



<https://doi.org/10.15407/polymerj.42.04.262>
УДК:678.6:615.03:543.51

Л.В. КОБРИНА,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна,
ORCID: 0000-0001-6801-0801
e-mail: kobrina.larisa@gmail.com

С.І. СИНЕЛЬНИКОВ,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна
ORCID: 0000-0003-0746-9146

В.І. ШТОМПЕЛЬ,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна
ORCID: 0000-0003-3437-0280
e-mail: vishtomp@bigmir.net

Д.Ю. БАНДУРИНА,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна
ORCID: 0000-0003-1535-2888

С.В. РЯБОВ,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна
ORCID: 0000-0001-9430-7270
e-mail: sergii.riabov@gmail.com

ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРИ І ТЕРМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОМПЛЕКСУ ВКЛЮЧЕННЯ КАРБОКСИМЕТИЛ- β-ЦИКЛОДЕКСТРИНУ З БІФОНАЗОМ

Одним зі способів підвищення розчинності у воді малорозчинних сполук є розробка комплексів з відповідними полімерними матрицями або ж створення комплексів включення з макроциклічними сполуками синтетичного чи природного характеру. β-циклодекстрин (β-ЦД) та його похідні здатні формувати нековалентні водорозчинні комплекси включення з багатьма ліпофільними препаратами. Оцінена можливість комплексоутворення протигрибкового препарату Біфоназол (БФН) з карбоксиметильованим β-ЦД (КМ-β-ЦД). Визначено, що формування комплексу з КМ-β-ЦД поліпшує солюбілізацію БФН у понад 50 разів.

Ключові слова: циклодекстрин, розчинність, малорозчинні у воді препарати, біфоназол, карбоксиметильований β-циклодекстрин, комплекси включення.

Вступ

Наразі в літературі розглянуто багато підходів щодо підвищення розчинності погано розчинних у воді лікарських препаратів, оскільки від розчинності молекули препарату залежать його біодоступність і терапевтична ефективність.

Тільки солюбілізовані молекули препарату можуть бути поглинені клітинною мембраною для досягнення його конкретної дії. Однак звичайні підходи мають серйозні обмеження щодо їх застосування, які часто пов'язані з фізичною нестабільністю твердих дисперсій при зберіганні, проблемами подрібнення або

Цитування: Кобрина Л.В., Синельников С.І., Штомпель В.І., Бандуріна Д.Ю., Рябов С.В. Дослідження структури і термічних властивостей комплексу включення карбоксиметил-β-циклодекстрину з біфоназолом. *Полімерний журнал*. 2020. 42, № 4. С. 262—268. <https://doi.org/10.15407/polymerj.42.04.262>

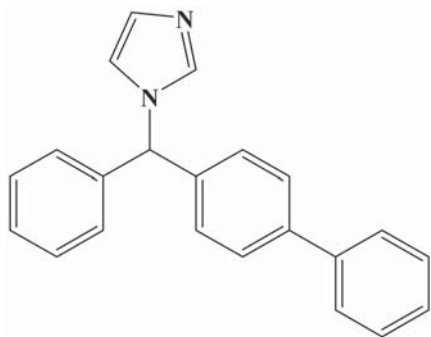


Рис. 1. Структурна формула БФН

труднощами при видаленні токсичного органічного розчинника [1]. Тому зараз велика увага приділяється здатності циклодекстринів (ЦД) утворювати комплекси включення з різними органічними субстратами. ЦД утворюють водорозчинні нековалентні комплекси включення з багатьма погано розчинними у воді ліпофільними препаратами відповідних розміру й полярності, підвищуючи, таким чином, їх розчинність, швидкість розчинення, хімічну стабільність і біодоступність та усувають побічні ефекти й послаблюють токсичність. ЦД також здатні утворювати агрегати й міцелоподібні структури, які також ефективно солюбілізують слабозрозчинні у воді препарати [2, 3]. До того ж β -ЦД біосумісний, нетоксичний, недорогий продукт, який виробляється в промислових масштабах.

Біфоназол (БФН) ((*RS*)-1-[феніл(4-фенілфеніл)метил]-1*H*-імідазол) (рис. 1) – заміщений імідазольний протигрибковий агент, структурно пов'язаний з іншими лікарськими засобами азольної групи. Він має широкий спектр активності *in vitro* щодо дерматофітів, цвілі, дріжджів, диморфних грибів і деяких грампозитивних бактерій [4]. БФН має подвійний механізм дії, оскільки він сповільнює 14- α -деметилування 24-метилен-дигідроланостеролу, що, таким чином, запобігає утворенню клітинної мембрани шляхом інгібування продукції ергостеролу, а також викликає пряме пошкодження мембрани [5]. БФН також проявляє протизапальну дію на еритему, спричинену гістаміном [6, 7].

БФН містить у структурі ароматичні кільця, це ліпофільна сполука ($\log P = 4,77$), практично нерозчинна у воді – 0,7 мкг/мл за $T = 25^\circ\text{C}$ [8]. Імідазольний цикл надає БФН основних

властивостей ($pK_a = 9,3$). Незважаючи на те, що молекула БФН дещо більша за розміри гідрофобної порожнини β -ЦД, встановлено [9–12], що БФН здатен утворювати комплекси-включення з β -ЦД, при цьому входячи в його порожнину лише імідазольним фрагментом своєї молекули. Тому активно проводяться роботи зі створення нових похідних β -ЦД для більш ефективної взаємодії цих речовин між собою.

Метою дослідження є вивчення можливості формування комплексу включення між аніонвмісним β -циклодекстрином (карбоксиметильований β -циклодекстрин) у порівнянні з іншими його похідними (метильований β -циклодекстрин і 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрин) та біфоназолом, а також дослідження структури, розчинності й термічних властивостей отриманих сполук.

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження.

Метильований β -циклодекстрин (метил- β -ЦД) (ступінь заміщення 12); 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрин (ГП- β -ЦД) (С3, ступінь заміщення 3) фірми Cyclolab Lab Ltd., використовували без попереднього очищення.

БФН – препарат синтетичного походження, виробник Vital Laboratories Private Limited, Індія [13]. Використовували без попереднього очищення.

Синтез карбоксиметильованого β -ЦД (КМ- β -ЦД) і карбоксиметильованого крохмалю (КМ-КР) описано в роботі [14], ступінь заміщення на $1_{\text{АГЛ}}$ 0,3.

Для приготування комплексів включення вихідні речовини розчиняли у дистильованій воді (за методом Хігучі і Коннора [15]), витримували 20 год. за кімнатної температури, періодично перемішуючи. Осад відфільтровували. Отриманий прозорий розчин випарювали й сушили в сушильній шафі 2 доби. В результаті отримали білі речовини у вигляді порошку без запаху.

Для порівняння властивостей паралельно готували механічні суміші вихідних речовин розтиранням у фарфоровій чашці протягом 30 хв безпосередньо перед дослідженням.

Методи дослідження.

Фотометричні дослідження проводили на спектрофотометрі UV-2401 PC (Shimadzu) в

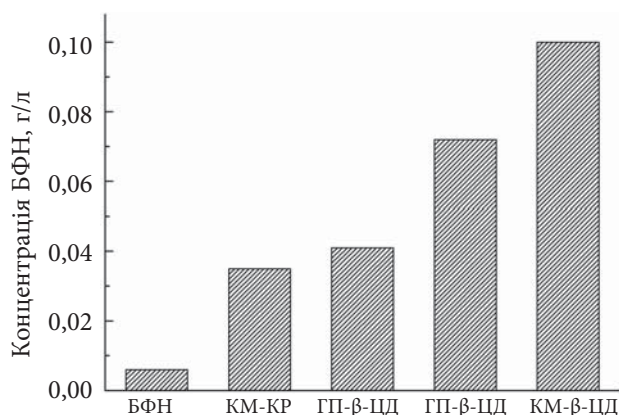


Рис. 2. Солюбілізація БФН похідними ЦД і крохмалю

діапазоні 190–1100 нм. Зразки готували у вигляді розчинів. Роздільна здатність $\pm 0,1$ нм; точність довжини хвилі $\pm 0,3$ нм; відтворюваність у межах $\pm 0,1$ нм (0,2 %). Фотометрична точність $\pm 0,004$ абс. од. у діапазоні 0,5–1,0.

ІЧ-спектроскопія. ІЧ-спектри знімали на приладі з Фур'є-перетворенням Bruker Tensor-37 (Німеччина) з діапазоном частот 4000–400 см^{-1} і роздільністю 4 см^{-1} . Зразки досліджували у вигляді порошків, спресованих з KBr. Точність хвильового числа 0,01 см^{-1} , фотометрична точність 0,1 %.

Рентгенографічні дослідження виконували методом ширококутового розсіювання рентгенівських променів (WAXS) у CuK_α -випромінюванні, монохроматизованому Ni-фільтром, методом Дебая–Шерера на проходження первинного пучка випромінювання через зразок з потужністю 30 кВт/40 мА.

Термічні дослідження (ДСК і ТГА) проводили на приладі TA Instruments DSC Q2000, зразки готували у вигляді порошку. Діапазон робочих температур від -90 до $+450$ $^\circ\text{C}$; швидкість лінійного нагрівання від 0,1 до 100 $^\circ\text{C}/\text{хв}$; точність вимірювання температури 0,005 $^\circ\text{C}$, теплового потоку 0,5 кал; атмосфера повітря та інертного газу.

Результати дослідження та їх обговорення

Для дослідження процесу солюбілізації БФН і встановлення оптимального складу його комплексів включення з похідними β -ЦД вивчали його розчинність зі сполуками КМ- β -ЦД, ГП- β -ЦД, метил- β -ЦД, а також похідним

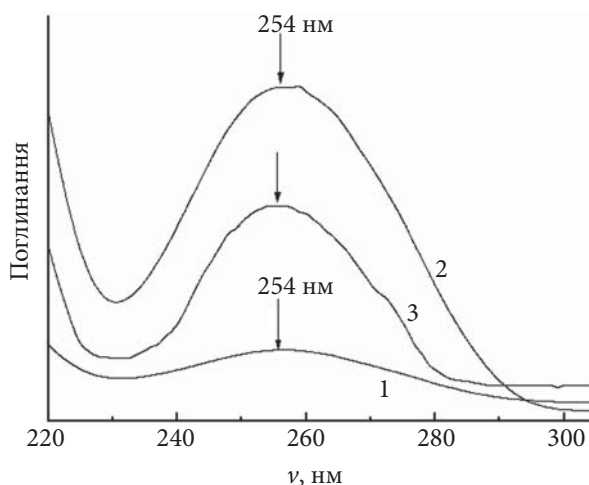


Рис. 3. Розчинність вихідного БФН (1); комплексу БФН з КМ- β -ЦД (2) та з ГП- β -ЦД (3)

крохмалю – карбоксиметилкрохмалем (КМ-КР) (рис. 2).

Процес солюбілізації контролювали методом УФ-спектроскопії (рис. 3). Виходячи з отриманих даних, застосування КМ- β -ЦД поліпшує розчинність препарату в понад 50 разів, усіх інших сполук – у 6–12 разів порівняно з вихідним БФН.

Константи стійкості отриманих комплексів визначали методом Хігучі і Коннора [15, 16] за фазовою розчинністю БФН у комплексах з похідними β -ЦД (рис. 4).

Встановлено, що константа стійкості комплексу КМ- β -ЦД з БФН (К) становить 21 M^{-1} . Для порівняння: для метил- β -ЦД $K = 4,3 \text{ M}^{-1}$, а для ГП- β -ЦД $K = 3,4 \text{ M}^{-1}$.

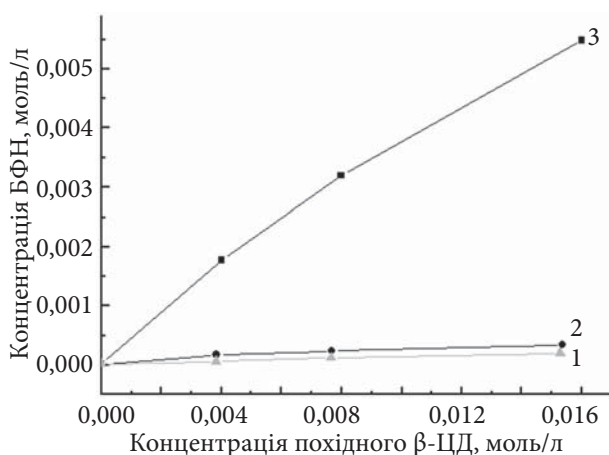


Рис. 4. Розчинність БФН за наявності різних похідних β -ЦД: ГП- β -ЦД (1); метил- β -ЦД (2), КМ- β -ЦД (3)

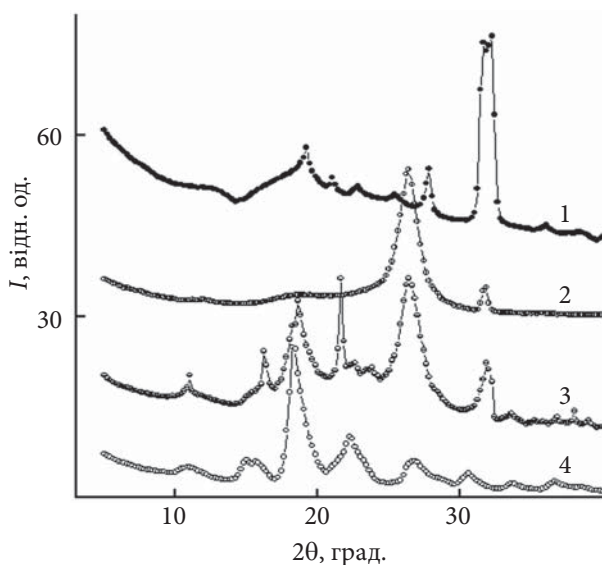


Рис. 5. Ширококутові рентгенівські дифрактограми зразків вихідного КМ- β -ЦД (1); комплексу включення КМ- β -ЦД – БФН (2); механічної суміші КМ- β -ЦД – БФН (3) та БФН (4)

Отже, як показало дослідження розчинності комплексів включення на основі БФН із різними похідними циклодекстрину, найефективнішою виявилася сполука КМ- β -ЦД. З огляду на це надалі вивчали структуру й термічні властивості саме цього комплексу і для порівняння – механічної суміші такого ж складу.

Структуру отриманого комплексу включення КМ- β -ЦД і БФН досліджували методом ширококутового розсіювання рентгенівських променів (рис. 5).

При проведенні аналізу рентгенівських дифрактограм зразків (рис. 5) виявлено, що вони мають аморфно-кристалічну структуру з високим (>50 %) відносним рівнем кристалічності структури ($X_{кр}$):

$$X_{кр} = \frac{Q_{кр}}{(Q_{кр} + Q_{ам})} \times 100,$$

де: $Q_{кр}$ – площа дифракційних максимумів,

Таблиця 1. Величина відносного рівня кристалічності зразків

Зразки	$X_{кр}$, %
КМ- β -ЦД	75,3
Комплекс КМ- β -ЦД : БФН	68,7
Мех. суміш КМ- β -ЦД : БФН	77,8
БФН	100,0

що характеризують кристалічну структуру зразків; ($Q_{кр} + Q_{ам}$) – площа всієї дифрактограми (після вирахування фонового розсіювання рентгенівських променів) в єдиному для всіх зразків інтервалі кутів розсіювання рентгенівських променів (від 14,2 до 39,2°). Результати визначення величини $X_{кр}$ наведені в табл. 1. Слід відмітити, що БФН має низьку молекулярну масу (310,4), і відповідно величина $X_{кр} = 100\%$.

При порівнянні рентгенівських дифрактограм комплексу включення та його аналога – механічної суміші виявлено, що механічна суміш має значно вищий $X_{кр}$, про що свідчить прояв на її рентгенівській дифрактограмі значної кількості синглетних дифракційних максимумів дискретного типу на фоні уявного аморфного гало з кутовим положенням ($2\theta_m$) близько 23°. Однак інтенсивний мультиплетний дифракційний максимум за $2\theta_m = 26,3^\circ$ видно як на дифрактограмі комплексу включення, так і на дифрактограмі механічної суміші (рис. 5, криві 2 і 3 відповідно). Цей максимум вказує на структуроутворення як у об'ємі комплексу включення, так і механічної суміші, внаслідок існування кулонівських взаємодій за участю карбоксильних груп КМ- β -ЦД і азотами імідазольного фрагмента в молекулах БФН. На дифрактограмах комплексу включення і механічної суміші наявний також синглетний дифракційний

Таблиця 2. Результати термогравіметричного аналізу об'єктів дослідження

Зразок	Втрата ваги, °С			Виділення води, % мас.
	Початок	Максимум	Закінчення	
КМ- β -ЦД	283	312	335	13
БФН	235	280	287	–
Комплекс (1:1)	285	309	330	5
Суміш (1:1)	255	288	364	10

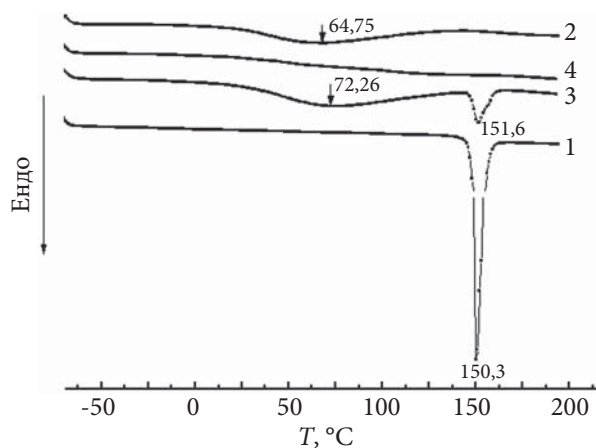


Рис. 6. Термограми ДСК БФН (1); комплексу включення (2); механічної суміші (3) та вихідного КМ-β-ЦД (4)

максимум за $2\theta_m = 31,8^\circ$, який збігається (за кутовим положенням) із центром дублетного максимуму на дифрактограмі КМ-β-ЦД (рис. 5, криві 1–3).

Аналіз результатів термогравіметричного аналізу для вихідних БФН і КМ-β-ЦД, механічної суміші і комплексу дає змогу зробити висновок про утворення комплексу включення типу “гість–господар”. Відомо, що β-ЦД можна розглядати як кристалогідрат, де частина молекул води міститься у внутрішній порожнині β-ЦД, а інша частина – в просторі між макроциклами. Втрата ваги вихідного β-ЦД за $T = 70^\circ\text{C}$ пов’язана з виділенням води і становить близько 13 % мас. При утворенні комплексу включення частина молекул води в порожнині β-ЦД заміщується молекулами “гостями”, тому для комплексу втрата ваги становить лише 5 % мас., тоді як для механічної суміші – 10 % мас. (табл. 2). Виходячи з того, що температура початку розкладання для комплексу включення (285°C) і суміші (255°C) істотно відрізняється, комплекс включення утворюється, ймовірно, завдяки проникненню циклу імідазолію в порожнину КМ-β-ЦД, тоді як для суміші менша енергія взаємодії між КМ-β-ЦД і БФН зумовлює нижчу температуру початку розкладання ($\sim 30^\circ\text{C}$).

При аналізі ДСК-термограм виявилось, що існує різниця в термічній поведінці зразків БФН, КМ-β-ЦД, фізичної суміші БФН-КМ-β-ЦД та відповідного комплексу включення на їх основі. Як показано на рис. 6, БФН демонструє

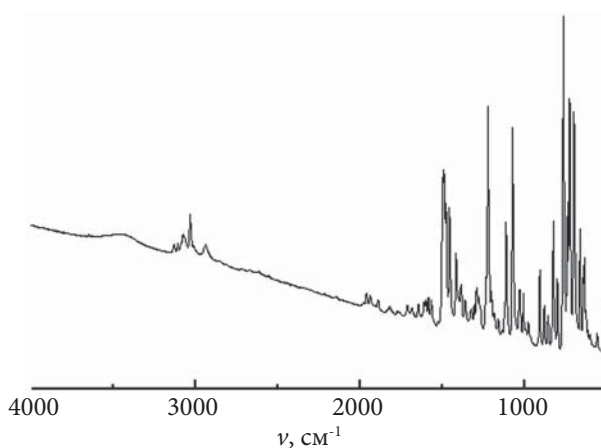


Рис. 7. ІЧ-спектр вихідного БФН

характерний ендотермічний пік плавлення за $T = 150,3^\circ\text{C}$, який відповідає температурі плавлення БФН. Вихідний КМ-β-ЦД має широкий ендотермічний пік в діапазоні від $22,09$ до $143,94^\circ\text{C}$ з максимумом за $T = 64,75^\circ\text{C}$, який вказує на втрату адсорбованої води. На термограмі фізичної суміші фіксуються ендотермічні піки, які можна віднести до БФН ($151,6^\circ\text{C}$) та КМ-β-ЦД ($72,3^\circ\text{C}$). Натомість на термограмі комплексу БФН-КМ-β-ЦД (1:1) фіксується лише один ендотермічний пік за $T = 64,75^\circ\text{C}$, що вказує на інтенсивну взаємодію компонентів комплексу. Відсутність характерного піка БФН на термограмі є доказом включення препарату в гідрофобну порожнину ЦД (рис. 6).

На рис. 7 наведено ІЧ-спектр БФН, для

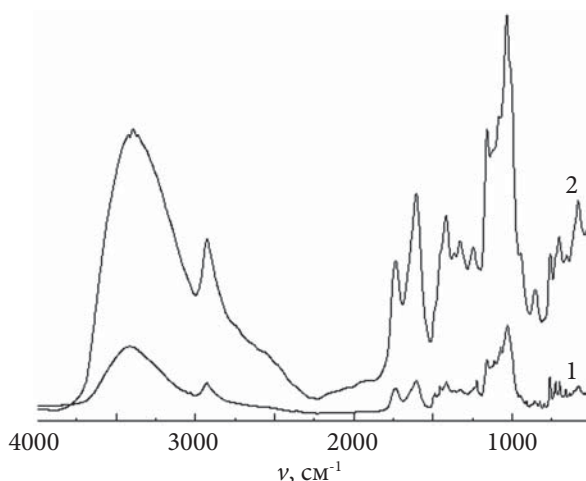


Рис. 8. ІЧ-спектри механічної суміші БФН і КМ-β-ЦД (1); комплексу включення (2)

якого характерні численні смуги поглинання в області 1600–500 см^{-1} .

Найінтенсивніші смуги у спектрі БФН зумовлені коливаннями імідазольного кільця (1000–650, 1680–1640 см^{-1}) та взаємозв'язком між аліфатичним С і N у циклі імідазолу ($\nu\text{C-N}$); є також інтенсивна смуга поглинання ароматичних циклів (1600–1585 см^{-1}). Серед характерних смуг 2850–3000 см^{-1} – $\nu\text{C-H}$ -зв'язків імідазольного циклу та трьох ароматичних кілець (рис. 7).

На ІЧ-спектрі суміші (рис. 8, крива 1) добре фіксуються смуги поглинання як БФН, так і КМ- β -ЦД, зокрема широка смуга поглинання, що належить до глюкопіранозного кільця β -ЦД в області 1200–1000 см^{-1} (рис. 8, крива 1). Для ІЧ-спектра комплексу зафіксовано зникнення характерних смуг поглинання БФН в області 1000–650 см^{-1} (рис. 8, крива 2); це вказує на те, що він увійшов у порожнину КМ- β -ЦД.

Висновки

Отже, дослідження розчинності комплексів включення на основі БФН і різних похідних β -ЦД і крохмалю показало найвищу ефективність комплексу із КМ- β -ЦД. Він розчиняється у 50 разів краще, ніж вихідний БФН (для порівняння – комплекси з іншими похідними поліпшують розчинність препарату в 6–12 разів). Методами рентгенографії, ІЧ-спектроскопії, ДСК і ТГА доведено формування комплексу включення на основі цих сполук, вивчено його структуру та термічні властивості. Можна припустити, що висока здатність комплексу до солубілізації пояснюється подвійним ефектом КМ- β -ЦД: він містить не тільки гідрофобну порожнину відповідного розміру, а й карбоксиметильні групи, які можуть брати участь у іон-дипольних взаємодіях із фрагментами молекули БФН.

REFERENCES

1. Al-Marzouqia A.H., Elwya H.M., Shehadib I., Ademc A. Physicochemical properties of antifungal drug–cyclodextrin complexes prepared by supercritical carbon dioxide and by conventional techniques. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2009; **49**, no.2: 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.10.032>
2. Strickley R.G. Solubilizing excipients in oral and injectable formula-tions. *Pharmaceutical research*. 2004; **21**, no. 2: 201–230. DOI10.1023/B:PHAM.0000016235.32639.23
3. Loftsson T., Masson M., Brewster M.E. Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2004; **93**, no 5: 1091–1099. <https://doi.org/10.1002/jps.20047>
4. Lackner T.E., Clissold S.P. Bifonazole. A Review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial mycoses. *Drugs*. 1989, **38**, no. 2: 204–225. DOI: 10.2165/00003495-198938020-00004
5. Berg D., Büchel K.H., Plempel M., Regel E. Antimycotic sterol biosynthesis inhibitors. *Trends in Pharmacology Sciences*. 1986, **17**: 233–238. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(86\)90330-5](https://doi.org/10.1016/0165-6147(86)90330-5)
6. Petri H., Tronnier H., Haas P. Investigations into the anti-inflammatory effect of bifonazole. In: Hay R. J. (ed.). *Advances in Topical Antifungal Therapy*, Springer Verlag, Berlin, 1986: 26–31. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-71717-8>
7. Hegemann L., Toso S.M., Lahijani K.I., Webster G.F., Ditto J. Direct interaction of antifungal azole-derivatives with calmodulin: a possible mechanism for their therapeutic activity. *Journal of Investigative Dermatology*. 1993, **100**, no. 3: 343–346. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12470043>
8. Kelemen H., Csillag A., Hancu G., Székely-Szentmiklósi B., Fülöp I., Varga E., Grama L., Orgován G. Characterization of inclusion complexes between bifonazole and different cyclodextrins in solid and solution state. *J. Chem. Chem. Eng.* 2017, **36**, no. 1: 81–95. DOI: 10.20450/mjccce.2017.1031
9. Morin N., Guillaume Y.C., Peyrin E., Rouland J.-C. Peculiarities of an imidazole derivative retention mechanism in reversed-phase liquid chromatography: β -cyclodextrin concentration and temperature considerations. *Journal of Chromatography A*. 1998, **808**, no. 1-2: 51–60. <https://doi.org/10.1021/ac980194p>
10. Castro-Puyana M., Crego, A. L. Marina, M. L., García-Ruiz C. Enantioselective separation of azole compounds by EKC. Reversal of migration order of enantiomers with CD concentration. *Electrophoresis*. 2007, **28**, no. 15: 2667–2674. DOI 10.1002/elps.200600798
11. Trandafirescu C., Gyeresi, A. Szabadai Z., Kata M. Solid-state characterization of bifonazole-beta-cyclodextrinbinary systems. *Note I. Farmacia*, 2014, **62**, no. 3: 513–523.
12. Morin N., Chilouet A., Millet, J. Rouland J.-C. Bifonazole- β -cyclodextrin Inclusion Complexes. Thermal analysis and X-ray powder diffraction study. *Journal of thermal analysis and calorimetry*. 2000, **62**, no. 1: 187–201. <https://doi.org/10.1023/A:1010127231416>

13. Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy <http://mozdocs.kiev.ua>
14. Kobrina L. V., Boyko V. V., Riabov S. V., Sinelnikov S. I., Bandurina D. Yu., Moscalenko O. V. Investigation of the inclusion complexes of carboxymethylated β -Cyclodextrin with Phenoxatiin. *Polymer journal*. 2019, **41**, no. 3: 107–110.
15. Higuchi T., Connors K. A Phase-solubility techniques. *Adv. Anal.- Chem. Instrum.* 1965, **4**: 117–212.
16. Másson M., Vigdís B. Sigurdardóttir, Kristján Matthíasson Investigation of Drug–Cyclodextrin Complexes by a Phase-Distribution Method: Some Theoretical and Practical Considerations. *Chem. Pharm. Bull.* 2005, **53**, no. 8: 958–964. <https://doi.org/10.1248/cpb.53.958>

Received 18.06.2020

L. Kobrina,

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine

E-mail: kobrina.larisa@gmail.com

S. Sinelnikov,

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine

V. Shtompel,

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine

E-mail: vishtomp@bigmir.net

D. Bandurina,

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine

S. Riabov,

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine

E-mail: sergii.riabov@gmail.com

STUDY THE STRUCTURE AND THERMAL PROPERTIES OF CARBOXYMETHYLATED- β -CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEX WITH BIFONAZOLE

Recently, many technological methods of enhancing the solubility and dissolution characteristics of poorly water soluble drugs have been reported in the literature. Cyclodextrins are able to form water-soluble non-covalent inclusion complexes with many poorly soluble lipophilic drugs. Bifonazole (BFZ) ((RS)-1-[phenyl(4-phenylphenyl)methyl]-1H-imidazole) is a substituted imidazole antifungal agent that is structurally related to other drugs from the azole group. BFZ is almost insoluble in water. The purpose of this study is to evaluate the possibility of interaction of the antifungal drug BFZ through complexation with carboxymethylated- β -cyclodextrin (KM- β -CD). through complexation with carboxymethylated- β -cyclodextrin (KM- β -CD). So, we investigated the solubilization process for slightly soluble BFZ in the presence of KM- β -CD in comparison with other derivatives of cyclodextrin, like (2-Hydroxypropyl)- β -cyclodextrin (HP- β -CD), Methyl- β -cyclodextrin (β -CD-Met) and derivative of starch - carboxymethylated-starch (KM-Str.) by using method of UV-spectroscopy. Based on the data obtained, we can conclude that the presence of KM- β -CD improves solubilization of BFZ more than 50 times. The obtained result can be explained by the double effect of the KM- β -CD: the presence of a hydrophobic cavity and active substitutes, which, apparently, participate in the protonation of the molecule BFZ. Thus, KM- β -CD significantly improves solubilization of BFZ, while the derivatives of β -CD and KM-Str. are less effective than KM- β -CD.

Keywords: cyclodextrins, solubility, poorly-water soluble drugs, bifonazole.