

УДК 544.77.022.532 ÷ 544.77.051.7 ÷ 544.77.051.62 ÷ 519.242.7 ÷ 519.144.9

Р. Ф. Бакеева, Р. А. Каримуллин, Р. Ф. Курабашева, Т. С. Горбунова, О. Е. Вахитова, В. Ф. Сопин

МИЦЕЛЛОБРАЗОВАНИЕ В БИНАРНОМ РАСТВОРИТЕЛЕ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД – ВОДА В ПРИСУТСТВИИ NaCl. ПЛАНИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

Казанский национальный исследовательский технологический университет,
ул. К. Маркса, 68, 420015 Казань, Россия. E-mail: bakееva@kstu.ru

В работе тензиометрическим методом изучен процесс мицеллообразования в смеси неионного ПАВ (цетилового эфира полиоксиэтилена (10), Brij56) и анионного ПАВ (додecilсульфата натрия, ДСН) в присутствии электролита NaCl в бинарном растворителе диметилсульфоксид (ДМСО) – вода при варьировании содержания ДМСО, NaCl и соотношения содержания Brij56 и ДСН. Проведен многофакторный эксперимент для оптимизации процесса выбора системы на основе смеси ПАВ в бинарном растворителе с наименьшими значениями критической концентрации мицеллообразования (ККМ). Для этого использовали методологию определения поверхностей отклика и трехуровневые планы Бокса – Бенкена. При использовании пакета программ «Statistica 10» выявлены наиболее значимые факторы, оценены эффекты взаимодействия между ними, построены поверхности отклика и определены оптимальные условия получения смесевых систем с минимальными значениями ККМ. Минимальное значение ККМ в системе ДСН + Brij 56 + NaCl + DMSO + H₂O достигается при составе композиции $\alpha_{Brij56} = 0,680$; $C_{NaCl} = 0,140$ моль/л; $\omega_{DMSO} = 0,024$ (2,4 %) и равно $3,137 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Экспериментальные данные согласуются с расчетными значениями ККМ $(3,05 \pm 0,091) \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Ключевые слова: мицеллы, поверхностное натяжение, тензиометрия, ионные и неионные поверхностно-активные вещества, диметилсульфоксид, додецилсульфат натрия, Brij 56, планы Бокса – Бенкена.

DOI: 10.18083/LCAppl.2017.2.51

R. F. Bakeeva, R. A. Karimullin, R. F. Kurabasheva, T. S. Gorbunova, O. E. Vakhitova, V. F. Sopin

MICELLE FORMATION IN DIMETHYL SULFOXIDE – WATER BINARY SOLVENT IN PRESENCE OF NaCl. PLANNING AND OPTIMIZATION OF EXPERIMENT

Department of Analytical Chemistry, Kazan National Research Technological University,
68 K. Marx St., Kazan, 420015, Russia. E-mail: bakееva@kstu.ru

The process of micelle formation in a mixture of nonionic surfactant (cetyl ether of polyoxyethylene (10), Brij56) and anionic surfactant (sodium dodecyl sulfate, SDS) in the presence of NaCl electrolyte in dimethyl sulfoxide – water binary solvent by the tensiometric method was studied. The influence of content of dimethyl sulfoxide, NaCl, Brij 56 and SDS was studied. A multifactorial experiment was performed to optimize the selecting process of a system based on the mixture of surfactants in the binary solvent with the lowest values of the critical micelle concentration (CMC). For this, the methodology for determining the response surfaces and the three-level Box – Behnken plans were applied. Using the «Statistica 10» software package, the most significant factors were identified, the interaction effects between them were evaluated, the response surfaces were constructed and the optimal conditions for obtaining mixed systems with minimal CMC values were determined. The minimum value of CMC in the SDS + Brij 56 + NaCl + DMSO + H₂O system was achieved under the following composition: $\alpha_{Brij56} = 0,680$; $C_{NaCl} = 0,140$ mol/l; $\omega_{DMSO} = 0,024$ (2,4 %). The minimum CMC of this mixture equals to $3,137 \cdot 10^{-5}$ mol/l. The experimental data are consistent with the calculated values of CMC $(3,05 \pm 0,091) \cdot 10^{-5}$ mol/l.

Key words: micelles, surface tension, tensiometry, ionic and nonionic surfactants, dimethyl sulfoxide, sodium dodecyl sulfate, Brij 56, Box – Behnken plans.

Введение

Для регулирования свойств ПАВ в желаемом направлении широко применяют их смеси, в которых возможно проявление синергетических или антагонистических эффектов. Смеси ПАВ могут иметь значительно более высокие мицеллообразующие, солюбилизующие, моющие и другие способности, что весьма полезно для повышения нефтеотдачи пластов, производства моющих средств, фармацевтической химии. При решении таких проблем фармацевтической химии, как повышение стабильности фармацевтических препаратов, создание векторов для доставки лекарственных препаратов к мишени, определение содержания лекарственных веществ и токсичных примесей, требуется использование малотоксичных компонентов в композициях. Наиболее желательным является использование разрешенных к использованию Фармакопеями разных стран соединений, например, таких как неионное ПАВ, цетиловый эфир полиоксиэтилена (10), Brij56, растворитель диметилсульфоксид. Очень часто нестабильность фармацевтических препаратов связана с их гидролизом, который можно замедлить, используя принципы мицеллярного ингибирования [1]. Введение компонента, придающего отрицательный заряд смешанной мицелле, должно приводить к снижению скорости гидролиза (реакции нуклеофильного замещения) за счет разбегания реагентов (нуклеофил остается в объеме, а лекарственное соединение солюбилизировано в смешанной мицелле) [1]. Как известно, введение додецилсульфата натрия может привести к формированию отрицательно заряженной смешанной мицеллы, а анионные мицеллы ингибируют гидролиз [1].

Весьма полезным для создания контейнеров в векторах является использование мицелл ввиду их легкого образования. Хотя они являются динамическими агрегатами, они могут быть хорошими моделями реальных композиций с заранее заданными свойствами [2]. В этой связи изучение мицеллообразования в водном бинарном растворителе диметилсульфоксид + вода, содержащем смеси ДСН + Brij 56, методология создания практически значимых композиций представляет значительный интерес как с научной, так и с практической точки зрения.

Другим подходом снижения токсичности и повышения экономичности процессов является

создание систем с низким порогом мицеллообразования. Задача поиска оптимального соотношения компонентов таких систем с выраженным синергетическим эффектом осложняется необходимостью учета многих факторов, способных влиять на процесс мицеллообразования [3–15]. Традиционные эксперименты по изучению влияния различных факторов связаны с большими временными и ресурсными затратами. Кроме того, однофакторный эксперимент позволяет выявить лишь главные эффекты. Используя его, невозможно обнаружить и количественно описать эффекты взаимодействия факторов, но это реально осуществить, используя метод оптимизации и планирования эксперимента [16].

В настоящей статье приведены результаты исследования процесса мицеллообразования в бинарном растворителе (диметилсульфоксид + вода) и оптимизации подбора композиций ПАВ с целью достижения низких критических концентраций мицеллообразования, ККМ.

Эксперимент

В работе использовался образец анионного ПАВ (АПАВ) додецилсульфат натрия (ДСН) фирмы «*Koch-Light Laboratories LTD*» без предварительной очистки, исходный образец содержит 99,5 % основного вещества. Молекулярная масса 288,38 г/моль. Брутто-формула: $C_{12}H_{25}OSO_3Na$.

Неионогенное поверхностно-активное вещество (НПАВ) цетиловый эфир полиоксиэтилена (10), Brij56 фирмы «*FlukaChemieAG*», использован без предварительной очистки, исходный образец содержит 99,5 % основного вещества. Молекулярная масса 682,9705 г/моль. Брутто-формула: $C_{16}H_{33}-(OCH_2CH_2)_{10}-OH$.

Концентрация растворов ПАВ в тензиометрических измерениях менялась в широком диапазоне: $(0,05 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л} - 1,00 \cdot 10^{-1} \text{ моль/л})$.

Для приготовления растворов использовали диметилсульфоксид, ДМСО фирмы «*Chemapol*», а также воду, очищенную на установке «*Millipore compact laboratory high purity system*». Электрическое сопротивление воды 18,2 МОм. Состав смешанного растворителя $H_2O - ДМСО$ варьировался.

Определение поверхностного натяжения проводили тензиометрическим методом с использованием тензиометра Дю-Нуи, оснащенного

платиновым кольцом. Для проведения измерений готовили серию растворов ПАВ таким образом, чтобы в числе этих растворов оказался раствор ожидаемой критической концентрации. Начальная концентрация растворов ПАВ составила: $2 \cdot 10^{-1}$ моль/л для ДСН, $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л для Brij56. Проводили по пять параллельных измерений с интервалами 15 минут для каждой концентрации ПАВ без прополаскивания кольца между измерениями. При изменении концентрации растворов промывали кольцо в этаноле, а затем в бидистиллированной воде. Затем строили график $\gamma = f(\lg C)$, на основании которого определили еще шесть точек вблизи ККМ. Готовили последовательным разбавлением шесть новых растворов ПАВ и проводили измерения поверхностного натяжения. Общее число точек на кривой 13–16. Значения ККМ использованных ПАВ согласуются с литературными (для Brij56 $(0,562 \pm 0,035) \cdot 10^{-4}$ моль/л и $0,51 \cdot 10^{-4}$ [2]; для ДСН $(71,000 \pm 0,020) \cdot 10^{-4}$ моль/л и $75,9 \cdot 10^{-4}$ моль/л [17]).

Для расчета эффектов и построения поверхностей отклика использовали пакет программ «Statistica 10».

Результаты и их обсуждение

С целью оптимизации процедуры выбора систем с наименьшим значением ККМ изучено изменение поверхностного натяжения смешанных растворов анионного (ДСН) и неионного (Brij 56) ПАВ в системе ДСН + Brij 56 + NaCl + ДМСО + H₂O в широком интервале концентраций до и после (на порядок выше) критической концентрации мицеллообразования (ККМ). Для этого тензиометрическим методом определены изотермы поверхностного натяжения $\gamma = f(\lg C_{\text{ПАВ}})$ (см. рис. 1). Как следует из рис. 1, на кривых зависимости поверхностного натяжения от концентрации ПАВ наблюдается характерный излом, который используют для определения ККМ. Как ниже, так и выше ККМ полученная

изотерма имеет четко выраженный убывающий характер. Причем оба участка легко аппроксимируются прямыми линиями и пересекаются в точке, соответствующей значению ККМ. В табл. 1 приведены значения ККМ для изученных смесей ПАВ в бинарном растворителе.

Значение ККМ ДСН в водных растворах существенно превышает величину ККМ Brij56, что обусловлено большим сродством молекул ИПАВ к растворителю (воде), в результате чего процесс мицеллообразования затрудняется. Это приводит к уменьшению устойчивости мицелл и, соответственно, к увеличению ККМ по сравнению с ККМ НПАВ [13]. Следует отметить, что введение ДМСО в водную систему приводит к снижению поверхностного натяжения (см. рис. 2).

Нами проведена серия однофакторных экспериментов по определению ККМ при варьировании доли Brij 56, содержания NaCl и ДМСО в системе ДСН + Brij 56 + NaCl + ДМСО + H₂O. Использование бинарного растворителя ДМСО + вода интересно тем, что ДМСО весьма малотоксичное вещество и широко применяется в аптечной практике как дерматотропное средство. ДМСО способствует усилению транспорта через биологические ткани растворенных в нем лекарственных веществ («безигольная инъекция»). Кроме того, возможно использование ДМСО для создания криопротекторов, композиций для сохранения структурно не поврежденных живых клеток и тканей при низких температурах, поскольку ДМСО способен проникать в клетки и имеет низкую токсичность [18].

Как известно, мицеллярные системы эффективно используются для анализа лекарственных препаратов [18, 19]. В частности, для анализа парацетамола эффективно использование мицеллярных систем в бинарном растворителе ДМСО + H₂O. Формирование мицелл в этом бинарном растворителе показано ранее [18, 20]. ДМСО, как правило, увеличивает ККМ в системе за счет поляризационного эффекта [21].

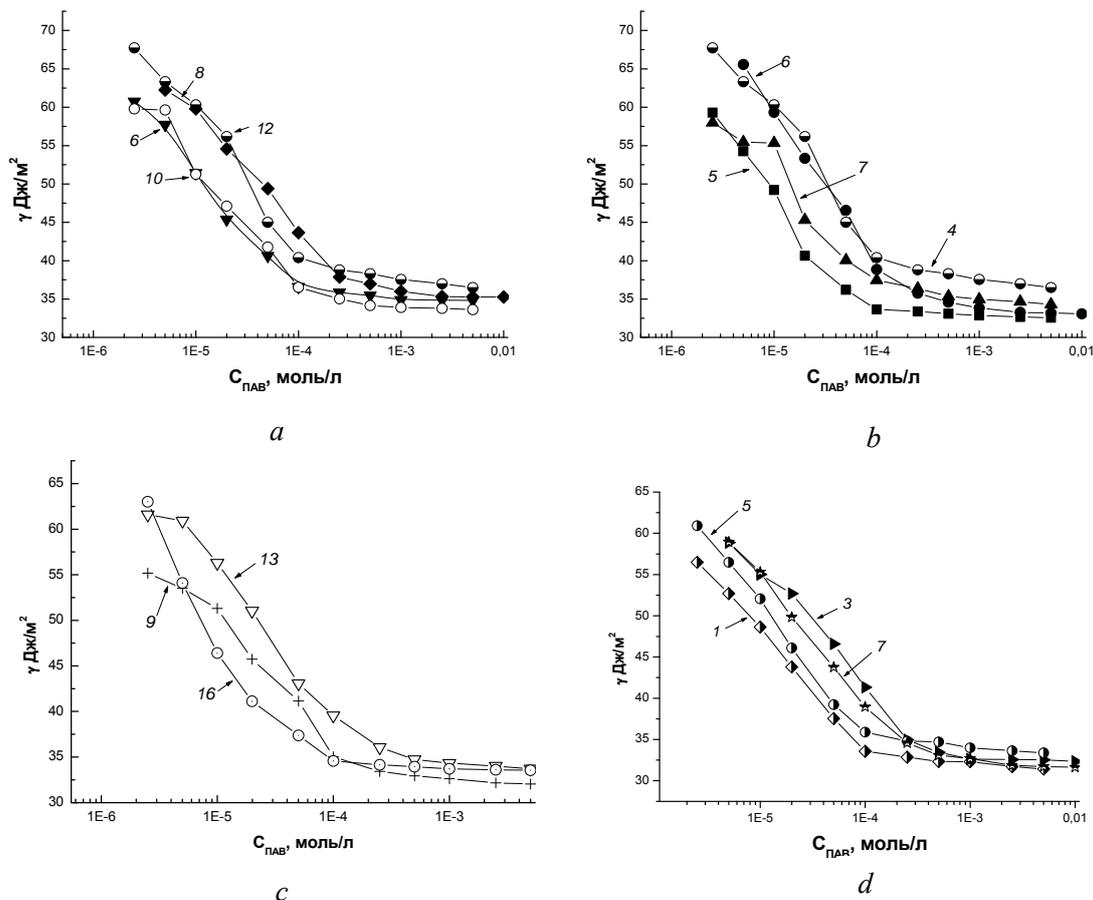


Рис. 1. Изотермы поверхностного натяжения растворов Brij56 + ДСН + H₂O + ДМСО + NaCl. Номера тензиометрических кривых соответствуют номеру исследованной системы, состав которой представлен в табл. 2:

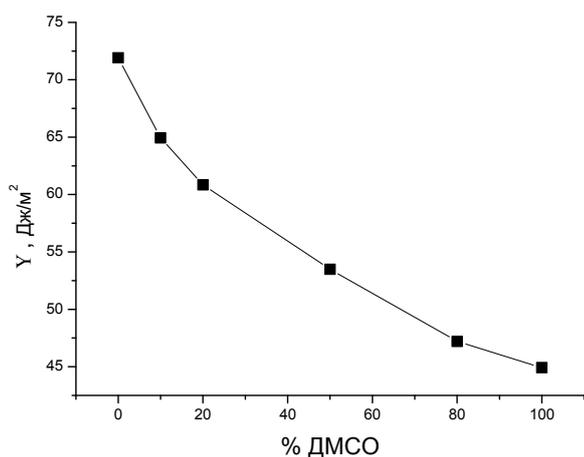
Fig. 1. Isotherms of surface tension of solutions Brij56 + SDS + H₂O + DMSO + NaCl. Tensiometry's curves number correspond to the number of the systems studied, the composition of which is presented in table. 2:

1 – X₁, α_{Brij56} 0,800, X₂, C_{NaCl} 0,100; X₃, ω_{ДМСО} 0,400; 2 – X₁, α_{Brij56} 0,800, X₂, C_{NaCl} 0,100; X₃, ω_{ДМСО} 0; 3 – X₁, α_{Brij56} 0,200, X₂, C_{NaCl} 0,100 M, X₃, ω_{ДМСО} 0 %; 4 – X₁, α_{Brij56} 0,200, X₂, C_{NaCl} 0,100 M, X₃, ω_{ДМСО} 0 %; 5 – X₁, α_{Brij56} 0,800, X₂, C_{NaCl} 0,200 M, X₃, ω_{ДМСО} 0,200 %; 6 – X₁, α_{Brij56} 0,800, X₂, C_{NaCl} 0 M, X₃, ω_{ДМСО} 0,200 %; 7 – X₁, α_{Brij56} 0,200, X₂, C_{NaCl} 0,200 M, X₃, ω_{ДМСО} 0,200 %; 8 – X₁, α_{Brij56} 0,200, X₂, C_{NaCl} 0M, X₃, ω_{ДМСО} 0,200 %; 9 – X₁, α_{Brij56} 0,500, X₂, C_{NaCl} 0,200 M, X₃, ω_{ДМСО} 0,400 %; 10 – X₁, α_{Brij56} 0,500, X₂, C_{NaCl} 0 M, X₃, ω_{ДМСО} 0,400 %; 11 – X₁, α_{Brij56} 0,500, X₂, C_{NaCl} 0,200 M, X₃, ω_{ДМСО} 0 %; 12 – X₁, α_{Brij56} 0,500, X₂, C_{NaCl} 0M, X₃, ω_{ДМСО} 0 %; 13 – X₁, α_{Brij56} 0,500, X₂, C_{NaCl} 0,100 M, X₃, ω_{ДМСО} 0,200 %; 16 – X₁, α_{Brij56} 0,680, X₂, C_{NaCl} 0,140 M, X₃, ω_{ДМСО} 0,024 %

Таблица 1. Значения ККМ, схема плана Бокса – Бенкена и уровни факторов для описания поверхности отклика в исследованных системах

Table 1. Values of CMC, Box – Bencken plan scheme and factor levels for describing the response surface in the investigated systems

№ системы	Кодированные уровни факторов			Реальные (декодированные) уровни факторов			Отклик, Y_{cp}				
	X_1^*	X_2^*	X_3^*	X_1, α_{Brij56}	$X_2, C_{NaCl},$ моль/л	X_3, ω_{DMCO}	$-\lg C_{ккм}$	$C_{ккм},$ ммоль/л	$\sigma_{ккм} \cdot 10^3$ Дж/м ²	$-G,$ (Дж·м)/моль	$\sigma_0 \cdot 10^3, \text{ Дж/м}^2$
1	+1	0	+1	0,800	0,100	0,400	4,05	0,08913	33,20	431,5	71,66
2	+1	0	-1	0,800	0,100	0	4,30	0,05012	32,70	790,1	72,28
3	-1	0	+1	0,200	0,100	0,400	3,51	0,3090	32,80	125,8	71,66
4	-1	0	-1	0,200	0,100	0	3,80	0,1584	34,40	235,2	71,66
5	+1	+1	0	0,800	0,200	0,200	4,10	0,07943	35,30	460,9	71,91
6	+1	-1	0	0,800	0	0,200	3,98	0,1059	35,90	340,0	71,91
7	-1	+1	0	0,200	0,200	0,200	3,58	0,2630	32,40	148,1	71,35
8	-1	-1	0	0,200	0	0,200	3,53	0,2951	35,40	122,9	71,66
9	0	+1	+1	0,500	0,200	0,400	3,93	0,1189	33,30	326,6	72,13
10	0	-1	+1	0,500	0	0,400	3,85	0,1413	34,00	269,9	72,13
11	0	+1	-1	0,500	0,200	0	4,41	0,03890	39,50	818,8	71,35
12	0	-1	-1	0,500	0	0	4,10	0,07943	39,80	408,9	72,28
13	0	0	0	0,500	0,100	0,200	3,80	0,1334	34,70	282,9	72,44
14	0	0	0	0,500	0,100	0,200	3,82	0,1350	34,50	281,0	72,44
15	0	0	0	0,500	0,100	0,200	3,86	0,1380	34,30	276,4	72,44
16				0,680	0,140	0,024					

Рис. 2. Тензиометрическая кривая для системы ДМСО + H₂O, 25 °CFig. 2. Tensiometry's curve for the system DMSO + H₂O, 25 °C

Как известно, факторный эксперимент позволяет достаточно точно описывать влияние факторов при относительно небольших затратах ресурсов [16]. Под фактором подразумевали измеряемую переменную величину (X_1, α_{Brij56} ; X_2, C_{NaCl} , моль/л; X_3, ω_{DMCO}), способную принимать определенное значение и влиять на объект исследования – процесс мицеллообразования. Для оптимизации выполнены такие этапы, как выбор целевой функции, наиболее значимых факторов. В качестве целевой функции, (Y), выбрано значение критической концентрации мицеллообразования, ККМ бинарных смесей ПАВ. При выборе наиболее значимых факторов опирались на литературные данные [1–15].

Для систематизации влияющих факторов на ККМ использовали диаграмму К. Исикавы (*Fishbone-Ishikawa Diagram*) [22]. Построение этой диаграммы сводится к определению основной цели и выявлению наиболее важных причин –

причин первого уровня. Затем определяются причины второго уровня, на которые влияют причины третьего уровня. Анализ с помощью диаграммы позволяет определить взаимозависимость факторов, влияющих на объект анализа, распределить факторы по степени важности. На рис. 3. представлена диаграмма К. Исикавы для процесса мицеллообразования.

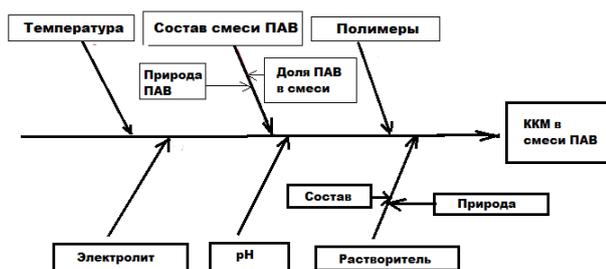


Рис. 3. Причинно-следственная диаграмма, определяющая факторы, значимо влияющие на КММ в смеси ПАВ

Fig. 3. Causal-effect Diagram Determining the Factors that Significantly Affect the CMC in a Mixture of Surfactants

Анализ литературных данных позволил выделить основные факторы, влияющие на КММ [1–15], которые приведены на рис. 3. Для системы ДСН + Brij 56 + NaCl + DMCO + H₂O эксперименты проводились при постоянной температуре 25 °С. Изменялся состав смеси, соотношение анионного (ДСН) и неионного ПАВ (Brij 56). В этом случае возможно взаимодействие мицелл ДСН и Brij56, проявление синергетического эффекта, ведущее к образованию смешанных мицелл и снижению КММ [15, 23]. Можно ожидать, что присутствие инертных солей, таких как в нашем случае NaCl, окажет существенное влияние на значения целевой функции (КММ), поскольку в состав выбранной для исследования бинарной смеси входит ионное ПАВ (ДСН), способное к электростатическому взаимодействию с противоионами электролита.

На рис. 1 представлены изотермы поверхностного натяжения $\sigma = f(\lg C_{\text{ПАВ}})$. Рассчитанные на их основе значения отклика – величины КММ и поверхностной активности ($-G$) бинарных систем ПАВ представлены в табл. 2.

Для процесса оптимизации в качестве основных факторов нами выбраны: мольная доля

Brij56 в смеси α_{Brij56} (X_1), концентрация электролита NaCl, C_{NaCl} , моль/л (X_2); объемная доля диметилсульфоксида ω_{DMCO} , (X_3).

В отношении выбранных факторов выполняются такие необходимые требования, как управляемость; точность измерений, однозначность, совместимость и независимость.

Оптимизация включала: планирование и выполнение факторного эксперимента; построение математической модели ($y = f(X_i)$); изучение влияния факторов (X_i) на целевую функцию (Y) путем построения поверхности отклика; анализа поверхности отклика с целью поиска точки оптимума.

Планирование эксперимента основано на варьировании каждого фактора на небольшом числе уровней. Для моделирования нелинейных зависимостей задавались значения факторов на трех уровнях. Увеличение количества уровней, как и увеличение числа факторов, вызывает резкий рост числа опытов, а значит, и затрат на их проведение. Для их сокращения применили оптимальные планы, среди которых наиболее распространенными являются планы Бокса – Бенкена. В этих планах каждый фактор варьируется на трех уровнях, при этом число опытов равно 13. Следует учесть, что в центре плана опыт повторяют трижды. Таким образом, общее число опытов составляет 15 (см. табл. 2).

Кодирование уровней факторов осуществлялось на основе экспериментальных данных (влияние $X_1 \alpha_{\text{Brij56}}$, $X_2 C_{\text{NaCl}}$, $X_3 \omega_{\text{DMCO}}$) по формуле 1:

$$X_i^* = \frac{X_i - M}{H}, \quad (1)$$

где X_i^* – кодированный уровень i -го фактора, X_i – декодированный (реальный) уровень i -го фактора, M – среднее значение, а H – полуширина интервала.

$$M = \frac{X(\text{верхний уровень}) + X(\text{нижний уровень})}{2} \quad (2)$$

$$H = \frac{X(\text{верхний уровень}) - X(\text{нижний уровень})}{2}$$

Декодирование уровней факторов выполнялось по формуле

$$X_i = X_i^* \cdot H + M. \quad (3)$$

Результаты кодирования уровней факторов следующие: а) фактор X_1 (α_{Brij56}): $X_{\text{верх}} = 0,800$; $X_{\text{нижн}} = 0,200$; $M = (0,800 + 0,200)/2 = 0,500$; $H = (0,800 - 0,200)/2 = 0,300$; б) фактор X_2 (C_{NaCl} , моль/л): $X_{\text{верх}} = 0,200$ моль/л; $X_{\text{нижн}} = 0$ моль/л; $M = (0,200 + 0)/0,100$ моль/л; $H = (0,200 - 0)/0,100$ моль/л; в) фактор X_3 (ω_{DMCO}): $X_{\text{верх}} = 0,400$, $X_{\text{нижн}} = 0$; $M = (0,400 + 0)/2$, $H = (0,400 - 0)/2 = 0,200$.

Декодированные (реальные) значения факторов X_i приведены в табл. 2.

Таблица 2. Декодированные значения факторов

Table 2. Decoded values factors

Фактор		Уровень		
		-1	0	+1
X_1	α_{Brij56}	0,200	0,500	0,800
X_2	C_{NaCl} моль/л	0	0,100	0,200
X_3	ω_{DMCO}	0	0,200	0,400

Количественную оценку зависимости величины отклика от значимых факторов получили из серии выполненных экспериментов по описанной выше методике, в соответствии с приведенным в табл. 1 трехуровневым планом Бокса – Бенкена. Для описания зависимости отклика от величин значимых факторов строилась математическая модель с использованием пакета программ «Statistica 10». Модель представляет собой полином второго порядка, где отклик (Y) связан с величинами факторов следующим уравнением:

$$Y = 0,1441 - 0,0876 \cdot X_1 - 0,0269 \cdot X_1^2 - 0,0152 \cdot X_2 + 0,0016 \cdot X_2^2 + 0,0414 \cdot X_3 + 0,0188 \cdot X_3^2 + 0,0014 \cdot X_1 X_2 - 0,0279 \cdot X_1 X_3 + 0,0045 \cdot X_2 X_3, \quad (4)$$

где: значение 0,1441 является свободным членом; значения с индексом X_n – регрессионный коэффициент линейных (главных) факторных эффектов; X_n^2 – регрессионный коэффициент квадратичных (нелинейных) факторных эффектов; значения с индексом $X_n X_m$ – регрессионный коэффициент эффектов взаимодействия [16].

Анализ уравнения показал, что главные и квадратичные эффекты наблюдаются для большинства факторов, но практически отсутствует квадратичный эффект X_2^2 . Установлена

взаимозависимость факторов X_1 и X_3 между собой: мольная доля НПAB (α_{Brij56}) в смеси (α_{Brij56}) и объемная доля диметилсульфоксида (ω_{DMCO}) оказывают влияние друг на друга. Сравнение значений коэффициентов регрессии с границами доверительного интервала показывает, что некоторые коэффициенты (квадратичный коэффициент X_2^2 и коэффициенты взаимодействий $X_1 X_2$ и $X_2 X_3$) могут быть признаны незначимыми.

Значение коэффициента детерминации ($R^2 = 0,9944$) свидетельствует об адекватности полученной математической модели, которая описывает графическое представление зависимости отклика от величин значимых факторов. На рис. 4–6 изображены поверхности отклика от доли НПAB, α_{Brij56} , X_1 в бинарной смеси и C_{NaCl} , X_2 ; ω_{DMCO} , X_3 , C_{NaCl} , X_2 ; доли НПAB α_{Brij56} , X_1 в бинарной смеси и доли ДМСО ω_{DMCO} , X_3 .

Поверхности отклика отражают влияние факторов на величину ККМ. Во всех случаях они имеют нелинейный характер (рис. 4–6). Полуоси эллипсов (линий уровней) не параллельны осям координат, что свидетельствует о наличии эффектов взаимодействия между факторами X_1 (α_{Brij56}) и X_3 (ω_{DMCO}). Каждый из регрессионных коэффициентов имеет значительные величины (как для линейного факторного эффекта, так и для эффекта взаимодействия X_1 и X_3). В то же время характер представленных на рис. 4–6 поверхностей отклика говорит об отсутствии эффектов взаимодействия между факторами X_1 (α_{Brij56}) и X_2 (C_{NaCl}), а также X_2 (C_{NaCl}) и X_3 (ω_{DMCO}), в этом случае полуоси эллипсов – линий уровней – практически параллельны осям координат.

После проверки значимости коэффициентов регрессии и отсеивания незначимых уравнение регрессии приобретает вид:

$$Y = 0,1441 - 0,0876 \cdot X_1 - 0,0269 \cdot X_1^2 - 0,0152 \cdot X_2 + 0,0414 \cdot X_3 + 0,0188 \cdot X_3^2 - 0,0279 \cdot X_1 X_3. \quad (5)$$

Наибольшее влияние на величину отклика (значение ККМ) оказывает состав смеси ПАВ, о чем свидетельствуют значения коэффициентов при X_1 и X_1^2 , причем существенный вклад состава смеси наглядно подтверждает установленный для исследуемых систем эффект синергизма и позволяет выразить его количественно.

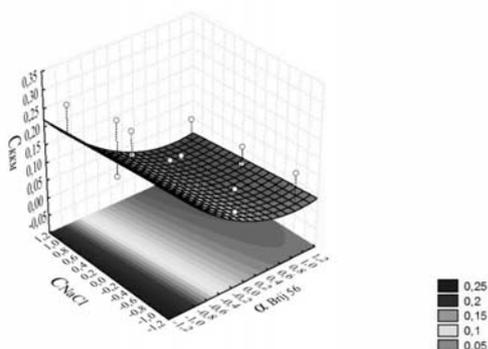


Рис. 4. Поверхность отклика для зависимости ККМ (функции отклика Y) от α_{Brij56} (X_1) и C_{NaCl} (X_2) (при $X_3^* = -1$, $\omega_{\text{ДМСО}} = 0$). При увеличении концентрации NaCl и доли Brij 56 ККМ снижается. По абсциссе и ординате даны кодированные значения

Fig. 4. The Surface Response for Dependent of CMC (Y) from α_{Brij56} (X_1) and C_{NaCl} (X_2) (if $X_3 = -1$, $\omega_{\text{DMCO}} = 0$). With an increase in the concentration of NaCl and a fraction of Brij 56, the CMC decreases. The abscissa and ordinate are given coded values

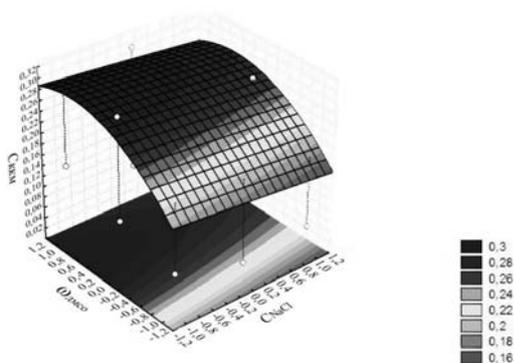


Рис. 5. Поверхность отклика для зависимости ККМ (функции отклика Y) от $\omega_{\text{ДМСО}}$ (X_3) и C_{NaCl} (X_2) (при $X_1^* = -1$, $\alpha_{\text{Brij56}} = 0$). По абсциссе и ординате даны кодированные значения

Fig. 5. The Surface response for dependent of CMC (Y) from ω_{DMCO} (X_3) and C_{NaCl} (X_2) (if $X_1^* = -1$, $\alpha_{\text{Brij56}} = 0$). The abscissa and ordinate are given coded values

Нелинейный характер поверхностей отклика, очевидно, обусловлен тем, что в системе ДСН – Brij56 образуются смешанные мицеллы. Молекулы НП АВ в таких мицеллах экранируют полярные группы АПАВ и уменьшают электростатическое отталкивание между ионами АПАВ. Это, в конечном счете, приводит к повышению устойчи-

вости мицелл и к существенному уменьшению ККМ. Кроме того, снижение плотности заряда на поверхности смешанных мицелл делает их менее чувствительными к присутствию противоионов.

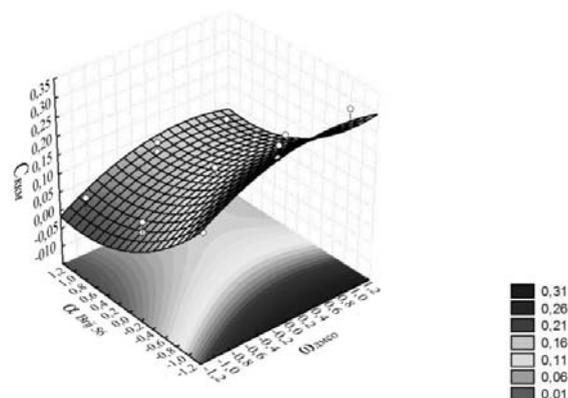


Рис. 6. Поверхность отклика для зависимости ККМ (функции отклика Y) от α_{Brij56} (X_1) и $\omega_{\text{ДМСО}}$ (X_3) (при $C_{\text{NaCl}} = 0$, $X_2^* = -1$). По абсциссе и ординате даны кодированные значения

Fig. 6. The Surface response for dependent of CMC (Y) from α_{Brij56} (X_1) and ω_{DMCO} (X_3) (if $C_{\text{NaCl}} = 0$, $X_2^* = -1$). The abscissa and ordinate are given coded values

Так, если ККМ ДСН в присутствии NaCl понижается \sim в 10 раз (от 8,1 ммоль/л в отсутствие NaCl до 0,83 ммоль/л при $C_{\text{NaCl}} = 0,2$ моль/л [14], то в изученных нами системах в присутствии НП АВ (Brij56) ККМ понижалась только \sim в 2 раза (от $\sim 0,08$ ммоль/л в отсутствие NaCl до $\sim 0,04$ ммоль/л при $C_{\text{NaCl}} = 0,2$ моль/л. На это же указывает и относительно небольшое значение регрессивного коэффициента линейного эффекта X_2 .

Поиск оптимума осуществлялся до достижения точки экстремума. Координаты оптимума (минимума ККМ при наличии ДМСО) в кодированных значениях факторов получились следующими: фактор X_1 : 0,679; фактор X_2 : 0,386; фактор X_3 : $-0,880$. Декодированные значения составляют: $\alpha_{\text{Brij56}} = 0,680$; $C_{\text{NaCl}} = 0,140$ моль/л; $\omega_{\text{ДМСО}} = 0,024$ (2,4 %). При данных значениях факторов величина ККМ в точке минимума должна составлять $3,137 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Для проверки модели провели пять параллельных измерений ККМ тензиометрическим методом в выбранных оптимальных условиях. Полученные экспериментальные данные согласуются с расчетными значениями ККМ $(3,05 \pm 0,091) \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Характер взаимодействия компонентов (мономеров) смесей ПАВ можно оценить, если определить величину параметра взаимодействия β в рамках полуэмпирической модели [14, 23]. Поэтому для системы ДСН + Brij 56 + NaCl + DMCO + H₂O нами определены параметр взаимодействия ПАВ (β), мицеллярные мольные доли (X) и мицеллярные активности (γ). Параметр взаимодействия β рассчитан экспериментально из значений ККМ в соответствии с формулой (6):

$$\beta = \frac{\ln(C_{\text{ККМ смеси}} \cdot \frac{\alpha_1}{C_{\text{ККМ1}}} \cdot X_1)}{(1 - X_1)^2}, \quad (6)$$

где X_1 – мольная доля ПАВ 1 в смешанной мицелле; α_1 – мольная доля ПАВ 1 в бинарной смеси (в общем растворе смеси); $C_{\text{ККМ1}}$ и $C_{\text{ККМ2}}$ – ККМ индивидуальных ПАВ; $C_{\text{ККМ(смеси)}}$ – ККМ смешанной системы. Для определения X использовали уравнение (7):

$$\frac{X_1^2 \cdot \ln(C_{\text{ККМ(смеси)}} \cdot \alpha_1 / C_{\text{ККМ1}} \cdot X_1)}{(1 - X_1)^2 \cdot \ln[C_{\text{ККМ(смеси)}} \cdot (1 - \alpha_1) / C_{\text{ККМ2}} \cdot (1 - X_1)]} = 1. \quad (7)$$

Уравнение (7) решали итеративно относительно X_1 . Полученные значения X_1 и X_2 для системы в точке оптимума составляют: $X_{\text{Brij56}} = 0,718$ и $X_{\text{ДСН}} = 0,282$. Подставляя вычисленные значения X_1 в уравнение (7), рассчитали величины β (параметр взаимодействия) и γ (коэффициент активности в смешанных мицеллах).

$$\gamma = \exp[\beta \cdot (1 - X_1)^2]. \quad (8)$$

Значение параметра взаимодействия β в точке оптимума составляет $-9,70$, коэффициента активности $\gamma - 0,517$. Отрицательные значения β говорят о наличии сил притяжения между молекулами ПАВ в смеси, о синергизме в процессе мицеллообразования (для идеальной смеси ($\beta = 0$)) [23]. Можно отметить согласованность результатов, полученных при анализе коэффициентов регрессии уравнения (5) и расчета параметра взаимодействия β , и считать подтвержденным факт образования смешанных мицелл в системе ДСН + Brij 56 + NaCl + DMCO + H₂O.

Выводы

Полученные данные показывают, что присутствие НПРАВ в смешанных мицеллах повышает их устойчивость к действию солей в бинарном растворителе. Это обстоятельство делает смеси более предпочтительными при их практическом использовании в сложных многокомпонентных системах, например в лекарственных препаратах, в биологических объектах, а также в моющих средствах, нефтяной промышленности. Установлено, что введение органического растворителя (DMCO) в водные растворы ПАВ приводит к увеличению ККМ

благодаря усилению растворяющей способности среды (X_3). Вызывает интерес парное взаимодействие таких факторов, как мольная доля НПРАВ (α_{Brij56}) X_1 в смеси и ω_{DMCO} (X_3). Это взаимодействие приводит к уменьшению ККМ. Анализ значений ККМ в изученных растворах показал, что увеличение доли Brij 56 в системе ДСН + Brij56 + NaCl + DMCO + H₂O ведет к уменьшению ККМ. По-видимому, возрастание доли неионного ПАВ в смешанных мицеллах приводит к снижению растворяющего действия бинарного растворителя DMCO + H₂O и к большей стабилизации мицелл. Увеличение концентрации NaCl также ведет к уменьшению ККМ. Увеличение доли DMCO ведет к увеличению ККМ. Этот факт следует учитывать при создании фармацевтических композиций, в которых практически значимые свойства обусловлены мицеллообразованием.

Для системы ДСН + Brij56 + NaCl + DMCO + H₂O наиболее низкое значение ККМ (оптимум), определенное с применением планов Бокса – Бенкена и использованием процедуры оптимизации наблюдается при $\alpha_{\text{Brij56}} = 0,680$, $C_{\text{NaCl}} = 0,140$ моль/л, $\omega_{\text{DMCO}} = 0,024$. Минимальное значение ККМ смеси ($3,137 \cdot 10^{-5}$ М), существенно меньше значений ККМ индивидуальных ПАВ ($7,10 \cdot 10^{-3}$ для ДСН и $5,6234 \cdot 10^{-5}$ для Brij56), что косвенно подтверждает формирование смешанных мицелл. Снижение ККМ может привести к улучшению солибилизирующего действия ПАВ и некоторых других важных свойств и, что очень важно, к улучшению экономических показателей производства продукции на их основе, поскольку снижает расход ПАВ.

Подтверждение формирования смешанных мицелл в системе ДСН + Brij56 + NaCl + DMSO + H₂O можно видеть при определении параметра взаимодействия β –9,70. Полученные данные позволили не только установить наличие синергетического эффекта для изученных смесей ПАВ, но и оценить влияние ряда важных факторов на этот эффект, что позволяет управлять синергизмом смесей и создавать смеси с заданными свойствами. Предлагаемый подход на основе метода оптимизации и планирования эксперимента позволяет описать влияние природы ПАВ и соотношения компонентов смеси на ККМ, учесть солевой эффект, состав растворителя и оценить синергетические эффекты в смешанных системах при ограниченном количестве проведенных экспериментов. Такой подход может быть предложен как способ оптимизации, управления и прогнозирования свойств систем на основе ПАВ и может быть полезен для разработки методологии получения систем, продуктов с заданными поверхностно-активными свойствами.

Список литературы / References

1. Березин И. В., Мартинек К., Яцимирский А. К. Физико-химические основы мицеллярного катализа // *Успехи химии*. 1973. Т. 42, № 10, С. 1729–1756. [Berezin I.V., Martinek K., Yatsimirskii A.K. Physicochemical Foundations of Micellar Catalysis. *Russ. Chem. Rev.*, 1973, **42** (10), 787–802. DOI: RC1973v042n10ABEH002744.]
2. Bhat P.A., Rather G.A. Solubilization Capabilities of Some Cationic, Anionic, and Nonionic Surfactants toward the Poorly Water-Soluble Antibiotic Drug Erythromycin. *J. Chem. Eng. Data*, 2008, **53**, 1271–1277.
3. Rosen M.J. Surfactants and Interfacial Phenomena. 3rd ed. New York : John Wiley & Sons, 2004, 444 p.
4. Abe M., Scamehorn J.F. Mixed Surfactant Systems. Surfactant Science Series. Second edition. New York : Marcel Dekker, 2004, **124**, 831 p.
5. Holland P.M., Rubingh D.N. Mixed Surfactant Systems. *ASC Symposium Series*. Washington : American Chem. Society, DC, 1992, **501**, 1–12.
6. Ogino K., Abe M. Mixed Surfactant Systems. Surfactant Science Series. New York : Marcel Dekker, 1993, **46**.
7. Смирнова Н. А. Фазовое поведение и формы самоорганизации растворов смесей поверхностно-активных веществ // *Успехи химии*. 2005. Т. 2, № 74. С. 138–154. [Smirnova N.A. Phase Behaviour and Self-assembly Patterns of Surfactant mixtures in solutions. *Russian Chemical Reviews*, 2005, **74** (2), 129–144. DOI: RC2005v074n02ABEH000975].
8. Moroi Y., Nishikido N., Saito M., Matuura R. The Critical Micelle Concentration of Ionic-Nonionic Detergent Mixtures in Aqueous Solutions. III. *J. Colloid Interface Sci.*, 1975, **52**, 356–363. DOI: 0021-9797(75)90210-6.
9. Corkill J.M., Goodman J.F., Tate J.R. Micellization in Mixture of Anionic and Non-Ionic Detergents, *Trans. Faraday Soc.*, 1964, **60**, 986–995. DOI: 10.1039/TF9646000986.
10. Shick M.J., Manning D.J. Micelle Formation in Mixtures of Nonionic and Anionic Detergents. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 1966, **43** (3), 133–136. DOI: 10.1007/BF02646286.
11. Mandal A.B.; Moulik S.P. Mutual Interactions of Nonionic and Ionic Detergents Composed of Triton X-100, SDS and CTAB. *Ind. J. Chem.*, 1980, **19A**, 620–625.
12. Ghosh S.; Moulik S.P. Interfacial and Micellization Behavior of Binary and Ternary Mixtures of Amphiphiles (Tween-20, Brij-35 and Sodium Dodecyl Sulfate) in Aqueous Medium. *J. Colloid Interface Sci.*, 1998, **208** (29), 357–366.
13. Русанов А. И. Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ. СПб.: Химия, 1992. 280 с. [Rusanov A.I. Micelle formation in solutions of surface-active substances. St. Petersburg : Khimiya, 1992, 280 p. (in Russ.)].
14. Холмберг К., Йёнссон Б., Кронберг Б., Линдман Б. Поверхностно-активные вещества и полимеры в водных растворах : пер. с англ. / под ред. Б. Д. Сумма. М. : БИНОМ, Лаборатория знаний, 2007. 528 с. [Holmberg K., Jönsson B., Kronberg B., Lindman B. Surfactants and Polymers in Aqueous Solution. 2nd ed. John Wiley & Sons, Ltd, 2003. 547 p.].
15. Мицеллообразование, солюбилизация и микроэмульсии / под ред. К. Миттела. М. : Мир, 1980. 597 с. [Micellization, solubilization and microemulsions / ed. by K. Mittal. New York, Plenum Press, 1977, 580 p.].
16. Адлер Ю. П., Маркова Е. В., Граеновский Ю. В. Планирование при поиске оптимальных условий. М. : Мир, 2004. 725 с. [Adler Yu.P., Markova E.V., Graenovskii Yu.V. Planning for the search for optimal conditions. M. : Mir Publishing House, 2004, 725 p. (in Russ.)].
17. Bibette J., Calderon F.L., Poulin P. Emulsion : Basic Principles. *Rep. Prog. Phys.*, 1999, **62**, 969–1033.
18. Бакеева Р. Ф., Горбунова Т. С., Вахитова О. Е., Гайсина А. И., Юсупова Л. М., Гармонов С. Ю., Сопин В. Ф. Спектрофотометрическое определение *n*-аминофенола в лекарственных препаратах при использовании 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана как реагента в мицеллярной среде // *Хим-Фарм Журнал*. 2010. Т. 44, № 4. С. 35–39. [Bakeeva R.F.

- Gorbunova T.S., Vakhitova O.E., Gaisina A.I., Yusupova L.M., Garmonov S.Yu., Sopin V.F. Spectrophotometric determination of *p*-aminophenol in drugs using 5,7-dichloro-4,6 dinitrobenzofuroxan reagent in micellar media. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2010, **44** (50), 282–286].
19. Фармацевтический анализ: Серия «Проблемы аналитической химии»: монография / под ред. Г. К. Будникова, С. Ю. Гармонова. М.: Аргамак-медиа, 2013. Т. 16. 778 с. [Pharmaceutical analysis: Series «Problems of analytical chemistry»: monograph / ed. by G.K. Budnikov, S.Yu. Garmonov. M.: Argamak-Media, 2013, **16**, 778 p. (in Russ.)].
20. Бакеева Р. Ф., Горбунова Т. С., Сафиуллина Л. И., Вахитова О. Е., Гармонов С. Ю., Юсупова Л. М., Сопин В. Ф. Модификация 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана для применения в качестве аналитического реагента и компонента биологически активных композиций. Ч. 1: Иммобилизация смешанными мицеллами // *Вестн. Казанск. технол. ун-та*. 2010. № 5. С. 48–54. [Bakeeva R.F., Gorbunova T.S., Safiullina L.I., Vakhitova O.E., Garmonov S.Yu., Yusupova L.M., Sopin V.F. Modification of 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxane for use as an analytical reagent and a component of biologically active compositions. Part 1: Immobilization with mixed micelles. *Bulletin of Kazask. Tekhnol. Univ.*, 2010, 5, 48–54 (in Russ.)].
21. Арутюнян Л. Р., Маркарян Ш. А. Изучение влияния диметилсульфоксида и диэтилсульфоксида на мицеллообразование додецилсульфата натрия в водных растворах методом флуоресценции // *Коллоидный журнал*. 2007. Т. 69, № 4. С. 444–447. [Harutyunyan L., Markarian Sh.A. Investigation of the Effect of Dimethyl Sulfoxide and Diethyl Sulfoxide on Sodium Dodecyl Sulfate Micellization in Aqueous Solutions by Fluorescence Method. *Colloid Journal*, 2007, **69** (4), 407–410. DOI: 10.1134/S1061933X07040023].
22. Tague N.R. Seven Basic Quality Tools. *The Quality Toolbox*. Milwaukee, Wisconsin: American Society for Quality, 2004. P. 15. Retrieved 2010-02-05.
23. Ланге К. Р. Поверхностно-активные вещества. Синтез, свойства, анализ, применение: пер. с англ. / под ред. Л. П. Зайченко. СПб.: Профессия, 2007. 239 с. [Lange K.R. Surfactants: A Practical Handbook. Munich: Hanser Publishers, 1999, 237 p.].
24. Rubingh D.N. Solution Chemistry of Surfactants / ed. K.L. Mittal. New York, Plenum Press, 1979, **1**, 337 p.

Поступила в редакцию 4.05.2017 г.
Received 4 May 2017