

УДК 544.351.3; 547.8; 544.7: 544.7-4: 544.773

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

СОЛЮБИЛИЗАЦИЯ 5,7-ДИХЛОР-4,6-ДИНИТРОБЕНЗОФУРОКСАНА В МИЦЕЛЛАХ ПОВЕРХНОСТНО АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

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

Мицеллярные системы поверхностно активных веществ могут быть использованы для повышения растворимости плохо водорастворимых органических соединений, в том числе лекарственных веществ и их прекурсоров. В настоящем сообщении приводятся результаты изучения солюбилизации прекурсора лекарственного вещества 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуороксана с применением спектрофотометрического и тензиометрического методов в мицеллярных системах неионных поверхностно активных веществ – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутилфеноксиполиэтоксигэтанол) (Tr X-100), цетилового эфира полиоксиэтилена (10) (Brij 56); катионного ПАВ – цетилтриметиламмония бромистого (ЦТАБ); анионного ПАВ – додецилсульфата натрия (ДСН). Солюбилизационная способность ПАВ рассматривалась в терминах молярной солюбилизации ($R_{m,s}$), коэффициента распределения мицелла–вода (K_m) и свободной энергии солюбилизации (ΔG_s^0). Эффективность солюбилизации мицеллами ПАВ 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуороксана меняется в ряду: ДСН < ЦТАБ < Tr X-100 < Brij56. Отрицательные значения свободной энергии солюбилизации свидетельствуют об ее самопроизвольном характере. Проведенное сравнительное изучение поможет целенаправленно выбрать подходящую среду для органического синтеза с использованием 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуороксана, а также для аналитических определений. Низкие значения критических концентраций мицеллообразования неионных ПАВ и невысокая токсичность, а также большая солюбилизационная емкость позволяют рекомендовать их для создания наноконтейнеров при конструировании средств доставки лекарственных веществ к мишени.

Ключевые слова: надмолекулярные системы, мицеллы, солюбилизация, 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуороксан, молярная солюбилизация, коэффициент распределения мицелла–вода, ионные и неионные поверхностно активные вещества.

DOI: 10.18083/LCApl.2015.3.134

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

SOLUBILIZATION OF 5,7-DICHLORO-4,6-DINITROBENZOFUROXSAN IN SURFACTANTS MICELLES

Kazan National Research Technological University,
K. Marx Str., 68, 420015 Kazan, Russia. E-mail: bakeeva@kstu.ru

Micellar systems of surfactants can be used for solubilization improvement of poorly water-soluble organic compounds, including medicinal substances and their precursors. Results of the solubilization study of the medicinal substance precursor 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroksan are given. Spectrophotometric and tenziometric methods were used for the analysis of the micellar systems of nonionic surfactants such as 4-(1,1,3,3-tetramethylbutylphenoxy polyethoxy ethanol) (Tr X-100), polyoxyethylene (10) cetyl ether (Brij 56), cationic surfactant – cetyltrimethylammonium bromide (CTAB), anionic surfactant – sodium dodecylsulphate (SDS). Solubilization ability of surfactant was considered in the terms of molar solubilization ratio ($R_{m,s}$), the micelle–water partition coefficient (K_m) and the free energy of solubilization (ΔG_s^0). Solubilization effectiveness of

surfactant micelles for 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzophuroxan varies among the following sequence: SDS < CTAB < Tr X-100 < Brij56. The negative values of the free solubilization energy testify to its spontaneous character. The fulfilled comparative study will help to choose targetly the suitable environment for organic synthesis with the use of 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxan, and also for analytical definitions. Low values of CMC of nonionic surfactants, their low toxicity and large solubilization capacity allow to recommend these surfactants for creation of nanocontainers at designing the delivery systems of medicinal substances to the target.

Key words: *supramolecular systems, micelles, solubilization, 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxan, molar solubilization ratio, micelle–water partition coefficient, ionic, nonionic surfactant.*

Введение

Как известно, одним из значимых свойств мицелл, образуемых молекулами поверхностно активных веществ, ПАВ является солюбилизация. Это свойство с успехом используется в нефтяной индустрии, производстве моющих средств, косметических препаратов, фармацевтическом производстве. В последнем случае, кроме использования мицеллярных растворов для увеличения сроков хранения лекарственных веществ за счет ингибирования процессов гидролиза интенсивно изучается возможность использования мицелл в качестве наноконтейнеров, которые являются компонентами векторов (систем для доставки лекарственных веществ к мишени). Преимуществом мицелл является легкость их приготовления, а также возможность солюбилизации как полярных, так и неполярных лекарственных веществ. Это обусловлено их своеобразным строением. Например, нормальные мицеллы, образующиеся в водных растворах ПАВ, имеют гидрофобное ядро, сформированное неполярными длинноцепными углеводородными радикалами и слой Штерна, состоящий из полярных головных групп. Характер головных групп обуславливает заряд ионных мицелл (анионных и катионных), который компенсируется противоионами [1]. Не менее интересным является класс неионных мицелл, где головными являются оксиэтиленовые группы. Неполярные молекулы способны проникать в гидрофобное ядро, а полярные – дислоцируются либо в поверхностном слое, либо располагаются радиально углеводородным цепям. Время жизни солюбилизированных молекул достаточно, чтобы считать, что они в основном находятся в мицелле, но не в объеме [1]. При использовании мицелл в качестве наноконтейнеров первостепенной задачей является установление факта солюбилизации.

В настоящее время поиск биологически активных соединений является актуальной

проблемой, поскольку впоследствии они могут использоваться в составе лекарственных препаратов, ЛП. Одним из таких соединений является 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросан, ДХДНБФО. Производные ДХДНБФО обладают выраженными антимикробными, антимикотическими и акарицидными свойствами [2]. Известны антипаразитарные препараты «Дегельм» и «Депрот», основой которых являются четвертичные соли фосфония с высшими алкильными радикалами нитрозамещенного бензофуросана в качестве генератора NO⁺ [3–5]. Ярко выраженная антибактериальная и фунгицидная активность его производных позволяют классифицировать ДХДНБФО как прекурсора лекарственных препаратов [3–6].

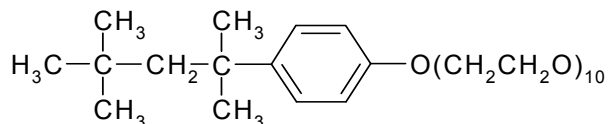
Другим применением ДХДНБФО, благодаря своему уникальному строению и способности к нуклеофильному замещению, может быть использование в органическом синтезе, а также в качестве аналитического реагента для определения содержания ароматических и гетероароматических аминов, оценки чистоты лекарственных веществ, раздельного определения изомерных ариламинов в их смесях [7]. Плохая водная растворимость ДХДНБФО предполагает использование органических растворителей. Устранению его и повышению экологичности процессов содействует применение водных мицеллярных систем при анализе лекарственных веществ, таких как новокаин, и нормируемых примесей, как, например, *n*-аминофенол в мицеллярных средах [8–9]. Однако, в том и другом случае необходим целенаправленный выбор мицеллярных ПАВ для эффективного повышения растворимости ДХДНБФО.

Целью настоящей работы является определение физикохимических характеристик солюбилизации мицеллярными ПАВ, их анализ и выявление предпочтительных ПАВ для целенаправленного выбора при создании растворимых композиций на основе бензофуросанов.

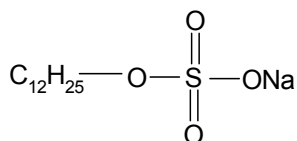
Экспериментальная часть

Реагенты

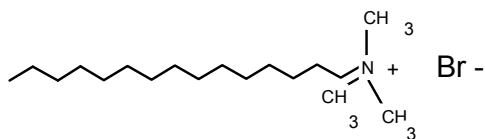
В работе использовали неионные ПАВ Tr X-100 [4-(1,1,3,3-tetramethylbutylphenoxy)polyethoxyethanol], фирмы «Merck», молярная масса 660,41 г/моль. $C_{14}H_{22}O(C_2H_4O)_n$, где $n = 9-10$. Содержание основного вещества составляет 98,5 %.



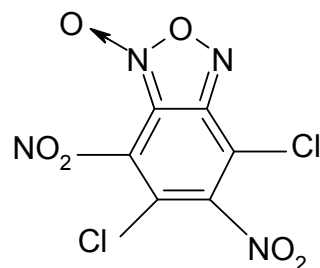
Brij 56 (цетиловый эфир полиоксиэтилена (10) или лауриловый эфир полиоксиэтилена (полиалкиленоксид) фирмы «Aldrich»). Молярная масса 682 г/моль. В качестве анионного ПАВ использовали додецилсульфат натрия (ДСН): фирмы «Aldrich», молярная масса 288,38 г/моль после трехкратной перекристаллизации из этанола. Содержание основного вещества 98 %. Структурная формула:



В качестве катионного ПАВ использовали цетилтриметиламмонийбромид, $C_{16}H_{33}N^+(CH_3)_3Br^-$, ЦТАБ фирмы «Sigma», после перекристаллизации из этанола. Молярная масса 364 г/моль. Содержание основного вещества 99,5 %. Структурная формула:



5,7-Дихлор-4,6-динитробензофуоксан синтезирован по известной методике [10] в научной лаборатории кафедры ХТОСА ФГБОУ ВПО «КНИТУ», молярная масса 295 г/моль. Структурная формула:



ДХДНБФО представляет собой кристаллы желтого цвета пластинчатой формы. Хорошо растворим в органических растворителях (ДМСО, ацетонитрил), но не растворяется в воде и гексане.

Растворители

В работе использовали воду, очищенную на установке «Millipore compact laboratory high purity system». Электрическое сопротивление воды 18,2 Мом, дважды перегнанную и прокипяченную, для удаления углекислого газа. Для снятия спектра ДХДНБФО использовали растворители (ацетонитрил, гексанол, хлороформ) марки х.ч.

Методы

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, а в остальном спектральном диапазоне ± 1 нм. При измерении оптической плотности растворов использовали кварцевые кюветы с толщиной поглощающего слоя 0,1 см. При определении оптических плотностей мицеллярных растворов использовали в качестве растворов сравнения водные растворы ПАВ соответствующей концентрации. При определении оптических плотностей немиецеллярных растворов в качестве растворов сравнения использовали соответствующий растворитель.

Значения критических концентраций мицеллообразования (ККМ) для всех изученных ПАВ определяли по перегибу зависимости поверхностного натяжения от концентрации ПАВ. Поверхностное натяжение определяли методом Де Нуи при 25 °С. Тензометрические кривые приведены на рис. 1, а значения ККМ и числа агрегации как полученные нами, так и литературные представлены в табл. 1.

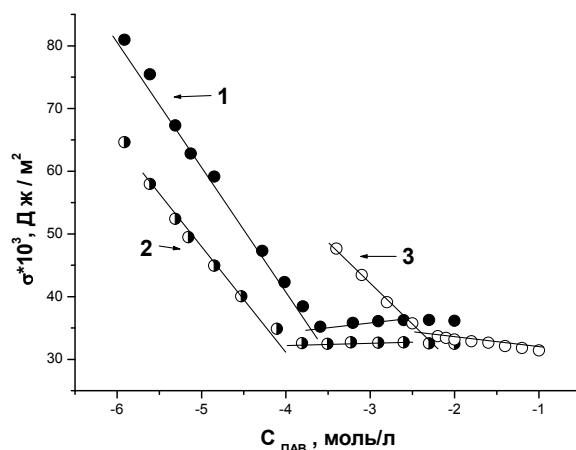


Рис. 1. Изменение поверхностного натяжения с изменением общей концентрации ПАВ, $C_{\text{ПАВ}}$:
1 – Tr X-100, 2 – Brij 56, 3 – ДСН, 25 °С

Таблица 1. Критические концентрации мицеллообразования (ККМ) и числа агрегации (N) изучаемых ПАВ

ПАВ	$10^3 \text{ ККМ}^{\text{эксп}}$, моль/л	$10^3 \text{ ККМ}^{\text{лит}}$, моль/л	N
Tr X-100	0,239		
Brij 56	0,038	0,051 ^f , 0,04 ^m	141 ^b
ДСН	8,3	7,59 ^f ; 8,1 ^d	62 ^l
ЦТАБ	0,85	0,764 ^f ; 0,815 ^a	90 ^q

^f[11], ^m[12], ^b[13], ^a[14], ^q[15], ^d[16], ^l[17]

Методики

Определение солюбилизации (растворимости) проводили по известной методике [11]. Избыточную навеску ДХДНБФО помещали в предварительно взвешенный эппендорф, затем заливали ее 1 мл раствора ПАВ определенной концентрации, раствор перемешивали на вибрирующей мешалке в течение 24 часов. Осадок отделяли при помощи микроцентрифуги при температуре $25 \pm 0,5$ °С. Затем записывали УФ-спектры на спектрофотометре в кювете с толщиной поглощающего слоя 0,1 см для концентраций ПАВ до и после точки ККМ. Растворимость ДХДНБФО определяли при длинах

волн, характерных для соответствующих мицеллярных систем в пересчете на этанол, используя коэффициент молярного поглощения $\varepsilon = 2259$ л/моль⁻¹·см⁻¹, определенный по градуировочному графику ДХДНБФО в этаноле.

Мольную солюбилизацию (*molar solubilization ratio*) ($R_{m,s}$), коэффициент распределения мицелла – вода (*micelle – water partition coefficient*) (Км), свободную энергию (ΔG_s^0), рассчитывали на основании анализа изменения интенсивности полос поглощения в зависимости от концентрации ПАВ в соответствии с [11–17] по формулам 1–8, приведенным в *Приложении*.

Результаты и их обсуждение

Все изученные в работе ПАВ образуют сферические мицеллы при концентрациях (ККМ), приведенных в табл. 1.

Место солюбилизации ДХДНБФО в изученных мицеллах определяли на основании анализа растворимости и спектральных характеристик (положения полос поглощения, ПП, интенсивности ПП) в различных растворителях. ДХДНБФО хорошо растворяется в диполярных растворителях (ДМСО, ацетонитриле), плохо растворим в неполярных растворителях (гексане) и в воде. Следовательно, проникновение его в гидрофобное ядро мицелл маловероятно. Спектры поглощения ДХДНБФО в различных растворителях представлены на рис. 2.

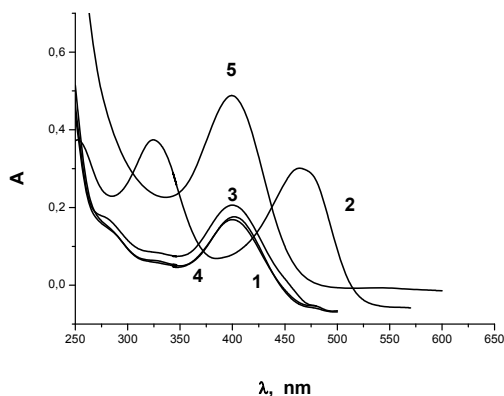


Рис. 2. Спектры ДХДНБФО:

1 – в гексане, 2 – диметилсульфиде,
3 – ацетонитриле, 4 – этаноле, 5 – хлороформе,
l = 0,1 см, 25 °С

В полярных растворителях (ацетонитриле, этаноле, гексане) полосы поглощения (ПП) находятся при 400 нм. В ДМСО наблюдаются три ПП при 254, 327 и 467 нм. Сдвиг ПП в этом случае обусловлен образованием σ -комплекса. В мицеллярных системах эта ПП зависит от типа ПАВ: для ДСН при 393 нм; для Тг Х-100 при 409 нм; для Вrij 56 при 413 нм; для ЦТАБ при 417 нм. Сдвиг ПП в мицеллах, очевидно, обусловлен взаимодействием головных групп за счет специфических взаимодействий. Оно минимально для ДСН и максимально для ЦТАБ, что находится в согласии с концепцией о повышенной электронной плотности ДХДНБФО. На основании вышесказанного можно предположить солюби-

зацию ДХДНБФО в интерфейсе мицелл (на границе раздела мицелла – вода).

Растворимость 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана, ДХДНБФО, сложным образом зависит от концентрации ПАВ: до ККМ она снижается, а затем резко возрастает в постмицеллярной области (рис. 3–6). Значения ККМ и числа агрегации представлены в табл. 1.

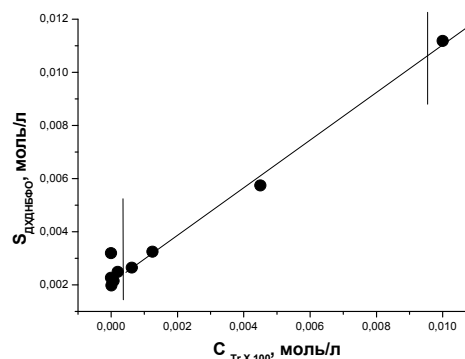


Рис. 3. Изменение растворимости ДХДНБФО в пред- и в мицеллярной области с изменением концентрации Тг Х-100, 25 °С, ККМ

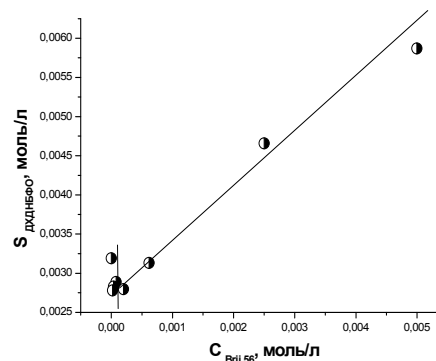


Рис. 4. Изменение растворимости ДХДНБФО в пред- и в мицеллярной области с изменением концентрации Brij 56, 25 °С, ККМ

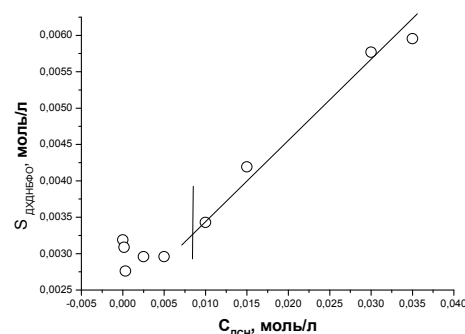


Рис. 5. Изменение растворимости ДХДНБФО в пред- и в мицеллярной области с изменением концентрации ДСН, 25 °С

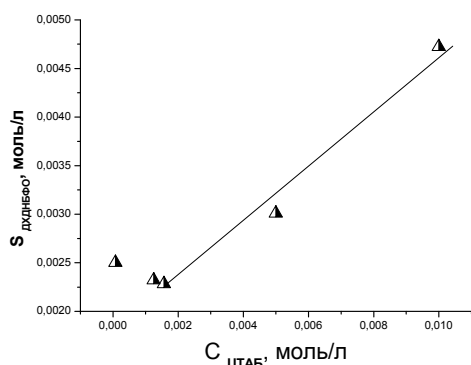


Рис. 6. Изменение растворимости ДХДНБФО в пред- и в мицеллярной области с изменением концентрации ЦТАБ, 25 °С

Солюбилизация ДХДНБФО в мицеллах изученных ПАВ характеризовалась нами с помощью таких дескрипторов, как R_{ms} и K_m , методика расчета которых в соответствие с [11–17] представлена в *Приложении*. R_{ms} – это отношение

концентрации ДХДНБФО, солюбилизированного в мицеллах к концентрации ПАВ в мицеллярной форме. K_m – коэффициент распределения ДХДНБФО между мицеллой и водной фазой.

Растворимость ДХДНБФО снижается в молекулярных растворах ПАВ по сравнению с водой, что косвенно указывает на отсутствие взаимодействия с молекулами ПАВ. Увеличение водной растворимости в мицеллярной области обусловлено солюбилизацией ДХДНБФО в мицеллах ПАВ. Значения физикохимических параметров солюбилизации представлено в табл. 2.

Солюбилизационная емкость (R_{ms}) в ряду сферических мицелл изученных ПАВ меняется в ряду:

$$R_{ms}: \text{ДСН} < \text{ЦТАБ} < \text{TrX-100} < \text{Brij56}.$$

Аналогично меняется коэффициент распределения мицелла – вода:

$$\lg K_M: \text{ДСН} < \text{ЦТАБ} < \text{TrX-100} < \text{Brij56}.$$

Таблица 2. Мольная солюбилизация R_{ms} , коэффициент распределения K_m , изменение равновесной свободной энергии, ΔG°_s , константа связывания, K , число молекул солюбилизата на мицеллу S^M ДХДНБФО в мицеллярных системах изученных ПАВ, 25 °С

ПАВ	R_{ms}	$10^3 S_{\text{ККМ}}$ моль/л	$\log K_M$	ΔG°_s кДж/моль	$10^{-2} K_1 N^{-1}$ моль ⁻¹ /л	S^M
Tr X-100	0,44	2,77	3,93	-22,17	1,58	42
Brij 56	0,62	2,83	3,87	-22,17	2,18	87
ДСН	0,11	3,28	3,24	-18,53	0,35	6
ЦТАБ	0,34	2,40	3,77	-21,58	1,43	27

Это подтверждает наиболее эффективную солюбилизацию ДХДНБФО неионными ПАВ. Молекулы ДХДНБФО характеризуются повышенной электронной плотностью, поэтому вследствие электростатических взаимодействий (отталкивания одноименных зарядов) концентрирование в мицеллах анионного ПАВ ДСН минимально по сравнению с катионными и неионными ПАВ. Следует отметить, что частичным положительным зарядом обладают неионные ПАВ Tr X-100 и Brij 56 вследствие гидратации оксиэтиленовых цепей [18].

Существенную разницу в солюбилизационной емкости мицелл Tr X-100 и Brij 56 можно объяснить стерическими препятствиями. Молекулы Tr X-100 имеют в своем составе гидрофобный 4-трет-октилфенольный радикал и гидрофильную оксиэтиленовую цепь. Brij 56 содержит в качестве гидрофобного фрагмента додецильный радикал нормального строения и подобную гидрофильную оксиэтиленовую цепь: $C_{12}H_{25}O-(CH_2)_4-(CH_2CH_2O)_{10}-H$. Вследствие стерических препятствий концентрирование ДХДНБФО затруднено в мицеллах Tr X-100.

Величины свободной энергии (ΔG°_S) имеют отрицательные значения, что указывает на спонтанную солюбилизацию. Наибольшее отрицательное значение ΔG°_S наблюдается для неионных ПАВ, что свидетельствует о том, что солюбилизация ДХДНБФО энергетически предпочтительна в неионных ПАВ. Наименьшее значение ΔG°_S установлено для ДСН, что согласуется с концепцией отталкивания отрицательных заряженных мицелл ДСН и повышенной электронной плотностью ДХДНБФО.

Константу связывания ДХДНБФО с мицеллой ПАВ (K_I) или параметр взаимодействия солюбилизата и ПАВ определяли по уравнению (7), для этого значение K_I/N получали из наклона зависимости, представленной на рис. 7.

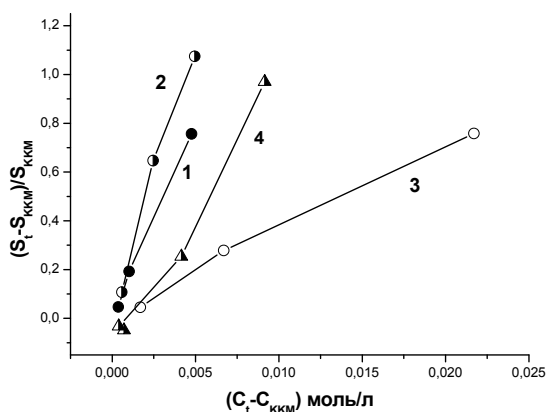


Рис. 7. Изменение $(S_t - S_{KKM}) / S_{KKM}$ для: 1 – Tr X 100, 2 – Vrij 56, 3 – ДСН, 4 – ЦТАБ с изменением концентрации ПАВ в мицеллярной форме

В соответствие с уравнением (8) определено количество моль ДХДНБФО в мицеллах, S^M . Значения K_I/N и S^M представлены в табл. 2. Эти значения меняются симбатно изменению солюбилизационной емкости.

Выводы

В настоящей работе исследована солюбилизация ДХДНБФО в водных растворах различных ПАВ. Показано, что она происходит самопроизвольно. Наименьшую солюбилизационную емкость показали растворы анионного ПАВ, очевидно за счет отталкивания одноименных зарядов мицелл ПАВ и ДХДНБФО. Наибольшей солюбилизационной емкостью характеризуются растворы неионных ПАВ, что связано, вероятно, с

взаимодействием головных этокси групп с ДХДНБФО. Учитывая низкую токсичность и низкие значения ККМ неионных ПАВ, их можно рекомендовать для повышения растворимости ДХДНБФО, который является прекурсором лекарственных веществ. Кроме того, локализация ДХДНБФО в интерфейсе мицелл делает доступными реакционные центры, что может использоваться в органическом синтезе для получения различных практически значимых производных и при анализе лекарственных веществ.

Авторы выражают благодарность проф. кафедры ХТОСА ФГБОУ ВПО «КНИТУ» Юсуповой Л. М. за предоставленный образец 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана, ДХДНБФО.

Приложение

Расчет физико химических параметров солюбилизации согласно [11–17]

Мольную солюбилизацию (*molar solubilization ratio*) ($R_{m,s}$), коэффициент распределения мицелла – вода (*micelle – water partition coefficient*) (K_m), свободную энергию (ΔG°_S), рассчитывали на основании анализа изменения интенсивности полос поглощения в зависимости от концентрации ПАВ в соответствии с [11–17] по нижеприведенным формулам:

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

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 $S_t - S_{KKM} = f \cdot (C_t - KKM)$.

Эффективность солюбилизации оценивали в терминах коэффициента распределения мицелла – вода (*micelle – water partition coefficient*) (K_m) между мицеллярной и водной фазами

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

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

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

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

Константа связывания, K_M , или молярный коэффициент распределения солюбилизата между мицеллярной и водной фазой, рассчитывали в соответствие с [11] по формуле:

$$K_M = \frac{R_{m,s}}{[S_{\text{ККМ}} \cdot V_m (1+R_{m,s})]}. \quad (5)$$

Стандартная энергия солюбилизации выражается уравнением, представленным в [11].

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

где R – универсальная газовая постоянная ($8,314 \cdot 10^3 \text{ кДж/град} \cdot \text{моль}$), T – абсолютная температура (в нашем случае 298 К).

Константа связывания K_1 ДХДНБФО связана с полной концентрацией ПАВ, C_t , концентрацией мицелл, $[M_t]$, ККМ и числом агрегации, N , уравнением:

$$\frac{S_t - S_{\text{ККМ}}}{S_{\text{ККМ}}} = \frac{K_1}{N(C_t - C_{\text{ККМ}})}. \quad (7)$$

Значение K_1/N получают из наклона графика $(S_t - S_{\text{ККМ}})/S_{\text{ККМ}} = f(C_t - C_M)$.

При известном числе агрегации K_1 – константа связывания и среднее число молекул солюбилизата на мицеллу S_m вычисляли в соответствии с [18] по формуле:

$$S_m = \frac{S_t - S_{\text{ККМ}}}{M_t} = K_1 S_{\text{ККМ}}. \quad (8)$$

Список литературы / References

1. *Русанов А. И.* Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ. СПб.: Химия, 1992. 280 с. [*Rusanov A. I.* Mitselloobrazovanie v rastvorakh poverkhnostno-aktivnykh veshchestv (Micelle formation in solutions of surface-active substances). St. Petersburg.: Khimiya, 1992. 280 p. (in Russian)].
2. Пат. № 2255935 РФ. 5,7-Дизамещенный-4,6-динитробензофуросан общей формулы $C_6N_4O_6(R_1)_2$, обладающий акарицидной и бактерицидной активностью / Юсупова Л. М., Фаляхов И. Ф., Спатлова Л. В., Гарипова Т. В.; М., 10.07.2005. [Russian patent № 2255935. 5,7-Dizameshchennyu-4,6-dinitrobenzofuroksan obshchey formuly $C_6N_4O_6(R_1)_2$, obladayushchiy akaritsidnoy i bakteritsidnoy aktiv-

nost'yu (5,7-Disubstituted 4,6-dinitrobenzo-furoxane of the general formula $C_6N_4O_6(R_1)_2$ eliciting acaricidal and bactericidal activity) / Yusupova L. M., Falyakhov I. F., Spatlova L. V., Garipova T. V.; opubl. 10.07.2005 (in Russian)].

3. Пат. № 2404769 РФ. Состав для профилактики и лечения стронгилятозов желудочно – кишечного тракта жвачных животных / Юсупова Л. М., Спатлова Л. В., Гармонов С. Ю., Галкина И. В., Бакеева Р. Ф., Лутфуллин М. Х., Идрисов А. М., Никифоров П. Г., Лутфуллина Н. А.; опубл. 27.11.2010. М., 2010 [Russian patent № 2404769. Sostav dlya profilaktiki i lecheniya strongilyatovov zheludochno-kishchnogo trakta zhvachnykh zhivotnykh (Composition for Prophylactics and Treatment of Strongylatosis of Gastrointestinal Tract of Ruminant Animals) / Jusupova L. M., Spatlova L. V., Garmonov S. J., Galkina I. V., Bakeeva R. F., Lutfullin M. K., Idrisov A. M., Nikiforov P. G., Lutfullina N. A.; opubl. 27.11.2010. (in Russian)].
4. Пат. № 2413513 РФ. Антигельминтная композиция на основе соли четвертичного фосфония и замещенного динитробензофуросана / Галкина И. В., Егорова С. Н., Юсупова Л. М., Мавлиханов Р. Ф., Лутфуллина Н. А., Воробьева Н. В., Тудрий Е. В., Спатлова Л. В., Штырлин Ю. Г., Галкин В. И., Лутфуллин М. Х.; опубл. от 10.03.2011. [Russian patent № 2413513. Antigelmintnaya kompozitsiya na osnove soli chetvertichnogo fosfoniya i zameshchennogo dinitrobenzofuroksana (Anthelmintic composition of quaternary phosphonium salt and substituted dinitrobenzofuroxane) / Galkina I. V., Egorova S. N., Yusupova L. M., Mavlikhanov R. F., Lutfullina N. A., Vorob'eva N. V., Tudriy E. V., Spatlova L. V., Shtyrilin Yu. G., Galkin V. I., Lutfullin M. Kh.; opubl. 10.03.2011. (in Russian)].
5. Пат. № 2452477. Антибактериальная и антимикотическая композиция широкого спектра действия на основе солей фосфония и замещенного бензофуросана / Галкина И. В., Поздеев О. К., Шулаева Е. А., Егорова С. Н., Юсупова Л. М., Тудрий Е. В., Бахтиярова Ю. В., Морозова Л. Г., Кипенская Л. В., Ключина Л. В., Закирзянова Ф. Н., Галкин В. И.; опубл. от 10.06.2012. [Russian patent № 2452477. Antibakterial'naya i antimikoticheskaya kompozitsiya shirokogo spektra deystviya na osnove soley fosfoniya i zameshchennogo benzofuroksana (Antibacterial and antimycotic composition of wide spectrum of phosphonium salts substituted benzofuroxane) / Galkina I. V., Pozdeev O. K., Shulaeva E. A., Egorova S. N., Yusupova L. M., Tudriy E. V., Bakhtiyarova Yu. V., Morozova L. G., Kipenskaya L. V., Klyushina L. V., Zakirzyanova F. N., Galkin V. I.; opubl. 10.06.2012 (in Russian)].

6. Пат. № 2404975 РФ. Антигельминтное средство / Юсупова Л. М., Спатлова Л. В., Гармонов С. Ю., Галкина И. В., Бакеева Р. Ф., Лутфуллин М. Х., Идрисов А. М., Никифоров П. Г., Лутфуллина Н. А.; опубл. от 27.10.2010. [Russian patent № 2404975. Antigel'mintnoe sredstvo (Anthelmintic agent) / Yusupova L. M., Spatlova L. V., Garmonov S. Yu., Galkina I. V., Bakeeva R. F., Lutfullin M. Kh., Idrisov A. M., Nikiforov P. G., Lutfullina N. A.; orubl. 27.10.2010 (in Russian)].
7. *Евгеньев М. И., Евгеньева И. И., Горюнова С. М., Васякина А. Х.* Селективное определение аминок соединений инжекторным методом // Журн. аналит. химии. 1998. Т. 53, № 4. С. 432–437. [*Evgen'ev M. I., Evgen'eva I. I., Goryunova S. M., Vasyakina A. Kh.* Selective Flow-Injection Determination of Amino Compounds in Mixtures // Journal of Analytical Chemistry. 1998. Vol. 53, № 4. P. 381–386].
8. *Бакеева Р. Ф., Горбунова Т. С., Вахитова О. Е., Гайсина А. И., Юсупова Л. М., Гармонов С. Ю., Сопин В. Ф.* Спектрофотометрическое определение *p*-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., Vahitova 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. Vol. 44, № 5. P. 282–286].
9. *Бакеева Р. Ф., Горбунова Т. С., Морданова А. И., Гафарова Э. И., Гармонов С. Ю., Юсупова Л. М., Сопин В. Ф.* Спектрофотометрическое определение 4,4'-диаминосульфона в лекарственных препаратах при использовании 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана как реагента в мицеллярной среде. Ч. 1 // Вестник Казанского технологического университета. 2012. № 12. С. 40–43 [*Bakeeva R. F., Gorbunova T. S., Mordanova A. I., Gafarova E. I., Garmonov S. Yu., Yusupova L. M., Sopin V. F.* Spektrofotometricheskoe opredelenie 4,4'-diaminosul'fona v lekarstvennykh preparatakh pri ispol'zoanii 5,7-dikhlor-4,6-dinitrobenzofuroksana kak reagenta v mitsellyarnoy srede (Spectrophotometric definition of 4,4'-diaminosulfon in medicinal preparations using 5,7-dichloro-4,6-dinitro-benzofuroxan as reagent in the micellar environment. Ch. 1) // Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta. 2012. № 12. P. 40–43 (in Russian)].
10. Пат. № 2255935 РФ. 5,7-Дизамещенный-4,6-динитробензофуросан общей формулы $C_6N_4O_6(R_1)_2$, обладающий акарицидной и бактерицидной активностью / Юсупова Л. М., Фаляхов И. Ф., Спатлова Л. В., Гарипова Т. В., Шиндала Махамад Кхамид Т. А., Ишкаева Д. Р.; опубл. 10.07.2005. [Russian patent № 2255935. 5,7-Dizameshchennyy-4,6-dinitrobenzofuroksan obshchey formuly $C_6N_4O_6(R_1)_2$, obladayushchiy akaritsidnoy i bakteritsidnoy aktivnost'yu (5,7-Disubstituted 4,6-dinitrobenzofuroxane of the general formula $C_6N_4O_6(R_1)_2$ eliciting acaricidal and bactericidal activity) / Yusupova L. M., Falyakhov I. F., Spatlova L. V., Garipova T. V., Shindala Makhamad Kkhamid T. A., Ishkaeva D. R.; opubl. 10.07.2005 (in Russian)].
11. *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. Vol. 53. P. 1271–1277.
12. *Hait S. K.; Moulik S. P.* Determination of Critical Micelle Concentration (CMC) of Nonionic Surfactants by Donor-Acceptor Interaction with Iodine and Correlation of CMC with Hydrophilic-Lipophilic Balance and other Parameters of Surfactant // J. Surf. Deterg. 2001. Vol. 4. P. 309–313.
13. *Soumen G.* Surfactant Chemical and Micellar Properties of Binary and Ternary Surfactant Mixtures (Cetylpyridiniumchloride, Tween-40 and Brij-56) in Aqueous Medium // J. Colloid Interface Sci. 2001. Vol. 244. P. 128–138.
14. *Dar A. A., Rather G. M., Das A. R.* Mixed Micelle Formation and Solubilization Behaviour Towards Polycyclic Aromatic Hydrocarbons of Binary and Ternary Cationic-Nonionic Surfactant Mixtures // J. Phys. Chem. B. 2007. Vol. 111. P. 3122–3132.
15. *Hait S. K.; Moulik S. P.* Determination of Critical Micelle Concentration (CMC) of Nonionic Surfactants by Donor – Acceptor Interaction with Iodine and Correlation of CMC with Hydrophilic-Lipophilic Balance and Other Parameters of the Surfactant // J. Surf. Deterg. 2001. Vol. 4. P. 309–313.
16. *Akbas H.; Taliha M.* Effect of Polyoxyethylene Chain Length an Electrolyte on Viscosity of Mixed Micelles // Turc. J. Chem. 2003. Vol. 27. P. 357–364.
17. *Bibette J.; Calderon F. L.; Poulin P.* Emulsion: Basic Principles // Rep. Prog. Phys. 1999. Vol. 62. P. 969–1033.
18. *Сердюк А. И., Кучер Р. В.* Мицеллярные переходы в растворах поверхностно-активных веществ. Киев: Наукова Думка, 1987. 205 с. [*Serdyuk A. I., Kucher R. V.* Mitsellyarnye perekhody v rastvorakh poverkhnostno-aktivnykh veshchestv (Micellar transitions in solutions of surfactants). Kiev: Naukova Dumka, 1987. 205 p. (in Russian)].

Поступила в редакцию 15.05.2015 г.