

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-26-31>
УДК 544.971



Оригинальная статья/Research article

Фазовые равновесия биологически активных систем 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуросана и 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана

Л. М. Юсупова¹, А. Н. Хузиахметова^{2*}, Е. Г. Горелова¹, В. К. Мингазова¹, И. В. Галкина²

1 – ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (КНИТУ), 420015, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68.
2 – ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (К(П)ФУ), 420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлёвская, д. 18

*Контактное лицо: Хузиахметова Алсу Нафисовна. E-mail: alsuwkin@list.ru

ORCID: Л. М. Юсупова – <https://orcid.org/0000-0002-4088-6593>; А. Н. Хузиахметова – <https://orcid.org/0000-0001-6806-3604>; Е. Г. Горелова – <https://orcid.org/0000-0001-8911-8571>;
В. К. Мингазова – <https://orcid.org/0000-0003-0077-8296>; И. В. Галкина – <https://orcid.org/0000-0002-7899-555X>.

Статья поступила: 24.06.2020. Статья принята в печать: 10.09.2020. Статья опубликована: 24.11.2020

Резюме

Введение. Одним из интенсивных способов увеличения лечебной эффективности и безопасности лекарственного препарата является сочетание нескольких уже известных субстанций или химических соединений, приводящие к появлению эффекта синергии. Данный метод создания лекарственного препарата представляет собой одну из важнейших тенденций последнего времени, поскольку синергетический эффект позволяет достичь большей фармакологической активности, расширить спектр медицинского применения и уменьшить токсическое действие препарата на организм. К таким активным фармацевтическим субстанциям относится бинарная смесь «Димиксан» (смесь 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуросана (4,6-ДНДХБФО) и 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана (5-НДХБФО)), которая проявляет потенцированный синергизм в отношении ультрарезистентного микроорганизма – плесневого гриба вида *Aspergillus niger*. Однако механизм синергизма смеси 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО совершенно не изучен. Результаты определения термодинамических характеристик и фазовых равновесий в этих системах позволят определить характер взаимодействия между 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО, что, несомненно, будет способствовать оптимальной организации производства перспективного лекарственного препарата.

Цель. Установления характера взаимодействия между 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО в бинарной системе.

Материалы и методы. Методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) изучены фазовые равновесия в системе 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО в широком диапазоне концентраций компонентов. По диаграмме состояния определены термодинамические характеристики эвтектики: энтальпия и энтропия плавления смесей 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО при различных соотношениях компонентов.

Результаты и обсуждение. На основе результатов исследования выявлены фазовые реакции с физико-химическим взаимодействием 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО в двухкомпонентных системах с образованием эвтектических сплавов типа «твердый раствор». Определены удельные значения энтальпий плавления эвтектических составов, по которым рассчитаны энтропии плавления.

Заключение. Установлен характер взаимодействия между 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО в системе, приводящий к появлению эффекта синергии. Полученные результаты имеют важное значение для прогнозирования эвтектических составов 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО в качестве фармацевтически активных субстанций, обладающих повышенной биологической активностью.

Ключевые слова: 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросан, 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуросан, фазовые равновесия, эвтектика, энтальпия и энтропия плавления, дифференциальная сканирующая калориметрия.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Луиза Магдануровна Юсупова является руководителем научной школы, посвященной изучению синтеза и физико-химических свойств галогензамещенных нитробензофуросанов. Алсу Нафисовна Хузиахметова и Елена Георгиевна Горелова синтезировали образцы 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана и 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуросана, составляли смесевые композиции необходимого состава, а также были обсуждены методология дальнейших исследований. Венера Каямтиновна Мингазова провела исследования аналитических образцов методом дифференциально-сканирующей калориметрии. Все авторы участвовали в обработке и интерпретации данных. Алсу Нафисовна Хузиахметова и Елена Георгиевна Горелова участвовали в написании текста статьи.

Благодарность. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета и Казанского национального исследовательского технологического университета в целях повышения их конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Для цитирования: Юсупова Л. М., Хузиахметова А. Н., Горелова Е. Г., Мингазова В. К., Галкина И. В. Фазовые равновесия биологически активных систем 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуросана и 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):15–20. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-26-31>

Phase Equilibrium of Biologically Active Systems 4,6-dinitro-5,7-dichlorobenzofuroxane and 5-nitro-4,6-dichlorobenzofuroxane

Luiza M. Yusupova¹, Alsu N. Khuziakhmetova^{2*}, Elena G. Gorelova¹, Venera K. Mingazova¹,
Irina V. Galkina²

1 – Kazan National Research Technological University, 68, Karl Marx str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420015, Russia
2 – Kazan Federal University, 18, Kremlyovskaya str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420008, Russia

*Corresponding author: Alsu N. Khuziakhmetova. E-mail: alsuwkin@list.ru

ORCID: Luiza M. Yusupova – <https://orcid.org/0000-0002-4088-6593>; Alsu N. Khuziakhmetova – <https://orcid.org/0000-0001-6806-3604>;
Elena G. Gorelova – <https://orcid.org/0000-0001-8911-8571>; Venera K. Mingazova – <https://orcid.org/0000-0003-0077-8296>; Irina V. Galkina – <https://orcid.org/0000-0002-7899-555X>.

Received: 24.06.2020. Revised: 10.09.2020. Published: 24.11.2020

© Юсупова Л. М., Хузиахметова А. Н., Горелова Е. Г., Мингазова В. К., Галкина И. В., 2020

© Yusupova L. M., Khuziakhmetova A. N., Gorelova E. G., Mingazova V. K., Galkina I. V., 2020

Abstract

Introduction. One of the intensive ways to increase the therapeutic efficacy and safety of a drug is a combination of several already known substances or chemical compounds, leading to the appearance of a synergistic effect. This method of creating a medicinal product is one of the most important trends in recent times, since the synergistic effect allows one to achieve greater pharmacological activity, expand the range of medical applications and reduce the toxic effect of the drug on the organism. These pharmaceutical active substances include a binary mixture "Dimixan" (mixture 4,6-dinitro-5,7-dichlorobenzofuroxan (4,6-DNDHBFO) and 5-nitro-4,6-dichlorobenzofuroxan (5-NDHBFO). They demonstrate potentiated synergism to the ultra-resistant mold fungus of the species *Aspergillus niger*. However, the synergy mechanism of the mixture of 5-NDHBFO and 4,6-DNDHBFO is not fully studied. The results of determining the thermodynamic characteristics and phase equilibria in these systems will make it possible to determine the nature of the interaction between 5-NDCBPO and 4,6-DNDCBPO, which will undoubtedly contribute to the optimal organization of the production of a promising drug.

Aim. Establishing the nature of the interaction between 5-NDHBFO and 4,6-DNDHBFO in the system.

Materials and methods. Using differential scanning calorimetry (DSC), phase equilibria in the 5-NDHBFO and 4,6-DNDHBFO systems were studied in a wide range of component concentrations. From the state diagram, the thermodynamic characteristics of the eutectic were determined: the enthalpy and entropy of melting of mixtures of 5-NDHBFO – 4,6-DNDHBFO at different ratios of components.

Results and discussion. Based on the results of the study, phase reactions with the physicochemical interaction of 5-NDHBFO and 4,6-DNDHBFO in two-component systems with the formation of eutectic alloys of the "solid solution" type are identified. The specific values of the enthalpies of melting of alloys of eutectic compositions were determined, from which the entropies of melting were calculated. The results of a study of the density of eutectic compositions of 5-NDHBFO – 4,6-DNDHBFO indicate the formation of an interstitial solid solution.

Conclusion. The nature of the interaction between 5-NDHBFO and 4,6-DNDHBFO in the system, leading to the appearance of a synergy effect, has been established. The results obtained are important for predicting the eutectic compositions of 5-NDHBFO and 4,6-DNDHBFO as active pharmaceutical ingredient with increased biological activity.

Keywords: 5-nitro-4,6-dichlorobenzofuroxan, 4,6-dinitro-5,7-dichlorobenzofuroxan, phase equilibria, eutectic, melting enthalpy, melting entropy, differential scanning calorimetry.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Luiza M. Yusupova is the head of the scientific school dedicated to the study of the synthesis and physicochemical properties of halogenated nitrobenzofuroxans. Alsu N. Khuziakmetova and Elena G. Gorelova synthesized samples of 5-nitro-4,6-dichlorobenzofuroxan and 4,6-dinitro-5,7-dichlorobenzofuroxan, made mixture compositions of the required composition, and also discussed the methodology of further research. Venera K. Mingazova carried out research of analytical samples using the method of differential scanning calorimetry. All authors participated in data processing and interpretation. Alsu N. Khuziakmetova and Elena G. Gorelova participated in writing the text of the article.

Acknowledgment. The work was carried out at the expense of a subsidy allocated within the framework of state support of the Kazan (Volga Region) Federal University and the Kazan National Research Technological University in order to increase their competitiveness among the world's leading research and educational centers.

For citation: Yusupova L. M., Khuziakmetova A. N., Gorelova E. G., Mingazova V. K., Galkina I. V. Phase equilibrium of biologically active systems 4,6-dinitro-5,7-dichlorobenzofuroxane and 5-nitro-4,6-dichlorobenzofuroxane. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(4):15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-26-31>

ВВЕДЕНИЕ

В фармацевтической отрасли и в фармацевтической химии ведется постоянный поиск высокоэффективных фармакологических субстанций, обладающих положительной эффективностью в сочетании с низкой токсичностью [1, 2]. Бензофуроксаны, как представители гетероциклических соединений, являются перспективным классом для поиска новых активных фармацевтических субстанций (АФС). В ряду соединений бензофуроксанового ряда большой интерес вызывают такие соединения, как 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО, которые перспективны для создания инновационных АФС для ветеринарии и медицины. Путем фармакологического скрининга было установлено, что указанные соединения обладают широким спектром биологического действия: акарицидным, фунгицидным, антибактериальным и др. [3].

Ранее было установлено, что смесь 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО тормозит рост грибов плесневения при заданной суммарной концентрации значительно больше, чем каждый из индивидуальных компонентов [4]. Такое физико-биологическое явление назы-

вается *синергизмом*. Синергизм является чрезвычайно важным эффектом в практическом отношении, так как дает возможность усиления биологической и фармакологической активности при значительно низких концентрациях компонентов, следовательно, важный аспект синергизма – это уменьшение токсического действия [5–7]. Бинарная смесь 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО проявляет синергизм больше аддитивного эффекта, т. е. имеет место потенцированный эффект.

Механизм синергизма смеси 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО совершенно не изучен. Проявляемый синергизм смеси 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО может иметь как физическую природу, так и химическую природу. Нами предложена гипотеза о возникновении химической связи между молекулой 5-НДХБФО и молекулой 4,6-ДНДХБФО с образованием нового соединения. Информацию об образовании нового молекулярного соединения может дать исследование фазовой диаграммы состояния бинарной смеси 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО с различным массовым соотношением компонентов: 90:10; 80:20; 70:30; 60:40; 50:50; 40:60; 30:70; 20:80; 10:90.

В данной статье представлены результаты изучения диаграммы состояния двухкомпонентной системы на основе 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО в широком диапазоне соотношений. Исследование фазовых равновесий в двухкомпонентных системах, содержащих 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО, проводятся впервые. На сегодняшний день отсутствуют данные об изучении фазовых равновесий и термодинамических характеристик в двухкомпонентных системах 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО. Результаты определения термодинамических характеристик и фазовых равновесий в этих системах позволят определить характер взаимодействия между 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО. Выявленные закономерности предполагается использовать для прогнозирования эвтектических составов 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО в качестве активных фармацевтических субстанций, обладающих повышенной биологической активностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явилась двухкомпонентная система «5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО» переменного состава. 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО синтезированы по ранее описанным методикам [8]. Степень чистоты была установлена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (жидкостной хроматограф фирмы Perkin Elmer со спектрофотометрическим детектором, США). По данным ВЭЖХ содержание основного вещества в изученных соединениях было не менее с 99,5 масс.%.

Смеси готовили из индивидуальных компонентов, которые взвешивали на аналитических весах CAS CAUY-220 (CAS Corporation, Южная Корея) специального класса точности по ГОСТ 24104-2001 с точностью взвешивания $\pm 0,0001$ г. Смеси для приведения термического анализа готовили путем мокрого смешивания предварительно рассчитанных количеств индивидуальных компонентов в фарфоровых ступках в присутствии легколетучего растворителя – четыреххлористого углерода марки «ч.д.а.» (массовая доля основного вещества 99,6 %, CAS: 56-23-5, ГОСТ 20288-74, АО «ЭКОС-1», Россия). После испарения растворителя для эксперимента была взята навеска бинарной смеси 0,0035 г с точностью до четвертого знака.

Фазовые равновесия были исследованы с помощью методов термического анализа (ТА) для смесей 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО в диапазоне концентраций от 90:10 до 10:90 (% , вес.). Термический анализ является наилучшим, универсальным и точным методом для установления состояния конденсированных систем и исследования. Термический анализ позволяет установить температурную зависимость сосуществующих фаз от состава [9, 10].

Фазовые переходы в двухкомпонентных системах 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО в диапазоне концентраций

от 90:10 до 10:90 (% , вес.) были изучены с помощью метода дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Измерения проводили в динамической атмосфере воздуха (скорость потока 10 мл/мин) в диапазоне температур 25 до 150 °С со скоростью нагрева/охлаждения 10 °С/мин, согласно ГФ XIV РФ [11], с помощью синхронного микротермоанализатора TGA/DSC 3+ (Mettler Toledo, Швейцария). Точную навеску пробы, измельченной до однородного состояния в количестве 0,0035 г, помещали в алюминиевые тигли 25 мкл, (30085850) (Mettler Toledo, Швейцария) и закрывали крышкой с отверстием с помощью механического микропресса MP 120 (Proxxon Micromot, Германия). Термопара прибора была предварительно откалибрована по температуре, энтальпии и чувствительности с помощью стандартных образцов (СО) [бензойная кислота (ГСО 5504-90, Россия) и металл галлий с чистотой 99,99 % (ГСО 2312-82, Россия)] [12, 13].

При использовании методов ТГА и ДСК были определены следующие параметры для композиций:

- экзотермические и эндотермические процессы с соответствующими температурами начала и конца;
- значения удельных тепловых эффектов фазовых переходов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фазовая диаграмма бинарной системы 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО. Согласно литературным данным, диаграмма плавкости бинарных смесей бывает двух типов: диаграмма с непрерывным рядом твердых растворов и диаграмма состояния системы с ограниченным рядом твердых растворов и эвтектоидной точкой. Для диаграммы первого типа характерно отсутствие разрывов непрерывности в составах твердого раствора, образуется всегда один и тот же твердый раствор переменного состава одного структурного вида. Для второго типа диаграммы в отличие от системы с непрерывным рядом твердых растворов существует не один, а два твердых раствора различного структурного типа [14, 15].

Фазовая диаграмма бинарной системы 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО, приведенная на рисунке 1, построена по экстраполированным значениям температуры плавления, полученные в ходе ДСК-анализа (таблица 1).

Температуры плавления анализируемых смесей исследовались как средний результат всех измерений, погрешность которых оценивалась дисперсией средней величины в доверительном интервале 95%-ой вероятности. Диаграмма состояния представляет собой зависимость температуры плавления от состава образца. Построение диаграмм состояния плавкости сводилась к графическому объединению точек, соответствующих температурам фазовых переходов [6].

Таблица 1. Данные экстраполированных температур плавления смесевых композиций 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО в широком диапазоне концентраций, полученные методом ДСК

Table 1. Data on extrapolated melting temperatures mixed compositions of 5-NDHBFO – 4,6-DNDHBFO in a wide concentration range obtained by the DSC method

Исследуемые смеси Test mixtures		Температуры фазовых переходов, °С Phase transition temperatures, °C	
Соотношение компонентов, % Component ratio, %		Первый эндотермический эффект First endothermic effect	Второй эндотермический эффект Second endothermic effect
4,6-ДНДХБФО 4,6-DNDHBFO	5-НДХБФО 5-NDHBFO		
100	0	136,4 ± 0,2	-
90	10	83,8 ± 0,1	117,1 ± 0,8
80	20	82,8 ± 0,1	114,2 ± 0,2
70	30	84,2 ± 0,5	105,9 ± 0,6
60	40	82,2 ± 0,3	-
50	50	83,9 ± 0,1	-
40	60	84,2 ± 0,6	-
30	70	84,4 ± 0,4	100,5 ± 0,4
20	80	84,1 ± 0,6	102,9 ± 0,6
10	90	84,3 ± 0,8	104,3 ± 0,1
0	100	116,6 ± 0,1	-

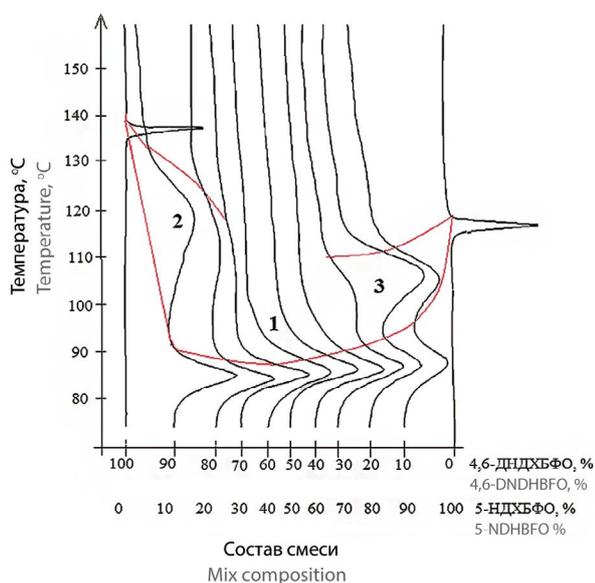


Рисунок 1. Фазовая диаграмма бинарной системы 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО

1 – однофазная область расплавленного твердого раствора; 2 – двухфазная область расплавленного твердого раствора и избыточных кристаллов 4,6-ДНДХБФО; 3 – двухфазная область расплавленного твердого раствора и избыточных кристаллов 5-НДХБФО

Figure 1. Phase diagram of the binary system 5-NDHBFO – 4,6-DNDHBFO

1 – single-phase region of molten solid solution; 2 – two-phase region of molten solid solution and excess crystals of 4,6-DNDHBFO; 3 – two-phase region of molten solid solution and excess 5-NDHBFO crystals

Из рисунка видно, что диаграмма состояния бинарной смеси 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО представляет собой систему с ограниченным рядом твердых растворов: один на основе структуры 4,6-ДНДХБФО (2) и другой – на основе структуры 5-НДХБФО (3).

Между концентрациями бинарной смеси 30 % 5-НДХБФО – 70 % 4,6-ДНДХБФО и смеси 60 % 5-НДХБФО – 40 % 4,6-ДНДХБФО твердые растворы между компонентами 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО не образуются (разрыв непрерывности).

Из таблицы 1 видно, что при соотношении 4,6-ДНДХБФО : 5-НДХБФО = 60:40 (% , вес.) смесь имеет самую низкую температуру плавления – 82,21 ± 0,3 °С. Композиция с самой низкой температурой плавления называется *эвтектической смесью*. Когда бинарная смесь имеет область с самой низкой температурой плавления (эвтектоидная точка), то это означает образование молекулярного соединения определенного состава. Диаграммы фазового равновесия систем, в которых компоненты образуют молекулярные соединения, относятся к третьему типу [16].

Определение энтальпии и энтропии плавления эвтектических составов. При рассмотрении процессов, протекающих в твердофазных системах, на термодинамическое равновесие существенное влияние оказывают такие термодинамические функции системы как энтальпия плавления и энтропия.

Энтальпия является важным показателем в системе. Ее изменение при образовании твердых растворов может быть как положительной, так и отрицательной. При деформационном искажении кристаллической решетки вследствие различий в размерах атомов компонентов, участвующих в смешении, наблюдаются положительные значения энтальпии, а в случае связывания частиц смешиваемых компонентов при образовании молекулярных систем и комплексов – отрицательные значения энтальпии. То есть энтальпия характеризуется определенной затратой энергии на деформацию кристаллической структуры при нарушении кристаллической структуры ингредиентов системы [16].

Энтальпии плавления двухкомпонентных систем 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО определяли по данным дифференциальной сканирующей калориметрии.

Энтропия является важным показателем упорядочивания в системе. В случае перехода системы из менее упорядоченного состояния в более упорядоченное энтропия системы уменьшается ($S < 0$) [16, 17].

Энтропия плавления системы 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО была вычислена по формуле [17]:

$$\Delta S = \Delta H / T_{\text{пл}} \quad (1)$$

где ΔH – энтальпия плавления, Дж/г; $T_{\text{пл}}$ – температура плавления, К.

В таблице 2 представлены данные по энтальпии и энтропии плавления эвтектических составов 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО.

Таблица 2. Энтальпии (ΔH), энтропии ($\Delta S_{\text{общ}}$) -плавления эвтектических составов 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО

Table 2. Enthalpies (ΔH), entropies ($\Delta S_{\text{general}}$) of melting of eutectic compositions 5-NDHBFO – 4,6-DNDHBFO

№	Соотношение компонентов, % Component ratio, %		ΔH , Дж/г ΔH , J/g			$\Delta S_{\text{общ}}$ мДж/г · К $\Delta S_{\text{general}}$ mJ/g · К
	5-НДХБФО 5-NDHBFO	4,6-ДНДХБФО 4,6-DNDHBFO	1 пик 1 peak	2 пик 2 peak	$\Delta H_{\text{общ}}$ $\Delta H_{\text{general}}$	
1	0	100	-46,63	-	-46,63	-0,35
2	10	90	-12,68	-22,35	-35,03	-0,34
3	20	80	-17,94	-13,62	-31,56	-0,34
4	30	70	-27,18	-0,1	-27,28	-0,32
5	40	60	-44,75	-	-44,75	-0,54
6	50	50	-43,68	-	-43,68	-0,52
7	60	40	-51,38	-	-51,38	-0,61
8	70	30	-53,46	-6,53	-59,99	-0,67
9	80	20	-11,52	-22,46	-33,98	-0,36
10	90	10	-12,81	-15,78	-28,59	-0,30
11	100	0	-78,28	-	-78,28	-0,67

Как видно из таблицы 2, величины энтальпии плавления индивидуальных 5-НДХБФО, 4,6-ДНДХБФО и их смесей во всем диапазоне концентраций имеют отрицательные величины. Известно, что отрицательная энтальпия смешения ($\Delta H < 0$) в большей степени характерна для твердых растворов [16].

Наибольшие значения отрицательных величин энтальпии и энтропии приходится к области между концентрациями бинарной смеси 40 % 5-НДХБФО – 60 % 4,6-ДНДХБФО и смеси 70 % 5-НДХБФО – 30 % 4,6-ДНДХБФО, где вероятно, происходит образование молекулярного соединения в наибольшей степени.

Отрицательные значения энтальпии плавления всех изучаемых систем свидетельствует об образовании при плавлении твердых растворов с межмолекулярными контактами между молекулами 4,6-ДНДХБФО и 5-НДХБФО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методами термического анализа впервые экспериментально исследованы фазовые равновесия в двухкомпонентных системах 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО в диапазоне концентраций от 90:10 до 10:90 (% , вес.) и установлено, что диаграмма состояния бинарной смеси 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО представляет собой систему с ограниченным рядом твердых растворов: один на основе структуры 4,6-ДНДХБФО (2) и другой на основе структуры 5-НДХБФО (3). Примечательным является то, что ранее смесь 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО состава 90:10 (% , вес.) показала максимальную синергетическую активность против ультра-резистентного микроорганизма – грибов плесневенная *Aspergillus niger* [4].

В смесях с содержанием 5-НДХБФО (от 30 до 60 %) и 4,6-ДНДХБФО (от 60 до 40 %) твердые растворы между компонентами 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО не образуются (разрыв непрерывности). В этой области диаграммы бинарная смесь имеет область с самой низкой температурой плавления (эвтектоидная точка). Это означает образование молекулярного соединения определенного состава, обладающая минимальным коэффициентом синергизма в отношении *Aspergillus niger* (в отличие от смеси с избыточным содержанием 5-НДХБФО в бинарной смеси) [4].

Настоящее исследование активной фармацевтической субстанции 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО термическими методами доказало, что явление синергизма между 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО в отношении ультра-резистентных микроорганизмов напрямую связано с их межмолекулярным взаимодействием в бинарной системе. Установление характера межмолекулярного взаимодействия между данными соединениями требует применения и других физико-химических методов фармацевтического анализа, поскольку понимание процессов происходящих между фармацевтически активными соединениями позволит создать не только оптимальный состав перспективной АФС, но и разработать технологию производства лекарственного препарата для ветеринарии и медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев С. М. О рациональном подходе к разработке многокомпонентных лекарственных препаратов. Улан-Удэ: БФ СО АН СССР. 1986. 48 с.
2. Кант И. А. Комбинированная химиотерапия. *Общие вопросы применения лекарств*. 2017;5:35–39.
3. Юсупова Л. М., Гармонов С. Ю., Захаров И. М., Быков А. Р., Гарипов Т. В., Фаляхов И. Ф. Средства биологической защиты многоцелевого назначения на основе хлорпроизводных нитробензофураксана. *Вестник Казанского технологического университета*. 2004;1:103–111.
4. Юсупова Л. М., Гармонов С. Ю., Захаров И. М., Зыкова И. Е., Мухаметшина А. М., Фаляхов И. Ф., Гарипов Т. В. Биологическая активность хлорпроизводных нитробензофураксана. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2005;4:45–48.
5. Хамед А.А. Синергия и антагонизм ветеринарных препаратов. *Ветеринария. Животноводство в России*. 2013. С. 2–3.
6. Киселева Т. Л., Дронова М. А. Синергетические аспекты современной фитотерапии. *Новости медицины и фармации*. 2012;7(49):4–8.
7. Кершенгольц Б. М., Чернобровкина Т. В., Шейн А. А., Хлебный Е. С., Аньшаков В. В. Нелинейная динамика (синергетика) в химических, биологических и биотехнологических системах. *Якутск: ГОУ ВПО Якутский государственный университет им. М. К. Аммосова*. 2009. С. 92–163.
8. Юсупова Л. М., Бузыкин Б. И., Молодых Ж. В., Фаляхов И. Ф., Абдрахманов И. Ш., Хисамудинов Г. Х., Беляев П. Г., Угрюмова В. С., Равилов А. З., Юсупова Г. Р., Шарнин Г. П., Булидоров В. В., Свиридов С. И., Анисимова Н. Н. Способ получения смеси 4-нитро- и 6-нитро-5,7- дихлорбензофураксанов и смесь 4-нитро- и 6-нитро-5,7- дихлорбензофураксанов обладающая бактерицидной, вирулицидной и спороцидной активностью. Патент 2051913 РФ. Заявл. 22.04.1992. Оpubл. 10.01.1996.
9. Мощенский Ю. В., Федотов С. В., Жнякина Л. Е., Смелова С. Г., Ткаченко М. Л. Система дифференциальной сканирующей калориметрии для исследования лекарственных объектов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2005;39(11):46–49.

10. Ткаченко М. Л., Жнякина Л. Е., Мощенский Ю. В., Лосева М. А., Леваниук И. А. Термические исследования и некоторые технологические свойства тройной лекарственной системы «кофеин-парацетамол-мочевина». *Фармация*. 2008;2:29–32.
11. Государственная фармакопея РФ. XIV издание. Т. 1. ОФС.1.2.1.0027.18. М.: *Научный центр экспертизы средств медицинского применения*. 2018.
12. Стандартные образцы температур и теплот фазовых переходов (комплект СОТСФ). ГСО 2312-82/2316-82. 2019.
13. Gatta G. D., Richardson M. J., Sarge S. M., Stolen S. Standard, calibration and guidelines in microcalorimetry. Part 2. Calibration standards for differential scanning calorimetry (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. 2006;78(7):1455–1476.
14. Петьков В. И., Грудзинская Е. Ю. Изоморфизм. Твердые растворы. Нижний Новгород: *Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского*. 2010. 144 с.
15. Мощенский Ю. В., Ткаченко М. Л. Физико-химический анализ эвтектических систем лекарственных композиций. *Известия Самарского научного центра РАН. Химия и химическая технология*. 2004. С. 87–91.
16. Степановских Е. И., Брусницына Л. А. Расчет изменений энтропии в системах без химического превращения. Екатеринбург: *УГТУ-УПИ*. 2008. 44 с.
17. Агафонова Е. В., Мощенский Ю. В., Ткаченко М. Л. Определение термодинамических параметров плавления сульфаметоксазола, триметоприма, карбамида, никодина и их двойных эвтектик методом дифференциальной сканирующей калориметрии. *Журнал физической химии*. 2013;87(8):1301–1304.
10. Tkachenko M. L., Zhniakina L. E., Moshchenskii Yu. V., Loseva M. A., Levaniuk I. A. Thermal studies and some technological properties of the «caffeine-paracetamol-urea» triple drug system. *Farmaciya = Pharmacy*. 2008;2:29–32. (In Russ.).
11. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV. V. 1. OFS.1.2.1.0027.18. Moscow: *Nauchnyj centr ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya = Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018. (In Russ.).
12. Standard samples of temperatures and heats of phase transitions (SOTSF set). SSS 2312-82/2316-82. 2019. (In Russ.).
13. Gatta G. D., Richardson M. J., Sarge S. M., Stolen S. Standard, calibration and guidelines in microcalorimetry. Part 2. Calibration standards for differential scanning calorimetry (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. 2006;78(7):1455–1476.
14. Petkov V. I., Grudzinskaya E. Yu. Isomorphism. Solid solutions. Nizhny Novgorod: *Nizhegorodskij gosudarstvennyj universitet im. N. I. Lobachevskogo = National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod*. 2010. 144 p. (In Russ.).
15. Moshchenskii Yu. V., Tkachenko M. L. Physicochemical analysis of eutectic systems of medicinal compositions. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN. Himiya i himicheskaya tekhnologiya*. 2004. P. 87–91. (In Russ.).
16. Stepanovskikh E. I., Brusnitsyna L. A. Calculation of changes in entropy in systems without chemical transformation. Yekaterinburg: *UGTU-UPI*. 2008. 44 p. (In Russ.).
17. Agafonova E. V., Moshchensky Yu. V., Tkachenko M. L. Determination of the thermodynamic parameters of the melting of sulfamethoxazole, trimethoprim, urea, nicodine and their double eutectics using differential scanning calorimetry. *Zhurnal fizicheskoy himii*. 2013;87(8):1301–1304. (In Russ.).

REFERENCES

1. Nikolaev S. M. On a rational approach to the development of multicomponent drugs. Ulan-Ude: *BF SO AN SSSR*. 1986. 48 p. (In Russ.).
2. Kant I. A. Combined chemotherapy. *Obshchie voprosy primeneniya lekarstv = General questions about the use of drugs*. 2017;5:35–39. (In Russ.).
3. Yusupova L. M., Garmonov S. Yu., Zakharov I. M., Bykov A. R., Garipov T. V., Falyakhov I. F. Multipurpose biological protection agents based on chlorine derivatives of nitrobenzofuroxan. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta = Bulletin of the Technological University*. 2004;1:103–111. (In Russ.).
4. Yusupova L. M., Garmonov S. Yu., Zakharov I. M., Zykova I. E., Mukhametshina A. M., Falyakhov I. F., Garipov T. V. Biological activity of chlorine derivatives of nitrobenzofuroxan. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2005;4:45–48. (In Russ.).
5. Khamed A. A. Synergy and antagonism of veterinary drugs. *Veterinary. Zhivotnovodstvo v Rossii = Animal husbandry of Russia*. 2013. P. 2–3. (In Russ.).
6. Kiseleva T. L., Dronova M. A. Synergistic aspects of modern phytopharmacotherapy. *Novosti mediciny i farmacii*. 2012;7(49):4–8. (In Russ.).
7. Kershengolts B. M., Chernobrovkina T. V., Shein A. A., Khlebnyi E. S., Anshakov V. V. Nonlinear dynamics (synergy) in chemical, biological and biotechnological systems. *Yakutsk: GOU VPO YAkutskij gosudarstvennyj universitet im. M. K. Ammosova*. 2009. P. 92–163. (In Russ.).
8. Yusupova L. M., Buzykin B. I., Molody Zh. V., Falyakhov I. F., Abdrakhmanov I. Sh., Khisamutdinov G. Kh., Belyaev P. G., Ugryumova V. S., Ravilov A. Z., Yusupova G. R., Sharnin G. P., Bulidorov V. V., Sviridov S. I., Anisimova N. N. Method of obtaining a mixture of 4-nitro- and 6-nitro-5,7-dichlorobenzofuroxanes and a mixture of 4-nitro- and 6-nitro-5,7-dichlorobenzofuroxans having bactericidal, virucidal and sporocidal activity. Patent 2051913 of the Russian Federation. Declared 22. 04.1992. Publ. 10.01.1996. (In Russ.).
9. Moshchenskii Yu. V., Fedotov S. V., Zhniakina L. E., Smelova S. G., Tkachenko M. L. Differential scanning calorimetry system for research of medicinal objects. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2005;39(11):46–49. (In Russ.).