

## ХИМИЯ

УДК 543.4:543.05, 543.06, 543.07, 543.08

DOI 10.55421/1998-7072\_2024\_27\_11\_5

О. Е. Шматова, В. Ф. Сопин, Р. Ф. Бакеева

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОНДУКТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
КРИТИЧЕСКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ МИЦЕЛЛООБРАЗОВАНИЯ  
ДЛЯ ИСПЫТАНИЯ ПРОДУКЦИИ НА ОСНОВЕ КАТИОННЫХ ПАВ**

*Ключевые слова: поверхностно – активные вещества, тензиометрический метод анализа, кондуктометрический метод анализа, поверхностное натяжение.*

*Беспрецедентный рост производства поверхностно-активных веществ (ПАВ) и товаров, основанных на них, обусловило острую необходимость в совершенствовании методов контроля качества, как самих ПАВ, так и конечной продукции. Стандартизация в этой области играет ключевую роль, гарантируя высокую точность измерений и стабильно высокое качество выпускаемой продукции. Однако существующие стандарты не всегда отвечают современным требованиям высокотехнологичного производства, отличающимся повышенными требованиями к чувствительности, точности, а также экспрессности проведения анализа. Это подразумевает не только разработку новых, более совершенных стандартизованных методик контроля, но и существенную модернизацию уже существующих, расширяя их область применения и адаптируя к новым типам ПАВ и условиям производства. Данная работа посвящена актуальной задаче – разработке усовершенствованного тензиометрического метода определения критической концентрации мицеллообразования (ККМ) для катионных ПАВ (КПАВ). ККМ является важнейшим показателем качества КПАВ, характеризующим их способность к самоассоциации в растворах и влияющим на эффективность их применения в различных областях, от косметической промышленности до нефтедобычи. Существующие методики, включая ГОСТ 29232-91 (ИСО 4311-77), ориентированы преимущественно на анионные и неионогенные ПАВ, и их применение для КПАВ зачастую сопряжено с существенными погрешностями из-за специфических свойств катионных молекул. Эти свойства включают, например, более высокую склонность к адсорбции на поверхности измерительного оборудования и более сильное влияние присутствия электролитов в растворе на ККМ. После проведения работы по отработке и метрологической аттестации усовершенствованного тензиометрического метода, он будет рекомендован для контроля качества и чистоты промышленных образцов КПАВ.*

О. Е. Shmatova, V. F. Sopin, R. F. Bakeeva

**DEVELOPMENT OF A TECHNIQUE FOR CONDUCTOMETRIC DETERMINATION  
OF THE CRITICAL MICELLIZATION CONCENTRATION  
FOR TESTING CATIONIC SURFACTANT-BASED PRODUCTS**

*Keywords: Surfactants, tensiometric analysis method, conductometric analysis method, surface tension.*

*The unprecedented growth in the production of surfactants and surfactant-based products has led to an urgent need to improve quality control methods for both surfactants and final products. Standardization plays a key role in this area, guaranteeing high measurement accuracy and consistently high product quality. However, the existing standards do not always meet the modern requirements of high-tech production, which are characterized by increased requirements to sensitivity, accuracy, as well as expressiveness of analysis. This implies not only the development of new, more advanced standardized control methods, but also a significant modernization of existing ones, expanding their scope of application and adapting them to new types of surfactants and production conditions. This work is devoted to the urgent task of developing an improved tensiometric method for determining the critical micellization concentration (CMC) for cationic surfactants (CSs). CMC is the most important quality indicator of surfactants, characterizing their ability to self-associate in solutions and affecting the efficiency of their use in various fields, from the cosmetics industry to oil production. Existing methods, including GOST 29232-91 (ISO 4311-77), focus primarily on anionic and non-ionic surfactants, and their application to surfactants is often subject to significant errors due to the specific properties of cationic molecules. These properties include, for example, a higher tendency to adsorb on the surface of measuring equipment and a stronger influence of the presence of electrolytes in solution on the CMC. After the work on development and metrological certification of the improved tensiometric method, it will be recommended for quality and purity control of industrial samples of CSs.*

**Введение**

В последнее время отмечен бурный рост производства, как самих поверхностно-активных веществ (ПАВ), так и продукции на их основе. Это обусловлено высокой технико-экономической эффективностью этих веществ, их способностью в

низких концентрациях значительно интенсифицировать технологические процессы [1-3], а также модифицировать поверхности, придавая им необходимые свойства.

Разработка оптимальных условий использования ПАВ предполагает знание свойств ПАВ и возможности их измерений (испытаний). Кроме

того, специфичность структуры ПАВ и то, что применяемые в промышленности ПАВ являются техническими фракциями, требует использования эффективных методов их испытаний контроля.

Одним из наиболее важных свойств ПАВ является мицеллообразование, количественным параметром которого, определяющим качество ПАВ, является величина ККМ, критическая концентрация мицеллообразования [4]. Среди существующих методов определения ККМ стандартизированным является метод, основанный на измерении равновесного поверхностного натяжения водных растворов ПАВ (тензиометрический метод Дю Нуи). Он характеризуется высокой чувствительностью к фазовому или структурному признаку состояния системы. Ограничением этого стандарта является распространение сферы его применения только на анионные и неионогенные ПАВ.

Это обстоятельство обуславливает *актуальность* данной работы, целью которой являлась разработка методики кондуктометрического определения критической концентрации мицеллообразования (ККМ) для испытаний продукции на основе катионных ПАВ.

Впервые с помощью кондуктометрического метода были получены данные, позволившие оценить характер процессов, происходящих в системах цетилтриметиламмоний бромид – вода при образовании мицелл; определить параметры этого процесса и некоторые характеристики образующихся мицелл (ККМ, поверхностная активность и др.). Для подтверждения полученных результатов был привлечен независимый метод исследования – тензиометрический. Все перечисленное придает *научную значимость и новизну* работе.

### Экспериментальная часть

Все реагенты и растворители, используемые в работе, имели квалификацию ч.д.а; Перед проведением измерений вся химическая посуда находилась в течение 12 часов в хромовой смеси, приготовленной из серной кислоты и равного объема насыщенного раствора бихромата калия, после чего посуда промывалась проточной водой и далее многократно дистиллированной водой, поверхностное натяжение которой соответствует поверхностному натяжению воды, используемой в качестве растворителя.

Для проведения измерений готовили серию растворов ПАВ таким образом, чтобы в числе этих растворов оказался раствор ожидаемой критической концентрации. Начальная концентрация раствора ПАВ составила 0,01 моль/л.

Растворы для исследования получали последовательным разбавлением 0,01 М раствора. Концентрации ПАВ в этих растворах изменялись в диапазоне  $5,00 \cdot 10^{-2}$  –  $1,00 \cdot 10^{-5}$  моль/л.

Стандартизацию раствора КПАВ проводили по методике, предложенной в [5].

К 10,0 мл раствора КПАВ добавили 2,5 мл 0,1 и  $K_2Cr_2O_7$ . Через 2 часа через крупнопористый мембранный фильтр отфильтровали выпавший осадок. В фильтрате определили избыток дихромата: добавили 0,5 г KI, 10,0 мл  $H_2SO_4$  (1: 3), через 10 минут оттитровали тиосульфатом в присутствии цинк-йодкрахмального индикатора. Расчет производили по формуле, применяемой в методе обратного титрования.

*Проведение измерений.* Значения величины поверхностного натяжения определяли методом отрыва кольца на тензиометре Дю Нуи К20S (занесён в Госреестр РФ) в соответствии с ГОСТ 29232 -91 (ИСО 4311 – 79).

В работе было измерено поверхностное натяжение водного раствора цетилтриметиламмоний бромид (ЦТАБ) в широком интервале концентраций на порядок выше ККМ ( $5,00 \cdot 10^{-3}$  –  $9,70 \cdot 10^{-6}$  моль/л).

Измерение удельной электропроводности проводили с использованием кондуктометра АНИОН 7025 (занесён в Госреестр РФ) в широком интервале концентраций на порядок выше ККМ ( $5,00 \cdot 10^{-3}$  –  $9,70 \cdot 10^{-6}$  моль/л).

### Обсуждение результатов

Использованный нами метод Дю Нуи является единственным стандартным методом измерения поверхностного натяжения [6] с целью определения ККМ. Он представляет собой результат гармонизации отечественного ГОСТ 29232-91 с международным ИСО 4311-79.

Вместе с тем данный стандарт рекомендован для анионных и неионогенных ПАВ. Подобные ограничения, по-видимому, связаны в определенной степени с методическими особенностями измерений, когда в качестве измерительной ячейки тензиометра предлагается использовать стеклянный сосуд.

Известно, что поверхность стекла при контакте с водой заряжена отрицательно, поэтому анионные и неионогенные ПАВ слабо взаимодействуют со стеклом [7-9]. Напротив, КПАВ адсорбируются на поверхности стекла под воздействием сил электростатического притяжения. Причем в максимальной степени этот процесс происходит при  $c \sim 10^{-4}$  моль/л, иными словами (как будет показано в дальнейшем), вблизи ККМ. При этом происходит полная нейтрализация отрицательного заряда поверхности стекла за счет адсорбции положительно заряженных ионов ЦТА<sup>+</sup>. Это может привести к концентрированию и своеобразному поверхностному “агрегированию” ПАВ при концентрациях, много меньших ККМ [10]. Таким образом, определение ККМ КПАВ может быть сопряжено с большой погрешностью, если учесть весьма низкие концентрации, в области которых проводят измерение ККМ.

В связи с этим нами были внесены изменения в методику измерения поверхностного натяжения. Так в качестве материала для изготовления измерительной ячейки нами был использован инертный материал- тефлон.

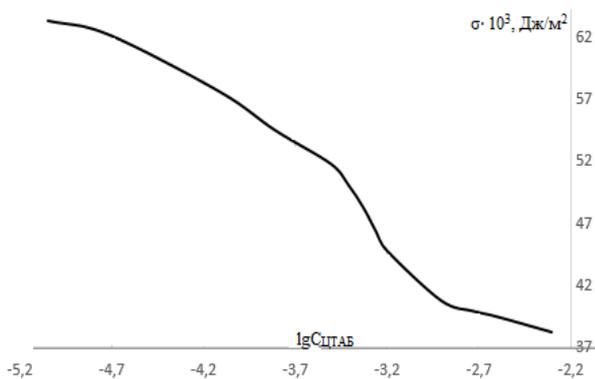
В данных условиях были проведены тензиометрические измерения. Эти данные получены для 16 различных концентраций в диапазоне  $9,7 \cdot 10^{-6} - 5,0 \cdot 10^{-3}$  моль/л в каждой из 4 серий. При этом было проведено по 5 параллельных определений для каждой концентрации.

**Таблица 1 – Результаты измерения поверхностного натяжения на границе раздела жидкость – воздух для системы ЦТАБ – H<sub>2</sub>O (для четырех серий)**

**Table 1 – Results of surface tension measurements at the liquid-air interface for the CTAB - H<sub>2</sub>O system (for four series)**

№	C <sub>ЦТАБ</sub> · 10 <sup>-4</sup> , моль/л	lgC <sub>ЦТАБ</sub>	σ · 10 <sup>3</sup> , Дж/м <sup>2</sup>
1	50,00	-2,301	38,227 ± 0,041
2	25,00	-2,602	39,481 ± 0,038
3	18,75	-2,730	39,924 ± 0,063
4	12,50	-2,903	40,760 ± 0,110
5	9,38	-3,030	44,472 ± 0,082
6	6,25	-3,200	44,810 ± 0,100
7	5,47	-3,260	46,370 ± 0,100
8	4,69	-3,330	48,320 ± 0,120
9	3,91	-3,410	50,110 ± 0,140
10	3,13	-3,504	51,790 ± 0,120
11	2,35	-3,630	53,900 ± 0,090
12	1,56	-3,810	54,520 ± 0,140
13	0,78	-4,110	57,610 ± 0,120
14	0,39	-4,410	62,110 ± 0,130
15	0,19	-4,720	62,250 ± 0,140
16	0,09	-5,050	63,360 ± 0,120

Полученные данные были использованы для построения изотермы поверхностного натяжения  $\sigma = f(\lg C_{\text{ЦТАБ}})$  раствора ЦТАБ, представленной в таблице 1 и на рисунке 1. Результаты представлены в логарифмических координатах.



**Рис. 1 – Изотерма поверхностного натяжения системы ЦТАБ – вода**

**Fig. 1 – Surface tension isotherm of the CTAB - water system**

Значения концентрации приведены в соответствии с литературными данными [11,12] как брутто концентрации ПАВ.

С ростом концентрации ЦТАБ поверхностное натяжение уменьшается. Как показано на рис.8, изотерма поверхностного натяжения в области более низких концентраций имеет криволинейный участок. Это связано с возрастанием адсорбции при увеличении концентрации ЦТАБ. При определенной концентрации криволинейный участок изотермы переходит в прямую линию с постоянным значением  $d\sigma/d\lg C$ . При этом адсорбция достигает постоянного и максимального значения.

В этой области на межфазной границе формируется насыщенный мономолекулярный адсорбционный слой [13].

При дальнейшем увеличении концентрации усиливается взаимодействие молекулами (ионами) ЦТАБ в растворе, возникают агрегаты. По достижении определенной концентрации – ККМ – происходит образование более крупных и компактных (сферических) агрегатов – мицелл. На кривой наблюдается характерный излом, который используют для определения ККМ [14].

Как ниже, так и выше ККМ полученная изотерма имеет четко выраженный убывающий характер. Причем оба участка легко аппроксимируются прямыми линиями.

При выражении поверхностного натяжения Дж/м<sup>2</sup> и концентрации в моль/л уравнения этих линий имеют вид, представленный в таблице 3.

Численные значения коэффициентов и свободных членов в этих уравнениях найдены по экспериментальным точкам методом наименьших квадратов с использованием ПП “Статистика”. Прямые, описываемые этими уравнениями, пересекаются в точке, соответствующей ККМ.

Таким образом, величину ККМ можно рассчитать, решая совместно приведенные выше уравнения. Это позволило получить значение ККМ:

$$C_{\text{ККМ}} = (10,01 \pm 0,59) \cdot 10^{-4} \text{ моль/л,}$$

что вполне согласуется с полученными ранее данными.

Изотерма поверхностного натяжения позволяет также графически оценивать такую важную характеристику исследуемого класса веществ, как поверхностная активность, которая, как известно, является мерой способности вещества понижать поверхностное натяжение на границе раздела фаз. Поскольку существует однозначная связь между объемными и поверхностными свойствами растворов коллоидных ПАВ, ее можно использовать для оценки поверхностной активности. Это выражается соотношением [15]:

$$g = (\sigma_{\text{ККМ}} - \sigma_0) / C_{\text{ККМ}},$$

где  $\sigma_0$  – поверхностное натяжение растворителя (воды) при данной температуре.

В условиях измерений, когда  $\sigma_0 = 71,49 \cdot 10^{-3}$  Дж/м<sup>2</sup>, значение поверхностной активности ЦТАБ в воде составляет  $g = -31,56$  Дж·м/моль.

Основным препятствием широкого распространения тензиометрического метода, на наш взгляд, является длительность, а, следовательно, и низкая

производительность выполняемых операций. Именно это обстоятельство пока ограничивает возможность применения тензиометрического метода в качестве одного из эффективных методов контроля качества ПАВ.

В связи с этим для изучения мицеллообразующих свойств КПАВ нами был использован также кондуктометрический метод.

Известно, мицеллообразование проявляется в изменении объемных свойств растворов ПАВ, таких как электропроводность раствора, концентрация потенциалопределяющего иона, показатель преломления и др.

Поэтому на кривых «состав - свойство» при переходе от молекулярного раствора к мицеллярному, наблюдается характерный излом. Измерение электропроводности весьма удобно для изучения мицеллообразования в растворах ионных ПАВ, в том числе катионных.

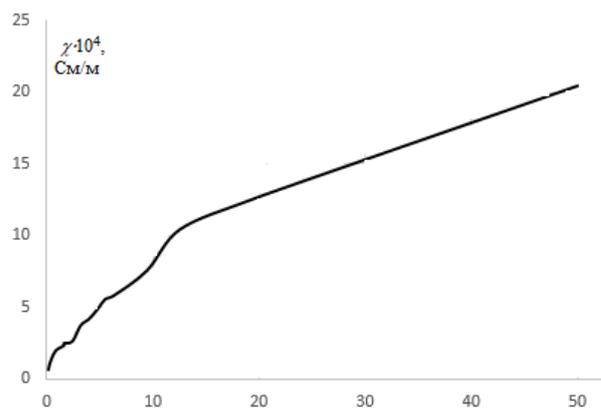
**Таблица 2 – Результаты измерения удельной электропроводности для системы ЦТАБ – H<sub>2</sub>O**

**Table 2 – Results of specific conductivity measurements for the system CTAB - H<sub>2</sub>O**

№	$C_{\text{ЦТАБ}} \cdot 10^{-4}$ , моль/л	$\chi \cdot 10^4$ , См/м
1	50,00	20,44 ± 0,14
2	25,00	14,02 ± 0,21
3	18,75	12,37 ± 0,15
4	12,50	10,43 ± 0,12
5	9,38	7,55 ± 0,10
6	6,25	5,81 ± 0,09
7	5,47	5,57 ± 0,08
8	4,69	4,83 ± 0,07
9	3,91	4,17 ± 0,05
10	3,13	3,73 ± 0,03
11	2,35	2,62 ± 0,10
12	1,56	2,49 ± 0,06
13	1,56	2,34 ± 0,05
14	0,78	1,97 ± 0,03
15	0,39	1,41 ± 0,02
16	0,19	0,98 ± 0,01
17	0,09	0,64 ± 0,01

Данные, полученные с помощью кондуктометрического метода, представлены в таблице 2, а также на рисунке 2.

Как только начинается процесс мицеллообразования, подвижность структур агрегированных ПАВ становится меньше, чем мономерных ПАВ. Вследствие этого общая проводимость с повышением концентрации ПАВ  $C > C_{\text{ККМ}}$  снижается. Появление на кривых концентрационной зависимости удельной электропроводности ( $\chi$ ) излома позволяет определить величину ККМ.



**Рис. 2 – Зависимость удельной электропроводности раствора от концентрации ЦТАБ в воде**

**Fig. 2 – Dependence of specific electrical conductivity of the solution on the concentration of CTAB in water**

Обработка результатов проводилась с использованием ПП «Статистика». Значения ККМ рассчитывали совместным решением уравнений, описывающих линейные участки “до” и “после” ККМ, приведенных в таблицах. Результаты обрабатывали статистически.

**Таблица 3 – Уравнения прямых линий, описывающих участки кривых  $y=f(\lg C)$  и  $y = f(C)$  растворов ЦТАБ вблизи ККМ и рассчитанные на их основе характеристики**

**Table 3 – Equations of straight lines describing the curve sections  $y=f(\lg C)$  and  $y = f(C)$  of CTAB solutions near cmc and characteristics calculated on their basis**

Метод	Тензиометрия	Кондуктометрия
Уравнения $C < C_{\text{ККМ}}$	$y = -41,91 \cdot 10^{-3} - 27,09 \cdot 10^{-3}x$ ( $r=0,9923$ )	$y = 3,57 \cdot 10^{-4} + 9,548x$ ( $r=1,000$ )
Уравнения $C > C_{\text{ККМ}}$	$y = 36,63 \cdot 10^{-3} - 1,10 \cdot 10^{-3}x$ ( $r=0,9998$ )	$y = 6,891 \cdot 10^{-3}x + 2,880x$ ( $r=0,9998$ )
$C_{\text{ККМ}} \cdot 10^{-4}$ , моль/л	10,01±0,59	10,028±0,083
$\sigma_{\text{ККМ}} \cdot 10^3$ , Дж/м <sup>2</sup>	39,90	-
-g, Дж·м/моль	31,56	-

Полученные значения ККМ для системы ЦТАБ – вода неплохо согласуются с данными, полученными путем тензиометрических измерений. Это тем более очевидно, если учесть, что под ККМ понимают, строго говоря, не точку, а узкую концентрационную область, в пределах которой происходит интенсивное нарастание мицеллообразования.

### Закключение

Исследована возможность получения экспериментальных данных и оценки параметров мицеллообразования в водных растворах ЦТАБ с использованием кондуктометрического и тензиометрического методов, а также представлена

возможность использования метода в контроле качества катионных ПАВ.

Очевидное соответствие результатов кондуктометрических измерений и данных, полученных с помощью независимого (тензиометрического) метода, может служить подтверждением их достоверности. Они также в целом соответствуют данным, полученным ранее с использованием другого независимого метода (потенциометрический)  $(8,91 \pm 0,35) \cdot 10^{-4}$  моль/л.

При разработке стандартной методики рекомендуется проводить проверку устойчивости (стабильности) с помощью межлабораторных испытаний. В определенной мере полученные ранее для водных растворов ЦТАБ данные могут служить результатами такой проверки.

Полученные данные свидетельствуют о пригодности кондуктометрического метода для определения ККМ катионных ПАВ. Линейность участков кривых концентрационной зависимости электропроводности сохраняется в диапазоне концентраций как «до», так и «после» ККМ. Это подтверждается величинами коэффициентов корреляции ( $r \sim 1,000$ ), представленных в таблице 3. В дальнейшем планируется продолжить исследования на примере анионных ПАВ.

Следует отметить явные преимущества кондуктометрического метода определения ККМ по сравнению с другими применяемыми методами.

В случае потенциометрических измерений доступность, простота аппаратуры и экспрессность делают этот метод весьма привлекательным. Однако определенные ограничения интервала исследуемых концентраций и ассортимента ионоселективных электродов приводят к некоторым трудностям в его использовании. Кроме того, такое серьезное препятствие, как изменение электродных характеристик в условиях мицеллообразования, делает потенциометрический метод малоприменимым для определения ККМ.

К числу основных недостатков тензиометрического метода, как было отмечено, относятся, прежде всего, длительность и трудоемкость выполнения методики определения ККМ.

Кондуктометрический метод лишен этого недостатка. Если кондуктометрический метод основан на измерении такого объемного свойства, как электропроводность ( $\chi$ ), то тензиометрический – на измерении поверхностных свойств ПАВ ( $\sigma$ ), что требует специальной подготовки раствора к измерению - выдерживанию каждой пробы в течение не менее 15 минут, а иногда и больше. Кроме того, продолжительность самих измерений в кондуктометрии существенно ниже, чем в тензиометрии. Таким образом в кондуктометрии на 1 измерение требуется - 0,5 минут, в то время, как в тензиометрии -  $\sim 20$  минут. В целом производительность методов составляет:

- кондуктометрия:  $\sim 120$  измерений /час;
- тензиометрия: 3 измерения /час.

Общая продолжительность выполнения измерений в соответствии с методикой определяется

также процессом подготовки пробы к испытанию (стадия приготовления серии растворов ПАВ). В обоих методах это осуществляется аналогичным образом. Обработку результатов во всех случаях проводят с помощью компьютерной программы.

Однако если в тензиометрии определение  $\sigma$  осуществляется путем косвенных измерений (через угол закручивания  $\phi$ ), то в кондуктометрии - путем прямых измерений ( $\chi$ ) (константу кондуктометрической ячейки определяют заранее).

Таким образом, обработка результатов в кондуктометрии также предполагает сокращение временного интервала.

С учетом всего изложенного использование кондуктометрического метода при испытаниях катионных ПАВ приводит к резкому сокращению их продолжительности и, следовательно, к большей производительности, а в конечном счете - к большей экономичности. Это может быть особенно ценно при выполнении серийных испытаний в условиях производства ПАВ.

Кроме того, методика выполнения кондуктометрических измерений отличается сравнительной простотой и может быть легко автоматизирована. Измерение можно проводить в "полевых" условиях. Все перечисленное невозможно в условиях тензиометрии.

К числу недостатков кондуктометрического метода, точно говоря, ограничений использования данного метода, следует отнести область его применения, которая распространяется только на ионные ПАВ.

## Литература

1. Sredyuk V., Alami E., Nyden M., Holmberg K., Peresykin A.V., Menger F.M., Мицеллообразование и адсорбионные свойства новых цвиттерионных ПАВ. Micellization and adsorption properties of novel zwitterionic surfactants. *Langmuir*, 2001. 17, № 17, С. 5160-5165.
2. Niemeyer B. He L. – Z., Haramus V., Helmholtz H., Willumeit R. Структура мицелл октил-  $\beta$ -D- глюкозидов с различными головными группами в водном растворе. Micellar structure of octyl- $\beta$ -D-glucosides with different head groups in aqueous solution. *GKSS.[Rept]*. 2001. №5. С. 39-41.
3. Абрамзон А.А., Боброва Л.Е., Зайченко Л.П., Поверхностные явления и ПАВ. Справочник. Л.: Химия, 1984 – 392 с.
4. Ланге К.Р. Поверхностно – активные вещества: синтез, свойства, анализ, применение. Под науч. ред. Л.П.Зайченко. – СПб.: Профессия, 2004. 240 с.
5. Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. М.: Издательский центр «Академия», 2014 - 464 с.
6. Гормелли Дж., Геттинз У., Уин-Джонс Э. Молекулярные взаимодействия, пер. с англ. М.: 1984. С. 151-83.
7. Русанов А.И. Мицеллообразование в растворах ПАВ. – СПб.: Химия, 1992. 280 с.
8. Карпенко Е.Н., Л.Н. Ерофеева, Л.Е. Сипливая, О.Д. Печенин, В.Т. Дудка Разработка полимерных лекарственных пленок с доксорубицином, *Журнал «Фармация»*, №3, 2015 г., С.18-21.
9. Влияние заряда ПАВ на образование мицелл. The effect of surfactant charge on micellization behavior /

- Minardi R.M., Shulz P.C., Vuano B. //Colloid and Polym. Sci. 1997. №8. С. 754 – 759.
10. Харитоновна Т.В., Иванова Н.И., Б.Д. Сумм. Межмолекулярные взаимодействия в бинарных смесях катионного и неионогенного ПАВ. Коллоидный журнал. 2002. Т.64. №5. С. 685-696.
  11. Закупра В.А. Методы анализа и контроля в производстве поверхностно-активных веществ. М.: Химия, 1997. 368 с.
  12. Стратонова Н.В. Методические подходы к валидации технологических процессов получения терапевтических рекомбинантных белков на основе концепции «Quality by Design». БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018;18(3):175 с.
  13. Любченко Е.А., Чуднова О.А. Планирование и организация эксперимента: учебное пособие. Часть 1. – Владивосток: Изд-во ТГЭУ, 2010. – 156 с.
  14. Dhoot A. S., Fernandes G. J., Naha A., Rathnanand M., Kumar L. Design of experiments in pharmaceutical development. / A. S. Dhoot, G. J. Fernandes, A. Naha, M. Rathnanand, L.Kumar // Pharmaceutical Chemistry Journal/-2019. - Vol. 53. - No. 8. – С. 730-735.
  15. Термодинамика мицеллообразования в функции температуры: изучение методом высокочувствительного калориметрического титрования. Thermodynamics of micelle formation as a function of temperature: a high sensitivity titration calorimetry study/Paula S., Siis W., Tuchfenhagen J., Blume A.//J. Phys. Chem: 1995. №30. С. 1742-1751.
  4. Lange K.R. Surface-active substances: synthesis, properties, analysis, application. Under scientific ed. L.P.Zaichenko. - SPb.; Profession, 2004. 240 p.
  5. Krasniuk I.N. Pharmaceutical technology: Technology of dosage forms. M.: Publishing Centre 'Academy', 2014 - 464 p.
  6. Gormelli J., Gettins W., Win-Jones E. Molecular interactions, per. from Engl. M.:, 1984. P. 151-83.
  7. Rusanov A.I. Micelle formation in surfactant solutions. - SPb.: Khimiya, 1992. 280 p.
  8. Karpenko E.N., L.N. Erofeeva, L.E. Siplivaya, O.D. Pechenin, V.T. Dudka Development of polymeric drug films with doxorubicin, Journal 'Pharmacia', No.3, 2015, P.18-21.
  9. 7. The effect of surfactant charge on micelle formation. The effect of surfactant charge on micellisation behaviour / Minardi R.M., Shulz P.C., Vuano B. //Colloid and Polym. Sci. 1997. №8. P. 754 – 759.
  10. Kharitonova T.V., Ivanova N.I., B.D. Summ. Intermolecular interactions in binary mixtures of cationic and nonionic surfactants. Colloid Journal. 2002. Т.64. №5. P. 685-696.
  11. Zakupra V.A. Methods of analysis and control in production of surfactants. Moscow: Khimiya, 1997. 368 p.
  12. Stratonova N.V. Methodical approaches to validation of technological processes for obtaining therapeutic recombinant proteins based on the concept of 'Quality by Design'. Biodrugs. Prophylaxis, diagnostics, treatment. 2018;18(3):175 p.
  13. Lyubchenko E.A., Chudnova O.A. Planning and organisation of the experiment: textbook. Part 1. - Vladivostok: Izd vo TSEU, 2010. - 156 p.].
  14. Dhoot A. S., Fernandes G. J., Naha A., Rathnanand M., Kumar L. Design of experiments in pharmaceutical development. / A. S. Dhoot, G. J. Fernandes, A. Naha, M. Rathnanand, L. Kumar // Pharmaceutical Chemistry Journal/-2019. - Vol. 53. - No. 8. - P. 730-735.
  15. Thermodynamics of micelle formation as a function of temperature: a high sensitivity titration calorimetry study. Thermodynamics of micelle formation as a function of temperature: a high sensitivity titration calorimetry study/Paula S., Siis W., Tuchfenhagen J., Blume A.//J. Phys. Chem: 1995. №30. P. 1742-1751.

### References

1. Sredyuk V., Alami E., Nyden M., Holmberg K., Peresytkin A.V., Menger F.M, Micellization and adsorption properties of novel zwitterionic surfactants. Langmuir, 2001. 17, № 17, С. 5160-5165
2. Niemeyer B. He L. – Z., Haramus V., Helmholtz H., Willumeit R. Micellar structure of octyl-β-D-glucosides with different head groups in aqueous solution. GKSS.[Rept]. 2001.№5. С. 39-41.
3. Abramzon A.A., Bobrova L.E., Zaichenko L.P., Surface phenomena and surfactants. Reference book. L.: Khimiya, 1984 - 392 p.

© **О. Е. Шматова** – кандидат химических наук, доцент, кафедра Аналитической химии, сертификации и менеджмента качества (АХСМК), Казанский национальный исследовательский технологический университет (КНИТУ), Казань, Россия, Vakhi-olga@yandex.ru; **В. Ф. Сопин** – доктор химических наук, профессор, кафедра АХСМК, КНИТУ, sopin@mail.ru; **Р. Ф. Бакеева** – доктор химических наук, профессор, кафедра АХСМК, КНИТУ, gurf71@mail.ru.

© **О. Е. Shmatova** – PhD(Chemical Sci.), Associate Professor, Department of Analytical Chemistry, Certification and Quality Management (AChCQM), Kazan National Research Technological University (KNRTU), Kazan, Russia, Vakhi-olga@yandex.ru; **V. F. Sopin** – Doctor of Sciences (Chemical Sci.), Professor, the AChCQM department, KNRTU, sopin@mail.ru; **R. F. Bakeeva** – Doctor of Sciences (Chemical Sci.), Professor, the AChCQM department, KNRTU, gurf71@mail.ru.