

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 понимание 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 неололов АФ9-п 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 -динитробензофуроксан, 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 эппиндорфе), 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 моль $^{-1}$ ·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-динитробензфуроксан 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 неионных ПАВ мы использовали оксиэтилированные нонилфенолы АФ9-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 + H₂O 25 °C. 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 тензиометрических 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), которые рассчитываются по нижеприведенным формулам [20]: (1) где S_t и S_{KKM} растворимость ДХДНБФО полная и при ККМ; S_t общая концентрация ПАВ, - 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 $\sigma = f(c)$. Эффективность солюбилизации выражается в терминах коэффициент распределения мицелла - вода (K_m) между мицеллярной и водной фазах (2) где c_m - молярная доля солюбилизата в мицеллярной фазе, c_a - молярная доля солюбилизата в водной фазе. Если выразить через $R_{m,s}$, то получим (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 солюбилизатом и ПАВ рассматривают константу связывания K_1 [21] (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] (6) Для всех изученных систем величина 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 молекул 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: $410 \text{ нм: } S_{\text{ДХДНБФО}} = (A/l + 0,711)/2259$. На рис.2 можно видеть увеличение интенсивности УФ полос поглощения в зависимости от концентрации ПАВ в системе Brij 56 + вода, что свидетельствует 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 250С 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 250С В случае системы Tr X-100 + H₂O наблюдается некоторый рост растворимости до ККМ и резкий рост S , который объясняется солюбилизацией ДХДНБФО в мицеллах Tr X-100. То есть для Brij 56 и Tr X-100 солюбилизация ДХДНБФО линейно возрастает с ростом концентрации ПАВ после достижения ККМ, что обычно наблюдается для органических соединений [23]. Для неоновидов вид кривой растворимости зависит от типа неоновида. Это можно видеть из рис. 5, 6. Рис. 5 - Изменение растворимости ДХДНБФО от концентрации в пред - и постмицеллярной областях, для АФ9-6, t 25 °С Как можно видеть из рис. 5, растворимость ДХДНБФО сложным образом зависит от концентрации АФ9-6. 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 $S = f(C_{\text{АФ9-6}})$ то есть снижение $R_{m,s}$. При $C_{\text{АФ9-6}} > 0,001$ моль/л. Третий участок, усиление солюбилизации, можно объяснить добавочным вкладом взаимодействия между АФ9-6 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 АФ9-6 в этой области концентраций. Поскольку Tr X-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]: (7) В мицеллах Tr X-100 солюбилизируется 42,4 молекулы ДХДНБФО. Для Brij 56 также наблюдается характерная при отсутствии взаимодействия солюбилизируемого и мицеллы солюбилизирующая 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 неонов. Параметр взаимодействия между солюбилизатором 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 Tr X-100. Это можно объяснить стерическими затруднениями, поскольку Tr X-100 имеет разветвленный радикал. Для Brij 56 среднее число молекул солюбилизируемого на мицеллу S_m , вычисленное по формуле (7) равно 87, что в два раза выше, чем для Tr X-100. Рис. 6 - Изменение растворимости ДХДНБФО в системах АФ9-10, АФ9-12, 25 0С Таблица 1 -

Характеристические параметры солюбилизации ДХДНБФО в мицеллах неионных ПАВ

ПАВ	Моль/л	10	3	S	KKM	Моль/л	$R_{m,s}$	$\lg K_M$	DG	кДж/моль	K_M/N	H ₂ O			
Brij 56	0,038	1,50	0,46	4,07	-23,28	309	Tr X-100	0,239	2,77	0,44	3,93	-22,57	158		
АФ9-6	KKM1	0,058	1,7	0,42	3,98	-22,81	464	KKM2	0,65	2,057	7,40	4,38	-25,05	254	
		1,16	5,22	0,49	3,54	-20,28	94	АФ9-8	KKM1	0,098	2,39	2,09	4,20	-24,02	875
			1,228	4,723	0,74	3,70	-21,16	156	АФ9-10	0,224	1,75	0,68	4,11	-23,51	387
			1,529	0,82	4,21	-24,12	548	АФ9-12	0,1						

Таким образом, в настоящей работе исследована солюбилизация ДХДНБФО неионными ПАВ и выявлено, что наблюдается следующий порядок эффективности солюбилизации Brij 56 $\leq$ Tr X-100 оксиэтилированные нонилфенолы. Показан необычный вид зависимости растворимости ДХДНБФО от концентрации АФ9-6, АФ9-8, АФ9-10, очевидно вызванный физико-химическим взаимодействием молекул ДХДНБФО с неонами. Учитывая низкую токсичность неонов, их дешевизну и доступность, высокую солюбилизирующую емкость можно рекомендовать системы АФ9-п для повышения растворимости ДХДНБФО, предпочтительными из которых являются АФ9-6 и АФ9-8. Однако они более токсичны и менее растворимы, целесообразно использование АФ9-10 и АФ9-12.