

Р. Ф. Бакеева, О. Е. Вахитова, Л. М. Юсупова,
В. Ф. Сопин

СОЛЮБИЛИЗАЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ НЕИОННЫХ ПАВ ПО ОТНОШЕНИЮ К БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОМУ 5,7-ДИХЛОР-4,6-ДИНИТРОБЕНЗФУРОКСАНУ

Ключевые слова: солюбилизация, критическая концентрация мицеллообразования, поверхностно-активные вещества, неионные Brij 56, 1,1,3,3-тетраметилбутилфеноксиполиэтиленгликоль Tr X-100, 5,7-дихлор-4,6-динитробензфуроксан.

Неионные ПАВ могут быть использованы для увеличения растворимости биодоступности плохо растворимых биологически активных веществ. В настоящей статье спектрофотометрическим методом исследована солюбилизация соединения, проявляющего антибактериальную и фунгицидную активность, 5,7-дихлор-4,6-динитробензфурооксана в водных системах неионных ПАВ (оксипропилированные нонилфенолы, 1,1,3,3-тетраметилбутилфеноксиполиэтиленгликоль (Tr X-100), цетиловый эфир олиоксиэтилена (10) (Brij 56). Показан различный тип зависимости растворимости от концентрации для различных неионных ПАВ. Солюбилизирующая способность характеризовалась в терминах молярного отношения солюбилизации, коэффициента распределения мицелла-вода, константы связывания солюбилизата-мицелла. Наблюдается следующий порядок эффективности солюбилизации $Brij\ 56 \leq Tr\ X-100 < оксипропилированные\ нонилфенолы$

Keywords: solubilization, critical micellar concentration, surfactant, benzofuroxans, Brij 56, Tr X-100, oxiethylated nonylphenols.

Nonionic surfactants SUR can be used for increase solubility and bioavailability poor dissolved biologically active material. In this work we have used spectrophotometrical method and studied the solubilization of biologically active substance, having antibacterial and fungicide activity, 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxan in water system of nonionic SUR/ It is shown different type of solubility dependencies from surfactant's concentrations for different SUR. Solubility was characterized by terms of molar solubilization ratio, micellar-water partition coefficient. We have shown the following order of solubilization efficiency: $Brij\ 56 < Tr\ X\ 100 < oxiethylated\ nonylphenols$.

Как известно, солюбилизация определяется как спонтанное растворение веществ за счет обратимого взаимодействия с мицеллами с образованием термодинамически стабильного изотропного раствора, который имеет уменьшенную термодинамическую активность солюбилизированного вещества [1].

Мицеллы, как динамические наноразмерные агрегаты молекул ПАВ, имеют специфическую способность солюбилизировать большое количество органических молекул различной полярности и гидрофобности [2]. В литературе достаточно широко описана повышенная растворимость плохо растворимых органических соединений стимулированная присутствием мицелл ПАВ [3]. Treiner с сотрудниками применили теорию регулярных растворов для определения коэффициента распределения нейтральных органических солютов между мицеллярной и водной фазами [4].

Явление солюбилизации используют при проведении ряда органических реакций, при катализе, полимеризации, а также для транспорта лекарств и красителей [5]. Известно, что растворимость биологически активных соединений часто является лимитирующим фактором для их применения. Более 40% новых фармацевтически активных веществ являются плохо водорастворимыми [6]. Поэтому повышение растворимости лекарственных препаратов является важной задачей фармацевтической технологии, поскольку ведет к их лучшей биодоступности [7]. Особенно полезными в фармацевтическом применении являются мицеллы. Их можно использовать в качестве векторов - переносчиков лекарств. В этом случае они обладают рядом преимуществ. Во-первых, вследствие их специфического строения мицеллы способны увеличивать растворимость за

счет инкапсулирования лекарств либо в гидрофобном ядре, либо в полярном слое. Во-вторых, преимущества по сравнению с применением в качестве векторов водо-растворимых полимеров и липосом, связаны с тем, что мицеллы легко приготовить.

В зависимости от строения мицеллы способны увеличивать растворимость за счет инкапсулирования либо в гидрофобном ядре, либо в полярном слое препаратов [8].

Достаточно хорошо изучена солюбилизация лекарственных препаратов, таких как антибиотик эритромицин [9], нестероидный противовоспалительный лекарственный препарат напроксен ((S)-6-methoxy-R-methyl-2-naphthaleneacetic acid) [10], нестероидное противовоспалительное лекарство ибупрофен, (2-(4-isobutylphenyl)propanoic acid) [11].

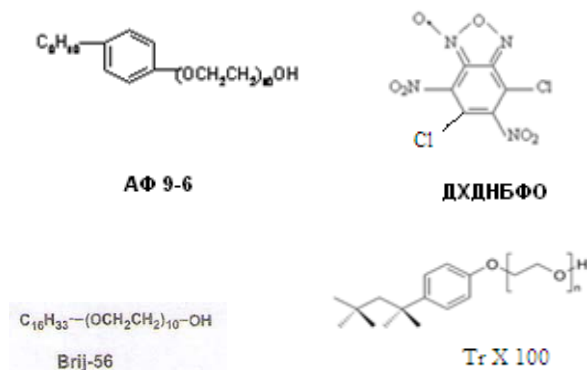
Как известно, 5,7-дихлор-4,6-динитробензфуроксан обладает выраженной антибактериальной и фунгицидной активностью [12]. Его молекула содержит одновременно нуклеофильные и электрофильные центры [13]. Ранее показана возможность создания растворимых лекарственных форм антигельминтного препарата «Димексана» для наружного применения, имеющего смешанный состав, в том числе 5,7 – дихлор - 4,6 динитробензфуроксан (ДХДНБФО) [14], а также возможность его иммобилизации за счёт солюбилизации в смешанных мицеллах с целью использования его в качестве аналитического реагента [15,16]. Солюбилизация индивидуального соединения ДХДНБФО в растворах ПАВ практически не изучена.

Хотя мицеллярные системы пока не адекватны лекарственным рецептурам, их исследование позволит внести вклад в фундаментальное понима-

ние солюбилизации 5,7-дихлор-4,6-динитробензфуроксана в водной среде и будет способствовать созданию препаратов для внутреннего применения. Поэтому нам представлялось интересным изучить этот процесс для индивидуального продукта 5,7-дихлор-4,6-динитробензфуроксана в водных системах неионных ПАВ.

Экспериментальная часть

В работе использовали стандартные заводские образец оксиэтилированного нонилфенола (АФ₉₋₆), предоставленный лабораторией поверхностно-активных веществ ОАО «Нижекамскнефтехим». Молекулярная масса 661 г/моль.



Образцы неолов АФ_{9-н} были очищены по методике, предложенной в работе [17]. В работе использовались образцы Tr X-100 и Brij 56 фирмы «Fluka»

5,7- Дихлор - 4,6 -динитробензофуоксан, ДХДНБФО, синтезирован по известной методике [18]. Хорошо растворим в органических растворителях (ДМСО, ацетонитрил), но не растворяется в воде и гексане. Молекулярная масса 295 г/моль.

Для приготовления растворов использовали воду, очищенную на установке «Millipore compact laboratory high purity system».

Определение критической концентрации мицеллообразования (ККМ) проводили согласно ГОСТ 29232 – 91 [19]. Для проведения тензиометрических измерений готовили серию растворов ПАВ таким образом, чтобы в числе этих растворов оказался раствор ожидаемой ККМ. Начальная концентрация растворов ПАВ составила: $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л [20].

Спектрофотометрические измерения проводили на приборе Agilent 8453 в спектральном диапазоне от 200 до 600 нм. Пределы допустимой абсолютной погрешности спектрофотометра в спектральном диапазоне от 400 до 750 нм составляет $\pm 0,5$ нм. При измерении оптической плотности растворов были использованы кварцевые кюветы с толщиной поглощающего слоя 0,1; 0,5; 1,00 см. В качестве раствора сравнения при проведении спектрофотометрических измерений использовали раствор «холостого опыта», то есть раствор соответствующей концентрации неионного ПАВ в воде.

Солюбилизация ДХДНБФО была измерена при различных концентрациях неионных ПАВ от 0 до $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Избыточное количество ДХДНБФО заливали раствором ПАВ определенной концентрации

(в эпипиндорфе), и тщательно встряхивали в течение 24 часов до достижения максимальной растворимости. Осадок отделяли при помощи центрифуги при температуре $25 \pm 0,5$ °С. Концентрация солюбилизированного ДХДНБФО определялась спектрофотометрически на спектрофотометре Agilent 8453 в пересчете на этанол. Иногда требовалось подходящее разбавление аликвоты. Растворимость ДХДНБФО определяли при характеристических длинах волн 320 нм и 410 нм, используя коэффициент экстинкции $2259 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ для ПП при 410 нм. Растворимость ДХДНБФО в воде составляет $1,59 \cdot 10^{-3}$ моль/л

Обсуждение результатов

5,7-дихлор-4,6-динитробензфуоксан является нетоксичным соединением, проявляющим фунгицидные и антигельминтные свойства [12]. Плохая растворимость его в водных средах заведомо ведет к низкой биодоступности. Однако использование мицелл должно способствовать ее увеличению. Поскольку неионные ПАВ имеют низкую токсичность, то их логично использовать в качестве переносчиков этого биологически-активного соединения. Первичную информацию о возможности использования мицелл в качестве переносчика ДХДНБФО можно получить на основании исследования солюбилизации.

Как известно, классические ПАВ, Brij-56, Тритон X-100, способны моделировать микроокружение некоторых биосистем. Кроме того, они широко исследуются в качестве векторов лекарственных препаратов, поскольку обладают способностью встраиваться в липидные бислои (биомембраны), увеличивая их проницаемость.

В настоящей работе в качестве неонных ПАВ мы использовали оксиэтилированные нонилфенолы АФ_{9-н}, Tr X-100, Brij 56.

На рис.1 представлено изменение поверхностного натяжения с концентрацией АФ₉₋₆.

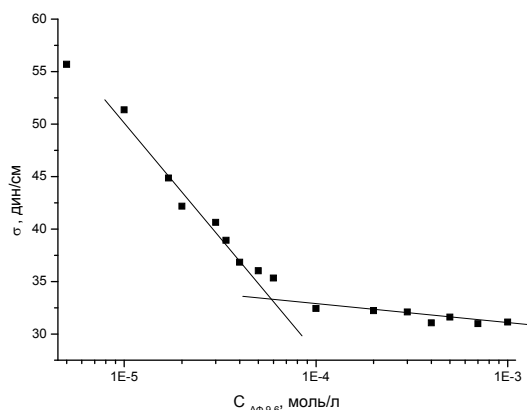


Рис. 1 - Изменение поверхностного натяжения с изменением концентрации АФ₉₋₆ в системе АФ₉₋₆ + Н₂О 25 °С. Некоторая неточность кривой может быть обусловлена полидисперсностью образца АФ₉₋₆

То есть, мицеллы образуются по достижении ККМ = $5,77 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Аналогичные тензиометрические кривые получены для АФ₉₋₈, АФ₉₋₁₀, АФ₉₋₁₂, Tr X-100, Brij 56. Значения ККМ, полученные из тензиометри-

ческих кривых представлены в табл.1 и близки к литературным данным.

Для описания солюбилизации принято использовать следующие характеристики: молярная солюбилизация (molar solubilization ratio) ($R_{m,s}$), коэффициент распределения мицелла-вода (micelle – water partition coefficient) (K_M), свободная энергия (ΔG_s^0), которые рассчитываются по нижеприведенным формулам [20]:

$$R_{m,s} = \frac{S_t - S_{KKM}}{C_t - KKM} \quad (1)$$

где S_t и S_{KKM} растворимость ДХДНБФО полная и при ККМ; C_t общая концентрация ПАВ, $(C_t - KKM)$ - концентрация ПАВ в мицеллярной форме. $R_{m,s}$ - отношение концентрации ДХДНБФО, солюбилизированного в мицеллах к концентрации ПАВ в мицеллярной форме. $R_{m,s}$ находят из наклона зависимости $S_t - S_{KKM} = f(C_t - KKM)$.

Эффективность солюбилизации выражается в терминах коэффициент распределения мицелла – вода (K_M) между мицеллярной и водной фаз

$$K_M = \frac{\chi_M}{\chi_a} \quad (2)$$

где χ_M - молярная доля солюбилизата в мицеллярной фазе, χ_a - молярная доля солюбилизата в водной фазе. Если выразить через $R_{m,s}$, то получим

$$\chi_M = \frac{R_{m,s}}{(1 + R_{m,s})} \quad \chi_a = \frac{S_{KKM} \cdot V_m}{(1 + R_{m,s})} \quad (3,4)$$

V_m - молярный объем воды, $V_m = 0,01805 \text{ dm}^3/\text{моль}^{-1}$ при 298 К.

В качестве параметра взаимодействия между солюбилизатором и ПАВ рассматривают константу связывания K_1 [21]

$$K_1 = \frac{R_{m,s}}{(S_{KKM} + V_m(1 + R_{m,s}))} \quad (5)$$

Для лучшего понимания механизма солюбилизации необходимо знание термодинамических параметров. С точки зрения термодинамики солюбилизация может рассматриваться как распределение ДХДНБФО между мицеллярной и водной фазами. Стандартная энергия солюбилизации выражается уравнением, представленным в [22]

$$\Delta G_s^0 = -RT \ln K_M \quad (6)$$

Для всех изученных систем величина ΔG_s^0 имеет отрицательное значение, что указывает на спонтанно проходящий процесс солюбилизации ДХДНБФО.

$R_{m,s}$ по физическому смыслу это количество солюта, ДХДНБФО (моль/л), которое может быть солюбилизировано одним молем мицеллярного ПАВ и характеризует способность ПАВ солюбилизировать ДХДНБФО. Для определения $R_{m,s}$ снимались спектры насыщенных ДХДНБФО растворов ПАВ при концентрациях, до и после ККМ. Расчет концентрации ДХДНБФО в мицеллах (S) проводили по градуировочному графику, полученному в этаноле по формуле:

$$410 \text{ нм: } S_{\text{ДХДНБФО}} = (A/0,711)/2259.$$

На рис.2 можно видеть увеличение интенсивности УФ полос поглощения в зависимости от концентрации ПАВ в системе Brij 56 + вода, что свиде-

тельствует об увеличении растворимости ДХДНБФО в мицеллах Brij 56. Вышеуказанные параметры приведены в таблице 1.

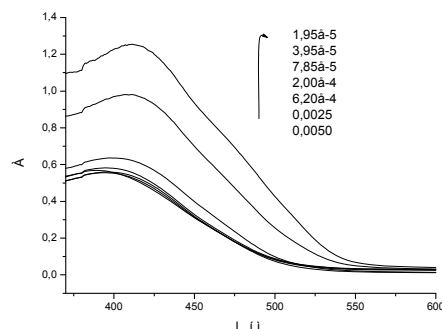


Рис. 2 - Зависимость интенсивности УФ полос поглощения ДХДНБФО в системе Brij 56 + вода от концентрации ПАВ, 25 °С

На рис.3 представлено изменение растворимости ДХДНБФО в системе Brij 56+вода.

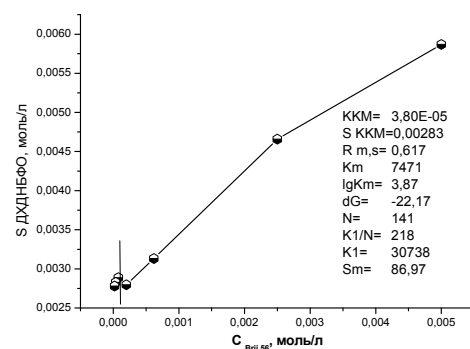


Рис. 3 - Зависимость растворимости ДХДНБФО от концентрации Brij 56, t 25°С

Как можно видеть из рис.3 до ККМ растворимость слабо меняется по достижении ее она резко возрастает, что доказывает солюбилизацию ДХДНБФО в мицеллах Brij 56.

На рис. 4 представлено изменение растворимости от концентрации Tr X-100.

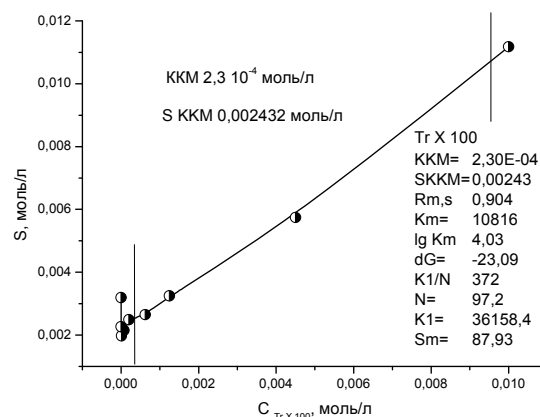


Рис. 4 - Зависимость растворимости ДХДНБФО от концентрации Tr X-100, t 25°С

В случае системы Тг Х-100 + Н₂О наблюдается некоторый рост растворимости до ККМ и резкий рост S, который объясняется солюбилизацией ДХДНБФО в мицеллах Тг Х-100. То есть для Brij 56 и Тг Х-100 солюбилизация ДХДНБФО линейно возрастает с ростом концентрации ПАВ после достижения ККМ, что обычно наблюдается для органических соединений [23].

Для неололов вид кривой растворимости зависит от типа неолола. Это можно видеть из рис. 5, 6.

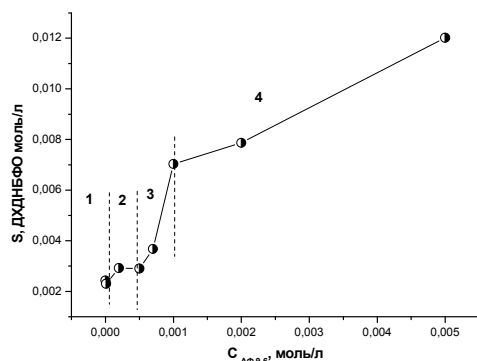


Рис. 5 - Изменение растворимости ДХДНБФО от концентрации в пред- и постмицеллярной областях, для АФ_{9.6}, t 25 °C

Как можно видеть из рис. 5, растворимость ДХДНБФО сложным образом зависит от концентрации АФ_{9.6}. Можно выделить три области: 1- до ККМ, $5,88 \cdot 10^{-4}$, (тензиометрически определенная ККМ = $5,77 \cdot 10^{-5}$ моль/л); 2 – рост растворимости в области $5,88 \cdot 10^{-5} - 7,00 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 – резкий рост S в области $7,00 \cdot 10^{-5} - 0,001$ моль/л 4 - уменьшение наклона зависимости $S = f(C_{\text{АФ}_{9.6}})$ то есть снижение $R_{m,s}$. При $C_{\text{АФ}_{9.6}} > 0,001$ моль/л. Третий участок, усиление солюбилизации, можно объяснить добавочным вкладом взаимодействия между АФ_{9.6} и ДХДНБФО например, за счет водородных связей. Аналогичный вид солюбилизационной кривой наблюдался авторами [23] для системы ЦТАБ + вода + эритромицин. Кроме того, увеличение солюбилизации в третьей области можно объяснить увеличением размеров ассоциатов. Об этом свидетельствует увеличение мутности растворов АФ_{9.6} в этой области концентраций.

Поскольку Тг Х-100 достаточно хорошо изученное мицеллообразующее ПАВ, число агрегации его известно ($N=97,2$), то можно вычислить K_1 , которое равно 15309 моль/л. В таком случае среднее число молекул солюбилизата на мицеллу S_m можно вычислить по формуле из [23]:

$$S_m = (S_r - S_{\text{ККМ}})/M_r = K_1 S_{\text{ККМ}} \quad (7)$$

В мицеллах Тг Х-100 солюбилизировалось 42,4 молекулы ДХДНБФО.

Для Brij 56 также наблюдается характерная при отсутствии взаимодействия солюбилизата и мицеллы солюбилизационная кривая [23]. Molar solubilization ratio ($R_{m,s}$), то есть отношение концентрации ДХДНБФО, солюбилизированного в мицеллах к концентрации ПАВ в мицеллярной форме больше чем для неололов. Параметр взаимодействия

между солюбилизатом и ПАВ, константа связывания K_M приблизительно равны. Стандартные энергии солюбилизации приблизительно одинаковы. Число агрегации мицелл Brij 56 $N = 141$ [23]. Константа связывания $K_1=30738$ моль/л, причем она в два раза больше, чем для Тг Х-100. Это можно объяснить стерическими затруднениями, поскольку Тг Х-100 имеет разветвленный радикал. Для Brij 56 среднее число молекул солюбилизата на мицеллу S_m , вычисленное по формуле (7) равно 87, что в два раза выше, чем для Тг Х-100.

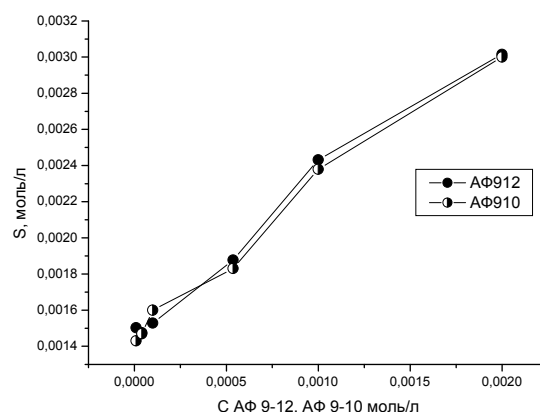


Рис. 6 - Изменение растворимости ДХДНБФО в системах АФ_{9.10}, АФ_{9.12}, 25 °C

Таблица 1 - Характеристические параметры солюбилизации ДХДНБФО в мицеллах неионных ПАВ

ПАВ	10^3 ККМ Моль/л	$10^3 S_{\text{ККМ}}$ Моль/л	$R_{m,s}$	$\lg K_M$	ΔG кДж/моль	K_M/N
Н ₂ О						
Brij 56	0,038	1,50	0,46	4,07	-23,28	309
Тг Х-100	0,239	2,77	0,44	3,93	-22,57	158
АФ _{9.6} ККМ1	0,058	1,7	0,42	3,98	-22,81	464
ККМ2	0,65	2,057	7,40	4,38	-25,05	254
ККМ3	1,16	5,22	0,49	3,54	-20,28	94
АФ _{9.8} ККМ1	0,098	2,39	2,09	4,20	-24,02	875
ККМ2	1,228	4,723	0,74	3,70	-21,16	156
АФ _{9.10}	0,224	1,75	0,68	4,11	-23,51	387
АФ _{9.12}	0,1	1,529	0,82	4,21	-24,12	548

Таким образом, в настоящей работе исследована солюбилизация ДХДНБФО неионными ПАВ и выявлено, что наблюдается следующий порядок эффективности солюбилизации $\text{Brij 56} \leq \text{Тг Х-100} < \text{оксипропилированные нонилфенолы}$. Показан необычный вид зависимости растворимости $S_{\text{ДХДНБФО}}$ от концентрации АФ_{9.6}, АФ_{9.8}, АФ_{9.10}, очевидно вызванный физико-химическим взаимодействием молекул ДХДНБФО с неололами. Учитывая низкую токсичность неололов, их дешевизну и доступность, высокую солюбилизационную емкость можно рекомендовать системы АФ_{9.н} для повышения раствори-

мости ДХДНБФО, предпочтительными из которых являются АФ₉₋₆ и АФ₉₋₈. Однако они более токсичны и менее растворимыми, целесообразно использование АФ₉₋₁₀ и АФ₉₋₁₂.

Литература

- Rosen, M. *Surfactants and Interfacial Phenomena*, 10th ed.; John Wiley and Sons: New York, 1989. – 300 p.
- Bhat, P. A.; Rather, G. M.; Dar, A. A. *J. Phys. Chem. B* 2009, 113, 997.
- Ray, G. B.; Chakraborty, I.; Ghosh, S.; Moulik, S. P.; Palepu, R. *Langmuir* 2005, 21, 10958.
- Treiner, C.; Khodja, A. A.; Fromon, M. *Langmuir* 1987, 3, 729.
- Bunton, C. A.; Nome, F. J.; Quina, F. H.; Romsted, L. S. *Acc. Chem. Res.* 1991, 24, 357.
- Lipinski, C. A. Poor Aqueous Solubility-An Industry Wide Problem in Drug Delivery // *Am. Pharm. Res.* – 2002. - №19. – P.1894–1900.
- Yalkowsky, S. H. Solubility and Partitioning: Solubility of Nanoelectrolytes in Water / S. H. Yalkowsky, S. C. Valvani // *J. Pharm. Sci.* – 1980. - № 69. P. 912–922, Leuner, C.; Dressman, J. Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions. *J. Pharm. Biopharm.* 2000, 50, 47–60
- Mall, S.; Buckton, G.; Rawlins, D. A. *J. Pharm. Sci.* 1996, 85, 75–78.
- Bhat, P. A. Solubilization Capabilities of Some Cationic, Anionic, and Nonionic Surfactants toward the Poorly Water-Soluble Antibiotic Drug Erythromycin / P. A. Bhat, A. A. Dar, G. M. Rather // *J. Chem. Eng. Data.* – 2008. - №53. – P. 1271–1277.
- Bhat P. A. Effect of Surfactant Mixing on Partitioning of Model Hydrophobic Drug, Naproxen, between Aqueous and Micellar Phases / P. A. Bhat, G. M. Rather, A. A. Dar // *J. Phys. Chem. -B* 2009.- №113. –P. 997–1006.
- Stephenson, B. C. Experimental and Theoretical Investigation of the Micellar-Assisted Solubilization of Ibuprofen in Aqueous Media/ B. C. Stephenson, C. O. Rangel-Yagui, A. P. Junior, L. C. Tavares, K. Beers, D. Blankschtein // *Langmuir.* – 2006. - №22. – P.1514–1525.
- Пат.2255935 Российская Федерация. 5,7-Дизамещенный-4,6-динитробензфуоксан общей формулы $C_6N_4O_6(R_1)_2$, обладающий акарицидной и бактерицидной активностью/Л.М. Юсупова, И.Ф. Фаляхов, Л.В. Спатлова, Т.В. Гарипова; опубл. 10.07.2005, Бюл.№19; Haynes J.W. Bactericides benzofuroxans // *Chem. Abstr.* - 1977.-No 86. – P. 151443.
- Галкина, И.В. Новая необычная реакция фосфорилирования дихлординитробензфуоксана трифенилфосфином / И.В.Галкина, Е.В. Тудрий, Л.М.Юсупова, О.Н. Катаева, Г. Люфтомани, В.И.Галкин // *Ученые записки Казанского государственного университета, Естественные науки.* - Том 150. - кН. 1. – С. 22-29.
- Горелова, Е.Г. Получение, свойства и применение дисперсий БАВ на основе нитробензфуоксанов / Е.Г.Горелова, А.И.Курмаева, Л.М.Юсупова // Тез. Докл. IV научной конференции молодых учёных и специалистов Республики Татарстан. Казань, декабрь 2001 г. – Казань, 2001.- С.71.
- Вахитова, О.Е. Иммунизация смешанными мицеллами 5,7-дихлор-4,6-динитробензфуоксана для применения в качестве аналитического реагента О. Е. Вахитова, Р. Ф. Бакеева, Т. С. Горбунова, Л. М. Юсупова, В. Ф. Сопин // *Вестник Казан. технол. ун-та.* – 2010. - №5. – С.48-56.
- Бакеева, Р. Ф. Солюбилизация компонента лекарственного препарата 5,7-дихлор-4,6-динитробензфуоксана в смешанных мицеллах неолола и додецилсульфата натрия / Р. Ф. Бакеева, Т. С. Горбунова, О. Е. Вахитова, Л. М. Юсупова, В. Ф. Сопин // *Вестник Казан. технол. ун-та.* – 2010. - №5. – С.60-65.
- Mc Cracken, J.R. The purification of polyoxethylated alkyl-phenol surfactants / J.R. Mc Cracken, A. Daryner // *Colloid and Polymer Sci.* - 1974. –V.252. -№11.- P.971-977.
- Пат. 2032678 Российская Федерация, Бюл. № 10 (1995).
- ГОСТ 29232 – 91(ИСО 4311-79). Анионные и неионногенные поверхностно-активные вещества. Определение критической концентрации мицеллообразования. Метод определения поверхностного натяжения с помощью пластины, скобы или кольца. Комитет стандартизации и метрологии СССР – М.: Изд-во стандартов, 1992.
- Dar, A. A Mixed Micelle Formation and Solubilization Behaviour Towards Polycyclic Aromatic Hydrocarbons of Binary and Ternary Cationic-Nonionic Surfactant Mixtures / A. A. Dar, G. M. Rather, A. R. Das // *J. Phys Chem. - B* 2007, - №111. – P. 3122–3132.
- Rangel-Yagui, C. O. Micellar Solubilization of Ibuprofen - The Influence of Surfactant Head on the Extent of Solubilization / C. O. Rangel-Yagui, H. W. L. Hsu, J. A. Pessoa, L. C. Tavares // *Braz. J. Pharm. Sci.* - 2005. - №41. – P. 237–246.
- Rangel-Yagui, C. O. Micellar Solubilization of Drugs / C. O. Rangel-Yagui, P. Adalberto, C. T. Leoberto // *J. Pharmaceut. Sci.* – 2005. - №8. – P. 147–163.
- Bhat, P. A. Solubilization Capabilities of Some Cationic, Anionic, and Nonionic Surfactants toward the Poorly Water-Soluble Antibiotic Drug Erythromycin / P. A. Bhat, A. A. Dar, G. M. Rather // *J. Chem. Eng. Data.* – 2008. - № 53. – P. 1271–1277.

© Р.Ф. Бакеева - д.х.н., проф. каф. аналитической химии, сертификации и менеджмента качества КНИТУ, gurf71@mail.ru;
 О. Е. Вахитова - асп. той же кафедры; Л. М. Юсупова - д.х.н., проф. каф. ХТОСА, В. Ф. Сопин - д.х.н., проф., зав. каф. аналитической химии, сертификации и менеджмента качества КНИТУ.