

УДК 541.8

**РАСТВОРИМОСТЬ МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА В СМЕШАННОМ РАСТВОРИТЕЛЕ
ВОДА – ГЕКСИЛЕНГЛИКОЛЬ**© 2011 А. П. Краснопёрова¹, Г. Д. Южно¹, А. Н. Ляпунова², Е. П. Безуглая²,
Н. А. Ляпунов²

Определена растворимость мометазона фууроата [(11β,16α)-9,21-дихлоро-11-дигидрокси-16-метил-3,20-прегнадиен-1,4-дион-17-yl 2-фууроат] (C₂₇H₃₀Cl₂O₆) в системе вода — гексиленгликоль во всем диапазоне концентраций смешанного растворителя в интервале температур 298.15К – 338.15К. Растворимость мометазона фууроата не является линейной функцией состава растворителя и носит сложный характер. Обсуждается влияние на растворимость мометазона фууроата состава растворителя, диэлектрической проницаемости среды. Рассчитаны отклонения логарифма растворимости от аддитивных значений и термодинамические характеристики процесса растворения.

Ключевые слова: мометазон фууроата, растворимость, гексиленгликоль, вода, смешанный растворитель, межмолекулярные взаимодействия, термодинамические характеристики процесса растворения.

В технологии создания лекарственных средств большое значение имеет знание растворимости лекарственной субстанции в растворителях различной химической природы [1-8]. Как правило, лекарственные вещества представляют собой гидрофобные органические соединения, что вызывает затруднения при создании водосодержащих лекарственных препаратов в виде мазей, пен и эмульсий. В связи с этим исследование растворимости лекарственных веществ в неводных растворителях, способных лиофилизировать соединения как гидрофобной, так и гидрофильной природы, представляет собой один из важных этапов создания лекарств.

Кроме того, растворы больших органических молекул в воде и смешанных растворителях представляют особый интерес для развития теории растворов неэлектролитов, особенно важные для биологии и фармации в связи с наличием в их молекулах различных групп (метиленовых, гидроксильных, аминогрупп и др.) по-разному взаимодействующих с молекулами растворителя [9].

Данная работа посвящена исследованию растворимости мометазона фууроата, в смешанном растворителе вода – гексиленгликоль (HG) в интервале температур 298.15 – 338.15 К.

Мометазон фууроат (рис.1) является синтетическим 17-гетероциклическим кортикостероидом, который используется в современной фармации как высокоэффективный препарат с широким спектром биологической активности [10-13].

Гексиленгликоль – двухатомный спирт, содержащий гидрофильные и гидрофобные группы и применяется в фармацевтической промышленности в качестве растворителя для гидрофобных соединений различных классов [14].

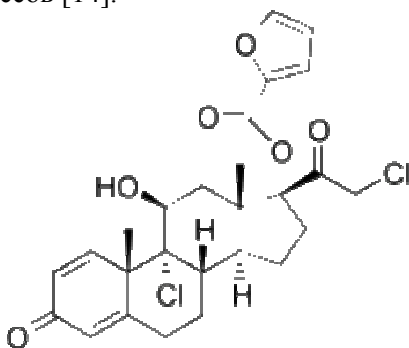


Рис. 1. Мометазона фууроат – структурная формула.

¹ Харьковський національний університет імені В.Н. Каразіна² ГП «Государственный научный центр лекарственных средств», г. Харьков

Экспериментальная часть

Смешанные растворители вода – НГ готовили гравиметрическим методом. НГ предварительно очищали двукратной перегонкой под вакуумом по методике [7]. Качество контролировали по плотности ($\rho_{25}^{\circ\text{C}}=916.9 \text{ кг/м}^3$) и диэлектрической проницаемости ($\epsilon_{25}^{\circ\text{C}}=24.06$). В качестве второго компонента использовали дважды перегнанную воду.

Растворимость мометазона фууроата исследовали методом изотермического насыщения, а концентрацию насыщенного раствора определяли спектральным методом. С этой целью избыточное количество соли помещали в сосуды с притертыми пробками, заливали растворителем соответствующего состава и термостатировали с точностью $\pm 0,1 \text{ К}$ при постоянном перемешивании до наступления термодинамического равновесия. Контроль над установлением термодинамического равновесия в системе осуществляли путем отбора проб и измерения их оптической плотности. Постоянство значений оптической плотности серии последовательно отобранных проб свидетельствовало о наступлении термодинамического равновесия в исследуемой системе. Затем растворы выдерживались 3–4 часа в состоянии покоя при заданной температуре, после чего отбирались пробы для анализа. Время насыщения составляло от 10 до 100 ч в зависимости от содержания неводного компонента.

Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре “ Shimadzu UV-PharmaSpec-1700” в УФ-области при длине волны 249 нм. Для этого 2 мл прозрачного насыщенного раствора разбавляли этанолом с таким расчетом, чтобы значения оптической плотности полученных растворов находились в пределах 0.3–1.7. Каждое значение растворимости является средним из 3-4 измерений.

Максимальная относительная погрешность определения растворимости при доверительной вероятности 0.95 составляла 2-3%.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных (табл.) показал, что растворимость мометазона фууроата изменяется в широких пределах в зависимости от состава растворителя температуры.

Растворимость мометазона фууроата в воде на несколько порядков ниже, чем в гексиленгликоле. Растворимость мометазона фууроата как в индивидуальных растворителях, так и в смешанных в основном определяется сольватацией его больших гидрофобных молекул, на которую, в первую очередь, определяющее влияние оказывает природа растворителя. В отличие от воды органические растворители, в том числе гексиленгликоль, имеют целый ряд специфических особенностей. Прежде всего, они в отличие от воды менее структурированы за счет координационных и других взаимодействий. Кроме того, органические растворители менее полярны, чем вода [14].

Таблица. Растворимость мометазона фууроата системе вода – НГ, (L моль/л)

мас.доля НГ,%	мол. доля НГ,%	Температура, К				
		298.15	308.15	318.15	328.15	338.15
		L·10 ³				
0	0	0.00962	0.0126	0.0160	0.0214	0.0281
10	1.7	0.0219	0.0294	0.0389	0.0509	0.0687
20	3.7	0.0406	0.0583	0.0832	0.117	0.174
30	6.1	0.134	0.214	0.331	0.537	0.794
40	9.2	0.484	0.741	1.12	1.70	2.35
50	13.2	2.042	2.79	3.52	4.55	6.02
60	18.6	5.236	6.41	8.00	10.21	13.17
70	26.2	10.501	12.22	15.16	18.96	22.71
80	37.9	16.236	19.44	23.01	28.58	33.45
90	57.8	20.89	25.45	29.13	34.35	41.13
95	74	22.28	26.15	30.20	36.44	42.69
98	88	22.70	26.32	30.34	36.02	42.05
100	100	22.60	26.06	30.14	35.56	41.35

В связи с этим роль электростатических взаимодействий растворителя с растворенным веществом выражена в меньшей степени. Важнейшей особенностью гексиленгликоля является его полифункциональность, т.е. в его молекуле имеется несколько функциональных групп различной природы: полярная (гидрофильная) и неполярная (гидрофобная). Полифункциональность гликоля приводит к сложности процессов сольватации. Так как мометазон фуруат представляет собой большую несимметричную гидрофобную молекулу, процесс растворения в воде и в смешанных растворителях при малых содержаниях второго компонента обусловлен универсальной гидратацией за счет диполь-дипольных и дисперсионных взаимодействий между алкильными Н-атомами спирта с π -электронами фенильных групп мометазона фуруата [14-17]. Роль гидрофильных групп, содержащихся в молекуле мометазона фуруата в процессе растворения в воде и при малых добавках гликоля незначительна. Кроме того, большие несимметричные гидрофобные молекулы мометазона фуруата обладают свойством «структурообразования» в водном растворе за счет увеличения энергии водородных связей между молекулами воды, которые их окружают, что также препятствует процессу растворения [18].

Растворимость мометазона фуруата не является линейной функцией состава растворителя и носит сложный характер (рис. 2).

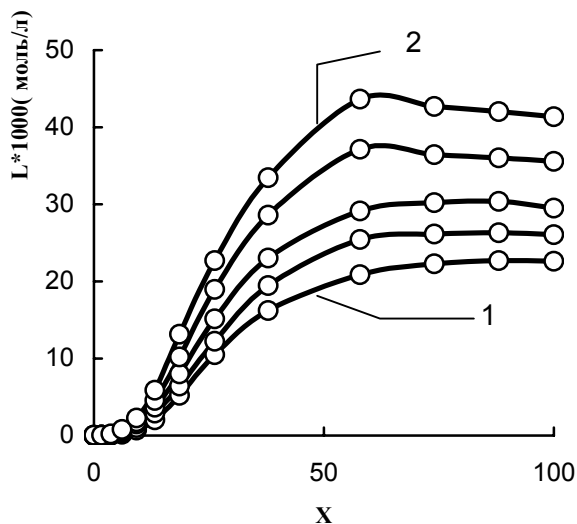


Рис. 2. Зависимость растворимости (L , моль/л) мометазона фуруата от состава растворителя вода – HG. X – мол. % HG в смешанном растворителе; 1 - 298.15 К, 2 - 338.15 К

темы вода – HG [15]. Этот факт связан с преобладанием в этой области составов процессов упрочнения структуры воды по гидрофобному механизму, поскольку при небольших добавках HG, неполярные ($-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_3$) группы гликоля стабилизируют структуру воды [16].

Полярные группы молекул гексиленгликоля ($-\text{OH}$), с одной стороны, могут замещать молекулы воды в узлах льдоподобного каркаса (с одновременным внедрением неполярного радикала в пустоты), с другой стороны, образуя водородные связи, могут разрушать квазикристаллическую структуру воды. Суммарное влияние всех этих факторов и определяет структурные особенности водно-гликолевых смесей при малых содержаниях неводного компонента и растворимость третьего вещества в них.

В области составов $10 < X < 60$, мол. % HG растворимость мометазона фуруата резко возрастает, в то время как диэлектрическая проницаемость среды уменьшается. Следовательно, диэлектрическая проницаемость не является основным фактором, влияющим на растворимость исследуемого вещества. Определяющее влияние на процесс растворения мометазона фуруата оказывают особенности межмолекулярных взаимодействий в двойном смешанном растворителе и взаимодействия в системе растворенное вещество – растворитель. Подтверждением данных выводов является нелинейная зависимость логарифма растворимости мометазона фуруата от обратной величины диэлектрической проницаемости в смешанном растворителе (рис. 3).

Наблюдаемая зависимость характерна для водных растворов, содержащих большие органические гидрофобные вещества.

На зависимости растворимости от состава растворителя можно выделить три концентрационные области, появление которых можно объяснить как с привлечением представлений о влиянии на растворимость структурных изменений в смешанном растворителе с изменением состава смешанного растворителя, так и связанными с ними процессами гидратации (сольватации) исследуемого соединения.

В области небольших содержаний гексиленгликоля в воде $0 < X < 10$ мол. % HG наблюдается медленный рост растворимости. В этой же области составов наблюдается небольшой максимум на зависимости от состава плотности системы

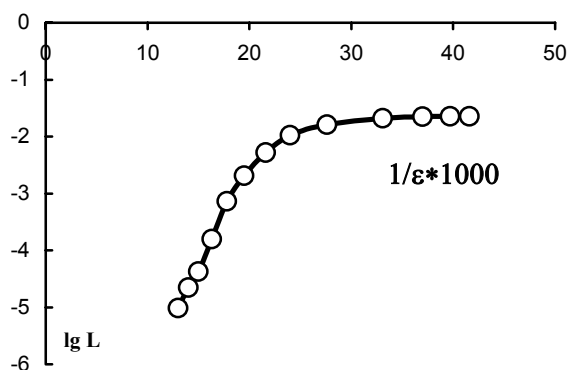


Рис. 3. Зависимость $\lg L$ мометазона фууроата от обратной величины диэлектрической проницаемости смешанного растворителя вода — НГ при 298.15 К

В этой области составов смешанного растворителя преобладают процессы разрушения квазикристаллической структуры воды молекулами гексиленгликоля. По мере роста содержания в смешанном растворителе гексиленгликоля в сольватной оболочке молекулы мометазона фууроата происходит замена молекул воды молекулами гексиленгликоля, что способствует процессу растворения мометазона фууроата. В области составов ~ 60 мол.% НГ растворимость исследуемого вещества проходит через небольшой максимум, что еще раз подтверждает влияние структурных преобразований в смешанном растворителе на растворимость.

В третьей концентрационной области с высоким содержанием диола $X > 60$ мол.% растворимость изменяется незначительно. Можно предположить, что состояние гликоля в этой области составов сходно с его состоянием в чистом гексиленгликоле и растворимость мометазона фууроата обусловлена взаимодействием его молекул с молекулами гексиленгликоля.

Исходя из предположения [19, 20] об отсутствии специфического взаимодействия в смешанном растворителе, нами рассчитаны отклонения логарифма растворимости мометазона фууроата $(\lg L)^E$ от аддитивных значений по всему составу смешанного растворителя:

$$(\lg L)^E = \lg(L) - \sum X_i \cdot \lg L_i, \quad (1)$$

где L – растворимость мометазона фууроата в смешанном растворителе, полученная экспериментально (моль/л), $(\lg L)^E$ – избыточная величина логарифма растворимости, L_i – растворимость вещества в индивидуальных растворителях (воде и гексиленгликоле) и X_i – мольная доля i -того компонента смешанного растворителя.

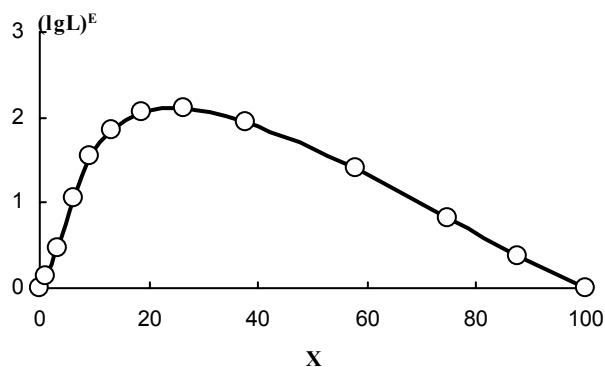


Рис. 4. Зависимость отклонений логарифма растворимости от аддитивных значений $(\lg L)^E$ от состава смешанного растворителя при 298.15 К. X – мольная доля НГ, %.

Отклонения логарифма растворимости мометазона фууроата от аддитивных значений $(\lg L)^E$ при всех исследованных температурах положительны по всему составу смешанного растворителя, а изотермы проходят через максимум в области ~35 мол. % гексиленгликоля в смеси (рис. 4).

Величина отклонений составляет более 10%, что свидетельствует о значительном влиянии на растворимость мометазона фууроата особенностей межмолекулярных взаимодействий в двойном смешанном растворителе. При этом повышение температуры практически не влияет на положение максимума $(\ln L)^E$ и не приводит к увеличению абсолютных значений отклонений.

На основании анализа концентрационной зависимости физико-химических свойств, системы вода – гексиленгликоль (вязкость, плотность, показатель преломления) авторы [15, 21, 22] пришли к выводу, что между молекулами воды и гексиленгликоля существует достаточно сильное взаимодействие, которое и находит отражение на зависимости $(\lg L)^E$ от состава смешанного растворителя.

Основными характеристиками взаимодействия молекул растворителя и растворенного вещества являются термодинамические характеристики сольватации ($Y_{\text{сольв.}}$) [9], которые, исходя из цикла Борна – Хаббера – Фаянса [22, 23] могут быть найдены:

$$\Delta Y_{\text{сольв.}} = \Delta Y_{\text{раств.}} - \Delta Y_{\text{реш.}}, \quad (2)$$

где $\Delta Y_{\text{сольв.}}$ ($\Delta G_{\text{сольв.}}$ – свободная энергия сольватации Гиббса, $\Delta H_{\text{сольв.}}$ – энтальпия сольватации, $\Delta S_{\text{сольв.}}$ – энтропия сольватации молекул растворенного вещества).

Поскольку растворение в обычных сольватирующих растворителях есть результат противодействия двух сил – сил межмолекулярного взаимодействия в кристаллах, характеризующихся энергией кристаллической решетки и сил межмолекулярного взаимодействия молекул растворимого вещества с растворителем, а также молекул растворитель–растворитель, измеряемых энергией сольватации, энтальпия растворения неэлектролита и энтропийная составляющая могут быть рассчитаны по уравнениям:

$$\Delta H_{\text{раств.}} = \Delta H_{\text{сольв.}} + \Delta H_{\text{реш.}}, \quad (3)$$

$$\Delta S_{\text{раств.}} = \Delta S_{\text{сольв.}} + \Delta S_{\text{реш.}}. \quad (4)$$

Так как мометазон фууроат имеет очень низкую растворимость в воде, гексиленгликоле и в смешанных растворителях, что характерно для органических гидрофобных соединений, то свободная энергия растворения Гиббса ($\Delta G_{\text{раств.}}$) непосредственно связана с растворимостью (L):

$$\Delta G_{\text{раств.}} = -RT \ln L = \Delta G_{\text{сольв.}} + \Delta G_{\text{реш.}}. \quad (5)$$

Исследование температурной зависимости растворимости мометазона фууроата позволило с помощью уравнения изобары Вант-Гоффа:

$$\Delta H_{\text{раств.}} = RT^2 \left(\frac{d \ln L}{dT} \right) \quad (6)$$

определить величину энтальпии растворения, а по уравнению второго начала – энтропию растворения [9, 24]:

$$-T\Delta S_{\text{раств.}} = \Delta G_{\text{раств.}} - \Delta H_{\text{раств.}}. \quad (7)$$

Значения свободной энергии Гиббса растворения $\Delta G_{\text{раств.}}$ во всей области составов смешанного растворителя положительны и уменьшаются при переходе от воды к НГ (рис. 5), что соответствует росту растворимости. Процесс растворения мометазона фууроата по всему составу смешанного растворителя эндотермичный, а изотермы $\Delta H_{\text{раств.}}$ и $-T\Delta S_{\text{раств.}}$ носят экстремальный характер. Максимуму эндотермичности $\Delta H_{\text{раств.}}$ в области 6 мол.% НГ в воде соответствует максимум $\Delta S_{\text{раств.}}$.

Наличие максимума $\Delta H_{\text{раств.}}$ в этой области составов смешанного растворителя, по видимому, определяется образованием наиболее прочных смешанных ассоциатов вода: НГ. По данным физико-химического анализа [15, 21, 22] область малых добавок гексиленгликоля к воде характеризуется стабилизацией структуры воды метильными радикалами диола.

По видимому, это область, где превалирует гидрофобная сольватация мометазона фууроата, приводящая к усилению водородных связей между молекулами растворителя и предполагаю-

щая наименьший контакт частиц мометазона фуората с молекулами воды. Гидрофобная сольватация мометазона фуората характерна как для чистой воды, что объясняет низкую его растворимость в воде, так и для области смешанного растворителя вода – гексиленгликоль с небольшим содержанием гексиленгликоля.

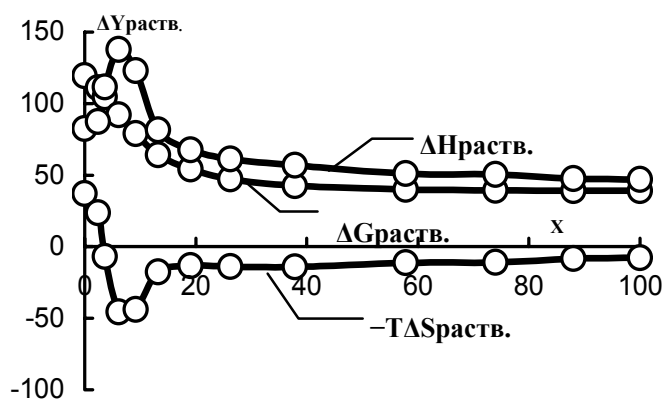


Рис. 5. Зависимость термодинамических характеристик растворения мометазона фуората от состава смешанного растворителя при 298.15 К. X – мольная доля HG, %

Наличие максимума $\Delta S_{\text{раств.}}$, на изотермах свидетельствует о том, что устойчивость сольватов мометазон фуората: HG в этой области составов имеет энтропийную природу, о чем свидетельствуют достаточно большие отрицательные значения $-T\Delta S_{\text{раств.}}$.

Известно, что растворимость соли определяется энергией кристаллической решетки и сольватирующей способностью растворителя. Так как энергия кристаллической решетки исследуемой соли не зависит от состава растворителя можно утверждать, что изменения $\Delta G_{\text{раств.}}$, $\Delta H_{\text{раств.}}$, $\Delta S_{\text{раств.}}$, определяются $\Delta G^{\circ}_{\text{сольв.}}$, $\Delta H_{\text{сольв.}}$ и $\Delta S_{\text{сольв.}}$. Следовательно, в области состава около 0,06 мол. долей неводного компонента образуются наиболее прочные и энергетически устойчивые сольваты мометазона фуората со смешанным растворителем.

Обнаруженные закономерности могут быть использованы для выбора оптимального состава компонентов при создании лекарственных средств на основе мометазона фуората и гексиленгликоля.

Литература

1. Shulgin I. L., Ruckenstein E. Solubility and local structure around a dilute solute molecule in an aqueous solvent: From gases to biomolecules // Fluid Phase Equilibria. –2007. – Vol. 260. – P.126-134.
2. Pacheco D.P., Manrique Ya.J., Martinez F. Thermodynamic study of the solubility of ibuprofen and naproxen in some ethanol + propylene glycol mixtures // Fluid Phase Equilibria. –2007.– Vol. 262. – P.23–31.
3. Soltanpour Sh., Jouyban A.. Solubility of acetaminophen and ibuprofen in polyethylene glycol 600, propylene glycol and water mixtures at 25 °C // Journal of Molecular Liquids. – 2010. – Vol. 155. – P 80–84.
4. Pena M.A., Bustamantea P., Escalera B., Reillo A., Bosque-Sendra J.M. Solubility and phase separation of benzocaine and salicylic acid in 1,4-dioxane–water mixtures at several temperatures // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2004.– Vol. 36. – P. 571–578.
5. Zhang H.L., Bai T.C., Yan G.B., Hu J. Solubility of silybin in aqueous poly(vinylpyrrolidone) solution // Fluid Phase Equilibria. – 2005. – Vol. 238 – P.186–192.
6. Marcus Yi.. On the preferential solvation of drugs and PAHs in binary solvent mixtures // Journal of Molecular Liquids.– 2008. – Vol. 140. – P. 61–67.

7. Gantiva M.G., Martinez F. Thermodynamic analysis of the solubility of ketoprofen in some propylene glycol + water cosolvent mixtures // *Fluid Phase Equilibria*. –2010. – Vol. 293. – P. 242–250.
8. Mora C.P., Martinez F. Solubility of naproxen in several organic solvents at different temperatures // *Fluid Phase Equilibria*. – 2007. – Vol. 255. – P. 70–77.
9. Мелвин-Хьюз. Физическая химия. /Пер. с англ., под ред Герасимова Я.И. Изд. Ин. Лит. Кн.2 –1982. – С. 678-740.
10. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная и физиотерапия дерматозов. М: Экзамен, 2007. – 703 с.
11. Adcock I.M. Molecular mechanisms of glucocorticoid actions // *Pulm. Pharm. Ther.*– 2000.– Vol. 13.– Supp. 3.– P. 115–126.
12. Barnes P.J. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases // *Allergy*.– 2001.– Vol. 56.– Supp. 10.– P. 928–936.
13. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н Сравнительная эффективность (мометазона фууроата) и гидрокортизона 17–бутирата в наружной терапии атопического дерматита у детей // *Русский Медицинский Журнал*. –2008. – Т. 16, № 18 – С.1183–1190.
14. Комплексообразование в неводных растворах/ Г.А. Крестов, В.Н. Афанасьев, А.В. Агафонов и др.– М.: Наука,1989. – 256 с.
15. Красноперова А.П, Ткаченко В.В., Юхно Г.Д., Ляпунова А.Н., Безуглая Е.П. Объемные свойства системы вода – гексиленгликоль.// *Вестник Харьковского национального университета. Химия*. – 2010, № 932, Вып. 19(42).– С.86-92.
16. Киселев М.Г., Пуховский Ю.П., Альпер Г.А. Роль самоорганизации растворителя в сольвофобных эффектах. // В кн.Структурная самоорганизация в растворах и на границе раздела фаз. –М.: Изд-во ЛКИ, 2008. – С.13-85.
17. Березин М.Б. Термохимия сольватации хлорофилла и родственных соединений. –М: Наука, 2008. –486 с.
18. Джонсон Д. Термодинамические аспекты неорганической химии. –М: Мир, 1985. – 326 с.
19. Лилич Л.С., Могилев М.Е., Черных Л.В. Некоторые неаддитивные свойства растворов электролитов // *Журн. структ. Химии*. – 1967. – Т. 8, № 2. – С. 200-204.
20. Nitta Tomoshige, Katayama Takoshi. Thermodynamics of solubilities in mixed solvents // *J. Chem. Eng. Jap.* – 1975. – V. 8, No 3. – P. 175-180.
21. Nishikawa S., Nakao N. Density, Viscosity and ultrasonic velocity of the Binary Mixture of Hexylene Glycol + Water from 298.15 K at Atmospheric Pressure // *J. Chem. Soc. Faraday. Trans.* – 1985.–V. 81, Pt 1, No 8. – P. 1931-1938.
22. Безуглая Е.П., Ляпунов А.Н., Красноперова А.П., Ляпунова Н.А. Исследование поверхностного натяжения, вязкости и термодинамики вязкого течения водных растворов гексиленгликоля. // *ФАРМАКОМ* –2009, №4.– С. 59- 67.
23. Arnett F.M., Bentrude W.G., Burk J.J., Duggledy Mc.C. Solvent Effects in Organic Chemistry.V. Molecules, Ions and Transition State in Aqueous Ethanol.//*J.Am.Chem.Soc.* – 1965. – V. 87, No 7. – P.1541-1553.
24. Урядов В.Г., Аристова Н.В. и Офицеров Е.Н. Топологический подход к описанию сольватации органических соединений, содержащих гетероатомы // *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения*. – 2001, №4. – С.25-30.

References

1. Shulgin I. L., Ruckenstein E. Solubility and local structure around a dilute solute molecule in an aqueous solvent: From gases to biomolecules // *Fluid Phase Equilibria*. – 2007. – Vol. 260. – P.126-134.
2. Pacheco D.P., Manrique Ya.J., Martinez F. Thermodynamic study of the solubility of ibuprofen and naproxen in some ethanol + propylene glycol mixtures // *Fluid Phase Equilibria*. –2007.– Vol. 262. – P.23–31.

3. Soltanpour Sh., Jouyban A. Solubility of acetaminophen and ibuprofen in polyethylene glycol 600, propylene glycol and water mixtures at 25 °C // *Journal of Molecular Liquids*. – 2010. – Vol. 155. – P 80–84.
4. Pena M.A., Bustamante P., Escalera B., Reillo A., Bosque-Sendra J.M. Solubility and phase separation of benzocaine and salicylic acid in 1,4-dioxane–water mixtures at several temperatures // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2004.– Vol. 36. – P.571–578.
5. Zhang H.L., Bai T.C., Yan G.B., Hu J. Solubility of silybin in aqueous poly(vinylpyrrolidone) solution // *Fluid Phase Equilibria*. – 2005. – Vol. 238 – P.186-192.
6. Marcus Yi. On the preferential solvation of drugs and PAHs in binary solvent mixtures // *Journal of Molecular Liquids*.– 2008. – Vol. 140. – P.61–67.
7. Gantiva M.G., Martinez F. Thermodynamic analysis of the solubility of ketoprofen in some propylene glycol + water cosolvent mixtures // *Fluid Phase Equilibria*. –2010. – Vol. 293. – P.242–250.
8. Mora C.P., Martinez F. Solubility of naproxen in several organic solvents at different temperatures // *Fluid Phase Equilibria*.– 2007. – Vol. 255. – P. 70-77.
9. Melvin-H'yuz. Fizicheskaya himiya. /Per. s ang., pod red Gerasimova YA.I. Izd. In. Lit. Kn.2 -1982. S. 678-740. Kn. 2, 1976. – S.678-740.
10. Korotkiy N.G., Taganov A.V., Tihomirov A. A. Sovremennaya narujnaya i fizioterapiya dermatozov. M: E'kzamen, 2007. – 703 s. [in Russian/Ukrainian]
11. Adcock I.M. Molecular mechanisms of glucocorticoid actions // *Pulm. Pharm. Ther.*– 2000.– Vol. 13.– Supp. 3.– P. 115–126.
12. Barnes P.J. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases // *Allergy*.– 2001.– Vol. 56.– Supp. 10.– P. 928–936.
13. Korotkiy N.G., Tihomirov A.A., Gamayunov B.N. Sravnitel'naya e'ffektivnost' (mometazona fuuroata) i gidrokortizona 17-butirata v narujnoy terapii atopicheskogo dermatita u detey.// *Russkiy Medicinskiy Jurnal* –2008.–T. 16, № 18 –S.1183-1190.
14. Kompleksoobrazovanie v nevodny'h rastvorah/ G.A. Krestov, V.N. Afanas'ev, A.V. Agafonov i dr. – M.: Nauka, 1989. – 256 s. [in Russian]
15. Krasnoperova A.P, Tkachenko V.V., Yuhno G.D., Lyapunova A.N., Bezuglaya E.P. Ob'emnye svoystva sistemy' voda - geksilenglikol'// *Visn. Hark. nac. univ.*, № 932, Ser. Him., – 2010. issue 19(42), – S.86-92. [in Ukrainian]
16. Kiselev M.G., Puhovskiy YU.P., Al'per G.A. Rol' samoorganizacii rastvoritelya v sol'vofobny'h e'ffektah. // V kn.Strukturnaya samoorganizaciya v rastvorah i na granice razdela faz. –M.: Izd-vo LKI, -2008.S.13-85. [in Russian]
17. Berezin M.B. Termohimiya sol'vatcii hlorofilla i rodstvenny'h soedineniy. M: «Nauka» - 2008. –486 s. [in Russian]
18. Djonson D. Termodinamicheskie aspekty' neorganicheskoy himii. -M: Mir – 1985. 326 s.
19. Lilich L.S., Mogilev M.E., Cherny'h L.V. Nekotory'e neadditivny'e svoystva rastvorov e'lektrolitov // *Jurn. strukt. Himii*. – 1967. – T. 8. № 2. – S. 200-204. [in Russian]
20. Nitta Tomoshige, Katayama Takoshi. Termodinamics of solubilities in mixed solvents // *J. Chem. Eng. Jap.* – 1975. – V. 8, No 3. – P. 175-180.
21. Nishikawa S., Nakao N. Density, Viscosity and ultrasonic velocity of the Binary Mixture of Hexylene Glycol + Water from 298.15 K at Atmospheric Pressure // *J. Chem. Soc. Faraday. Trans.* – 1985,–V. 81, Pt. 1, N 8. – P. 1931-1938.
22. Bezuglaya E.P., Lyapunov A.N., Krasnoperova A.P., Lyapunova N.A. Issledovanie poverhnostnogo natyajeniya, vyazkosti i termodinamiki vyazkogo techeniya vodny'h rastvorov geksilenglikolya. // *FARMAKOM* -2009, №4.- S. 59- 67. [in Ukrainian]
23. Arnett F.M., Bentrude W.G., Burk J.J., Duggledy Mc.C. Solvent Effects in Organic Chemistry.V. Molecules, Jons and Transition State in Aqueous Ethanol.//*J.Am.Chem.Soc.* – 1965. – V. 87, N.7. – P.1541-1553.
24. Uryadov V.G., Aristova N.V. i Oficerov E.N. Topologicheskij podhod k opisaniyu sol'vatcii organicheskikh soedineniy, soderjasch'ih geteroatomy' // *Himiya i*

kompyuternoe modelirovanie. Butlerovskie soobsh'eniya. – 2001, №4. – S.25-30. .
[in Russian]

Поступила в редакцию 7 августа 2011 г.

А. П. Краснопёрова, Г. Д. Юхно, Г. М. Ляпунова, О. П. Безугла, М. О. Ляпунов. Розчинність мометазону фууроату у змішаному розчиннику вода – гексиленгліколь.

Визначено розчинність мометазону фууроату [(11 β , 16 α)-9,21-дихлоро-11-дигідрокси-16-метил-3,20-прегнадієн-1,4-діон-17-іл 2-фууроат] (C₂₇H₃₀Cl₂O₆), в змішаному розчиннику вода - гексиленгліколь у всьому діапазоні концентрацій змішаного розчинника в інтервалі температур 298,15 К. - 338,15 К. Розчинність мометазону фууроату не є лінійною функцією складу розчинника і носить складний характер. Обговорюється вплив на розчинність мометазону фууроату складу розчинника, діелектричної проникності середовища. Розраховані відхилення логарифма розчинності від адитивних значень і термодинамічні характеристики.

Ключові слова: мометазон фууроату, розчинність, змішаний розчинник, гексиленгліколь, вода.

A. P. Krasnoporova, G. D. Yukhno, A. N. Lyapunova, E. P. Bezuglaya, N. A. Lyapunov. Mometasone furoate solubility in the mixed solution water - hexylene glycol.

The solubility of mometasone furoate [(11 β , 16 α)-9, 21-dichloro-11-dihydroxy-16-methyl-3,20-pregnadien-1,4-dione-17-yl 2-furoate] (C₂₇H₃₀Cl₂O₆) is determined in the water – hexylene mixture in the entire range of concentrations of the mixed solvent within the temperature range 298.15 - 338.15 K . Mometasone furoate solubility is not a linear function of the composition of the solvent, it is fairly complex. The effect of the composition of solvent and the dielectric constant on the solubility of mometasone furoate is discussed. The deviation of the logarithm of the solubility from the additive values and thermodynamic characteristics of the dissolution process are calculated.

Key words: mometasone furoate, solubility, mixed solvent, hexylene glycol, water.

Kharkov University Bulletin. 2011. № 976. Chemical Series. Issue 20(43).