

Научная статья

УДК 547.458.68:547-316+615.032

doi: 10.17223/7783494/3/1

О комплексах включения на основе нитратов циклодекстринов и возможности использования их в качестве новых носителей лекарственных препаратов

Юрий Михайлович Михайлов¹, Анна Владимировна Даровских², Людмила Борисовна Романова³, Мария Аркадьевна Рахимова⁴, Елена Николаевна Климанова⁵, Ирина Игоревна Файнгольд⁶

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка, Россия

¹ yumm@icp.ac.ru

² avd@icp.ac.ru

³ lbr@icp.ac.ru

⁴ nma@icp.ac.ru

⁵ enklmanova@mail.ru

⁶ ifaingold@mail.ru

Аннотация. Оценена возможность использования нитратов циклодекстринов как носителей лекарственных препаратов на примере никорандила и изосорбид мононитрата. Показано, что нитраты γ -циклодекстринов в случае замещения 8–10% ОН-групп на ONO_2 -группы характеризуются приемлемой растворимостью в воде и относятся в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 к умеренно токсичным веществам. Установлено, что комплексы включения на основе водорастворимых нитратов γ -циклодекстринов проявляют синергию антиоксидантной активности, которая у них выше, чем у нитрата γ -циклодекстрина, никорандила, их механических смесей, а также выше, чем у комплекса включения никорандила с γ -циклодекстрином.

Ключевые слова: нитраты циклодекстринов, комплексы включения, токсичность, антиоксидантная активность

Благодарности: работа выполнена в рамках государственных заданий ФИЦ ПХФ и МХ РАН договора АААА-А19-119071890015-6 и АААА-А19-119101690058-9 с использованием оборудования Аналитического центра коллективного пользования ФИЦ ПХФ и МХ РАН.

Для цитирования: Михайлов Ю.М., Даровских А.В., Романова Л.Б., Рахимова М.А., Климанова Е.Н., Файнгольд И.И. О комплексах включения на основе нитратов циклодекстринов и возможности использования их в качестве новых носителей лекарственных препаратов // Технологии безопасности жизнедеятельности. 2023. № 3. С. 5–14. doi: 10.17223/7783494/3/1

Original article

doi: 10.17223/7783494/3/1

Inclusion complexes based on cyclodextrin nitrates and the possibility of using them as new drug carriers

Yury M. Mikhailov¹, Anna V. Darovskikh², Lyudmila B. Romanova³, Maria A. Rakhimova⁴, Elena N. Klimanova⁵, Irina I. Faingold⁶

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Russian Federation

¹ yumm@icp.ac.ru

² avd@icp.ac.ru

³ lbr@icp.ac.ru

⁴ nma@icp.ac.ru

⁵ enklmanova@mail.ru

⁶ ifaingold@mail.ru

Abstract. The possibility of using of nitrates of cyclodextrins as carriers of drugs has been evaluated on the example of nicorandil and isosorbide mononitrate. It is shown that nitrates of γ -cyclodextrins, in case of substitution of 8-10% OH-groups for ONO_2 -groups, are characterized by acceptable solubility in water and belong to moderately toxic substances according to GOST

12.1.007-76. It was found that inclusion complexes based on water-soluble nitrates of γ -cyclodextrins show synergy of antioxidant activity, which is higher than that of γ -cyclodextrin nitrate, nicorandil, their mechanical mixtures, as well as higher than that of the inclusion complex of nicorandil with γ -cyclodextrin.

Keywords: cyclodextrin nitrates, inclusion complexes, toxicity, antioxidant activity

Acknowledgements: The work was performed within the framework of state assignments of FRC PCP MC RAS contracts AAAA-A19-119071890015-6 and AAAA-A19-119101690058-9 using the equipment of the Analytical Center of Collective Use of FRC PCP MC RAS.

For citation: Mikhailov, Yu.M., Darovskikh, A.V., Romanova, L.B., Rakhimova, M.A., Klimanova, E.N. & Faingold, I.I. Inclusion complexes based on cyclodextrin nitrates and the possibility of using them as new drug carriers. *Tekhnologii bezopasnosti zhiznedeiatelnosti – Life Safety / Security Technologies*. 3. pp. 5–14. doi: 10.17223/7783494/3/1 (In Russian).

Введение

Одной из проблем при создании и применении лекарственных препаратов является разработка безопасных и эффективных технологий доставки действующих веществ (ДВ), обеспечивающих их биодоступность. В этой связи в последние годы отмечается повышенный интерес к синтетическим и природным полимерным соединениям, которые могут образовывать комплексы и ассоциаты с ДВ и благодаря этому использоваться в качестве носителей в системах доставки лекарственных средств. Яркими представителями таких соединений являются циклодекстрины, которые представляют собой циклические производные крахмала, имеющие

форму полого усечённого конуса, напоминающего тор. Они безопасны и биоразлагаемы. Отметим, что Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US-FDA) [1] циклодекстринам присвоен статус общепризнанных безопасных (GRAS) соединений.

Циклодекстрины и их применение в лекарственных препаратах

На сегодняшний день наибольшее распространение находят α -ЦД, β -ЦД и γ -ЦД, которые состоят из шести, семи и восьми глюкопиранозных фрагментов соответственно.

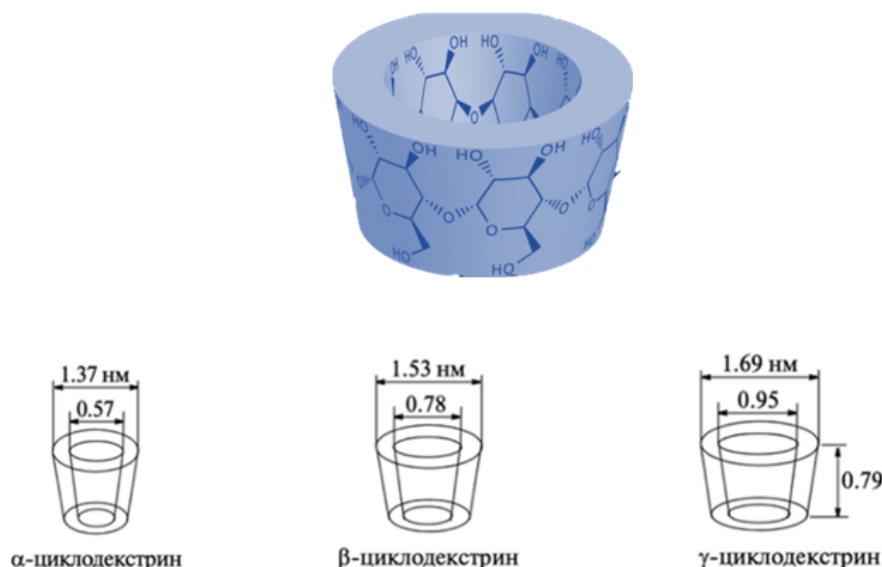


Рис. 1. Структура молекул циклодекстринов

Fig. 1. Structure of cyclodextrin molecules

Наличие в молекулах ЦД полости (рис. 1) обуславливает их способность образовывать клатраты, или «комплексы включения» (КВ), [2–5] по типу «хозяин–гость» за счет межмолекулярных взаимодействий. Таким образом происходит инкапсуляция веществ на молекулярном уровне, что позволяет увеличить растворимость гидрофобных реагентов в водных растворах, повысить их химическую и

биологическую стабильность, а также изменить реакционную способность [6–10]. Например, гидрофильные производные, такие как гидроксипропил- β -циклодекстрины или сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, полезны для улучшения растворимости и скорости растворения плохо растворимых в воде лекарств [11], а гидрофобные производные, в частности ацилированные или этилированные, могут

действовать как носители лекарств для замедления их биологического периода полураспада [12]. Описаны, разрабатываются и используются КВ лекарственных препаратов разнообразного действия и способов применения на основе ибупрофена [13], преднизолона [14], кетопрофена [15], беклометазона дипропионата [16], спиролактона [17] и ряда иных действующих веществ с ЦД и их производными: метил-β-ЦД, диметил-β-ЦД, гидроксипропил-β-ЦД, сульфобутиловым эфиром β-ЦД [13–17].

Таким образом, благодаря КВ ЦД и их производным появляется возможность регулирования скорости выделения действующих веществ (ДВ) и повышения их стабильности, например, если они неустойчивы к свету. Вследствие перечисленных причин к ЦД и их производным в последние годы существенно возрос интерес в фармакологии [18–20].

Нитраты циклодекстринов и комплексы на их основе

О разработке и тем более применении нитратов циклодекстринов (НЦД) для получения КВ с лекарственными препаратами до последнего времени не было известно, что обусловлено, по-видимому, недостаточным объемом знаний о НЦД, систематические исследования которых начаты сравнительно недавно авторами настоящей публикации [21, 22]. Более того, до этого времени можно было отметить единичные

упоминания о НЦД в патентах и тезисах докладов с давностью от 70 до 30 лет с описанием попыток применения их как энергетических веществ, которые фактически не были реализованы на практике [23–25]. Отметим вместе с тем, что в последние годы вслед за [21, 22] по обсуждаемой проблематике вышло в свет еще несколько публикаций [26–29].

О комплексах с НЦД [23, 27] упоминалось скорее по аналогии с ЦД, но какими-либо достоверными инструментальными методами их образование не было подтверждено. Ранее нами была показана возможность получения нитратов α-, β- и γ-ЦД (НЦД) [21, 22] без разрушения их циклической структуры молекул и способности НЦД образовывать КВ.

Перспектива использования НЦД для получения КВ с лекарственными препаратами была впервые оценена на примере антиангинальных лекарственных препаратов 2-[(3-пиридинилкарбонил)-амино]этилнитрата, известного как никорандил (НК), и 1,4:3,6-диангидро-D-глюцита 5-нитрат, известного как изосорбид мононитрат (ИСН) в работах [29–31].

Важным условием для образования КВ является соответствие геометрических размеров встраиваемых молекул «гостя» и внутренней полости НЦД. Очевидно, что основным требованием является не превышение размера молекулы «гостя» над размером полости соответствующей молекулы «хозяина». Сравнительные данные о строении ЦД, ИСН и НК приведены в таблице.

Данные о строении исходных циклодекстринов, изосорбид мононитрата и никорандила

Свойство	α-ЦД	β-ЦД	γ-ЦД	ИСН	НК
Эмпирическая формула	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀	C ₆ H ₉ NO ₆	C ₈ H ₉ N ₃ O ₄
Молекулярная масса, а.е.м.	972,85	1134,99	1297,14	191,139	211,175
Объем внутренней полости, Å ³	174	262	472		
Объем молекулы, Å ³				192	238

Геометрическое соответствие или несоответствие, конечно же, не является единственным фактором стабильности комплексов. При образовании КВ также имеют значение асимметрия «гостя» и уровень термодинамического сродства компонентов. Среди прочего, важную роль может играть полярность отдельных участков молекул при образовании КВ, их асимметрия, оптические свойства и др.

Механизм формирования КВ с НЦД, вероятнее всего, аналогичен механизму образования КВ с ЦД [2, 5]: сначала происходит сближение молекул «гостя» и НЦД, при этом часть растворителя удаляется из полости. После этого молекула «гостя» проникает внутрь полости и удерживается в ней за счет сил межмолекулярного взаимодействия.

На рис. 2 приведены дифрактограммы исходных компонентов (α-, β-, γ-ЦД, α-, β-, γ-НЦД и ИСН), их

комплексов включения α-, β-, γ-ЦД – ИСН, α-, β-, γ-НЦД – ИСН и механических смесей (МС).

Из рис. 2 видно, что дифрактограммы комплексов включения ЦД и НЦД с ИСН отличаются от дифрактограмм исходных ЦД и НЦД, что является подтверждением образования КВ как ЦД, так и НЦД. Если же комплекс не образуется, то на дифрактограмме наблюдаются рефлексы кристаллической фазы молекулы «гостя». α-, β-, γ-ЦД и ИСН являются кристаллическими фазами. β-, γ-НЦД – рентгеноаморфные вещества, т.е. могут содержать как наноразмерные кристаллиты, так и аморфные фазы, в которых присутствует, лишь ближний порядок молекулярной структуры.

На дифрактограммах, относящихся к механическим смесям (МС) ЦД и НЦД, сохраняется кристаллическая структура ИСН, однако происходит

перераспределение интенсивностей его линий, что может быть связано с текстурой, изменением симметрии решетки или заселенностью позиций атомов.

В МС сохраняется кристаллическая структура α -, β -, γ -ЦД и α -НЦД. Таким образом, в МС наблюдаются все дифракционные рефлексы исходных веществ.

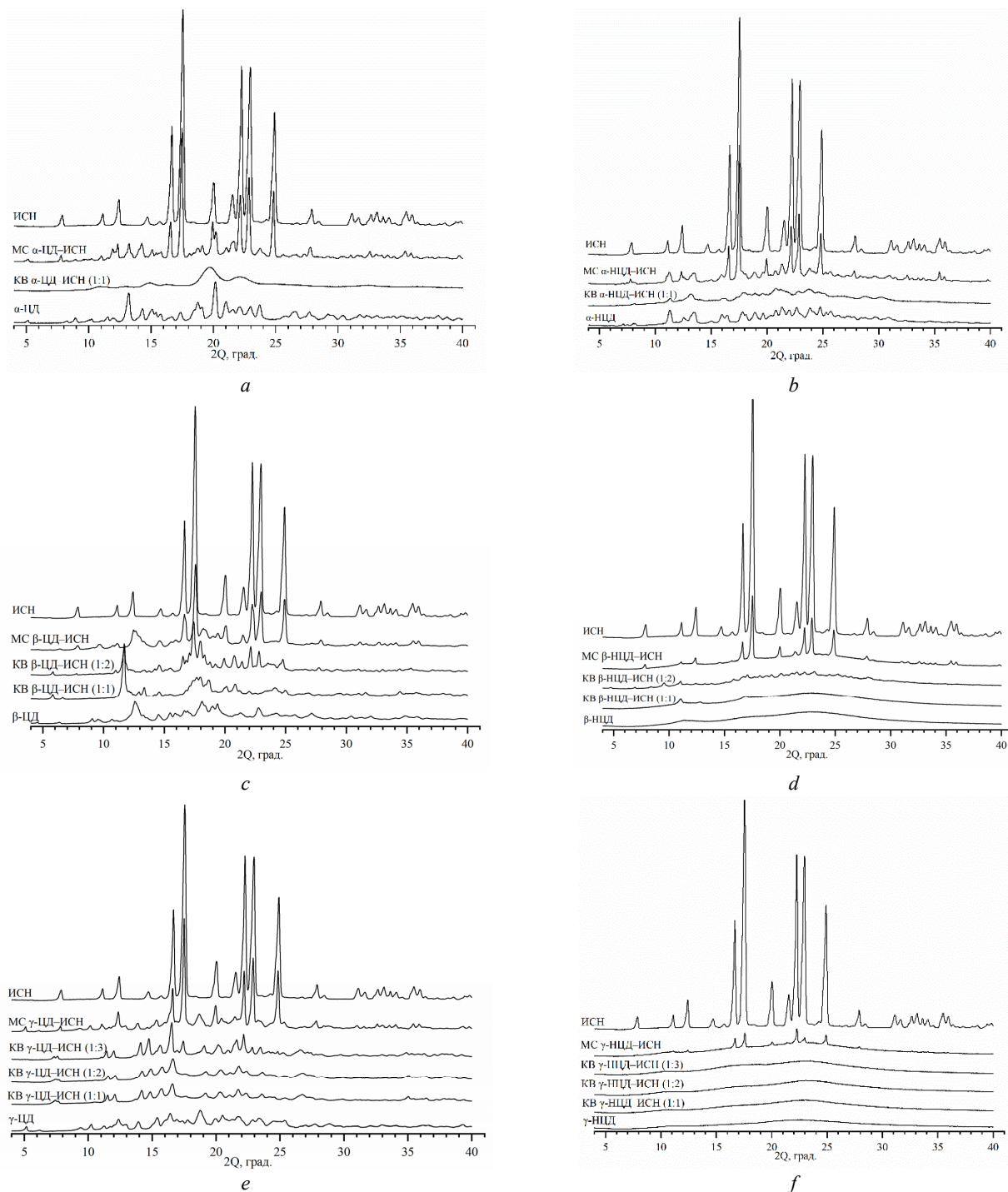


Рис. 2. Дифрактограммы α -, β -, γ -ЦД, α -, β -, γ -НЦД, ИСН, их механических смесей и комплексов включения

Fig. 2. Diffractograms of α -, β -, γ -CD, α -, β -, γ -NCD, ISN, their mechanical mixtures and inclusion complexes

На дифрактограммах КВ можно заметить, что образующиеся комплексы β - и γ -НЦД с ИСН аморфизуются, в то же время комплексы α -НЦД преимущественно сохраняют кристаллическую фазу. В случае с

ЦД, наоборот, КВ α -ЦД аморфизуются, а КВ β - и γ -ЦД с ИСН имеют кристаллическую структуру.

На дифрактограммах, относящихся к комплексам НЦД, подобно комплексам ЦД, видно, что

дифракционные рефлексы ИСН не обнаруживаются, а сами дифрактограммы идентичны исходному НЦД, что позволяет предположить образование КВ НЦД с ИСН.

Таким образом, данные РФА доказывают, что НЦД способны образовывать КВ по типу «хозяин – гость», а значит, как и в ЦД, имеют полость, которая не разрушается в применяемых условиях нитрования.

Учитывая, что соответствие геометрических размеров является наиболее важным фактором образования КВ, следует ожидать, что α -ЦД сможет образовать КВ только с 1 молекулой ИСН, β -ЦД – также с 1 молекулой ИСН, а γ -ЦД – с 2 молекулами ИСН. Количество молекул ИСН, образующих КВ с ЦД, коррелирует с теоретически рассчитанным из геометрических размеров молекулы «гостя» и полости ЦД.

Согласно результатам, представленным на рис. 2, НЦД способны образовывать КВ с большим числом молекул ИСН, β -НЦД – с двумя вместо одной для β -ЦД, а γ -НЦД – с тремя вместо двух для γ -ЦД. Вместе с тем очевидно, что для оценки реального соотношения компонентов необходимо использовать данные таких методов, как, например, ЯМР и элементный анализ.

Стоит отметить, что при исследовании свойств НЦД [22] установлено, что в случае замещения до двух гидроксильных групп на нитратные они имеют приемлемую растворимость для формирования водорастворимых лекарственных препаратов. В частности, в случае γ -НЦД при степени замещения 8%, она составляет 16 г/л при нормальной температуре.

С целью ответа на поставленный вопрос о перспективе использования комплексов НЦД в качестве лекарственных препаратов в первую очередь была оценена *in vivo* токсичность использованного γ -НЦД, в котором были замещены две гидроксильные группы. В результате исследования острой токсичности по методу Беренса [32] найдено, что γ -НЦД характеризуется $LD_{50}=1060\pm 29$ мг/кг, т.е. имеет достаточно низкий класс токсичности, соответствующий по ГОСТ 12.1.007-76 умеренно токсичным веществам [33].

Таким образом, полученные данные, с учетом сведений о растворимости γ -НЦД и его токсичности, позволяют сделать предварительный вывод о возможности его использования в качестве носителя для формирования КВ с фармакологически активными соединениями.

Помимо токсичности, внимание было уделено оценке антиоксидантных свойств исследуемых соединений и КВ, сведения о которых весьма актуальны в медицинской химии. Это обусловлено тем, что окислительный стресс и накопление продуктов спонтанного перекисного окисления липидов (сПОЛ) являются значимыми в патогенезе ряда заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет и др. [34].

В этой связи на основе никорондила и γ -НЦД со степенью замещения 8% по методике, описанной в [31], был получен продукт, идентифицированный при помощи рентгенофазового анализа и дифференциальной сканирующей спектроскопии как КВ (рис. 3).

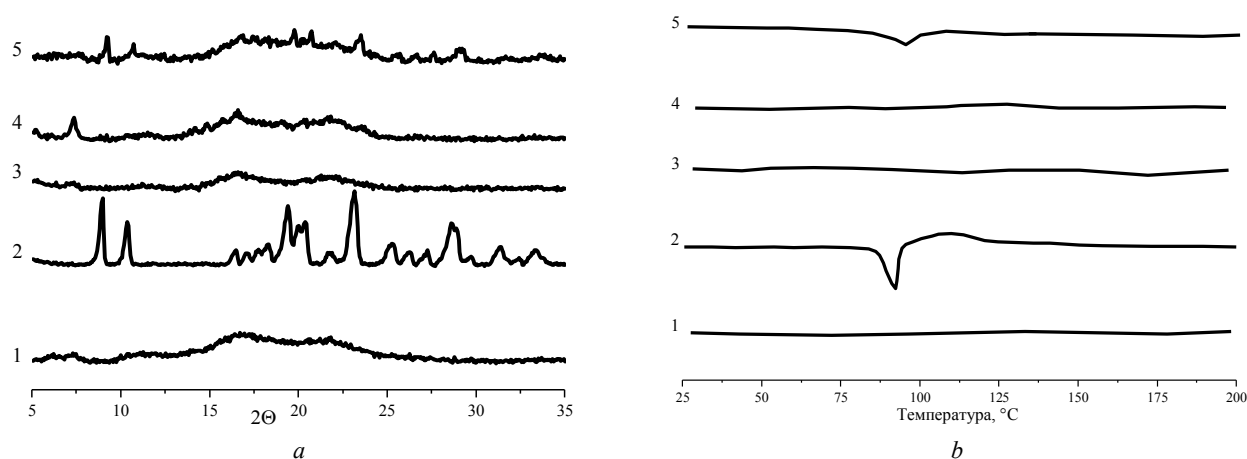


Рис. 3. Дифрактограммы (а) и термограммы (b) индивидуальных γ -НЦД (1), НК (2), а также систем, полученных через водные растворы (3, 4) и посредством механического смешения (5)

Fig. 3. Diffractograms (a) and thermograms (b) of individual γ -NCD (1), NC (2), and systems obtained via aqueous solutions (3, 4) and by mechanical mixing (5)

Из представленных данных (см. рис. 3, а) видно, что дифрактограммы предполагаемых КВ (а3, а4) аналогичны дифрактограмме исходного γ -НЦД (а1). При этом на них отсутствуют дифракционные максимумы, характерные для кристаллического НК (а2), которые достаточно хорошо идентифицируются на дифрактограмме механической смеси (а5). Это указывает на образование КВ γ -НЦД с соединениями, выбранными в качестве физиологически активных.

Данные ДСК (см. рис. 3, б) свидетельствуют о том, что НК характеризуется температурой плавления 94 °С, в то время как γ -НЦД не имеет тепловых эффектов в температурном диапазоне от 25 до 150 °С. На термограммах, систем, полученных через совместные растворы исходных компонентов (б3, б4), в отличие от механической смеси (б5), отсутствуют пики плавления ДВ. Это может служить дополнительным подтверждением образования КВ.

Было оценено влияние исходных соединений и КВ на их основе на сПОЛ (рис. 4), которое определяли по образованию диеновых альдегидов, в частности малонового диальдегида (МДА), реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКрв) [35]. Исследования были выполнены на гомогенате мозга мышей при концентрации исследуемых растворов 10мМ и времени инкубации 30 мин. Результаты были оценены методом дисперсионного анализа ANOVA с апостериорным множественным парным сравнением по критерию Даннетта (для серии с НК $p \leq 0.05$).

Используемые в исследовании манипуляции с животными были одобрены на заседании биоэтической комиссии ФИЦ ПХФ и МХ РАН (протокол заседания от 31.03.2023 № 71). Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

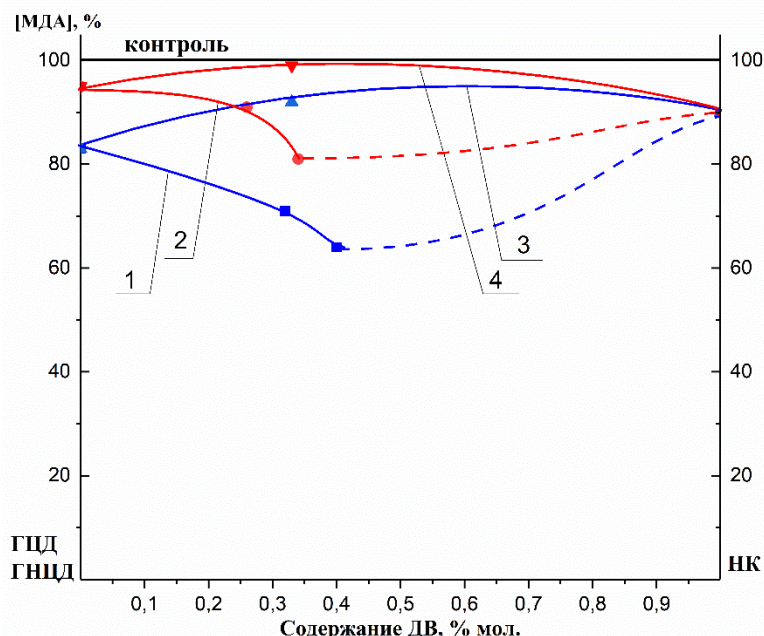


Рис. 4. Влияние НК γ -НЦД, γ -ЦД, систем на их основе, полученных через водные растворы для γ -НЦД (1) и γ -ЦД (2), и композиций, полученных посредством механического смешения для γ -НЦД (3) и γ -ЦД (4), на сПОЛ (контроль – проба без добавления исследуемых соединений)

Fig. 4. Effect on sPOL of NC, γ -NCD, γ -CD, and systems based on them, obtained through aqueous solutions for γ -NCD (1) and γ -CD (2) and compositions obtained through mechanical mixing for γ -NCD (3) and γ -CD (4) (Control - sample without addition of the compounds under study)

Как видно из рис. 4, в концентрации 10мМ НК, γ -НЦД и γ -НЦД:НК достоверно подавляют сПОЛ в гомогенате мозга мышей. При этом если НК и γ -НЦД ингибируют процесс сПОЛ на 10% и 17% лучше контроля, то полученные КВ γ -НЦД с НК на 29% и 36% лучше контроля, соответственно, для мольных соотношений 1:0,48 и 1:0,67, т.е. проявляют более высокую антиоксидантную активность. В то время, как механические смеси γ -НЦД и НК фактически

проявили снижение активности. Также показано, что его КВ γ -ЦД, полученные аналогично КВ γ -НЦД (кривая 2), проявили себя как антиоксиданты существенно менее эффективно.

Полученные результаты свидетельствуют также, что КВ γ -НЦД проявляют синергию антиоксидантной активности, которая оказалась для них выше, чем для исходных соединений, образовавших комплексы, их механических смесей, а также, что представляется

важным, выше, чем у аналогичных КВ γ -ЦД [31]. На основании представленных данных можно сделать предварительный вывод о потенциальной возможности использования КВ γ -НЦД с фармакологически активными соединениями в качестве лекарственных препаратов.

В заключение можно отметить, что нитраты циклодекстринов, что показано на примере γ -НЦД, при степени нитрации до 8% замещения ОН- групп на ONO_2 -группы характеризуется растворимостью в воде ~ 16 г/л при нормальных условиях и обладают низкой острой токсичностью, что позволяет применять их для проведения биологических исследований в целях использования в лекарственных препаратах.

Установлена возможность получения комплексов включения частично замещенного нитрата γ -циклодекстрина с антиангинальным лекарствен-

ными препаратами, такими как никорандил и изосорбид мононитрат, формирование которых подтверждено с помощью методов РФА, ДСК и ЯМР. Для комплексов включения γ -НЦД с никорандилом установлена достоверная синергия антиоксидантной активности, проявляющаяся в эффективном подавлении сПОЛ, в то время как индивидуальные γ -НЦД и НК такой активностью не обладают. Показано также, что антиоксидантная активность КВ на основе γ -НЦД заметно выше, чем для аналогичных КВ с γ -циклодекстрином.

Полученные результаты позволяют сделать предварительный вывод о перспективности исследований возможности использования γ -НЦД не просто как носителей действующих веществ, но и обеспечивающих дополнительный вклад в физиологическую активность в составе комплексов включения с ними.

Список источников

1. Karthic A., Roy A., Lakkakula J., Alghamdi S., Shakoori A., Babalghith A., Emran T., Sharma R., Lima C., Kim B., Park M., Safi S., de Almeida R., Coutinho H. Cyclodextrin nanoparticles for diagnosis and potential cancer therapy: A systematic review // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022. Vol. 10. Art. no. 984311. P. 1–26. doi: 10.3389/fcell.2022.984311
2. Crini G. Review: A History of Cyclodextrins // *Chemical Reviews*. 2014. Vol. 114 (21). P. 10940–10975. doi: 10.1021/cr500081p
3. Manoj M.N., Dinesh M.S., Parag V.J. et. al. The Cyclodextrins: A Review // *Journal of current pharmaceutical research*. 2012. Vol. 10 (1). P. 1–6.
4. Morin-Crini N., Fourmentin S., Fenyvesi E., Lichtfouse E., Torri G. et al. 130 years of cyclodextrin discovery for health, food, agriculture, and the industry: a review // *Environmental Chemistry Letters*. 2021. Vol. 19. P. 2581–2617. doi: 10.1007/s10311-020-01156-w
5. Szejtli J. Past, present and future of cyclodextrin research // *Pure and Applied Chemistry*. 2004. Vol. 76 (10). P. 1825–1845. doi: 10.1351/Pac200476101825
6. Капустин М.А., Чубарова А.С., Головач Т.Н., Цыганков В.Г., Бондарук А.М., Курченко В.П. Методы получения наноконплексов биологически активных веществ с циклическими олигосахаридами, анализ их физико-химических свойств и использование в пищевом производстве // *Труды БГУ*. 2016. Т. 11, ч. 1. С. 73–100.
7. Paczkowska M., Szymanowska-Powalowska D., Mizera M., Siakowska D., Blaszczak W., Piotrowska-Kempisty H., Cielecka-Piontek J. Cyclodextrins as multifunctional excipients: Influence of inclusion into β -cyclodextrin on physicochemical and biological properties of tebipenem pivoxil // *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14 (1). P. 1–22. doi: 10.1371/journal.pone.0210694
8. Fenyvesi F., Phuong Nguyen T.L., Haimhoffer A., Rusznayk A., Vasvári G., Bácskay I., Vecsernyés M., Ignat S-R., Dinescu S., Costache M., Ciceu A., Hermenean A., Váradi J. Cyclodextrin Complexation Improves the Solubility and Caco-2 Permeability of Chrysin // *Materials*. 2020. Vol. 13 (6). P. 3618–3630. doi: 10.3390/ma13163618
9. Popielec A., Loftsson T. Effects of cyclodextrins on the chemical stability of drugs // *International Journal of Pharmaceutics*. 2017. Vol. 531 (2). P. 532–542. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.009
10. Loftsson T., Duchêne D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications: historical perspectives // *International Journal of Pharmaceutics*. 2007. Vol. 329 (1–2). P. 1–11. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.10.044
11. Ventura C., Puglisi G., Zappala M., Mazzone G. A physico-chemical study on the interaction between papaverine and natural and modified β -cyclodextrins // *International journal of pharmaceutics*. 1998. Vol. 160 (2). P. 163–172. doi: 10.1016/S0378-5173(97)00317-7
12. Ikeda Y., Kimura K., Hirayama F., Arima H., Uekama K. Controlled release of a water-soluble drug, captopril, by a combination of hydrophilic and hydrophobic cyclodextrin derivatives // *Journal of controlled release*. 2000. Vol. 66 (2–3). P. 271–280. doi: 10.1016/S0168-3659(99)00286-2
13. Hussein K., Turk M., Wahl M.A. Comparative evaluation of Ibuprofen/ β -Cyclodextrin complexes obtained by supercritical Carbon Dioxide and other conventional methods // *Pharmaceutical Research*. 2007. Vol. 24. P. 585–592. doi: 10.1007/s11095-006-9177-0
14. Yano H., Hirayama F., Kamada M., Arima H., Uekama K. Colon-specific delivery of prednisolone-appended α -cyclodextrin conjugate: alleviation of systemic side effect after oral administration // *Journal of controlled Release*. 2002. Vol. 79 (1–3). P. 103–112. doi: 10.1016/S0168-3659(01)00532-6
15. Bounaceur A., Rodier E. Study of the maturation of aketoprofen/ β -cyclodextrin complex // *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2012. Vol. 2 (3). P. 171–183.
16. Malaekheh-Nikouei B., Tabassi S.A.S., Gerayeli G., Salmani M.A., Gholamzadeh A. The effect of cyclodextrin mixture on aqueous solubility of beclomethasone dipropionate // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. 2012. Vol. 72. P. 383–387. doi: 10.1007/s10847-011-9992-8
17. Vila-Jato T., Blanco J. Spirolactone/ β -cyclodextrine complex: oral bioavailability in humans // *Acta Pharmaceutical Technology*. 1998. Vol. 32. P. 82–85.
18. Tiwari G., Tiwari R., Rai A.K. Cyclodextrins in delivery systems: Applications // *Journal of pharmacy and bioallied sciences*. 2010. Vol. 2 (2). P. 72–79. doi: 10.4103/0975-7406.67003.

19. Loftsson T., Duchêne D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications: historical perspectives // *International journal of pharmaceutics*. 2007. Vol. 329 (1-2). P. 1–11. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.10.044
20. Morina D., Sessemmeza M., Sinanib G., Mülazımoğlu L., Cevhera E. Oral tablet formulations containing cyclodextrin complexes of poorly water soluble cefdinir to enhance its bioavailability // *Journal of drug delivery science and technology*. 2020. Vol. 57. Art. no. 101742. P. 1–11. DOI: 10.1016/J.Jddst.2020.101742
21. Романова Л.Б., Барина Л.С., Лагодзинская Г.В., Казаков А.И., Михайлов Ю.М. Получение и анализ методом ЯМР нитратов бета-циклодекстрина // *Журнал прикладной химии*. 2014. Т. 87, № 12. С. 1809–1815. doi: 10.1134/S1070427214120155
22. Михайлов Ю.М., Романова Л.Б., Тарасов А.Е., Рахимова М.А., Даровских А.В., Барина Л.С. Исследование процесса получения нитратов циклодекстринов // *Журнал прикладной химии*. 2018. Т. 91, № 7. С. 1049–1054. doi: 10.1134/S1070427218070224
23. Gruenhut N.S., Cushing M.L., Caesta G.V. Alpha and Beta Schardinger Dextrin Nitrates // *Journal of the American Chemical Society*. 1948. Vol. 70 (1). P. 424–425. doi: 10.1021/ja01181a517
24. US Pat. 5114506 (publ. 19.05.1992). Consaga J.P., Collignon S.L. Energetic composites of cyclodextrin nitrate esters and nitrate ester plasticizers.
25. Consaga J.P., Gill R.C., Synthesis and use of Cyclodextrin nitrate in Energetic Materials. Production, Processing and Characterization // 29th Int. Annual Conf. of ICT, Karlsruhe (Germany), 1998, June 30–July 3. P. V5-1–V5-6.
26. Михайлов Ю.М., Романова Л.Б., Рахимова М.А., Даровских А.В., Тарасов А.Е., Ковалев Д.Ю., Сиротина А.П. Исследование структуры нитратов циклодекстринов методом рентгеновской дифракции // *Журнал прикладной химии*. 2022. Т. 95, № 1. С. 18–23. doi: 10.1134/S1070427222010049
27. Maksimowski P., Grzegorzczak A., Cieslak K., Golofit T. et al. γ -Cyclodextrin nitrate/CL-20 complex: preparation and properties // *Propellants, Explosives, Pyrotechnics*. 2019. Vol. 44 (2). P. 207–216. doi: 10.1002/prep.201800301
28. Maksimowski P., Rumianowski T. Properties of the Gamma-Cyclodextrin/CL-20 System // *Central European Journal of Energetic Materials*. 2016. Vol. 13 (1). P. 217–229.
29. Михайлов Ю.М., Рахимова М.А., Романова Л.Б., Даровских А.В. О получении и свойствах нитратов циклодекстринов, сверхразветвленных полиглицидилов и некоторых других гидроксилсодержащих соединений // *Сборник трудов Всероссийской конференции «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем» (АКС-2019)*. М., 2019. С. 15–18.
30. Михайлов Ю.М., Романова Л.Б., Рахимова М.А., Даровских А.В., Тарасов А.Е., Барина Л.С., Ковалев Д.Ю. О нитратах циклодекстринов и комплексов включения на их основе // *Боеприпасы и высокоэнергетические конденсированные системы*. 2023. № 2. С. 4–10.
31. Михайлов Ю.М., Даровских А.В., Романова Л.Б., Рахимова Л.А., Климанова Е.Н., Файнгольд И.И. Комплексы включения как нитратов циклодекстринов как потенциальные носители лекарственных препаратов // *Доклады академии наук (в печати)*.
32. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л. : Медицина, 1963. 262 с.
33. ГОСТ 12.1.007-76. Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.
34. Halliwell B. Free radical sand antioxidants: updating a personal view // *Nutrition Reviews*. 2012. Vol. 70 (5). P. 257–265. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x
35. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // *Analytical biochemistry*. 1979. Vol. 95 (2). P. 351–358.

References

1. Karthic, A., Roy, A., Lakkakula, J., Alghamdi, S., Shakoori, A., Babalghith, A., Emran, T., Sharma, R., Lima, C., Kim, B., Park, M., Safi, S., de Almeida, R. & Coutinho, H. (2022) Cyclodextrin nanoparticles for diagnosis and potential cancer therapy: A systematic review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 10. Art. no. 984311. pp. 1–26. doi: 10.3389/fcell.2022.984311
2. Crini, G. (2014) Review: A History of Cyclodextrins. *Chemical Reviews*. 114 (21). pp. 10940–10975. doi: 10.1021/cr500081p
3. Manoj, M.N., Dinesh, M.S., Parag, V.J., et. al. (2012) The Cyclodextrins: A Review. *Journal of Current Pharmaceutical Research*. 10 (1). pp. 1–6.
4. Morin-Crini, N., Fourmentin, S., Fenyvesi, E., Lichtfouse, E., Torri, G., et al. (2021) 130 years of cyclodextrin discovery for health, food, agriculture, and the industry: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 19. pp. 2581–2617. doi: 10.1007/s10311-020-01156-w
5. Szejtli, J. (2004) Past, present and future of cyclodextrin research. *Pure and Applied Chemistry*. 76 (10). pp. 1825–1845. doi: 10.1351/Pac200476101825
6. Kapustin, M.A., Chubarova, A.S., Golovach, T.N., Tsygankov, V.G., Bondaruk, A.M. & Kurchenko, V.P. (2016) Methods of active compounds with cyclic oligosaccharides nanocomplexes obtaining, analysis of it physical and chemical properties and use in food production. *Proceedings of the Belarusian State University*. 11, part 1. pp. 73–100. (In Russian).
7. Paczkowska, M., Szymanowska-Powalowska, D., Mizera, M., Siakowska, D., Blaszczak, W., Piotrowska-Kempisty, H. & Cielecka-Piontek, J. (2019) Cyclodextrins as multifunctional excipients: Influence of inclusion into β -cyclodextrin on physicochemical and biological properties of tebipenem pivoxil. *PLoS ONE*. 14 (1). pp. 1–22. doi: 10.1371/journal.pone.0210694
8. Fenyvesi, F., Phuong Nguyen, T.L., Haimhoffer, A., Rusznyák, A., Vasvári, G., Bácskay, I., Vecsernyés, M., Ignat, S-R., Dinescu, S., Costache, M., Ciceu, A., Hermenean, A. & Várad, J. (2020) Cyclodextrin Complexation Improves the Solubility and Caco-2 Permeability of Chrysin. *Materials*. 13 (6). pp. 3618–3630. doi: 10.3390/ma13163618
9. Popielec, A. & Loftsson, T. (2017) Effects of cyclodextrins on the chemical stability of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 531 (2). pp. 532–542. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.009
10. Loftsson, T. & Duchêne, D. (2007) Cyclodextrins and their pharmaceutical applications: historical perspectives. *International Journal of Pharmaceutics*. 329 (1-2). pp. 1–11. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.10.044
11. Ventura, C., Puglisi, G., Zappala, M. & Mazzone, G. (1998) A physico-chemical study on the interaction between papaverine and natural and modified β -cyclodextrins. *International journal of pharmaceutics*. 160 (2). pp. 163–172. doi: 10.1016/S0378-5173(97)00317-7

12. Ikeda, Y., Kimura, K., Hirayama, F., Arima, H. & Uekama, K. (2000) Controlled release of a water-soluble drug, captopril, by a combination of hydrophilic and hydrophobic cyclodextrin derivatives. *Journal of Controlled Release*. 66 (2-3). pp. 271–280. doi: 10.1016/S0168-3659(99)00286-2
13. Hussein, K., Turk, M. & Wahl, M.A. (2007) Comparative evaluation of Ibuprofen/ β -Cyclodextrin complexes obtained by supercritical Carbon Dioxide and other conventional methods. *Pharmaceutical Research*. 24. pp. 585–592. doi: 10.1007/s11095-006-9177-0
14. Yano, H., Hirayama, F., Kamada, M., Arima, H. & Uekama, K. (2002) Colon-specific delivery of prednisolone-appended α -cyclodextrin conjugate: alleviation of systemic side effect after oral administration. *Journal of Controlled Release*. 79 (1-3). pp. 103–112. doi: 10.1016/S0168-3659(01)00532-6
15. Bounaceur, A. & Rodier, E. (2012) Study of the maturation of aketoprofen/ β -cyclodextrin complex. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2 (3). pp. 171–183.
16. Malaekheh-Nikouei, B., Tabassi, S.A.S., Gerayeli, G., Salmani, M.A. & Gholamzadeh, A. (2012) The effect of cyclodextrin mixture on aqueous solubility of beclomethasone dipropionate. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. 72. pp. 383–387. doi: 10.1007/s10847-011-9992-8
17. Vila-Jato, T. & Blanco, J. (1998) Spirolactone/ β -cyclodextrine complex: oral bioavailability in humans. *Acta Pharmaceutical Technology*. 32. pp. 82–85.
18. Tiwari, G., Tiwari, R. & Rai, A.K. (2010) Cyclodextrins in delivery systems: Applications. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2(2). pp. 72–79. doi: 10.4103/0975-7406.67003.
19. Loftsson, T. & Duchêne, D. (2007) Cyclodextrins and their pharmaceutical applications: historical perspectives. *International Journal of Pharmaceutics*. 329 (1-2). pp. 1–11. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.10.044
20. Morina, D., Sessevmeza, M., Sinanib, G., Mülazimoğlu, L. & Cevhera, E. (2020) Oral tablet formulations containing cyclodextrin complexes of poorly water soluble cefdinir to enhance its bioavailability. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 57. Art. No. 101742. pp. 1–11. doi: 10.1016/J.jddst.2020.101742
21. Romanova, L.B., Barinova, L.S., Lagodzinskaya, G.V., Kazakov, A.I. & Mikhailov, Y.M. (2014) Preparation and analysis by NMR of nitrates of beta-cyclodextrin. *Journal of Applied Chemistry*. 87 (12). pp. 1809–1815. doi: 10.1134/S1070427214120155
22. Mikhailov, Y.M., Romanova, L.B., Tarasov, A.E., Rakhimova, M.A., Darovskikh, A.V. & Barinova, L.S. (2018) Study of the process of obtaining cyclodextrin nitrates. *Journal of Applied Chemistry*. 91 (7). pp. 1049–1054. doi: 10.1134/S1070427218070224
23. Gruenhut, N.S., Cushing, M.L. & Caesta, G.V. (1948) Alpha and Beta Schardinger Dextrin Nitrates. *Journal of the American Chemical Society*. 70 (1). pp. 424–425. doi: 10.1021/ja01181a517
24. Consaga, J.P. & Collignon, S.L. *Energetic composites of cyclodextrin nitrate esters and nitrate ester plasticizers* (US Pat. 5114506 (publ. 19.05.1992)).
25. Consaga, J.P. & Gill, R.C. (1998) Synthesis and use of Cyclodextrin nitrate in Energetic Materials. Production, Processing and Characterization. In: *29th Int. Annual Conf. of ICT, Karlsruhe (Germany), 1998, June 30–July 3*. pp. V5-1–V5-6.
26. Mikhailov, Y.M., Romanova, L.B., Rakhimova, M.A., Darovskikh, A.V., Tarasov, A.E., Kovalev, D.Yu. & Sirotina, A.P. (2022) Study of the structure of cyclodextrin nitrates by X-ray diffraction. *Journal of Applied Chemistry*. 95 (1). pp. 18–23. doi: 10.1134/S107042722010049
27. Maksimowski, P., Grzegorzczak, A., Cieslak, K., Gołofit, T., et al. (2019) γ -Cyclodextrin nitrate/CL-20 complex: preparation and properties. *Propellants, Explosives, Pyrotechnics*. 44 (2). pp. 207–216. doi: 10.1002/prep.201800301
28. Maksimowski, P. & Rumianowski, T. (2016) Properties of the Gamma-Cyclodextrin/CL-20 System. *Central European Journal of Energetic Materials*. 13(1). pp. 217–229.
29. Mikhailov, Y.M., Rakhimova, M.A., Romanova, L.B. & Darovskikh, A.V. (2019) The preparation and properties of nitrates of cyclodextrins, hyperbranched polyglycidols and some other hydroxyl-containing compounds. In: *Chemistry of nitro compounds and related nitrogen-oxygen systems : Proceedings of conference*. Moscow : MAKS Press. pp. 15–18. (In Russian)
30. Mikhailov, Y.M., Romanova, L.B., Rakhimova, M.A., Darovskikh, A.V., Tarasov, A.E., Barinova, L.S. & Kovalev, D.Y. (2023) About nitrates of cyclodextrins and inclusion complexes on their basis. *Boeprirasy i vysokojenergeticheskie kondensirovannye sistemy – Munitions and High-Energy Condensed Systems*. 2. pp. 4–10. (In Russian).
31. Mikhailov, Y.M., Darovskikh, A.V., Romanova, L.B., Rakhimova, L.A., Klimanova, E.N. & Feingold, I.I. Inclusion complexes as nitrates of cyclodextrins as potential carriers of drugs. *Doklady of the Academy of Sciences*. In press
32. Belenkiy, M.L. (1963) *Elementy Kolichestvennoi Otsenki Farmakologicheskogo Effekta* [Elements of Quantitative Estimation of Pharmacological Effect]. Leningrad : Medina.
33. GOST 12.1.007-76. *Mezhhgosudarstvennyi standart. Sistema standartov bezopasnosti truda. Vrednye veshchestva. Klassifikatsiia i obshchie trebovaniia bezopasnosti* [GOST 12.1.007-76. Interstate standard. System of labor safety standards. Harmful substances. Classification and general safety requirements].
34. Halliwell, B. (2012) Free radical and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition Reviews*. 70 (5). pp. 257–265. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x
35. Ohkawa, H., Ohishi, N. & Yagi, K. (1979) Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*. 95 (2). pp. 351–358.

Информация об авторах:

Михайлов Юрий Михайлович – доктор химических наук, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории энергетических полимерных систем Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (Черноголовка, Россия). E-mail: yumm@icp.ac.ru

Даровских Анна Владимировна – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории энергетических полимерных систем Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (Черноголовка, Россия). E-mail: avd@icp.ac.ru

Романова Людмила Борисовна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории энергетических полимерных систем Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (Черноголовка, Россия). E-mail: lbr@icp.ac.ru

Рахимова Мария Аркадьевна – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории энергетических полимерных систем Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (Черноголовка, Россия). E-mail: nma@icp.ac.ru

Климанова Елена Николаевна – младший научный сотрудник группы экспериментальной химиотерапии опухолей Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (Черноголовка, Россия). E-mail: enklimanova@mail.ru

Файнгольд Ирина Игоревна – кандидат биологических наук заведующий лабораторией физико-химической биологии физиологически активных соединений Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (Черноголовка, Россия). E-mail: ifaingold@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Mikhailov Yuri M., Dr. Sc. (Chemistry), Academician of the Russian Academy of Sciences, chief researcher of the laboratory of energetic polymer systems, Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Chernogolovka, Russian Federation). E-mail: yummm@icp.ac.ru

Darovskikh Anna V., Cand. Sc. (Chemistry), researcher of the laboratory of energetic polymeric systems, Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Chernogolovka, Russian Federation). E-mail: avd@icp.ac.ru

Romanova Lyudmila B., Cand. Sc. (Chemistry), senior researcher of the laboratory of energetic polymer systems, Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Chernogolovka, Russian Federation). E-mail: lbr@icp.ac.ru

Rakhimova Maria A., Cand. Sc. (Chemistry), researcher of the laboratory of energetic polymer systems, Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Chernogolovka, Russian Federation). E-mail: nma@icp.ac.ru

Klimanova Elena N., junior researcher of the experimental tumor chemotherapy group, Federal Research Center for Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Chernogolovka, Russian Federation). E-mail: enklimanova@mail.ru

Faingold Irina I., Cand. Sc. (Biology), head of the laboratory of physico-chemical biology of physiologically active compounds, Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Chernogolovka, Russian Federation). E-mail: ifaingold@mail.ru

The authors declares no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 4.10.2023; одобрена после рецензирования 26.10.2023; принята к публикации 13.11.2023

The article was submitted 4.10.2023; approved after reviewing 26.10.2023; accepted for publication 13.11.2023