения активности воды при уравнивании в этих системах.

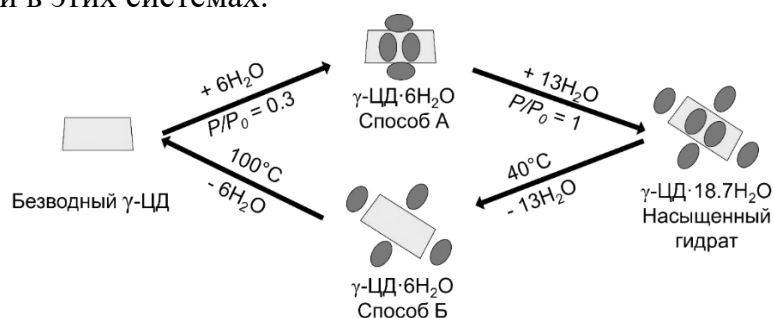


Рисунок 9. Схема получения гидратов γ -ЦД·6H₂O с разной историей гидратации, расположение молекул воды является условным

В отличие от промежуточных тетрагидратов α -ЦД, история приготовления не влияет на упаковку и рецепторные свойства промежуточного гидрата γ -ЦД·6H₂O. Сорбционная емкость образцов гексагидрата γ -ЦД, полученных гидратацией безводного γ -ЦД и дегидратацией его насыщенного гидрата в соответствии со схемой, приведенной на рисунке 9, одинакова в пределах погрешности эксперимента. Порошковые дифрактограммы гексагидрата γ -ЦД·6H₂O, приготовленного этими двумя

способами, показывают, что его упаковка не зависит от направления изменения гидратации при приготовлении, а также существенно отличается от упаковки сухого γ -ЦД и его насыщенного гидрата, рис. 10. Собственная кристаллическая упаковка γ -ЦД \cdot 6H₂O и его термодинамическая стабильность, которая видна по соответствующему горизонтальному участку на изотерме гидратации γ -ЦД, рис. 3, могут быть причиной отсутствия влияния истории гидратации на рецепторные свойства этого гексагидрата.

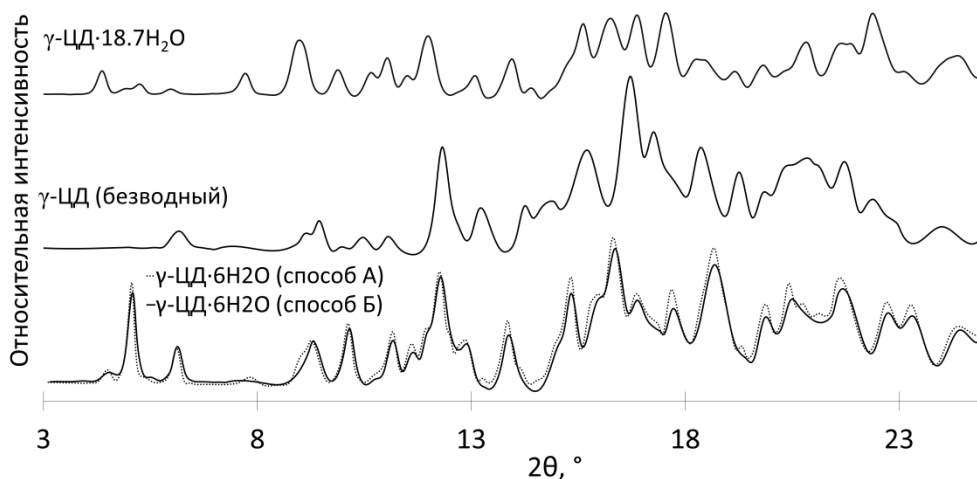


Рисунок 10. Порошковые рентгеновские дифрактограммы образцов безводного γ -ЦД, его насыщенного (γ -ЦД \cdot 18,7H₂O) и промежуточного гидрата (γ -ЦД \cdot 6H₂O), приготовленного (способ А) гидратацией безводного γ -ЦД и (способ Б) дегидратацией его насыщенного гидрата

Активация рецепторных свойств α - и γ -ЦД органическими «гостями»

Активация циклодекстрина для связывания «гостей» может быть выполнена не только с помощью воды как третьего компонента, но и с помощью органических «гостей». В настоящей работе возможность такой активации была изучена для α - и γ -ЦД. Для α -ЦД в качестве активирующих «гостей» были взяты этанол, 2-пропанол, ацетонитрил и дихлорметан, имеющие значительно меньшее сродство к этому «хозяину», чем вода. Для γ -ЦД по той же причине в качестве уходящих «гостей» были выбраны этанол и дихлорметан. Результаты ТГ/МС анализа продуктов замещения данных уходящих «гостей» на другие органические «гости» приведены в таблицах 6 и 7.

Полученные результаты показывают, что активирующая способность изученных уходящих органических «гостей» в клатрате с α -ЦД, оцениваемая по содержанию замещающего «гостя» в образующемся клатрате, табл. 6 и 7, оказалась во всех случаях ниже, чем у воды в тетрагидратах А и Б, табл. 4, но выше, чем в насыщенном гексагидрате, табл. 3. Активирующая способность изученных уходящих органических «гостей» дихлорметана и этанола для γ -ЦД, является более высокой, чем у воды в промежуточном гексагидрате и в насыщенном гидрате γ -ЦД \cdot 18,7H₂O, табл. 5. Этанол активирует рецепторные свойства γ -ЦД существенно лучше дихлорметана. Замещение этанола приводит к существенному связыванию бензола и толуола, чего не наблюдается для сухого γ -циклодекстрина и его гидратов, табл. 7. Для остальных изученных «гостей» этанол повышает связывание более чем в два раза по сравнению со связыванием сухим γ -циклодекстрином и его гидратами.

Таблица 6. Данные ТГ/МС анализа клатратов α -ЦД, полученных твердофазным замещением органических «гостей» при $P/P_0=1$ и 298 К.

Замещающий «гость»	Продукт замещения ^a	Замещающий «гость»	Продукт замещения ^a
<i>Исходный клатрат: α-ЦД·2,2EtOH</i>		<i>Исходный клатрат: α-ЦД·2,1CH₃CN</i>	
EtCN	α -ЦД·0,4EtCN·2,2EtOH	EtCN	α -ЦД·0,7EtCN·0,3CH ₃ CN
CH ₃ NO ₂	α -ЦД·0,6CH ₃ NO ₂ ·1,9EtOH	CH ₃ NO ₂	α -ЦД·0,8CH ₃ NO ₂ ·0,3CH ₃ CN
CH ₂ Cl ₂	α -ЦД·0,1CH ₂ Cl ₂ ·1,7EtOH	CH ₂ Cl ₂	α -ЦД·0,4CH ₂ Cl ₂ ·0,4CH ₃ CN
(CH ₃) ₂ CO	α -ЦД·0,7(CH ₃) ₂ CO·1,6EtOH	(CH ₃) ₂ CO	α -ЦД·0,6(CH ₃) ₂ CO·0,3CH ₃ CN
<i>n</i> -PrOH	α -ЦД·1,9EtOH	<i>n</i> -PrOH	α -ЦД·0,3 <i>n</i> -PrOH·0,6CH ₃ CN
<i>Исходный клатрат: α-ЦД·1,2i-PrOH</i>		<i>Исходный клатрат: α-ЦД·0,6CH₂Cl₂</i>	
EtCN	α -ЦД·0,4EtCN·0,6i-PrOH	EtCN	α -ЦД·0,1EtCN·0,4CH ₂ Cl ₂
CH ₃ NO ₂	α -ЦД·1,2CH ₃ NO ₂ ·0,2i-PrOH	CH ₃ NO ₂	α -ЦД·0,5CH ₃ NO ₂ ·0,4CH ₂ Cl ₂
CH ₂ Cl ₂	α -ЦД·0,3CH ₂ Cl ₂ ·0,5i-PrOH	CH ₂ Cl ₂	α -ЦД·0,6CH ₂ Cl ₂ ^б
(CH ₃) ₂ CO	α -ЦД·0,8(CH ₃) ₂ CO·0,3i-PrOH	(CH ₃) ₂ CO	α -ЦД·0,4(CH ₃) ₂ CO·0,3CH ₂ Cl ₂
<i>n</i> -PrOH	α -ЦД·0,5i-PrOH	<i>n</i> -PrOH	α -ЦД·0,1 <i>n</i> -PrOH·0,5CH ₂ Cl ₂

^a состав клатратов рассчитан по данным ТГ/МС кривых, содержание воды во всех образцах составляло менее 1 моль/моль γ -ЦД; ^б продукт насыщения α -ЦД·0,6CH₂Cl₂ парами CH₂Cl₂

Таблица 7. Данные ТГ/МС анализа клатратов γ -ЦД, полученных твердофазным замещением органических «гостей» при $P/P_0=1$ и 298 К.

Замещающий «гость»	Продукт замещения ^a	Замещающий «гость»	Продукт замещения ^a
<i>Исходный клатрат: γ-ЦД·0,7CH₂Cl₂</i>		<i>Исходный клатрат: γ-ЦД·4,3EtOH</i>	
<i>n</i> -PrOH	γ -ЦД·0,4CH ₂ Cl ₂ ·0,8 <i>n</i> -PrOH	-	-
CH ₃ NO ₂	γ -ЦД·1,7CH ₃ NO ₂	CH ₂ Cl ₂	γ -ЦД·2,0EtOH·1,1CH ₂ Cl ₂
(CH ₃) ₂ CO	γ -ЦД·0,2CH ₂ Cl ₂ ·1,1(CH ₃) ₂ CO	(CH ₃) ₂ CO	γ -ЦД·1,1EtOH·2,1(CH ₃) ₂ CO
EtCN	γ -ЦД·0,7CH ₂ Cl ₂ ·0,2EtCN	EtCN	γ -ЦД·1,2EtOH·2,2EtCN
C ₆ H ₆	γ -ЦД·0,8CH ₂ Cl ₂	C ₆ H ₆	γ -ЦД·1,8EtOH·0,9C ₆ H ₆
-	-	CHCl ₃	γ -ЦД·2,1EtOH·1,2CHCl ₃
-	-	C ₆ H ₅ CH ₃	γ -ЦД·2,1EtOH·0,9C ₆ H ₅ CH ₃

^a состав клатратов рассчитан по данным ТГ/МС кривых, содержание воды во всех образцах составляло менее 1 моль/моль γ -ЦД.

Исследование упаковки изученных продуктов замещения органических «гостей» в клатратах α -ЦД методом порошковой рентгеновской дифрактометрии показывает, что практически все эти продукты имеют упаковку исходного клатрата с уходящим «гостем», рис. 11.

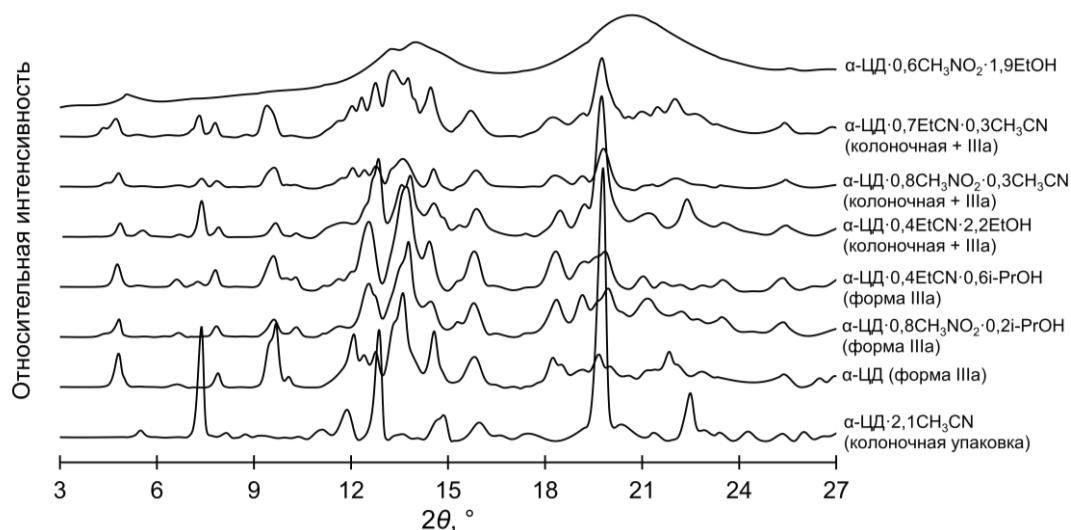


Рисунок 11. Порошковые рентгеновские дифрактограммы тройных клатратов α -ЦД

Необычное изменение упаковки было обнаружено для продукта замещения этанола в клатрате α -ЦД·2,2EtOH на нитрометан. Получаемое при этом соединение включения α -ЦД·0,6CH₃NO₂·1,9EtOH имеет аморфную структуру, рис. 11. Это аморфное соединение включения было нагрето до 140 °С в открытом сосуде, что, согласно данным ТГ/МС приводит к практически полному удалению обоих «гостей», но не приводит к кристаллизации α -ЦД. Приготовленный сухой аморфный α -ЦД кристаллизуется при насыщении парами воды. Образующийся гидрат не содержит аморфной фазы и, в соответствии с его порошковой дифрактограммой, имеет упаковку насыщенного гидрата α -ЦД. Обратимое образование кристаллического гидрата свидетельствует об отсутствии химических реакций при насыщении α -ЦД этанолом и нитрометаном и сушке при нагревании.

Влияние гидратации на твердофазную инкапсуляцию индометацина циклодекстринами

В настоящей работе было изучено влияние гидратации на твердофазное связывание нелетучего лекарственного вещества индометацина (ИМЦ) нативными α -, β - и γ - циклодекстринами при совместном перетирании в шаровой мельнице. Перетирание проводили для эквимольных смесей ИМЦ и ЦД с разной степенью гидратации. Исходными состояниями ЦД и ИМЦ были: безводные α -, β - и γ -ЦД, промежуточный гексагидрат γ -ЦД·6H₂O, насыщенные гидраты γ -ЦД·18,7H₂O, α -ЦД·6H₂O и β -ЦД·11,2H₂O, а также в каждом случае γ -полиморф индометацина (γ -ИМЦ). Продукты перетирания были изучены методами ТГ/ДСК, порошковой рентгеновской дифрактометрии и Фурье-ИК спектроскопии. Результаты приведены на рисунках 12-14 и в таблице 8.

Особенностью индометацина, которая позволяет исследовать его связывание в условиях перетирания, является способность к холодной кристаллизации несвязанной аморфной формы при нагревании с последующим плавлением образующейся при этом кристаллической формы, рис. 12. Диспергированный аморфный ИМЦ при нагревании испытывает холодную кристаллизацию при $T_{кр} = 82$ и 110 °С и плавление при $T_{пл} = 160$ °С, а также имеет энтальпию плавления, равную $\Delta H_{пл} = 109$ Дж/(г индометацина). Для сравнения, соответствующие величины для кристаллического γ -ИМЦ равны $T_{пл} = 161$ °С и $\Delta H_{пл} = 109$ Дж/(г индометацина). Таким образом аморфный ИМЦ при нагревании испытывает полную кристаллизацию с образованием γ -ИМЦ.

Физическая смесь γ -ИМЦ и перетертого безводного γ -ЦД показывает пик плавления при $T_{пл} = 161^\circ\text{C}$ с энтальпией плавления $\Delta H_{пл} = 109$ Дж/(г индометацина), что соответствует отсутствию связывания γ -ИМЦ сухим γ -циклодекстрином в их смеси без перетирания при нагревании.

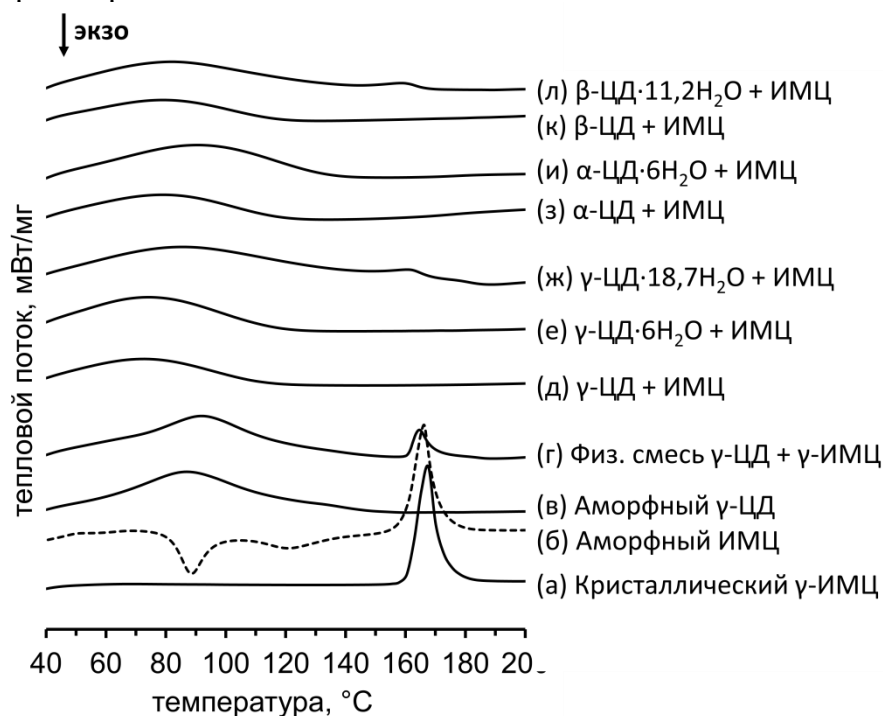


Рисунок 12. ДСК кривые γ -полиморфа индометацина (γ -ИМЦ), его диспергированной формы, диспергированного γ -ЦД, физической смеси γ -ИМЦ с безводным γ -ЦД и продуктов перетирания его эквимольярных смесей с безводными нативными ЦД и их гидратами. Полные ТГ/ДСК/МС данные приведены в приложении. Для пунктов (д)- (л) подписи отражают состав исходных смесей. Результаты настоящей работы.

Таблица 8. Продукты включения, полученные путем перетирания в шаровой мельнице эквимольярных смесей индометацина с циклодекстринами

Исходный «хозяин»	Продукт включения		
	Гидратация, моль/моль ЦД	Степень включения ИМЦ	$\Delta H_{пл}$, Дж/г ^а ($T_{пл}$, °C)
α -ЦД (безводный) ^б	2,4 ^в	100%	-
α -ЦД·6H ₂ O	4,5	100%	-
β -ЦД (безводный) ^б	2,8 ^в	100%	-
β -ЦД·11,2H ₂ O	6,6	70%	27,5 (147) ^г
γ -ЦД (безводный) ^б	3,6 ^в	100%	-
γ -ЦД·6H ₂ O	5,9	100%	-
γ -ЦД·18,7H ₂ O	8,2	35%	59,6 (151) ^г
Физическая смесь перетертого γ -ЦД и кристаллического ИМЦ		0%	109 (161)

^а энтальпия плавления несвязанного ИМЦ на грамм ИМЦ; ^б содержание воды в ЦД менее 1 моль/моль ЦД; ^в для безводных ЦД появление воды связано с сорбцией из атмосферы при переносе образца после перетирания в тигель для ТГ/ДСК/МС эксперимента; ^г при расчете степени связывания использовались литературные данные о тепловом эффекте плавления α -ИМЦ $\Delta H_{пл} = 92$ Дж/г

ДСК кривые продуктов совместного перетирания ЦД с разной степенью гидратации и γ -ИМЦ показывают полное включение индометацина безводными в исходном состоянии α -, β - и γ -ЦД и гексагидратами γ -ЦД \cdot 6H₂O и α -ЦД \cdot 6H₂O. Об этом свидетельствует отсутствие пиков плавления несвязанного ИМЦ на ДСК кривых продуктов перетирания этих смесей. Частичное связывание ИМЦ наблюдается для его смеси с насыщенным гидратом β -ЦД \cdot 11,2H₂O и γ -ЦД \cdot 18,7H₂O, о чем можно судить по наличию пика плавления ИМЦ с началом при 147 и 151 °С, соответственно, рис. 12. Пик плавления при этой температуре имеет место для α -полиморфа ИМЦ.

Степень связывания ИМЦ в продуктах перетирания его смесей с ЦД оценивалась по доле свободного ИМЦ, рассчитанной по отношению энтальпий плавления ИМЦ в диспергированной смеси и литературной величины для его α -полиморфа: $\Delta H_{пл} = 92 \pm 1$ Дж/г. Это отношение равно 65% для смеси ИМЦ + γ -ЦД \cdot 18,7H₂O и 30% для ИМЦ + β -ЦД \cdot 11,2H₂O. Соответственно, степень связывания ИМЦ в этих смесях составляет 35% и 70%, табл. 8. Полученные результаты показывают, что большое содержание воды в гидратах ЦД обеспечивает ее конкуренцию с изученным твердым «гостем».

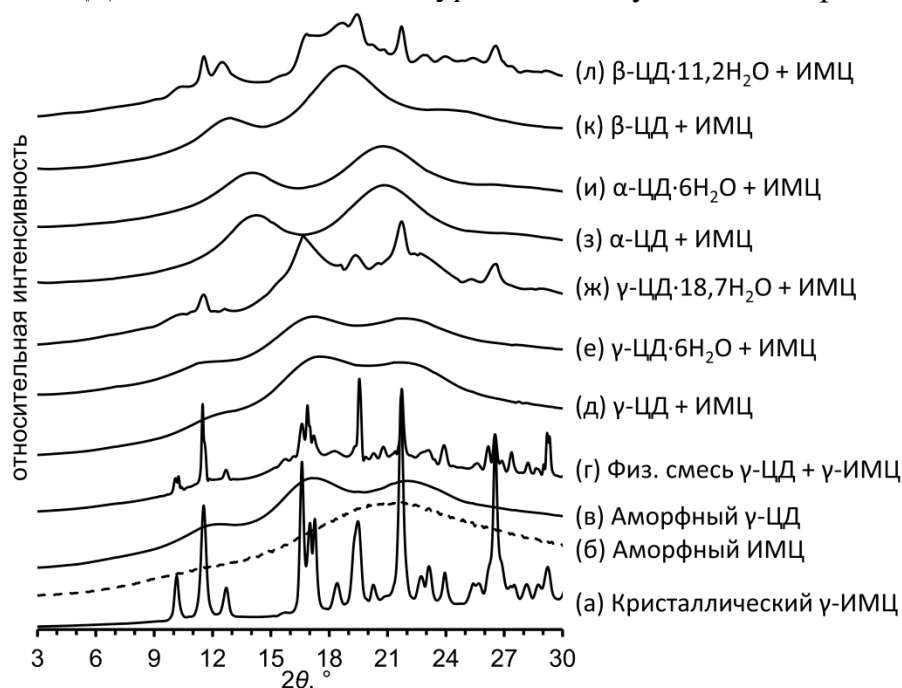


Рисунок 13. Порошковые дифрактограммы γ -полиморфа индометацина (γ -ИМЦ), его диспергированной формы, диспергированного γ -ЦД, физической смеси γ -ИМЦ с безводным γ -ЦД и продуктов перетирания его эквимольных смесей с безводными нативными ЦД и их гидратами. Для пунктов (д)-(л) подписи отражают состав исходных смесей.

Полное связывание ИМЦ изученными формами циклодекстринов и наличие несвязанного ИМЦ в его диспергированных смесях с насыщенными гидратами β -ЦД \cdot 11,2H₂O и γ -ЦД \cdot 18,7H₂O подтверждается данными порошковой дифрактометрии и Фурье-ИК спектроскопии для продуктов диспергирования. В соответствии с данными порошковой дифрактометрии, в тех случаях, где ДСК кривые указывают на полное связывание ИМЦ, рис. 12, перетертые смеси являются полностью аморфными. В перетертых смесях с β -ЦД \cdot 11,2H₂O и γ -ЦД \cdot 18,7H₂O виден несвязанный ИМЦ в форме γ -полиморфа, рис. 13. По-видимому, при растирании аморфной формы ИМЦ с гидратами ЦД, содержащими большое количество воды, происходит ее частичная кристаллизация в γ -полиморф. Несвязанный γ -ИМЦ виден также в ИК-спектрах

продуктов его растирания с гидратами β -ЦД \cdot 11,2H₂O и γ -ЦД \cdot 18,7H₂O по наличию интенсивных пиков поглощения при 1690 и 1715 см⁻¹, рис. 14. Эти пики есть в спектрах аморфного ИМЦ и физической смеси γ -ЦД с γ -ИМЦ.

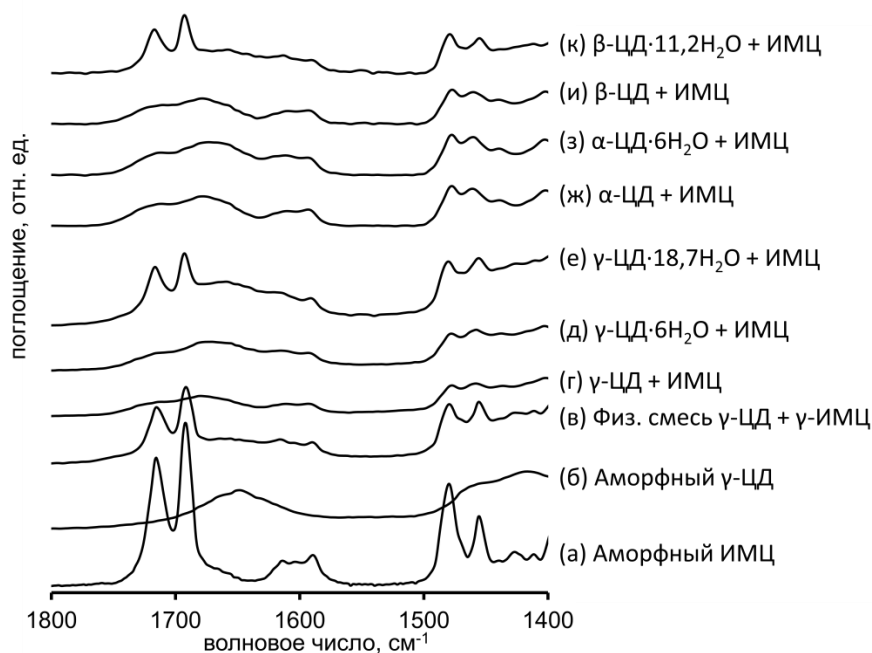


Рисунок 14. ИК-спектры аморфного ИМЦ, диспергированного γ -ЦД, физической смеси γ -ИМЦ с безводным γ -ЦД и продуктов перетирания его эквимольных смесей с безводными нативными ЦД и их гидратами. Для пунктов (г)-(к) подписи отражают состав исходных смесей.

Низкая степень включения индометацина насыщенными гидратами β -ЦД \cdot 11,2H₂O и γ -ЦД \cdot 18,7H₂O может быть объяснена конкурирующей ролью воды. Наблюдаемое снижение гидратации β -ЦД и γ -ЦД на 5,4 и 10,5 моль H₂O на 1 моль циклодекстрина, соответственно, табл. 8, указывает на выделение большого количества свободной воды при перетирании этих смесей, что повышает эффективную активность воды в системе. В результате вода с высокой активностью становится конкурентом индометацина за связывание циклодекстринами, уменьшая степень включения этого «гостя».

Из-за большего сродства α -ЦД к воде, при перетирании с индометацином насыщенный гидрат α -ЦД \cdot 6H₂O теряет только 1,5 моль воды, что, по-видимому, недостаточно для конкуренции с ИМЦ. Для сравнения, γ -ЦД имеет относительно высокое сродство, оцениваемое по энергии Гиббса гидратации, табл. 2, только к первым 6 моль H₂O на 1 моль циклодекстрина и низкое сродство к воде при более высоких степенях гидратации. Таким образом, конкуренция воды с ИМЦ определяется энергией Гиббса гидратации ЦД ΔG_c для молекул воды, которые должны быть замещены «гостем» при связывании. Менее отрицательные величины ΔG_c для воды обеспечивают ее большую конкуренцию с «гостем» в условиях твердофазной инкапсуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Обнаружен эффект исключения «гостя» по объему для безводных α - и γ -циклодекстринов (ЦД) в ряду летучих веществ: воды, моnofункциональных алифатических соединений, полихлорметанов, углеводов С6-С7.
2. Установлено, что увеличение степени гидратации α - и γ -циклодекстринов повышает их сродство к летучим органическим соединениям, но уменьшает сорбционную емкость этих циклодекстринов. При этом гидратация ЦД активирует связывание «гостей» со средней гидрофобностью, которые не связываются безводными α - и γ -ЦД.
3. Впервые обнаружено, что история гидратации α -циклодекстрина существенно влияет на его упаковку и рецепторную емкость по отношению к органическим «гостям». История гидратации определяется направлением гидратации/дегидратации при приготовлении промежуточного тетрагидрата α -ЦД. Этот эффект не наблюдается для γ -ЦД.
4. Установлено, что ряд органических веществ могут выполнять активирующую роль воды при связывании органических «гостей» α - и γ -циклодекстринами. Наибольшее повышение рецепторной емкости наблюдается для γ -ЦД при использовании в качестве активирующего агента этанола, который обеспечивает связывание этим циклодекстрином гидрофобных веществ. Применение этанола впервые позволило приготовить аморфный α -циклодекстрин без диспергирования.
5. Показано, для γ - и β -циклодекстринов вода может играть конкурирующую роль при связывании лекарственного вещества индометацина в условиях твердофазного диспергирования. Этот эффект не наблюдается для α -ЦД. Полученные результаты могут быть полезными при разработке технологий инкапсуляции лекарственных препаратов циклодекстринами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

1. Gatiatulin, A.K. Size exclusion effect in binary inclusion compounds of α -cyclodextrin / A.K. Gatiatulin, V.Y. Osel'skaya, M.A. Ziganshin, V.V. Gorbachuk // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2018. – Vol. 20, № 41. – P.26105-26116.
2. Gatiatulin, A.K. Smart control of guest inclusion by alpha-cyclodextrin using its hydration history / A.K. Gatiatulin, V.Y. Osel'skaya, M.A. Ziganshin, V.V. Gorbachuk // RSC Advances. – 2019. – Vol. 9, № 65. – P.37778-37787.
3. Gatiatulin, A.K. Guest exchange in anhydrous inclusion compounds of α -cyclodextrin and its amorphization / A.K. Gatiatulin, V.Y. Osel'skaya, M.A. Ziganshin, V.V. Gorbachuk // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 2021. – Vol. 146, № 6. – P. 2417-2422.
4. Гатиатулин, А.К. Приготовление соединений включения γ -циклодекстрина методом твердофазного замещения гостя / А.К. Гатиатулин, В.Ю. Осельская, М.А. Зиганшин, В.В. Горбачук // Журнал общей химии. – 2022. – Т. 92, № 7. – С. 1093-1098.
5. Gatiatulin, A.K. Hydration History Effect On Guest Inclusion By Cyclodextrins / A.K. Gatiatulin, V.Yu. Osel'skaya, M.A. Ziganshin, V.V. Gorbachuk // BOOK OF ABSTRACTS, Markovnikov Congress on Organic Chemistry, Russia, Moscow-Kazan, 21-28 June 2019. – Москва. – 2019. – P. 238.
6. Gatiatulin, A.K. Thermodynamics Of α -Cyclodextrin Hydration / A.K. Gatiatulin, V.Yu. Osel'skaya, M.A. Ziganshin, V.V. Gorbachuk // BOOK OF ABSTRACTS, 3rd

International Seminar on Advanced Calorimetry, Russia, Kazan, 15-18 October 2019. – Казань. – 2019. – P.10.

7. Осельская, В.Ю. Управление инкапсуляцией органических соединений α -циклодекстрином изменением истории гидратации / В.Ю. Осельская, А.К. Гатиатулин, М.А. Зиганшин, В.В. Горбачук // Тезисы докладов, II Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием) Казань, 19-21 октября 2020 г. – Казань. – 2020. – С. 37.
8. Осельская, В.Ю. Влияние гидратации на инкапсуляцию индометацина нативными циклодекстринами / В.Ю. Осельская, А.К. Гатиатулин, М.А. Зиганшин, В.В. Горбачук // Тезисы докладов, III Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием) Казань, 25-28 октября 2021 г. – Казань. – 2021. – С. 120.
9. Осельская, В.Ю. Влияние гидратации на рецепторные свойства гамма-циклодекстрина / В.Ю. Осельская, А.К. Гатиатулин, М.А. Зиганшин, В.В. Горбачук // Тезисы докладов, IV Всероссийская с международным участием школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» Казань, 8-10 ноября 2021 г. – Казань. – 2021. – С. 257.