

УДК 544.36:544.34+544.77

СВЯЗЫВАНИЕ ДОМПЕРИДОНА МИЦЕЛЛАМИ ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТА НАТРИЯ И БРИДЖ 35

В. В. Варченко, А. М. Одноволова, А. П. Бойченко, Л. П. Логинова

Определены константы ионизации домперидона в среде анионного поверхностно-активного вещества – додецилсульфата натрия и неионного – Бридж 35. Установлено, что в среде додецилсульфата натрия с увеличением концентрации поверхностно-активного вещества наблюдается сближение значений констант ионизации. Характер изменения констант ионизации домперидона в мицеллярной среде Бридж 35 указывает на отсутствие простой аналогии между влиянием водно-органических растворителей и мицеллярных растворов неионного поверхностно-активного вещества на протолитические свойства. Исследованы спектральные свойства домперидона в среде додецилсульфата натрия и получена константа связывания протолитической формы домперидона, преобладающей в сильноокислой среде, мицеллами додецилсульфата натрия. Методом горизонтального электрофореза установлены знаки заряда протолитических форм домперидона при различных значениях pH.

Ключевые слова: домперидон, додецилсульфат натрия, Бридж 35, константа ионизации, спектр поглощения, спектр флуоресценции, время жизни, константа связывания.

Введение

Домперидон (5-хлоро-1-[1-[3-(2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазол-1-ил)пропил]пиперидин-4-ил]-1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-он) – лекарственное вещество, применяемое при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, антагонист дофаминовых рецепторов (рис. 1).

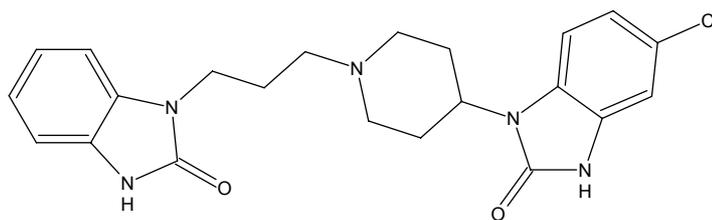


Рис. 1. Графическая формула домперидона

Несмотря на низкую растворимость домперидона в воде, он широко используется во врачебной практике. При этом продолжают попытки увеличить растворимость домперидона за счет использования различных вспомогательных реагентов. В работах [1, 2] используют циклодекстрины, образующие с домперидоном растворимые комплексы. Другой подход к увеличению лекарственной эффективности домперидона заключается в его диспергировании в поливинилпирролидоне [3].

Для доставки лекарственных препаратов в организм также могут использоваться мицеллярные растворы поверхностно-активных веществ (ПАВ), в которых растворимость гидрофобных веществ может значительно возрастать за счет солюбилизации.

Кроме того, мицеллярные растворы ПАВ рассматриваются как наиболее простые модели биологических мембран, что делает их более предпочтительными для исследования лекарственного вещества, чем неводные растворители. Важными характеристиками поведения лекарственного вещества в организме являются константы кислотно-основных равновесий. Однако из-за малой растворимости домперидона его протолитические свойства не изучены в достаточной степени. Литературные данные относительно констант протолитических равновесий домперидона практически отсутствуют, приводится лишь одна константа протонирования по пиперидиновому фрагменту, десятичный логарифм которой равен 7.9 [4], 7.7 [5]. Имеющиеся данные относительно спектральных свойств чаще относятся к среде неводных растворителей [6, 7].

В нашей работе в качестве сред для изучения протолитических и спектральных свойств домперидона использовались мицеллярные растворы ПАВ: неионного (Бридж 35, $(C_2H_4O)_{23}C_{12}H_{25}OH$) и анионного (додецилсульфат натрия, $CH_3(CH_2)_{11}OSO_3Na$).

Целью работы стало определение констант ионизации домперидона в мицеллярной среде додецилсульфата натрия и Бридж 35, а также исследование его спектральных свойств и связывания мицеллами додецилсульфата натрия.

Экспериментальная часть

Реактивы

Хлороводородная кислота (х. ч.), домперидон (фарм.), додецилсульфат натрия (х. ч.), Бридж 35 (Merck, для синтеза), хлорид натрия (фарм.), стандартные буферные растворы с pH 1.68, 3.56, 4.01, 6.86, 9.18, метанол (х. ч.), фосфатные буферные растворы с pH 3 (фосфорная кислота (ч.), дигидрофосфат калия (ч.д.а)), 5 (дигидрофосфат калия (ч.д.а), гидрофосфат калия (ч.)), 6.9 (стандартный буферный раствор).

Потенциометрические измерения

Потенциометрическое титрование проводили в среде додецилсульфата натрия и Бридж 35. Концентрации домперидона и хлороводородной кислоты в растворах для титрования составляли $1 \cdot 10^{-3}$ М и $3 \cdot 10^{-3}$ М соответственно.

В качестве фонового электролита для поддержания постоянной ионной силы 0.10 М в титруемом растворе и титранте использовали хлорид натрия. Растворы с концентрацией додецилсульфата натрия 0.10, 0.20 и 0.30 М не содержали добавок фонового электролита.

Для приготовления всех растворов использовалась бидистиллированная вода.

Титрование проводили при температуре $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$. Потенциометрическая ячейка состояла из стеклянного электрода (ЭСЛ-63-07 или ЭСЛ-43-07) и электрода сравнения (ЭВЛ-1М3.1). При титровании в среде додецилсульфата натрия жидкостное соединение осуществляли с помощью солевого мостика, заполненного агар-агаром и нитратом аммония.

Измерения разности потенциалов проводили с помощью компенсационной схемы (рН-метр-милливольтметр, потенциометр, гальванометр, элемент Вестона, источник постоянного тока). За окончательное принималось значение электродвижущей силы, которое изменялось не более чем на 0.2 мВ в течение 2 мин.

Потенциометрическую ячейку калибровали по стандартным буферным растворам с pH 1.68, 3.56 или 4.01, 9.18.

Для расчета констант ионизации на основании результатов потенциометрического титрования использовали программу CLINP 2.1 (<http://www-chemo.univer.kharkov.ua/kholin/clinp.html>). Использовали область кривой титрования, где степень оттитрованности составляет от 0.2 до 0.8. Полученные в ходе нескольких параллельных титрований значения логарифмов констант усредняли с помощью подхода, предложенного в работе [8], реализованном в программе MATLAB 7.0 (<http://www.mathworks.com/>).

Спектрофотометрические измерения

При спектрофотометрических измерениях растворы содержали постоянную концентрацию домперидона ($5 \cdot 10^{-5}$ М) и различные концентрации додецилсульфата натрия – от 0 до 0.2 М.

Спектры поглощения снимали на спектрофотометре СФ-56 при комнатной температуре в кварцевых кюветах с длиной поглощающего слоя 1 см. Спектры регистрировались в диапазоне длин волн от 230 до 340 нм с шагом 2 нм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, содержащий все компоненты, что и исследуемый, кроме домперидона.

Флуориметрические измерения

Растворы для спектрофлуориметрических измерений содержали домперидон с концентрацией около $8 \cdot 10^{-6}$ М, концентрацию додецилсульфата натрия изменяли в диапазоне от 0 до 0.10 М. Значение pH 0.5 создавали с помощью хлороводородной кислоты.

Спектры флуоресценции регистрировали на спектрофлуориметре Cary Eclipse (Varian) при комнатной температуре в кюветах длиной 1 см. Длина волны возбуждения флуоресценции составляла 275 нм.

Времена жизни флуоресценции измеряли на спектрофлуориметре с временным разрешением – Chronos FD. Обработку данных проводили с помощью программы Vinci – Multidimensional Fluorescence Spectroscopy.

Электрофоретические измерения

Электрофорез был проведен на бумаге в камере для горизонтального электрофореза SE-2, источник питания “Эльф-4”. Напряжение составляло 180 В, время электрофореза 20 мин.

Пробу домперидона для электрофореза готовили растворением вещества в метаноле. Значения pH 3, 5 или 6.9 поддерживали с помощью фосфатных буферных растворов. Пятна домперидона после электрофореза проявляли в иодной камере.

Теоретическая часть

Вещества, нерастворимые или плохо растворимые в воде могут связываться мицеллами ПАВ, вследствие чего их растворимость значительно повышается. Такое свойство мицеллярных систем называют солубилизацией.

Связывание вещества мицеллами можно представить следующей псевдореакцией [9]:



где S_w – вещество в водной фазе, S_m – вещество, связанное мицеллами.

Константу этого процесса называют константой связывания. Для нее можно записать следующее выражение:

$$K_b = \frac{[S_m]_{tot}}{[S_w]_{tot} (c - cmc)}, \quad (2)$$

где $[S_m]_{tot}$ и $[S_w]_{tot}$ – концентрация вещества S в мицеллярной и водной фазах, отнесенные ко всему объему раствора;

c – общая концентрация ПАВ в растворе;

cmc – критическая концентрация мицеллообразования.

Для характеристики процесса связывания также используют концентрационный коэффициент распределения K_{MW} и мольнодолевой коэффициент распределения K_x . Так K_{MW} определяют как отношение концентраций вещества в псевдофазе и в воде:

$$K_{MW} = \frac{[S_m]_{mic}}{[S_w]_{aq}}. \quad (3)$$

K_x – отношение мольной доли растворенного вещества в мицеллярной псевдофазе к его мольной доле в воде:

$$K_x = \frac{x_m}{x_w}. \quad (4)$$

Связь между величинами K_b , K_x и K_{MW} представлена уравнениями (5) и (6):

$$K_x = 55.5 K_b; \quad (5)$$

$$K_{MW} \approx \frac{K_b}{\bar{v}}, \quad (6)$$

где \bar{v} – парциальный мольный объем ПАВ.

В литературе описано большое число методов определения констант связывания [9-20]. В настоящей работе мы использовали методы спектрофотометрии [9, 11], флуориметрии [12, 13] и изменение констант диссоциации с изменением содержания ПАВ в растворе [10].

Расчет констант связывания из данных о константах диссоциации

В мицеллярных растворах ПАВ в условиях неполного связывания протолитические равновесия характеризуют с помощью «кажущейся» константы [10]:

$$pK_a^a = pH_w + \lg \frac{[HX]_{tot}}{[X]_{tot}}, \quad (7)$$

где $[HX]_{tot}$ и $[X]_{tot}$ – концентрации протонированной и депротонированной форм, выраженные в молях на литр всего раствора; pH_w измеряют в объемной, т. е. водной фазе.

Связь между «кажущейся» константой и константами связывания частиц НХ и Х выражается следующим уравнением:

$$pK_a^a = pK_w + \lg \frac{(K_{b,HX}(c - cmc) + 1)}{(K_{b,X}(c - cmc) + 1)}. \quad (8)$$

Для нахождения констант связывания уравнение (8) линеаризуют в координатах $\frac{1 - 10^{pK_w - pK_a^a}}{c - cmc}$ от $10^{pK_w - pK_a^a}$:

$$\frac{1 - 10^{pK_w - pK_a^a}}{c - cmc} = K_{b,HX} \times 10^{pK_w - pK_a^a} - K_{b,X}. \quad (9)$$

Расчет констант связывания на основании спектрофотометрических данных

Если молярные коэффициенты поглощения частицы в водной фазе и в мицеллярной псевдофазе различны, то можно использовать спектрофотометрический метод определения констант связывания.

Суммарное поглощение в этом случае можно записать следующим образом [9, 11]:

$$A = A_w \frac{[S_w]_{tot}}{[S]_{tot}} + A_m \frac{[S_m]_{tot}}{[S]_{tot}}, \quad (10)$$

где $[S_w]_{tot}$, $[S_m]_{tot}$, $[S]_{tot}$ – концентрации растворенного вещества в водной фазе и мицеллярной фазе, и общая концентрация S соответственно; A_w – поглощение в воде, A_m – поглощение в мицеллярной фазе, при концентрации ПАВ, когда все растворенное вещество связано с мицеллами.

Величина поглощения будет изменяться с изменением концентрации ПАВ до определенного уровня, когда все растворенное вещество будет связано мицеллами.

Проведя некоторые преобразования можно получить из (2) и (10) уравнения, для расчета константы связывания:

$$\frac{A - A_w}{(c - cmc)} = K_{b,S} A_m - K_{b,S} A; \quad (11)$$

$$\frac{1}{A - A_w} = \frac{1}{(A_m - A_w)} + \frac{1}{(A_m - A_w)} \times \frac{1}{K_{b,S}(c - cmc)}. \quad (12)$$

Для уменьшения влияния фонового сигнала вместо величины поглощения иногда используют его вторую производную по длине волны [21-23].

Измерения проводят для растворов, которые содержат постоянную концентрацию солилизата и возрастающие концентрации ПАВ.

Расчет констант связывания с использованием флуориметрических данных

Флуоресцентные методы определения констант связывания основаны на различиях в характеристиках флуоресценции вещества, связанного и не связанного мицеллами ПАВ. Такими характеристиками могут быть квантовый выход, время жизни флуоресценции, интенсивность флуоресценции и др. [12].

Наблюдаемую интенсивность флуоресценции можно представить выражением (13) [12]:

$$F = f_w [S_w]_{tot} + f_m [S_m]_{tot}, \quad (13)$$

здесь индексы w и m обозначают водную фазу и мицеллярную псевдофазу, а $f = \Phi \cdot \varepsilon$, где Φ – квантовый выход, ε – молярный коэффициент поглощения. Из этого уравнения можно получить уравнения (14) и (15), аналогичные приведенным выше для спектрофотометрического метода:

$$\frac{F - F_w}{(c - cmc)} = K_{b,S} F_m - K_{b,S} F; \quad (14)$$

$$\frac{1}{F - F_w} = \frac{1}{(F_m - F_w)} + \frac{1}{(F_m - F_w)} \cdot \frac{1}{K_{b,S}(c - cmc)}. \quad (15)$$

Время жизни возбужденного состояния вещества S в присутствии мицелл ПАВ определяется как:

$$\tau = \frac{\tau_w + K_{b,S}(c - cmc)\tau_m}{1 + K_{b,S}(c - cmc)}, \quad (16)$$

где τ_w - время жизни в воде,

τ_m - время жизни, при полном связывании вещества мицеллами.

Следует отметить, что уравнение (16) выполняется, если интенсивность флуоресценции в мицеллярной псевдофазе и в водной фазе соизмеримы.

Результаты и обсуждение

Протолитические свойства

На основании литературных данных нельзя сделать вывод о схеме диссоциации домперидона, а также преобладающих формах при определенном значении pH. Константы диссоциации, полученные нами методом потенциометрического титрования в среде додецилсульфата натрия, приведены в табл. 1 и на рис. 2.

Таблица 1. Показатели «кажущихся» констант диссоциации домперидона при различных концентрациях ДСН

с(ДСН), моль/л	pK_{a1}	pK_{a2}	pK_{a3}
0.032	-	5.29	8.36
0.050	3.1±0.3	5.87±0.11	8.45±0.10
0.070	4.02±0.06	6.23±0.04	8.22±0.04
0.085	4.92±0.10	6.55±0.10	8.30±0.09
0.100	5.56±0.05	6.51±0.06	8.40±0.04
0.20	6.84±0.10	7.44±0.14	8.25±0.10
0.30	7.57±0.17	7.5±0.2	8.12±0.12

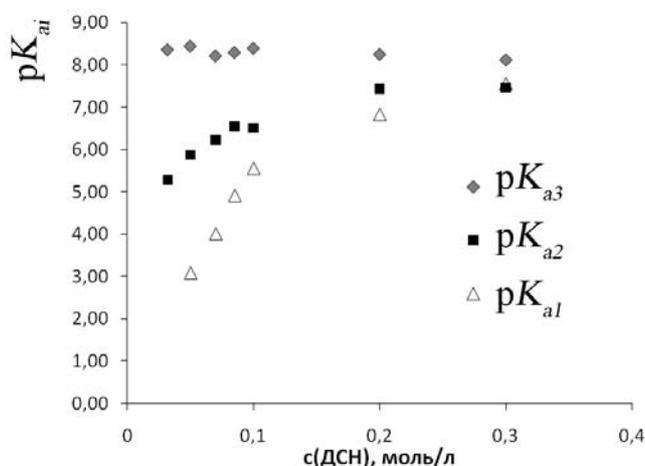


Рис. 2. Значения pK_{ai} домперидона при различных концентрациях додецилсульфата натрия

С увеличением концентрации ПАВ третья константа диссоциации практически не меняется, вторая и первая уменьшаются. Наиболее выраженный эффект наблюдается для первой константы диссоциации. Таким образом, с увеличением концентрации ДСН кислотные свойства ослабевают, что чаще всего наблюдается для катионных кислот в мицеллярной среде анионных ПАВ.

Наблюдаемые эффекты мицеллярной среды ДСН объясняются усилением связывания домперидона мицеллами анионного ПАВ с ростом положительного заряда молекулы.

В среде Бридж 35 (табл. 2) первая и вторая константы диссоциации сближаются и их раздельное определение методом потенциометрического титрования оказалось невозможным.

Мицеллярная среда неионного ПАВ, подобно водно-органическим растворителям, должна стабилизировать менее заряженную из двух протолитических форм. Однако, эта закономерность не наблюдается для общей константы диссоциации по первой и второй ступеням, которая уменьшается с ростом концентрации ПАВ.

Таблица 2. Показатели «кажущихся» констант диссоциации домперидона при различных концентрациях Бридж 35

с(Бридж 35), моль/л	$pK_{a1} + pK_{a2}$	pK_{a3}
0.10	8.15 ± 0.04	5.77 ± 0.02
0.15	8.71 ± 0.05	5.74 ± 0.03
0.20	9.22 ± 0.08	5.68 ± 0.05

Растворимость домперидона в присутствии мицеллярных наноагрегатов ДСН оказалась выше, чем в присутствии Бридж 35: концентрацию $1 \cdot 10^{-3}$ М, необходимую для потенциометрического титрования, удалось создать при концентрации 0.032 М ДСН и лишь при концентрации 0.10 М Бридж 35 (при меньших концентрация ПАВ не наблюдалось полного растворения домперидона).

Схема протолитических равновесий домперидона

В литературе известны данные о протолитических равновесиях структурных фрагментов домперидона – 1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она (рис. 3) и 1-метилпиперидина. Сведения относительно констант протолитических равновесий 1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она противоречат друг другу.

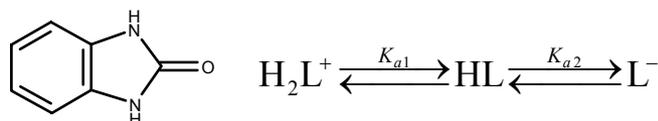


Рис. 3. Графическая формула 1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она и схема его диссоциации

Так для pK_{a1} в работе [7, 24] приводится значение: -2.24, а в [25] значения 6.70 и 6.43, определенные соответственно методами капиллярного электрофореза и спектрофотометрии. Значение pK_{a2} смещено в щелочную область и имеет значение 11.6 [7]; 11.85 [24]. pK_a протонированной формы метилпиперидина составляет 10.08 [26].

Для определения знака заряда частиц домперидона в водном растворе при рН 3, 5 и 6.9 нами был использован электрофорез на бумаге. Во всех случаях пятно домперидона смещалось к отрицательному электроду, что свидетельствует о положительном заряде ионизированных форм домперидона в этом интервале рН.

Таким образом, для домперидона в растворе характерно несколько протолитических форм, равновесия между которыми можно представить уравнениями 17-21:





На основании данных о константах протолитических равновесий для структурных фрагментов домперидона: 1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-она и 1-метилпиперидина можно предположить, что первая и вторая константы диссоциации соответствуют отщеплению ионов водорода от протонированных бензимидазольных фрагментов, а третья – депротонированию пиперидинового фрагмента и образованию нейтральной молекулы домперидона (рис. 4).

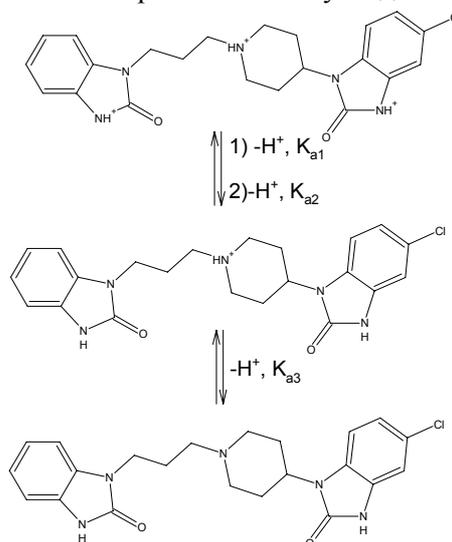


Рис. 4. Схема кислотно-основных превращений домперидона

Константы диссоциации в воде для домперидона определить не удалось, вследствие его малой растворимости. Отсутствие этих данных не позволило оценить константы связывания различных форм домперидона на основании данных об изменении «кажущихся» констант диссоциации с изменением концентрации ПАВ в растворе.

Спектральные свойства домперидона

Наличие в домперидоне двух бензимидазольных колец обуславливает поглощение света молекулой в УФ области. Жесткая структура колец определяет наличие флуоресцентных свойств. Максимум поглощения домперидона в водном растворе находится при длине волны 282-284 нм и не меняется при переходе к 0.10 М раствору ДСН (табл. 3). При увеличении рН раствора в спектре наблюдается батохромный сдвиг (рис. 5), что соответствует образованию аниона в бензимидазольном фрагменте.

При увеличении содержания ДСН в растворе максимум поглощения не изменяется, а кажущийся молярный коэффициент меняется незначительно (рис. 6), что не позволяет использовать эти данные для расчета константы связывания.

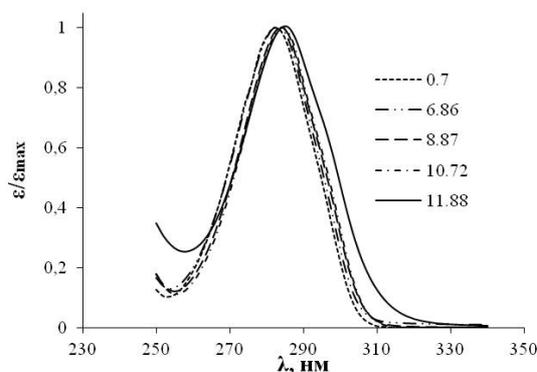
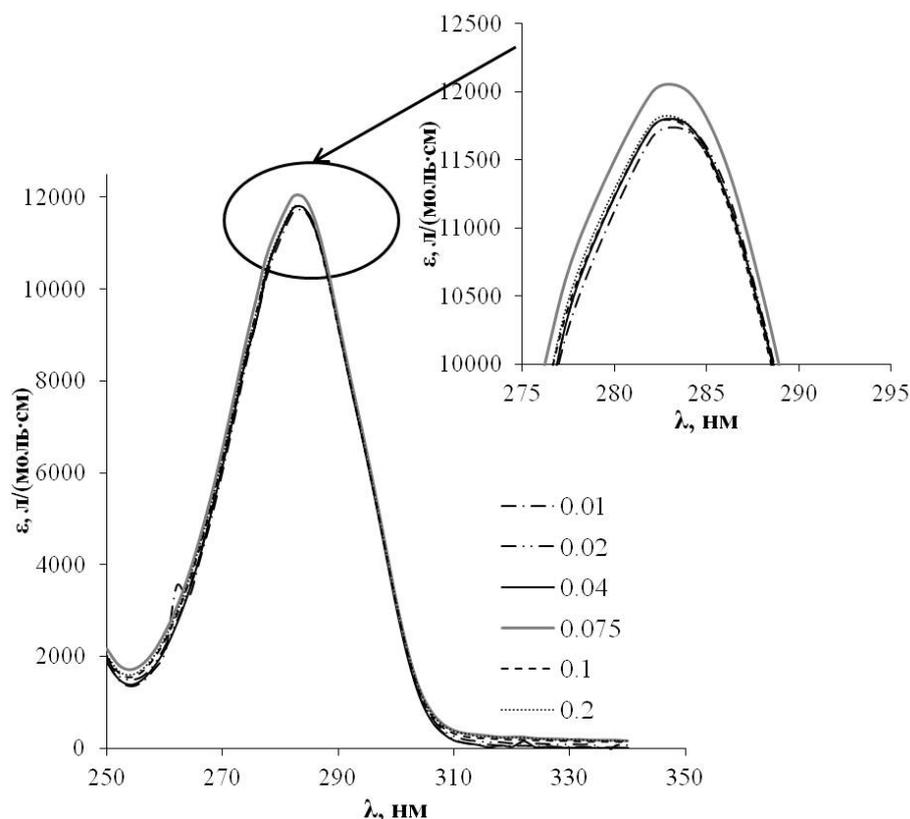


Рис. 5. Нормализованные спектры поглощения домперидона в зависимости от рН при постоянной концентрации додецилсульфата натрия 0.10 М

Таблица 3. Значение λ_{\max} при различных значениях pH объемной фазы

pH	λ_{\max} , нм
0.7	282
6.86	284
8.87	284
10.72	284
11.88	285


Рис. 6. Спектры поглощения домперидона в зависимости от концентрации додецилсульфата натрия при pH раствора 6.9

На рис. 7 приведены спектры флуоресценции домперидона при pH объемной фазы 0.5 и различных концентрациях додецилсульфата натрия. Максимум флуоресценции находится при длине волны 311 нм и не изменяется с изменением концентрации ПАВ. Интенсивность флуоресценции меняется немонотонно с изменением концентрации ДСН. Как и в случае спектрофотометрического метода, оценить константу связывания, используя данные об интенсивности флуоресценции оказалось невозможным.

В таблице 4 приведены величины времени жизни возбужденного состояния флуоресценции при pH=0.5 и различных концентрациях ДСН.

При переходе от водного к мицеллярному раствору наблюдается резкое возрастание времени жизни флуоресценции и ее монотонное увеличение с ростом концентрации ПАВ.

Для нахождения K_b , линеаризуем уравнение (16) в координатах $\frac{\tau - \tau_w}{c - c_{mc}}$ от τ (рис. 8):

$$\frac{\tau - \tau_w}{c - c_{mc}} = K_b \tau_m - K_b \tau. \quad (22)$$

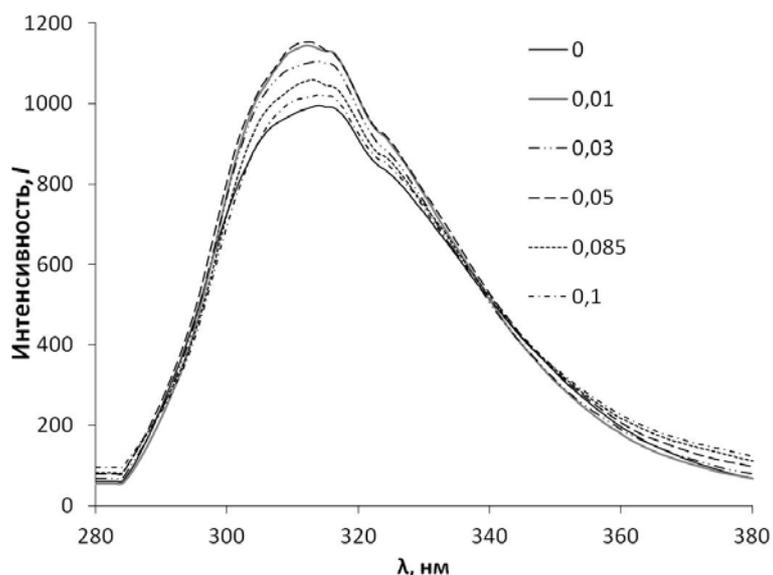


Рис. 7. Спектры флуоресценции домперидона в зависимости от концентрации додецилсульфата натрия, pH = 0.5

Таблица 4. Время жизни возбужденного состояния протонированной формы домперидона, преобладающей в сильнокислой среде (pH 0.5), при различном содержании додецилсульфата натрия

с(ДСН), моль/л	$\tau_{\text{ср}}$, нс
0	0.29
0.02	1.58
0.03	2.02
0.05	2.27
0.07	2.60
0.085	2.66
0.1	2.88

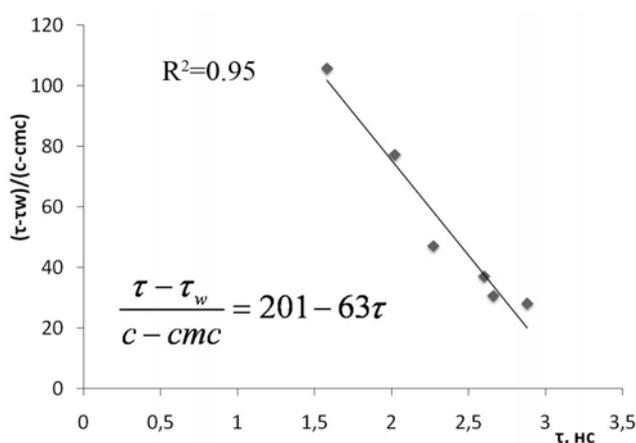


Рис. 8. Зависимость $\frac{\tau - \tau_w}{c - c_w}$ от τ .

Тогда, значение константы связывания, полученное из уравнения (22) составляет 63 ± 20 . Таким образом, для определения констант связывания домперидона пригодным оказалось только использование данных о времени жизни возбужденного состояния при изменении concentra-

ции ПАВ. При этом невысокое значение константы связывания H_5L^{3+} не соответствует сильному влиянию мицеллярной среды анионного ПАВ на pK_{al} (табл. 1). Возможно, это связано с различной природой констант связывания, определяемых по изменению констант диссоциации и по измерению времени жизни возбужденного состояния протонированной формы домперидона.

Выводы

Мицеллы додецилсульфата натрия сильнее сольбилизируют домперидон, чем мицеллы Бридж 35 за счет сильного электростатического взаимодействия. В мицеллярной среде ДСН уменьшаются вторая и особо резко первая константа диссоциации с ростом концентрации ДСН, тогда как третья практически не изменяется. В среде Бридж 35 не удается определить раздельно константы диссоциации по первой и второй ступеням. Константа связывания протолитической формы домперидона, преобладающей в сильнокислой среде, мицеллами ДСН составляет 63. В присутствии мицелл ПАВ растворимость домперидона увеличивается более чем в 400 раз по сравнению с водной средой.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Л.Д. Паценкеру, а также сотрудникам Института сцинтилляционных материалов НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины за возможность проведения флуоресцентных измерений.

Литература

1. Preparation and characterization of domperidone- β -cyclodextrin complexes prepared by kneading method / Gaurav Swami, Koshy M K, Manisha Pandey, Shubhini A Saraf // *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*. – 2010. – Vol. 1. – P. 68-74.
2. Preparation and characterization of domperidone inclusion complexes with cyclodextrin: influence of preparation method / D. S. Ghodke, P. D. Nakhat, P. G. Yeole [et al.] // *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. – 2009. – V. 8. – No. 3. – P. 145-151.
3. Dissolution enhancement of domperidone using water soluble carrier by solid dispersion technology / D. N. Venkatesh, S. Sangeetha, M.K. Samanta [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. – 2008. – V. 1. – No. 3. – P. 221-226.
4. Jadoul A. Electrically enhanced transdermal delivery of domperidone / A. Jadoul, V. Pr at // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1997. – Vol. 154. – P. 229-234.
5. Kogej T., Database mining for pKa prediction / T. Kogej, S. Muresan – *Curr. Drug Discovery Technol.* – 2005. – Vol. 2. – P. 221-229.
6. Baeyens W. Fluorescence properties of domperidone and its determination in pharmaceutical preparations / W. Baeyens, P. De Moerloose // *Analytica Chimica Acta*. – 1979. – Vol. 110. – P. 261-270.
7. Cignitti M. UV spectroscopic study and conformational analysis of domperidone / M. Cignitti, M. Cotta Ramusino, L. Rufini // *Journal of Molecular Structure*. – 1995. – Vol. 350. – P. 43-47.
8. Объединение оценок параметров, полученных в нескольких сериях спектрофотометрических или потенциометрических измерений / А. А. Бугаевский, Л. Е. Никишина, А. В. Мутин [и др.] // *Укр. хим. журнал*. – 1990. – Т. 56. – С. 775-778.
9. Sepulveda L. Interactions of neutral molecules with ionic micelles / L. Sepulveda, E. Lissi, F. Quina // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 1986. – V. 25. – P. 1-57.
10. Дифференцирование силы органических кислот в истинных и организованных растворах: монография / [Н. О. Мчедлов-Петросян]. – Х.: ХНУ имени В.Н. Каразина, 2004. – 326 с.
11. Partition coefficients of β -blockers in bile salt/lecithin micelles as a tool to assess the role of mixed micelles in gastrointestinal absorption / B. de Castro, P. Gameiro, C. Guimarães [et al.] // *Biophysical Chemistry*. – 2001. V. – 90. – P. 31-43.

12. Santos N. C. Quantifying molecular partition into model systems of biomembranes: an emphasis on optical spectroscopic methods / N. C. Santos, M. Prieto, M. A. R. B. Castanho // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2003. – V. 1612. – P. 123-135.
13. Singh T.S. Fluorescence properties of trans-ethyl-p-(dimethylamino) cinnamate in presence of bile acid host / T.S. Singh, S. Mitra // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2009. – V. 96. – P. 193-200.
14. On the evaluation of partition constants in micellar solutions from fluorescence quenching data employing water soluble fluorophores / E. A. Lissi, M. V. Encinas, J. Alvarez, C. Borsarelli // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 1993. – V. 160. – P. 472-474.
15. Pagliero D. Use of Cr(phen)₃³⁺ as luminescence probe to study the binding constants of phenols to micelles of SDS / D. Pagliero, A. Campanella, G. A. Argüello. // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2006. – V. 177. – P. 248-252.
16. ¹⁹F NMR spectrometric determination of the partition coefficients of some fluorinated psychotropic drugs between phosphatidylcholine bilayer vesicles and water / A. A. Omran, K. Kitamura, Sh. Takegami [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2002. – V. 30. – P. 1087-1092.
17. Fluorimetric and solubility studies of nadolol and atenolol in SDS micelles / B. de Castro, P. Gameiro, C. Guimarães [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 1998. – V. 18. – P. 573-577.
18. Goto A. The distribution of alkyl paraben in aqueous sodium lauryl sulfate micellar solutions / A. Goto, F. Endo // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 1978. – V. 66. – No. 1. – P. 26-32.
19. Shih L. B. Raman spectroscopic determination of solubilization equilibria in surfactant solutions / L. B. Shih, R. W. Williams // *J. Phys. Chem.* – 1986. – V. 90(8). – P. 1615-1620
20. Kaneshina Sh. Transfer of anesthetics and alcohols into ionic surfactant micelles in relation to depression of Krafft point and critical micelle concentration, and interfacial action of anesthetics / Sh. Kaneshina, H. Kamaya, I. Ueda // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 1981. – V. 83(2). – P. 589-598.
21. Kitamura K. Second derivative spectrophotometric determination of partition coefficients of phenothiazine derivatives between human erythrocyte ghost membranes and water / K. Kitamura, T. Goto, T. Kitade // *Talanta*. – 1998. – V. 46. – P. 1433-1438.
22. Manuel M. Partitioning of 1-pyrenesulfonate into zwitterionic and mixed zwitterionic/anionic fluid phospholipid bilayers / M. Manuel, J. Martins // *Chemistry and Physics of Lipids*. – 2008. – V. 154. – P. 79-86.
23. Derivative spectrophotometry as a tool for the determination of drug partition coefficients in water/dimyristoyl-L- α -phosphatidylglycerol (DMPG) liposomes / C. Rodrigues, P. Gameiro, S. Reis [et al.] // *Biophysical Chemistry*. – 2001. – V. 94. – P. 97-106.
24. Mishra A. K. Prototropic equilibria in the lowest excited singlet state of 2-hydroxybenzimidazole (2-(3H)-benzimidazolone) / A. K. Mishra, S. K. Dogra // *Journal of Photochemistry*. – 1985. – Vol. 29. – P. 435-444.
25. Jerez G. Determination of thermodynamic pK_a values of benzimidazole and benzimidazole derivatives by capillary electrophoresis / G. Jerez, G. Kaufman, Prystai M., Schenkeveld S., Donkor K.K. // *J. Sep. Sci.* – 2009. – Vol. 32. – P. 1087-1095.
26. Searles S. Hydrogen Bonding and Basicity of Cyclic Imines / Scott Searles, Milton Tamres, Frank Block, Lloyd A. Quarterman // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – Vol. 78 (19) – P. 4917-4920.

References

1. Preparation and characterization of domperidone- β -cyclodextrin complexes prepared by kneading method / Gaurav Swami, Koshy M K, Manisha Pandey, Shubhini A Saraf // *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*. – 2010. – Vol. 1. – P. 68-74.
2. Preparation and characterization of domperidone inclusion complexes with cyclodextrin: influence of preparation method / D. S. Ghodke, P. D. Nakhat, P. G. Yeole [et al.] // *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. – 2009. – V. 8. – No. 3. – P. 145-151.
3. Dissolution enhancement of domperidone using water soluble carrier by solid dispersion technology / D. N. Venkatesh, S. Sangeetha, M.K. Samanta [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. – 2008. – V. 1. – No. 3. – P. 221-226.

4. Jadoul A. Electrically enhanced transdermal delivery of domperidone / A. Jadoul, V. Pr at // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1997. – Vol. 154. – P. 229-234.
5. Kogej T., Database mining for pKa prediction / T. Kogej, S. Muresan – *Curr. Drug Discovery Technol.* – 2005. – Vol. 2. – P. 221-229.
6. Baeyens W. Fluorescence properties of domperidone and its determination in pharmaceutical preparations / W. Baeyens, P. De Moerloose // *Analytica Chimica Acta*. – 1979. – Vol. 110. – P. 261-270.
7. Cignitti M. UV spectroscopic study and conformational analysis of domperidone / M. Cignitti, M. Cotta Ramusino, L. Rufini // *Journal of Molecular Structure*. – 1995. – Vol. 350. – P. 43-47.
8. Ob`edinenie ocenok parametrov, poluchenny'h v neskol'kih seriyah spektrofotometricheskikh ili potenciometricheskikh izmereniy / A. A. Bugaevskiy, L. E. Nikishina, A. V. Mutin [i dr.] // *Ukr. him. jurnal.* - 1990. - Vol. 56. - P. 775-778.
9. Sepulveda L. Interactions of neutral molecules with ionic micelles / L. Sepulveda, E. Lissi, F. Quina // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 1986. – V. 25. – P. 1-57.
10. Differencirovanie sily' organicheskikh kislot v istinny'h i organizovanny'h rastvorah: monografiya / [N. O. Mchedlov-Petrosyan]. - H.: HNU imeni V.N. Karazina, 2004. - 326 p.
11. Partition coefficients of β -blockers in bile salt/lecithin micelles as a tool to assess the role of mixed micelles in gastrointestinal absorption / B. de Castro, P. Gameiro, C. Guimarães [et al.] // *Biophysical Chemistry*. – 2001. V. – 90. – P. 31-43.
12. Santos N. C. Quantifying molecular partition into model systems of biomembranes: an emphasis on optical spectroscopic methods / N. C. Santos, M. Prieto, M. A. R. B. Castanho // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2003. – V. 1612. – P. 123-135.
13. Singh T.S. Fluorescence properties of trans-ethyl-p-(dimethylamino) cinnamate in presence of bile acid host / T.S. Singh, S. Mitra // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2009. – V. 96. – P. 193-200.
14. On the evaluation of partition constants in micellar solutions from fluorescence quenching data employing water soluble fluorophores / E. A. Lissi, M. V. Encinas, J. Alvarez, C. Borsarelli // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 1993. – V. 160. – P. 472-474.
15. Pagliero D. Use of Cr(phen)₃³⁺ as luminescence probe to study the binding constants of phenols to micelles of SDS / D. Pagliero, A. Campanella, G. A. Arg uello. // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2006. – V. 177. – P. 248-252.
16. ¹⁹F NMR spectrometric determination of the partition coefficients of some fluorinated psychotropic drugs between phosphatidylcholine bilayer vesicles and water / A. A. Omran, K. Kitamura, Sh. Takegami [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2002. – V. 30. – P. 1087-1092.
17. Fluorimetric and solubility studies of nadolol and atenolol in SDS micelles / B. de Castro, P. Gameiro, C. Guimarães [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 1998. – V. 18. – P. 573-577.
18. Goto A. The distribution of alkyl paraben in aqueous sodium lauryl sulfate micellar solutions / A. Goto, F. Endo // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 1978. – V. 66. – No. 1. – P. 26-32.
19. Shih L. B. Raman spectroscopic determination of solubilization equilibria in surfactant solutions / L. B. Shih, R. W. Williams // *J. Phys. Chem.* – 1986. – V. 90(8). – P. 1615-1620
20. Kaneshina Sh. Transfer of anesthetics and alcohols into ionic surfactant micelles in relation to depression of Krafft point and critical micelle concentration, and interfacial action of anesthetics / Sh. Kaneshina, H. Kamaya, I. Ueda // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 1981. – V. 83(2). – P. 589-598.
21. Kitamura K. Second derivative spectrophotometric determination of partition coefficients of phenothiazine derivatives between human erythrocyte ghost membranes and water / K. Kitamura, T. Goto, T. Kitade // *Talanta*. – 1998. – V. 46. – P. 1433-1438.
22. Manuel M. Partitioning of 1-pyrenesulfonate into zwitterionic and mixed zwitterionic/anionic fluid phospholipid bilayers / M. Manuel, J. Martins // *Chemistry and Physics of Lipids*. – 2008. – V.154. – P. 79-86.
23. Derivative spectrophotometry as a tool for the determination of drug partition coefficients in water/dimyristoyl-L- α -phosphatidylglycerol (DMPG) liposomes / C. Rodrigues, P. Gameiro, S. Reis [et al.] // *Biophysical Chemistry*. – 2001. – V.94. – P. 97-106.

24. Mishra A. K. Prototropic equilibria in the lowest excited singlet state of 2-hydroxybenzimidazole (2-(3H)-benzimidazolone) / A. K. Mishra, S. K. Dogra // Journal of Photochemistry. – 1985. – Vol. 29. – P. 435-444.
25. Jerez G. Determination of thermodynamic pKa values of benzimidazole and benzimidazole derivatives by capillary electrophoresis / G. Jerez, G. Kaufman, Prystai M., Schenkeveld S., Donkor K.K. // J. Sep. Sci. – 2009. – Vol. 32. – P. 1087-1095.
26. Searles S. Hydrogen Bonding and Basicity of Cyclic Imines / Scott Searles, Milton Tamres, Frank Block, Lloyd A. Quarterman // J. Am. Chem. Soc. – 1956. – Vol. 78 (19) – P. 4917–4920.

Поступила в редакцію 19 июня 2012 г.

В. В. Варченко, О. М. Одноволова, О. П. Бойченко, Л. П. Логинова. Зв'язування домперідону міцелами додецилсульфату натрію та Бридж 35.

Визначені константи іонізації домперідона в середовищі аніонної поверхнево-активної речовини – додецилсульфата натрію і неіонної – Бридж 35. Встановлено, що у середовищі додецилсульфату натрію зі зростанням концентрації поверхнево-активної речовини спостерігається зближення значень констант іонізації. Характер зміни констант іонізації в міцелярному середовищі Бридж 35 вказує на відсутність простої аналогії між впливом водно-органічних розчинників і міцелярних розчинів неіонної поверхнево-активної речовини на протолітичні властивості. Досліджені спектральні властивості домперідона в середовищі додецилсульфату натрію і отримана константа зв'язування протолітичної форми домперідона, що переважає в сильноокислому середовищі, міцелами додецилсульфату натрію. Методом горизонтального електрофорезу встановлені знаки заряду протолітичних форм домперідона при різних значеннях рН.

Ключові слова: домперідон, додецилсульфат натрію, Бридж 35, константа іонізації, спектр поглинання, спектр флуоресценції, час життя, константа зв'язування.

V. V. Varchenko, A. M. Odovolova, A. P. Boichenko, L. P. Loginova. Binding of the domperidone by micelles of sodium dodecylsulfate and Brij 35.

The ionization constants of the domperidone are determined in the presence of the anionic surfactant, sodium dodecylsulfate, and nonionic surfactant, Brij 35. In the medium of the sodium dodecylsulfate the convergence of the values of ionization constants with the increase of the surfactant concentration is observed. The behaviour of ionization constants of the domperidone in the micellar medium of Brij 35 revealed no simple analogy for the influence of water-organic solvents and micellar solutions of nonionic surfactants on the protolytic properties. Spectral properties of domperidone are investigated in the presence of sodium dodecylsulfate and the constant is obtained for binding of the the protolytic form of the domperidone prevalent in a strong-acid medium by the micelles of sodium dodecylsulfate. The signs of charge of protolytic forms of domperidone are determined at different values of pH by the horizontal electrophoresis.

Key words: domperidone, sodium dodecylsulfate, Brij 35, ionization constant, absorption spectrum, fluorescence spectrum, lifetime, binding constant.

Kharkov University Bulletin. 2012. № 1026. Chemical Series. Issue 21 (44).