

УДК 543.645.5+543.395+544.77

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ В СИСТЕМЕ ВОДА-МИЦЕЛЛЯРНАЯ ПСЕВДОФАЗА

© 2006 А. С. Власенко, Л. П. Логинова, Е. С. Суржик, А. Ю. Куликов*

Определены константы ионизации диазепам, гидазепам и лоразепам в воде и мицеллярных растворах додецилсульфата натрия. На этой основе определены константы связывания гидазепам и лоразепам мицеллярной псевдофазой додецилсульфата натрия.

Бензодиазепины широко используются в фармакологии как транквилизаторы, антиконвульсанты и препараты седативного действия [1,2]. Физико-химические свойства бензодиазепинов представляют интерес прежде всего с точки зрения оценки их лечебного и побочного действия. С другой стороны, бензодиазепины часто являются объектами аналитического контроля: при исследовании случаев передозировки лекарств, в клинических исследованиях и судебно-медицинской экспертизе [3], а также при контроле качества лекарств [1,2]. Аналитическим свойствам бензодиазепинов посвящен обзор [4], определению бензодиазепинов в биологических образцах – обзор [5]. В последнее время для определения бензодиазепинов в исходных субстанциях и фармацевтических препаратах предложены методы спектрофотометрии и флуоресценции [6] и потенциометрии с ионселективными электродами [7]. Однако центральное место в аналитической химии бензодиазепинов занимают методы хроматографии [8-19], особенно при анализе биологических и других многокомпонентных материалов.

Важнейшими физико-химическими характеристиками, описывающими поведение вещества на границе раздела фаз с разной полярностью, являются параметры гидрофобности. Чаще всего гидрофобность характеризуют значениями логарифма константы распределения вещества в системе *n*-октанол – вода, обычно используется обозначение $\lg P_{o/w}$ (согласно IUPAC, обозначение $\lg K_{o/w}$ [20]). Еще в 1971 г. было показано, что с этой величиной коррелируют характеристики пассивного транспорта вещества через биологические мембраны, и, следовательно, характеристики его биологической активности, биодоступности и биотрансформации [21,22]. Однако граница раздела в двухфазной жидкой системе *n*-октанол – вода не всегда является хорошей моделью липидного бислоя биологической мембраны. С развитием химии организованных систем в качестве более адекватной модели биомембран все чаще стали рассматривать псевдофазу мицелл поверхностно-активных веществ (ПАВ) [23]. В этом случае гидрофобность характеризуют константами связывания K_b вещества мицеллами или константами распределения вещества между водой и мицеллярной псевдофазой $P_{m/w}$.

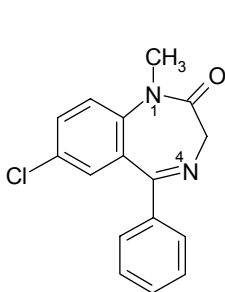
Распределение вещества между стационарной и подвижной фазой в жидкостной хроматографии подобно распределению в других двухфазных системах, включающих фазы разной полярности. Поэтому естественно наличие обоюдной связи между хроматографическими параметрами и параметрами гидрофобности: последние служат для предсказания удерживания в ВЭЖХ, а хроматографические данные используются для оценки гидрофобности. Подход к хроматографическому разделению как модели биораспределения положил начало исследованиям соотношения удерживание – структура (QRSR) и удерживание – активность (QRAR) [24].

Двум типам параметров гидрофобности соответствуют две разновидности жидкостной хроматографии: высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и мицеллярная жидкостная хроматография (МЖХ). Методом МЖХ исследованы соотношения удерживание – активность ряда бензодиазепинов и установлено, что показатели токсичности и терапевтической активности бензодиазепинов удовлетворительно коррелируют с логарифмом фактора удерживания при использовании мицеллярного элюента на основе неионного ПАВ и октадецилсиликагеля как стационарной фазы [24]. Другой подход к характеристике связывания бензодиазепинов мицеллами ПАВ на основе данных МЖХ использован в работе [10], где характеристики связывания найдены как подгоночные параметры уравнений, вытекающих из трехфазной модели удерживания в МЖХ. Представляет интерес сопоставление данных хроматографии

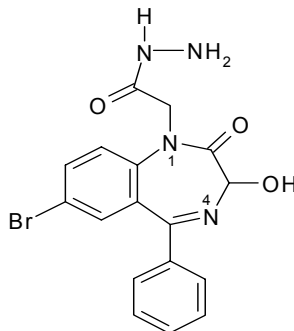
* ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр»

с характеристиками гидрофобности веществ, полученными независимыми методами, как в случае модельных систем жидкость-жидкость, так и в случае системы водный раствор-мицеллярная псевдофаза.

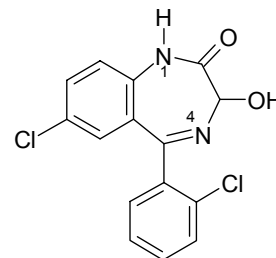
Целью работы является определение констант связывания некоторых бензодиазепинов мицеллярной псевдофазой додецилсульфата натрия (ДСН), который чаще всего используется как компонент мицеллярных элюентов в МЖХ. В качестве объектов исследования выбраны три производных 1,4-бензодиазепина: диазепам, гидазепам и лоразепам:



Диазепам



Гидазепам



Лоразепам

Протолитические свойства исследуемых производных определяются прежде всего протонированием атома N^4 гетероцикла (азометиновая связь) с образованием катионной кислоты [25,26]. Выводы об этом центре основности следуют из результатов потенциометрического титрования гидазепама хлорной кислотой в неводной среде [25]. Оказалось, что соответствующие N^1 -оксиды в аналогичных условиях вообще не титруются, что согласуется с общими представлениями о заниженной основности атома азота N^1 гетероциклического кольца. Факт координации кислот Льюиса, таких как тетрафторсилан, по атому N^4 гетероцикла также свидетельствует о том, что наибольшая электронная плотность сосредоточена на атоме N^4 кольца [27]. Константа ионизации катионной кислоты в дальнейшем обозначается символом K_{a0} . Для лоразепама характерна также ионизация по второй ступени, обусловленная наличием ОН-группы, соответствующая константа обозначается K_{a1} .

В табл. 1 приведены литературные данные о константах ионизации и спектральных характеристиках исследуемых бензодиазепинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты и оборудование. В работе использованы диазепам, лоразепам и гидазепам фармацевтической квалификации [1] с массовой долей основного компонента 99 – 100 %. Исходные растворы исследуемых веществ готовили по точно взвешенным навескам, которые сначала растворяли в небольшом количестве спирта, а затем доводили до метки водой. Использованы также следующие реактивы: додецилсульфат натрия (Merck, 98.1%), х.ч.; уксусная кислота (лед.), ч.; ацетат натрия, ч.д.а.; хлороводородная кислота, ч.; хлорид натрия, х.ч.; гидрофосфат натрия, х.ч.; дигидрофосфат калия, х.ч.; гидроксид натрия, ч.д.а.; хлорная кислота, х.ч.; ортофосфорная кислота, ч.; тетраборат натрия декагидрат, ч.д.а. Все растворы готовили на бидистиллированной воде, которую кипятили в течение 40 минут для того, чтобы избавиться от растворенного в ней углекислого газа.

Значения рН определяли потенциометрически с помощью компенсационной схемы (потенциометр Р307, нуль-инструмент рН-метр-милливольтметр рН-121, электрод сравнения ЭВЛ-1М3, стеклянный электрод ЭСЛ-63-07). Стандартное отклонение измерения э.д.с. не превышало 0.3 мВ. Градуировку рН-метрической системы проводили по стандартным буферным растворам.

Поглощение измеряли на спектрофотометре СФ-46, шкала длин волн которого была проверена по ртутной лампе. Использовались кварцевые кюветы (1 см). Для регистрации спектров поглощения использовали спектрофотометр Hitachi U-3210.

Таблица 1. Литературные данные о константах ионизации и спектральных характеристиках бензодиазепинов

Вещество	М, г/моль	pK_a	λ_{max} (нм)	ϵ (л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹)
Диазепам	287.4	3.3 [10] 3.40±0.10[28] 3.17 [29]	242	29300
			285	-
			366	4020-4450 [1]
			260, 368, 380 [6]	
			pH 1 [4]	
			240	29900
			285	14370
			359	4600
			pH 13 [4]	
			231	-
310	-			
этанол [4]				
228	31700			
315	-			
Лоразепам	321.2	$pK_{a1}=11.58\pm0.60$ [28] $pK_{a0}=1.30\pm0.50$ [28] $pK_{a0}=0.39$ [29]	pH 1 [4]	
			231	-
			366	-
			pH 13 [4]	
			233	-
			349	-
этанол [4]				
228	35940			
320	2060			
Гидазепам	387.2	4.22*[25] 2.93±0.20[28]	этанол [25]	
			205	-
			230	-
			250	-
			310	-

* потенциометрическое титрование в среде метилэтилкетона.

Условия эксперимента. Константы ионизации диазепاما, гидазепاما и лоразепاما в водном и мицеллярных растворах определяли при постоянной ионной силе 0.1 моль/л, которую создавали компонентами буферных растворов*. Кислотность в диапазоне pH от 0.3 до 3.1 регулировали добавками HCl, от 3.0 до 3.9 использовали цитратные буферные растворы, от 9.0 до 12.5 – боратные буферы и титрованный раствор гидроксида натрия. Буферные растворы готовили таким образом, что концентрация ионов Na⁺ во всех рабочих растворах оставалась постоянной (0.1 моль/л), чтобы обеспечить одинаковый режим мицелл [30]. При варьировании pH от 1.0 до 3.1 добавками HCl в растворы вводили NaCl, чтобы суммарная концентрация ионов H⁺ и Na⁺ равнялась 0.1 моль/л; замену противоионов Na⁺ на H⁺ можно считать эквивалентной, поскольку соответствующая константа обмена для ДСН близка к 1 [31]. Некоторое превышение ионной силы и концентрации ионов Na⁺ (до 0.16 моль/л) имело место при pH 9.5–10.5 (боратный буферный раствор). Значение критической концентрации мицеллообразования (ккм) ДСН при концентрации ионов натрия 0.1 моль/л составляет $1.1 \cdot 10^{-3}$ моль/л [32].

Результаты и обсуждение.

Распределение реагента R между объемной (водной) фазой и псевдофазой (мицеллярной фазой) можно рассматривать как частный случай распределения в двухфазной системе с константой распределения $P_{m/w}$:

* при pH < 1 ионная сила рабочих растворов достигала значений 0.12–0.5 моль/л, в соответствии с введенным количеством HCl для регулирования кислотности.

$$P_{m/w} = \frac{a_m}{a_w} = \frac{[R_m] f_R^m}{[R_w] f_R^w}, \quad (1)$$

где индексы w и m обозначают водную и мицеллярную фазы соответственно, a и $[R]$ – активность и равновесная концентрация реагента, отнесенные к объему соответствующей фазы, f_R – концентрационный коэффициент активности.

Распределение реагента можно также рассматривать как связывание его с мицеллами, которые выступают в качестве своеобразного участника реакции:



Константа ЗДМ такой реакции называется константой связывания K_b :

$$K_b = \frac{[R_m]_t}{[R_w]_t} \times \frac{1}{c_{ПАВ} - k_{км}}, \quad (3)$$

где $[R_m]_t$ и $[R_w]_t$ – концентрации мицеллярно связанного и несвязанного реагента, отнесенные к общему объему раствора, $c_{ПАВ}$ – концентрация ПАВ, также отнесенная к общему объему раствора, $k_{км}$ – критическая концентрация мицеллообразования.

Для изучения распределения бензодиазепинов в системе вода - мицеллярная псевдофаза использовали метод спектрофотометрии. Один из подходов к определению констант связывания основан на изменении спектров поглощения исследуемого соединения при введении в раствор ПАВ [33]. Оказалось, однако, что спектры поглощения диазепам, лоразепам и гидазепам в мицеллярных растворах вплоть до концентрации ДСН 0.3 моль/л лишь незначительно отличаются от спектров поглощения в водных растворах (табл. 2). Использование столь малых спектральных различий для расчета констант связывания отягощалось сильным влиянием случайных погрешностей измерений.

Таблица 2. Спектральные характеристики диазепам, гидазепам, лоразепам в водных растворах и мицеллярных растворах ДСН

Вещество Тип заряда		Протолитическая форма			
		HR		R	
		Водный раствор	Мицеллярный раствор	Водный раствор	Мицеллярный раствор
Диазепам +/0	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	285	285	322	323
	$\varepsilon(\lambda_{\text{макс}})$, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	$1.62 \cdot 10^4$	$1.44 \cdot 10^4$	$2.62 \cdot 10^3$	$2.94 \cdot 10^3$
	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	360	363		
	$\varepsilon(\lambda_{\text{макс}})$, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	$4.73 \cdot 10^3$	$5.04 \cdot 10^3$		
Гидазепам +/0	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	286	285	316	318
	$\varepsilon(\lambda_{\text{макс}})$, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	$1.42 \cdot 10^4$	$1.38 \cdot 10^4$	$2.03 \cdot 10^3$	$2.28 \cdot 10^3$
	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	351	352		
	$\varepsilon(\lambda_{\text{макс}})$, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	$4.16 \cdot 10^3$	$3.99 \cdot 10^3$		
Лоразепам 0/-	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	316	318	342	333
	$\varepsilon(\lambda_{\text{макс}})$, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	$1.83 \cdot 10^3$	$1.93 \cdot 10^3$	$4.79 \cdot 10^3$	$3.58 \cdot 10^3$

Другой подход к определению констант связывания основан на изучении влияния ПАВ на кажущуюся константу ионизации вещества pK_a^a :

$$pK_a^a = \text{pH} + \lg \frac{A - A_B}{A_{HB} - A}, \quad (4)$$

где A_B и A_{HB} – индивидуальное поглощение каждой формы, соответствующее поглощению раствора, в которой вещество полностью превращено в данную форму; A – поглощение раствора, в котором присутствуют обе формы, значение рН по условиям измерения относится к объему водной фазы.

Кажущаяся константа ионизации в случае неполного связывания одной или обеих форм вещества включает константы связывания каждой из сопряженных протолитических форм [30] и связана со смешанной константой ионизации в водном растворе соотношением:

$$pK_a^a = pK_a^w + \lg \frac{1 + K_{b,HR}(c_{ПАВ} - kKM)}{1 + K_{b,R}(c_{ПАВ} - kKM)}, \quad (5)$$

где значения pK_a^w и pK_a^a получены при одной и той же ионной силе водной фазы.

С помощью стандартной спектрофотометрической методики [34] были определены константы ионизации катионных кислот диазепам, гидазепам и лоразепам и константа ионизации лоразепам по ОН-группе в водных и мицеллярных растворах ДСН.

В кислых водных растворах диазепам, гидазепам и лоразепам при увеличении рН наблюдалось уменьшение поглощения в области 284 и 354 нм вплоть до полного исчезновения максимума при 354 нм, откуда следует, что молекулярные формы не поглощают свет в этой области. Пример спектров приведен на рис. 1. В спектрах поглощения щелочных растворов лоразепам появляется максимум при длине волны 318 нм, увеличивающийся при увеличении рН и отнесенный к поглощению анионной формы лоразепам.

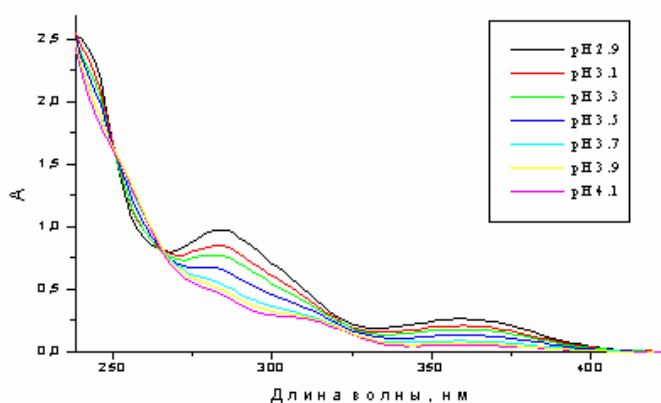


Рис. 1. Спектр поглощения водного раствора с концентрацией диазепам $9.4 \cdot 10^{-5}$ моль/л при различных значениях рН.

Для определения констант ионизации использовали измерения поглощения при 8-10 значениях длины волны в области максимума $\lambda_{max} \pm 8$ нм в растворах с разными значениями рН. Пример зависимости A от рН для лоразепам приведен на рис. 2. Наклонный участок зависимости обычно охватывал 8–10 значений рН.

Константы ионизации диазепам, лоразепам и гидазепам определяли по результатам спектрофотометрических измерений и потенциометрических измерений рН, используя программу CLINP [35]. Поглощение индивидуальных протолитических форм HB^+ диазепам и гидазепам, HB всех исследуемых соединений, B^- лоразепам находили экспериментально как ординаты горизонтальных участков зависимости A от рН. Подобный подход нельзя применить для определения индивидуального поглощения формы H_2B^+ лоразепам, поскольку для этого требуется слишком высокая кислотность, особенно в водном растворе. Величины $A_{H_2B^+}$ рассчитывали совокупно с константой ионизации катионокислоты.

Полученные значения показателей констант ионизации pK_{a0}^a по атому N^4 гетероцикла гидазепам и диазепам, значения pK_{a1}^a ионизации лоразепам по ОН-группе приведены в табл. 3. При изучении ионизации лоразепам по атому N^4 гетероцикла оказалось, что уже малые

добавки ДСН заметно изменяют значения pK_{a0}^a по сравнению с водным раствором, поэтому здесь концентрацию ДСН пришлось варьировать в достаточно узком диапазоне (табл. 4).

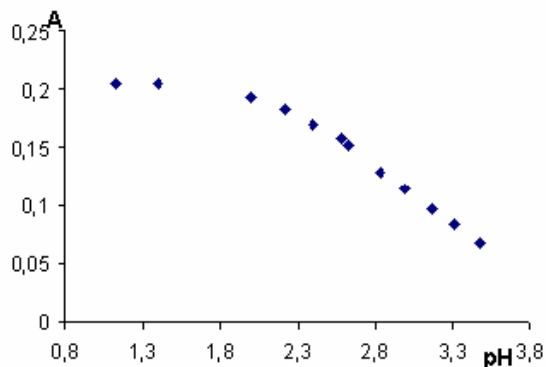


Рис. 2. Зависимость поглощения водного раствора $7.1 \cdot 10^{-5}$ моль/л гидазепама от pH ($\lambda=354$ нм).

Таблица 3. Значения показателей кажущихся констант ионизации, pK_{ai}^a , диазепама, гидазепама, лоразепама в воде и мицеллярных растворах ДСН

c(ДСН), моль/л	pK_{a0}^a		pK_{a1}^a
	Диазепам	Гидазепам	Лоразепам
0.00	3.34±0.06	3.07±0.19	10.44±0.09
0.01	3.45±0.04	3.44±0.03	10.85±0.16
0.02	3.49±0.05	3.49±0.01	11.03±0.01
0.03	3.52±0.04	3.51±0.01	11.12±0.06
0.05	3.58±0.05	3.53±0.02	11.25±0.05
0.07	3.46±0.03	3.52±0.04	11.04±0.07
0.1	3.32±0.06	3.42±0.14	10.96±0.05

Таблица 4. Значения показателей кажущихся констант ионизации, pK_{a0}^a , лоразепама по атому N⁴ гетероцикла в воде и мицеллярных растворах ДСН

c(ДСН), моль/л	pK_{a0}^a
0	0.63±0.02
0.00165	1.06±0.03
0.00189	1.128±0.003
0.00220	1.202±0.011
0.00275	1.396±0.018
0.00330	1.59±0.10
0.00550	1.41±0.03
0.0100	1.52±0.03
0.0201	1.49±0.07
0.0301	1.47±0.03

В присутствии АПАВ значения pK_a^a реагентов увеличиваются по сравнению со значениями в водных растворах, что характерно для мицеллярной среды анионных ПАВ [30]. Наклонные участки зависимостей pK_a^a от концентрации ДСН использовали для оценки констант связывания отдельных протолитических форм. Константы связывания определяли по уравнению (5) нелинейным методом наименьших квадратов (Statistica 6.0 [36]), а также применяли линейную регрессию для линеаризованной формы уравнения (5):

$$\frac{1 - (10^{pK_a^w - pK_a^a})}{C_{ПАВ} - KKM} = -K_{b,R} + K_{b,HR} (10^{pK_a^w - pK_a^a}), \quad (6)$$

в которой константы связывания играют роль свободного члена и тангенса угла наклона. Оценки, полученные двумя способами, практически не отличались между собой.

Значения констант связывания могут быть использованы для расчета констант распределения в системе вода – мицеллярная псевдофаза АПАВ:

$$P_i = K_{b,i} \nu_S^{-1}, \quad (7)$$

где P_i – константа распределения; ν_S — молярный объем ДСН, $\nu_S = 0,264$ л/моль [37].

Полученные значения логарифмов констант связывания и констант распределения приведены в табл. 5. Там же приведены расчетные значения $\lg P_{o/w}$ и полученные ранее данные о факторах удерживания исследуемых веществ ($\lg k$) в условиях ОФ ВЭЖХ (колонка Nucleosil 100-5 C18 150мм*4.6 мм (Merk), подвижная фаза 0.15 М K_2HPO_4 (добавки H_3PO_4 до рН 2.5) : ацетонитрил в соотношении 65:35).

Таблица 5. Параметры гидрофобности гидазепама, лоразепама и диазепама (в скобках приведены значения стандартного отклонения)

Параметр	Гидазепам НВ ⁺ , В	Лоразепам Н ₂ В ⁺ , НВ, В ⁻	Диазепам НВ ⁺ , В
$\lg K_{b, \text{катион}}$	2.810 (0.012)	3.66 (0.07)	-
$\lg K_{b, \text{мол.форма}}$	2.325 (0.014)	2.33 (0.02)* 2.75 (0.18)**	-
$\lg K_{b, \text{анион}}$	-	1.22 (0.08)	-
$\lg P_{\text{м.катион}}$	3.388 (0.012)	4.24 (0.07)	-
$\lg P_{\text{м.мол.форма}}$	2.903 (0.014)	2.91 (0.02)* 3.33 (0.18)**	-
$\lg P_{\text{м.анион}}$	-	1.80 (0.08)	-
$\lg P_{o/w}$, $\text{clog}P$, Biobyte [38]	2.02	2.37	3.17
$\lg P_{o/w}$, ACDlab [28]	1.8±0.7	2.5±0.6	3.0±0.6
$\lg k$	0.69	1.26	1.36
LD ₅₀ , мг/кг [24]	-	1160	710

*оценено по изменению pK_{a0}^a .

**оценено по изменению pK_{a1}^a .

Как свидетельствуют расчетные значения $\lg P_{o/w}$, диазепам является наиболее гидрофобным из изученных веществ. Однако зависимость pK_a^a диазепама от концентрации додецилсульфата натрия оказалась слабовыраженной, что не позволило достоверно оценить константы связывания. Методом МЖХ получено также невысокое значение константы ассоциации диазепама с мицеллами ДСН $K_{AM} = 0.20$ [10]. Эти обстоятельства нуждаются в дополнительном исследовании, поскольку для других изученных нами веществ значения K_{AM} отсутствуют.

По значениям констант связывания отдельных протолитических форм были получены значения кажущихся констант ионизации веществ в условиях полного связывания pK_a^{ac} :

$$pK_a^{ac} = pK_a^a + \lg \frac{(K_{b,R})^{-1} + c_{ПАВ} - kKM}{(K_{b,HR})^{-1} + c_{ПАВ} - kKM}. \quad (8)$$

Расчетные значения pK_{a0}^{ac} , характеризующие диссоциацию катионокислот, хорошо согласуются со значениями на плато экспериментальной зависимости и составляют соответственно 3.55 и 3.50 для гидазепама, 1.54 и 1.48 для лоразепама. В случае ионизации лоразепама по ОН-группе расчетное значение pK_{a1}^{ac} 11.56 оказалось выше экспериментально достигнутого 11.08.

Следует отметить, что при концентрации ДСН выше 0.05 моль/л наблюдается спад значений кажущихся констант ионизации (табл. 3). Такие эффекты наблюдали и другие авторы, например, при исследовании двух ароматических аминов в мицеллярных растворах ДСН [39], объясняя их сочетанием двух противоположных влияний: (1) анионные мицеллы связывают протон, нейтральную и монокатионную формы вещества, концентрируя их в малом объеме мицелляр-

ной псевдофазы, тем самым сдвигая равновесие реакции в сторону протонирования; (2) добавки ПАВ разбавляют реагенты в увеличивающемся объеме мицеллярной псевдофазы. Однако в монографии [30] показано, что появление максимума на зависимости pK_a^a от концентрации ДСН наблюдается в условиях, когда при изменении концентрации ПАВ изменяется концентрация противоионов. Если ионная сила раствора невысока, то при увеличении концентрации ПАВ концентрация противоионов в объемной фазе увеличивается за счет диссоциации мицелл. Это ведет, в свою очередь, к дополнительному экранированию поверхностного заряда мицелл и несколько понижает значения pK_a^a в случае анионных ПАВ [30]. По-видимому, это имело место и в наших исследованиях при ионной силе 0.1 моль/л.

Оценки констант связывания молекулярной формы лоразепама, полученные из зависимостей первой и второй констант ионизации от концентрации ДСН, согласуются между собой в пределах воспроизводимости (табл. 5). Константы связывания катионных форм гидазепама (HV^+) и лоразепама (H_2V^+) выше, чем константы связывания молекулярных форм (V и HV соответственно), что объясняется добавочным электростатическим взаимодействием катионной кислоты с анионными мицеллами. Константа связывания молекулярной формы лоразепама (HV) выше, чем константа связывания анионной формы (V), что также согласуется с представлениями об электростатическом взаимодействии.

Авторы выражают благодарность Министерству образования и науки Украины за финансирование НДР № ДР 0104U000662.

ЛИТЕРАТУРА

1. ДФУ/Держ. підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1 вид. – Харків: Фармаком, 2001. 556 с.
2. British Pharmacopoeia 2001, Version 2.0 [CD-ROM]. The Stationary Office Ltd., 2001.
3. Lloyd J.B.F., Parry D.A. J. Chromatogr. 1988. V.449. P. 281-297.
4. Japp M., Garthwaite K., Geeson A.V., Osselton M.D. J. Chromatogr. 1988. V.439. P. 317-339.
5. Drummer O.H. J. Chromatogr. B. 1998. V.713. P. 201-225.
6. Salem A.A., Barsoum B.N., Izake E.L. Spectrochim. Acta A. 2004. V.60. P. 771-780.
7. Salem A.A., Barsoum B.N., Izake E.L. Anal. Chim. Acta. 2003. V.498. P. 79-91.
8. Cholbi-Cholbi M.F., Martínez-Pla J.J., Sagrado S., Villanueva-Camañas R.M., Medina-Hernández M.J. J. Liq. Chrom. Relat. Technol. 2004. V.27. No.1. P. 153-170.
9. Bugey A., Staub Ch. J. Pharm. Biomed. Anal. 2004. V.35. P. 555-562.
10. Capella-Peiró M.-E., Bose D., Martinavarró-Domínguez A., Gil-Agustí M., Esteve-Romero J. J. Chromatogr. B. 2002. V.780. P. 241-249.
11. Koenigbauer M.J. J. Chromatogr. 1990. V.531. P. 79-99.
12. Robertson M.J., Drummer O.H. J. Chromatogr. B. 1995. V.667. P. 179-184.
13. Mahjoub A.E., Staub Ch. J. Chromatogr. B. 2000. V.742. P. 381-390.
14. Pistos C., Stewart J.T. J. Pharm. Biomed. Anal. 2003. V.33. P. 1135-1142.
15. Mahjoub A.E., Staub Ch. J. Pharm. Biomed. Anal. 2000. V.23. P. 447-458.
16. Kanazawa H., Kunito Yu., Matsushima Yo., Okubo Sh., Mashige F. J. Chromatogr. A. 2000. V.871. P. 181-188.
17. Gill R., Law B., Gibbs J.P. J. Chromatogr. 1986. V.356. P. 37-46.
18. Silva J.A.F., Schwartz M.A., Stefanovic V., Kaplan J., D'Arconte L. Anal. Chem. 1964. V.36. No.11. P. 2099-2105.
19. Molero-Monfort M., Martín-Biosca Y., Sagrado S., Villanueva-Camañas R.M., Medina-Hernández M.J. J. Chromatogr. A. 2000. V. 870. P. 1-11.
20. Mc Naught A.D., Wilkinson A. Compendium of Chemical Terminology.
21. The Gold book (2nd edition). – Blackwell Science, 1997. <http://www.iupac.org/publications/books/>.
22. Leo A., Hansch C., Elkins D. Chem. Rev. 1971. V.71. No.6. P. 525-616.
23. Hansch C., Leo A. Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. Wiley-Interscience: New York. 1979.

24. Kaneshina Sh., Kamaya H., Ueda I. J. Coll. Interface Sci. 1981. V.83. No.2. P.589-597.
25. Molero-Monfort M., Sagrado S., Villanueva-Camañas R.M., Medina-Hernández M.J. Biomed. Chromatogr. 1999. V.13. P. 394-400.
26. Андронати С.А., Воронина Т.А., Головенко Н.Я. Гидазепам. К.: Наукова думка, 1992. 200 с.
27. Богатский А.В., Андронати С.А., Головенко Н.Я. Транквилизаторы (1,4-бензодиазепины и родственные структуры). К.: Наукова думка, 1980. 280 с.
28. Богатский А.В., Андронати С.А., Жилина З.И., Руденко О.П., Старовойт И.А., Чумаченко Т.К. Журн. Общей Химии. 1972. Т.42. В.11. С.2571-2575.
29. ACDlab/logP DB database 4.03 (1999). www.acdlabs.com.
30. Seiler P., Zimmerman I., Arzneim. FORSCH. 1983. V.33. P. 1519.
31. Мчедлов-Петросян Н.О. Дифференцирование силы органических кислот в истинных и организованных растворах. Харьков. 2004. 326 с.
32. Romsted L.S., Zanette D., J. Phys. Chem. 1988. V.92. No.16. P. 4690-4696.
33. Логинова Л.П., Маслий О.Г., Решетняк Е.А., Евсюкова Л.В., Коцюр И.Н., Дементьева Т.А., Шумахер А.С., Мчедлов-Петросян Н.О. Вестник Харьковского национального университета. 1998. № 436. Химия. Вып.№ 2 (25). С. 223-229.
34. Sarpal R.S., Belletête M., Durocher G. J. Phys. Chem. 1993. V.97. No.19. P. 5007-5013.
35. Берштейн И.Я., Каминский Ю.Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии. Л.: Химия. 1968. 380 с.
36. www.bestnet.kharkov.ua/kholin/clinp.html.
37. Statistica 6.0, data analysis software system (2004), <http://www.statsoft.com>
38. Mukerjee P. J. Phys. Chem. 1962. V.66. No.9. P.1733-1735.
39. www.biobyte.com.
40. Sarpal R.S., Dogra Sh.K. J. Photochem. A: Chem. 1993. V.69. P. 329-335.

Поступила в редакцию 15 марта 2006 г.

Kharkov University Bulletin. 2006. №731. Chemical Series. Issue 14(37). A. S. Vlasenko, L. P. Loginova, E. S. Surgik, A. Yu. Kulikov. Partition of Benzodiazepines in water-micellar pseudo-phase system.

Ionization constants of diazepam, gidazepam and lorazepam in aqueous and sodium dodecyl sulphate micellar solutions were determined. On this basis the binding constants of gidazepam and lorazepam with micellar pseudo-phase of sodium dodecyl sulphate were determined.