

УДК 543.554.4.+543.421/.424

ВЛИЯНИЕ МИЦЕЛЛЯРНОЙ СРЕДЫ НА ПРОТОЛИТИЧЕСКИЕ РАВНОВЕСИЯ ДОМПЕРИДОНА

О. С. Чернышёва, А. М. Одноволова

В мицеллярной среде додецилсульфата натрия и цетилпиридиний хлорида методами рН-метрического титрования и спектрофотометрии предпринята попытка определить константы депротонирования бензимидазолоновых фрагментов нейтральной формы домперидона. Установлено, что домперидон не устойчив в щелочной среде в присутствии мицелл поверхностно-активных веществ. Предложена схема щелочного гидролиза домперидона в мицеллярной среде ионогенных поверхностно-активных веществ.

Ключевые слова: домперидон, додецилсульфат натрия, цетилпиридиний хлорид, константа депротонирования, поглощение.

Введение

Домперидон – (5-хлоро-1-(1-[3-(2,3-дигидро-2-оксо-1Н-бензимидазол-1-ил)пропил]-4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он) – противорвотное лекарственное средство, нормализующее деятельность органов желудочно-кишечного тракта. Этот препарат метаболизируется в печени под действием ее ферментов, а его распространение в организме происходит благодаря липидному бислою клеточных оболочек [1]. Домперидон является основным действующим веществом таких лекарственных препаратов, как «Мотониум», «Дамелиум», «Домстал», «Мотилак», «Мотилиум», «Пассажикс» и т.д., которые активно используются во врачебной практике. Поэтому существует необходимость контроля качества субстанции - домперидон. Для этого на данный момент разработано множество методик хроматографического анализа, в которых в качестве подвижной фазы используются дорогостоящие и высокотоксичные реагенты [2-7].

В настоящее время активно развивается мицеллярная жидкостная хроматография, где подвижной фазой являются мицеллярные растворы поверхностно-активных веществ (ПАВ), модифицированные добавками алифатических спиртов и кислот [8]. В качестве ПАВ в таких системах наиболее часто используются додецилсульфат натрия (ДСН), цетилпиридиний хлорид (ЦПХ) и Бридж 35 [9]. Такая подвижная фаза более безопасна для здоровья человека, является менее дорогостоящей и уникальной средой для проведения различных реакций [9, 10].

Уникальность мицеллярных растворов заключается в том, что их структура подобна биологическим микроагрегатам, поэтому их рассматривают как биоподобные среды (биомиметики) [11]. Именно поэтому применение мицеллярных растворов для исследований точнее моделирует взаимодействие многих веществ с биологическими мембранами.

Константы протолитических равновесий являются одними из наиболее важных характеристик, определяющих поведение веществ в жидких средах, в том числе и биологических. Исследованиями свойств домперидона занимаются еще с 1979 года [12]. Однако константы протолитических реакций для него до сих пор мало изучены и практически все известные исследования проведены в среде неводных растворителей, что, по-видимому, связано с его малой растворимостью в воде.

Таким образом, на сегодняшний день, исследование протолитических равновесий домперидона в присутствии мицелл поверхностно-активных веществ является актуальной проблемой для химиков и биохимиков.

Ранее были получены значения констант протонирования нейтральной формы домперидона по бензимидазолоновым и пиперидиновому фрагментам (рис. 1) в мицеллярных средах ДСН и неионного ПАВ - Бридж 35 [13].

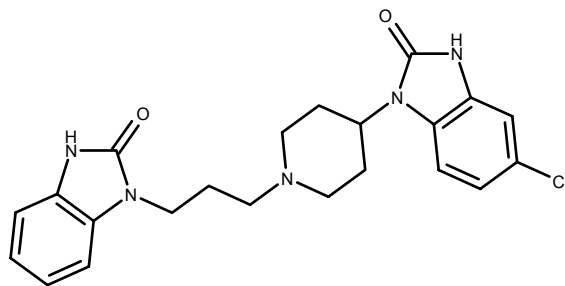


Рис. 1. Структурная формула лекарственного препарата домперидон

Целью данной работы стало выявление влияния мицеллярной среды поверхностно-активных веществ на равновесия депротонирования бензимидазолоновых фрагментов нейтральной формы домперидона.

Домперидон обладает амфотерными свойствами. Это соединение является донором двух и акцептором трех ионов водорода, т.е. может существовать в растворе в виде шести протолитических форм с зарядом от +3 до -2. Однако в литературе приводится лишь значение $pK_a = 7.7$ домперидона по пиперидиновому фрагменту, полученное экспериментально в водной среде [14]. Ранее были предприняты попытки прогнозировать значения показателей констант протонирования пиперидинового фрагмента домперидона по методу «отпечатков пальцев» с удовлетворительным результатом $pK_a = 8.27 \pm 0.55$ [14].

Кроме того, для бензимидазона (рис. 2) в литературе имеются данные о показателях констант протолитических равновесий в водных средах: $pK_H = -2.24$ соответствует протонированию по карбонильной группе, а отщеплению протона от NH группы соответствует значение $pK_a = 11.6$, определенное спектрофотометрически, и значение $pK_a = 11.85$ определенное методом флуориметрического титрования [15,16].

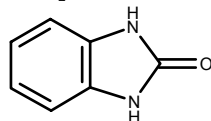
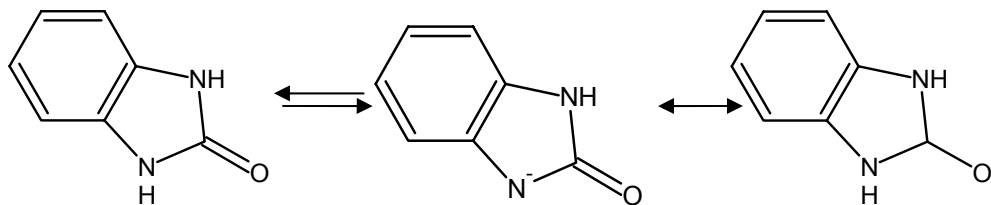


Рис. 2. Структурная формула 2-(3H)-бензимидазона

Согласно исследованиям, проведенным в статье [16], депротонирование 2-(3H)-бензимидазона по амидной группе сопровождается таутомерным превращением:



Благодаря наличию двух бензимидазолоновых фрагментов домперидон поглощает в ультрафиолетовой области. Максимум поглощения домперидона лежит в области длин волн 283–291 нм в зависимости от использованного растворителя [12].

2-Гидроксibenзимидазольная группа является флуорофором. Для домперидона в этаноле в зависимости от pH среды изменяется длина волны максимума возбуждения флуоресценции при pH 10.95 – $\lambda_{\max}^{\text{ex}} = 283$ нм и длина волны максимума испускания флуоресценции – $\lambda_{\max}^{\text{em}} = 325$ нм; при pH 12.00 – $\lambda_{\max}^{\text{ex}} = 285$ нм и $\lambda_{\max}^{\text{em}} = 328$ нм [12].

Для определения домперидона используют флуориметрический [12], и спектрофотометрический [17,18] методы анализа, высокоэффективную жидкостную [2-7,19] и тонкослойную хроматографию [20], вольтамперометрию [21].

Экспериментальная часть

В качестве среды для исследований нами были выбраны 0.05 моль/л мицеллярные растворы анионного ПАВ – додецилсульфата натрия и катионного ПАВ – цетилпиридиний хлорида. Ионную силу поддерживали постоянной на уровне 0.1 моль/л добавками хлорида натрия. В таких средах растворимость домперидона повышается за счет сольubilизации мицеллами ПАВ. Это позволяет обеспечить достаточные концентрации домперидона для исследований потенциометрическим и спектрофотометрическим методами.

Потенциометрическое титрование проводили, измеряя э.д.с. по компенсационной схеме против насыщенного элемента Вестона II класса (потенциометр Р-307, рН-метр-милливольтметр рН-121 как нуль-инструмент), при температуре $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ в атмосфере азота. Потенциометрическая ячейка состояла из стеклянного электрода ЭСЛ-63-07 и полуэлемента сравнения ЭВЛ-1М3. Для предупреждения образования малорастворимого додецилсульфата калия жидкостное соединение в цепи с переносом осуществляли с помощью солевого мостика, заполненного раствором 1 моль/л NaNO_3 в агар-агаровом геле. Ячейку градуировали по стандартным буферным растворам с рН 6.86, 9.18 и 12.45.

Для приготовления растворов использовалась свободная от карбонатов бидистиллированная вода (удельная электропроводность $1.5 \cdot 10^{-6} \text{ Ом}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$). Коммерческие препараты гидроксида натрия и хлорида натрия квалификации х.ч. и ч.д.а. соответственно, цетилпиридиний хлорида моногидрата $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (содержание основного вещества 99.0-101.0 %), н-додецилсульфата натрия $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{OSO}_3\text{Na}$ производства фирмы Merck и домперидона квалификации фарм. использовали без дополнительной очистки. В качестве титранта использовали раствор гидроксида натрия с концентрацией $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Исходный раствор NaOH , свободный от карбонатов, готовили и хранили по методике, описанной в работе [22], и стандартизовали по навескам адипиновой кислоты с индикатором фенолфталеином. Концентрация домперидона в титруемом растворе составляла $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, объем титруемого раствора - 20 мл.

Спектры поглощения растворов домперидона снимали на спектрофотометре СФ-56 (ЗАО ОКБ Спектр, Россия) в кварцевых кюветках длиной 1 см при комнатной температуре. Концентрация домперидона в исследуемых растворах составляла $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, рН среды создавали при помощи глицинового буфера, а ионную силу поддерживали добавками хлорида натрия с учетом вклада компонентов буферной смеси. В качестве раствора сравнения использовался раствор, содержащий все компоненты, что и исследуемый, кроме домперидона. Спектры снимали в диапазоне длин волн 230–340 нм с шагом 2 нм. Проверка спектрофотометра производилась по растворам хромата калия [23].

Результаты и их обсуждение

При проведении потенциометрического титрования в мицеллярных средах ДСН и ЦПХ, содержащих домперидон, раствором гидроксида натрия выяснилось, что при добавлении NaOH рН титруемого раствора сначала повышался, а затем понижался, т.е. кривые титрования имели аномальную зависимость (рис. 3).

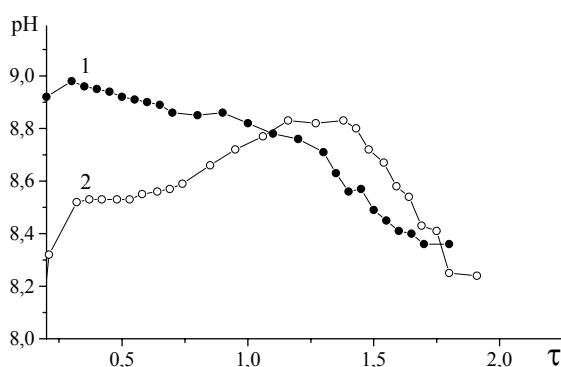
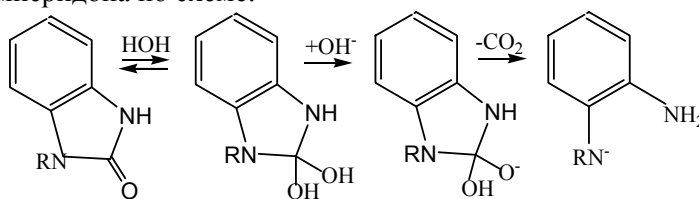


Рис. 3. Зависимость рН титруемого раствора домперидона от степени оттитрованности (τ) в среде мицелл ДСН (1) и ЦПХ (2).

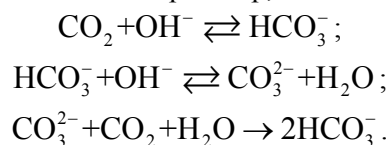
При титровании домперидона в присутствии анионных мицелл ДСН уже при степени оттитрованности 0.3 рН титруемого раствора падает с прибавлением щелочи, а для катионных мицелл ЦПХ аномальная зависимость начинает проявляться при степени оттитрованности 1.4. Отличая между кривыми титрования в среде анионного и катионного ПАВ можно объяснить электростатическими взаимодействиями анионной формы домперидона, образующейся при титровании, и мицелл катионного ПАВ.

Такие зависимости свидетельствуют о неустойчивости домперидона при взаимодействии с гидроксидом натрия в присутствии мицелл ПАВ и не позволяют определить его константы депротонирования. В литературе есть сведения, что при разработке методик анализа лекарственных субстанций препарата домперидон, чистое вещество подвергалось так называемым «стресс» условиям - воздействию кислоты, основания и пероксида водорода [6, 24-26]. Данные, представленные в этих статьях, хорошо согласуются между собой и свидетельствуют об устойчивости домперидона в кислой и щелочной областях рН в водных растворах.

Мы предполагаем, что в присутствии ПАВ происходит щелочной гидролиз бензимидазольных фрагментов домперидона по схеме:



На первой стадии идет присоединение молекулы воды с образованием диола, который в щелочной среде претерпевает депротонирование с образованием неустойчивого аниона, способного к декарбоксилированию с образованием ортофенилендиаминового производного. Выделившийся при этом углекислый газ далее взаимодействует с гидроксид-ионами с образованием гидрокарбонат-ионов, которые и подкисляют раствор, по схеме:



Поскольку известно, что водно-спиртовые среды по своим сольватирующим свойствам подобны мицеллярным, и чтобы подтвердить или исключить участие мицелл ПАВ в качестве катализатора щелочного гидролиза бензимидазольных фрагментов домперидона, мы провели аналогичное титрование, но в водно-этанольной среде. Полученная кривая титрования не имела аномальной зависимости (рис. 4). Следовательно, можно говорить об участии мицелл ПАВ как катализатора реакции гидролиза.

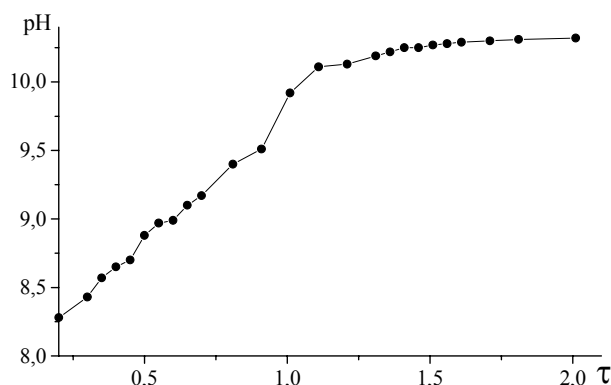


Рис. 4. Зависимость рН титруемого раствора домперидона от степени оттитрованности (τ) в среде вода-этанол (70 % об.).

При проведении спектрофотометрических исследований мы также обнаружили факты, свидетельствующие в пользу неустойчивости домперидона при взаимодействии с гидроксидом натрия в присутствии мицелл ПАВ.

Спектры поглощения домперидона в мицеллярных растворах 0.05 моль/л ЦПХ при переменных значениях рН приведены на рис. 5, а значения кажущегося молярного коэффициента поглощения ($\epsilon = \epsilon_w x_w + \epsilon_m x_m$, w - водная фаза, m - мицеллярная псевдофаза) и длины волн в максимуме поглощения в табл. 1.

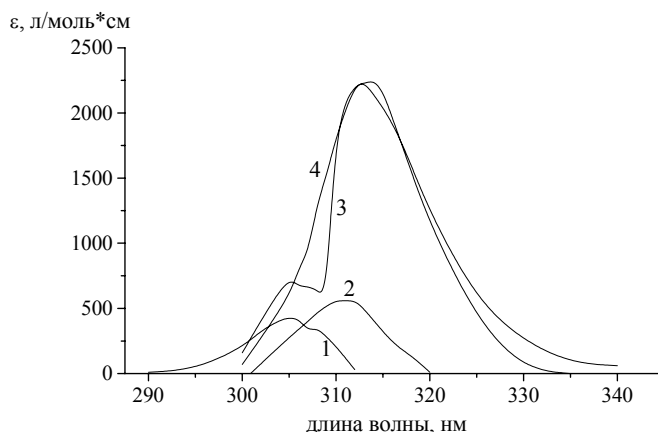


Рис. 5. Спектры поглощения домперидона в мицеллярных растворах 0.05 моль/л ЦПХ при рН 6.17 (1), 9.35 (2), 10.34 (3), 12.22 (4).

Таблица 1. Значения кажущегося молярного коэффициента поглощения (ϵ) и λ_{max} домперидона в мицеллярных растворах 0.05 моль/л ЦПХ при переменных значениях рН

рН	λ_{max} , нм	ϵ , л/(моль·см)
6.17	305	428.80
9.35	310-312	558.44
10.43	305	737.93
	313	2233.75
12.22	314	2253.69

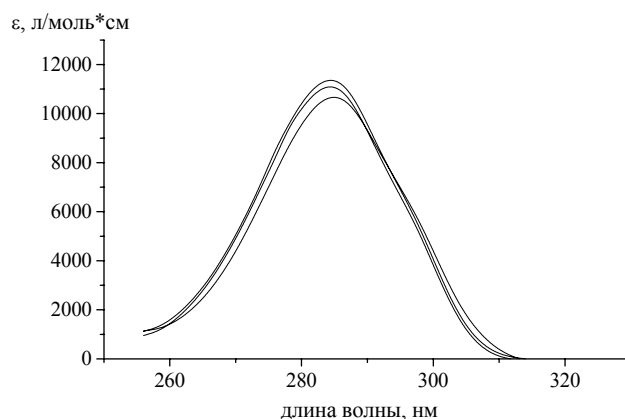


Рис. 6. Спектры поглощения домперидона в мицеллярных растворах 0.05 моль/л ДСН в диапазоне рН от 9.95 до 12.71.

Раствор домперидона с рН=6.17 готовился без добавления глицинового буфера и имел максимум поглощения при 305 нм (рис. 5), что существенно отличается от данных полученных для водных сред (282-284 нм [17]). При повышении рН растворов наблюдается появление двух максимумов поглощения, при рН=10.34 уже видим два четких самостоятельных максимума,

один из них при длине волны 305 нм, что соответствует самому домперидону, а другой - при 313 нм, что, вероятно, соответствует продукту щелочного гидролиза. При рН=12.22 наблюдается только один максимум поглощения находящийся при 314 нм и соответствующий продукту гидролиза. Кажущийся молярный коэффициент поглощения изменяется значительно с увеличением рН среды.

Спектры поглощения домперидона в мицеллярных растворах 0.05 моль/л ДСН имели иной характер. Максимум поглощения домперидона находился при длине волны 284 нм в интервале рН от 9.95 до 12.71, а значения кажущегося молярного коэффициента поглощения вначале увеличивались с ростом рН среды, а затем уменьшались (рис. 6). Вероятно, в присутствии мицелл анионного ПАВ реакция гидролиза домперидона под действием гидроксида натрия протекает при более низких значениях рН, чем в присутствии мицелл ЦПХ, поэтому на спектрах поглощения мы не наблюдаем двух максимумов.

Выводы

В среде катионных и анионных мицелл ПАВ методами потенциометрического титрования и спектрофотометрии определить константы депротонирования домперидона не удаётся. Установлено, что домперидон не устойчив в щелочной среде в присутствии мицелл ПАВ, которые выступают в роли катализатора щелочного гидролиза. Предложена схема щелочного гидролиза домперидона в мицеллярной среде ионогенных ПАВ. Спектры молекулярного поглощения домперидона в присутствии мицелл ДСН не изменяются с ростом рН среды, а в среде мицелл ЦПХ наблюдается bathochromic сдвиг спектров домперидона относительно водных сред.

Литература

1. Jadoul A. Electrically enhanced transdermal delivery of domperidone / A. Jadoul, V. Pr at // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1997. – Vol. 154. – P. 229-234.
2. Patel B.H. HPLC analysis for simultaneous determination of rabeprazole and domperidone in pharmaceutical formulation / B.H. Patel, M.M. Patel, J.R. Patel, B.N. Suhagia // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. – 2007. – Vol. 30. – 439-445.
3. Patel B. Simultaneous determination of omeprazole and domperidone in capsules by RP-HPLC and densitometric HPTLC / B. Patel, M. Patel, J. Patel, B. Suhagia // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. – 2007. – Vol. 30. – 1749–1762.
4. Smit M.J. Rapid and sensitive liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the quantitation of domperidone in human plasma / M.J. Smit, F.C.W. Sutherland, H.K.L. Hundt [et al.] // *Journal of Chromatography A*. – 2002. – Vol. 949. – P. 65-70.
5. Yi W. Liquid chromatography-electrospray quadrupole linear ion trap mass spectrometric method for quantitation of domperidone in chinese healthy volunteers / W. Yi, C. Yang, Zh. Yun-hui [et al.] // *Chem. Res. Chinese U*. – 2007. – Vol. 23 (4). – 408-411.
6. Shabir Gh.A. Development and validation of a stability-indicating LC method for the determination of domperidone, sorbic acid, and propylparaben in pharmaceutical formulations / Gh.A. Shabir // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. – 2010. – Vol. 33. – P. 1802-1813.
7. Patel B.H. Determination of pantoprazole, domperidone and itopride in pharmaceutical products by reversed phase liquid chromatography using single mobile phase / B.H. Patel, B.N. Suhagia, M.M. Patel, J.R. Patel // *Chromatographia*. – 2007. – Vol. 65. – P. 743-748.
8. Бойченко А.П. Алифатические карбоновые кислоты как новые модификаторы для разделения 2,4-динитрофенильных производных аминокислот методом мицеллярной жидкостной хроматографии / А.П. Бойченко, А.Ю. Куликов, Л.П. Логинова // *Вестник Харьков. нац. ун-та. Химия*. – 2006. № 731, вып. 14(37). – С. 101-111.
9. Boichenko A.P. Micellar liquid chromatography (Review). Part 1. Fundamentals, retention models and optimization of separation / A.P. Boichenko, L.P. Loginova, A.U. Kulikov // *Методы и объекты химического анализа*. – 2007. – Т.2, №2. – С. 92-116.
10. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей. Т. II. Органические вещества. / Под ред. Лазарева Н.В., Левиной Э.Н. Л.: Химия, 1976.

11. Штыков С.Н. Поверхностно-активные вещества в анализе. Основные достижения и тенденции развития / С.Н. Штыков // Журн. аналит. химии. – 2000. – Т. 55, вып. 7. – С. 679-686.
12. Baeyens W. Fluorescence properties of domperidone and its determination in pharmaceutical preparations / W. Baeyens, P. De Moerloose // *Anal. Chim. Acta.* – 1979. – Vol. 110. – P. 261-270.
13. Однволова А.М. Влияние мицеллярной среды поверхностно-активных веществ на кислотно-основные и спектральные свойства домперидона / А.М. Однволова, В.В. Варченко, А.П. Бойченко, Л.П. Логинова // Тези доп. III Всеукр. наук. конф. студ. та асп. «Хімічні Каразінські читання-2011» Харків. – 2011. – С. 55.
14. Kogej T. Database Mining for pKa Prediction / T. Kogej, S. Muresan // *Current Drug Discovery Technologies* – 2005. – Vol. 2. – P. 221 - 229.
15. 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.
16. 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.
17. Salem M.Y. Simultaneous determination of domperidone maleate and cinnarizine in a binary mixture using derivative ratio spectrophotometry and classical least squares calibration / M.Y. Salem, M.G. El-Bardicy, M.F. El-Tarras, E.S. El-Zanfally // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* – 2002. – Vol. 30. – P. 21-33.
18. Al-khamis Kh.I. Spectrophotometric determination of domperidone using δA method / Kh.I. Al-khamis, M.E.M. Hagga, H.A. Al-khamees, M. Al-awadi // *Analytical Letters.* – 1990. – Vol. 23 (3). – P. 451-460.
19. Jain D. Simultaneous estimation of tramadol hydrochloride, paracetamol and domperidone by RP-HPLC in tablet formulation / D. Jain, R.N. Kachave, R.N. Bhadane // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies.* – 2010. – Vol. 33. – P. 786-792.
20. Chitlange S.S. Stability-indicating TLC-densitometric method for estimation of dexrabeprazole and domperidone in pharmaceutical dosage form / S.S. Chitlange, A.I. Mulla, G.R. Pawbake, S.B. Wankhede. // *Preparative Biochemistry and Biotechnology.* – 2010. – Vol. 40. – P. 337 – 346.
21. El-Shahawi M.S. Analysis of domperidone in pharmaceutical formulations and wastewater by differential pulse voltammetry at a glassy-carbon electrode / M.S. El-Shahawi, S.O. Bahaffi, T. El-Mogy // *Anal Bioanal Chem.* – 2007. – Vol. 387. – P. 719-725.
22. Кольтгоф И.М. Количественный анализ / И.М. Кольтгоф, Е.Б. Сендэл. – М: Гсударственное научно-техническое издательство химической литературы, 1938. – 712 с.
23. Бабко А.К. Фотометрический анализ. Общие сведения и аппаратура / А.К. Бабко, А.Т. Пилипенко. – М: Химия, 1968. – 388 с.
24. Karunakaran K. Development and Validation of a Stability-Indicating RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Paracetamol, Tramadol HCl and Domperidone in a Combined Dosage Form / K. Karunakaran, G. Navaneethan, K.P. Elango // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* – 2012. – Vol. 11, №1. – P. 99-106.
25. Thanikachalam S. Stability-Indicating HPLC Method for Simultaneous Determination of Pantoprazole and Domperidone from their Combination Drug Product / S. Thanikachalam, M. Rajappan, V. Kannappan // *Chromatographia.* – 2008. – Vol. 67. – P. 41-47.
26. Krishnaiah V. Development and validation of HPLC method for simultaneous determination of omeprazole and domperidone / V. Krishnaiah, Y.V. Rami Reddy // *Der Pharma Chemica.* 2012. Vol. 4, №1. – P. 455-459.

References

1. Jadoul A. Electrically enhanced transdermal delivery of domperidone / A. Jadoul, V. Pr at // *International Journal of Pharmaceutics.* – 1997. – Vol. 154. – P. 229-234.
2. Patel B.H. HPLC analysis for simultaneous determination of rabeprazole and domperidone in pharmaceutical formulation / B.H. Patel, M.M. Patel, J.R. Patel, B.N. Suhagia // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies.* – 2007. – Vol. 30. – 439-445.

3. Patel B. Simultaneous determination of omeprazole and domperidone in capsules by RP-HPLC and densitometric HPTLC / B. Patel, M. Patel, J. Patel, B. Suhagia // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. – 2007. – Vol. 30. – 1749–1762.
4. Smit M.J. Rapid and sensitive liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the quantitation of domperidone in human plasma / M.J. Smit, F.C.W. Sutherland, H.K.L. Hundt [et al.] // *Journal of Chromatography A*. – 2002. – Vol. 949. – P. 65-70.
5. Yi W. Liquid chromatography -electrospray quadrupole linear ion trap mass spectrometric method for quantitation of domperidone in chinese healthy volunteers / W. Yi, C. Yang, Zh. Yun-hui [et al.] // *Chem. Res. Chinese U.* – 2007. – Vol. 23 (4). – 408-411.
6. Shabir Gh.A. Development and validation of a stability-indicating LC method for the determination of domperidone, sorbic acid, and propylparaben in pharmaceutical formulations / Gh.A. Shabir // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. – 2010. – Vol. 33. – P. 1802-1813.
7. Patel B.H. Determination of pantoprazole, domperidone and itopride in pharmaceutical products by reversed phase liquid chromatography using single mobile phase / B.H. Patel, B.N. Suhagia, M.M. Patel, J.R. Patel // *Chromatographia*. – 2007. – Vol. 65. – P. 743-748.
8. A.P. Boychenko, A.YU. Kulikov, L.P. Loginova // *Visn. Hark. Univ.*, 2006, № 731, Ser. Him., issue 14(37). - P. 101-111. [ISSN 0453-8048 (print), ISSN 2220-6396 (online), <http://chembull.univer.kharkov.ua/archiv/2006/15.pdf>] [in Russian]
9. Boichenko A.P. Micellar liquid chromatography (Review). Part 1. Fundamentals, retention models and optimization of separation / A.P. Boichenko, L.P. Loginova, A.U. Kulikov // *Metody' i ob'ekty' himicheskogo analiza*. – 2007. – T.2, №2. – С. 92-116.
10. Vredny'e vesch'estva v promy'shlennosti. Spravochnik dlya himikov, injenerov i vrachey. T. II. Organicheskie vesch'estva. / Pod red. Lazareva N.V., Levinoy E.N. L.: Himiya, 1976. [in Russian]
11. Shty'kov S.N. // *Jurn. analit. himii*. - 2000. - T. 55, issue 7. - P. 679-686. [in Russian]
12. 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.
13. A.M. Odnovolova, V.V. Varchenko, A.P. Boychenko, L.P. Loginova // *Tezi dop. III Vseukr. nauk. konf. stud. ta asp. «Hi'mi'chni' Karazi'ns'ki' chitannya-2011» Harki'v*. - 2011. - P. 55. [in Russian]
14. Kogej T. Database Mining for pKa Prediction / T. Kogej, S. Muresan // *Current Drug Discovery Technologies* – 2005. – Vol. 2. – P. 221 - 229.
15. 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.
16. 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.
17. Salem M.Y. Simultaneous determination of domperidone maleate and cinnarizine in a binary mixture using derivative ratio spectrophotometry and classical least squares calibration / M.Y. Salem, M.G. El-Bardicy, M.F. El-Tarras, E.S. El-Zanfally // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2002. – Vol. 30. – P. 21-33.
18. Al-khamis Kh.I. Spectrophotometric determination of domperidone using δA method / Kh.I. Al-khamis, M.E.M. Hagga, H.A. Al-khamees, M. Al-awadi // *Analytical Letters*. – 1990. – Vol. 23 (3). – P. 451-460.
19. Jain D. Simultaneous estimation of tramadol hydrochloride, paracetamol and domperidone by RP-HPLC in tablet formulation / D. Jain, R.N. Kachave, R.N. Bhadane // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. – 2010. – Vol. 33. – P. 786-792.
20. Chitlange S.S. Stability-indicating TLC-densitometric method for estimation of dexrabepazole and domperidone in pharmaceutical dosage form / S.S. Chitlange, A.I. Mulla, G.R. Pawbake, S.B. Wankhede. // *Preparative Biochemistry and Biotechnology*. – 2010. – Vol. 40. – P. 337 – 346.
21. El-Shahawi M.S. Analysis of domperidone in pharmaceutical formulations and wastewater by differential pulse voltammetry at a glassy-carbon electrode / M.S. El-Shahawi, S.O. Bahaffi, T. El-Mogy // *Anal Bioanal Chem*. – 2007. – Vol. 387. – P. 719-725.

22. I.M. Kolthoff, E.B. Sandell. Textbook of quantitative inorganic analysis, New York: The Macmillan comp., 1938.
23. A.K. Babko, A.T. Pilipenko. Fotometricheskiy analiz. Obsch'ie svedeniya i apparatura. - M: Himiya, 1968. - 388 s. [in Russian]
24. Karunakaran K. Development and Validation of a Stability-Indicating RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Paracetamol, Tramadol HCl and Domperidone in a Combined Dosage Form / K. Karunakaran, G. Navaneethan, K.P. Elango // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – 2012. – Vol. 11, №1. – P. 99-106.
25. Thanikachalam S. Stability-Indicating HPLC Method for Simultaneous Determination of Pantoprazole and Domperidone from their Combination Drug Product / S. Thanikachalam, M. Rajappan, V. Kannappan // Chromatographia. – 2008. – Vol. 67. – P. 41-47.
26. Krishnaiah V. Development and validation of HPLC method for simultaneous determination of omeprazole and domperidone / V. Krishnaiah, Y.V. Rami Reddy // Der Pharma Chemica. 2012. Vol. 4, №1. – P. 455-459.

Поступила в редакцию 21 июня 2012 г.

О. С. Чернишова, О. М. Однволова. Вплив мицелярного середовища на протолітичні рівноваги домперідону.

В мицелярному середовищі додецилсульфату натрію та цетилпіридиній хлориду методами рН-метричного титрування та спектрофотометрії спробовано визначити константи депротонування бензімідазолонних фрагментів нейтральної форми домперідону. Встановлено, що домперідон нестійкий у лужному середовищі в присутності мицел поверхнево-активних речовин. Запропоновано схему лужного гідролізу домперідону в мицелярному середовищі іоногенних поверхнево-активних речовин.

Ключові слова: домперідон, додецилсульфат натрію, цетилпіридиній хлорид, константа депротонування, поглинання.

O. S. Chernyshova, A. M. Odnovolova. The effect of micellar medium on the protolytic equilibria of domperidone.

The attempt to determine deprotonation constants for benzimidazolone fragments of the neutral form of domperidone was made in the micellar medium of sodium dodecyl sulfate and cetylpyridinium chloride by pH-metric titration and spectrophotometry. It was found that domperidone is unstable in the alkaline medium in the presence of micelles of surfactants. The scheme of alkaline hydrolysis of domperidone in the micellar medium of ionic surfactants was proposed.

Key words: domperidone, sodium dodecyl sulfate, cetylpyridinium chloride, the dissociation constant, absorption.

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