



УДК 615.015.2:615.281:541.48:543.42.062

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТРОНИДАЗОЛА С СОЛЯМИ МЕТАЛЛОВ

В.А. ГЕОРГИЯНЦ
О.С. ГОЛОВЧЕНКО
А.В. МИГАЛЬ
Н.А. ХОХЛОВА

*Национальный
фармацевтический
университет,
г. Харьков, Украина*

e-mail: artem.migal@yandex.ua

В статье приведены результаты исследований взаимодействия метронидазола с солями металлов, кальция, магния, алюминия, которые содержатся в лекарственных препаратах, продуктах питания, минеральных водах и некоторых других жидкостей для заживания. В условиях химического эксперимента методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области доказана возможность этого взаимодействия, о чем свидетельствуют изменения интенсивности оптической плотности исследуемых растворов относительно оптической плотности спектров метронидазола.

Ключевые слова: лекарственное взаимодействие, метронидазол, соли металлов, абсорбционная спектрофотометрия в УФ-области.

Введение. По данным ВОЗ, по частоте заболеваемости патологии органов пищеварения занимают третье место, а наиболее распространенными среди них являются язва желудка и двенадцатиперстной кишки (болеют около 10% взрослого населения планеты). При лечении этих состояний одним из ключевых элементов является этиотропная терапия, направленная на эрадикацию *Helicobacter pylori*, а препаратом выбора при данной патологии служит метронидазол [8, 10].

Наиболее распространенным способом применения лекарственных препаратов является пероральный. При этом лекарства, находясь в желудочно-кишечном тракте определенное время, могут взаимодействовать с пищеварительными соками, компонентами пищи, напитками и другими лекарственными средствами, принятыми одновременно. Кроме того на развитие фармакологического эффекта на этапе всасывания лекарственного препарата могут влиять степень наполнения желудка, физико-химические свойства лекарственных веществ (размер молекулы, растворимость, стабильность, степень ионизации и т.д.), способность лекарственных веществ к комплексо-, хелато- и солеобразованию, влияние объема, состава и вязкости секретов, проницаемость слизистой оболочки пищеварительного тракта, вредное воздействие лекарственного препарата и пищевых продуктов на слизистую оболочку, влияние на микрофлору, участвующую в метаболизме препарата.

Следует отметить, что проблема взаимодействия имеет несколько важных аспектов, таких как: влияние на фармакологическую активность, на биодоступность, метаболизм, усиление токсического действия и др. [9].

Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки требует использования большого количества медикаментов, направленных на все звенья патологического процесса, которые необходимо разграничивать по времени применения для предупреждения возможных взаимодействий [6, 10]. Хеликобактер-ассоциированные состояния сопровождающиеся повышением кислотности желудочного сока, вызывают неприятные ощущения изжоги, а также жжение в эпигастриальной области. Для симптоматического лечения этих нарушений применяют антацидные препараты, уменьшающие агрессивность содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки путем прямого химического взаимодействия. Однако, больные не всегда следуют рекомендациям рационального приема этих препаратов с другими лекарственными средствами, в частности с метронидазолом.

Важное значение при приеме лекарств приобретает также вода и напитки, используемые для заживания, а также пищевые продукты, которые используются в диетическом питании при этом заболевании. Например, минеральные и питьевые воды, пищевые продукты такие как молоко, содержат в своем составе большое количество минеральных солей и ионов металлов, которые могут взаимодействовать с метронидазолом и нарушать его биодоступность.

Проанализировав литературные данные и особенности химической структуры метронидазола, была установлена его способность взаимодействовать с ионами металлов, например: меди, цинка, никеля, железа, с образованием комплексов. [3-4, 11-12]. Особенностью комплексов метронидазола с ионами металлов является их способность изменять интенсивность оптической плотности исследуемых растворов относительно спектров раствора чистого метронидазола. Поэтому для исследования был выбран наиболее простой и удобный метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области [3-4, 11-12].

Цель работы. Исследование возможности взаимодействия метронидазола с солями металлов: Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области.

Материалы и методы исследования. Объекты исследования: субстанция метронидазола (производитель LUOTIAN HONGYUAN BIOCHEMICAL CO., LTD, Китай, серия: 08111803). Методы исследования: абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях. Аналитическое оборудование: спектрофотометр Evolution 60s, аналитические весы «Axis» модель ANG 200, мерная посуда класса А, реактивы и вспомогательные вещества, соответствующие требованиям Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ).

Результаты и их обсуждения. Исследование взаимодействия проводили путем измерения оптической плотности раствора метронидазола с солями соответствующих металлов при длине волны от 230 нм до 350 нм и последующим сравнением со спектрами раствора метронидазола без добавления солей металлов [1-3, 6-7]. При приготовлении растворов точные навески метронидазола и рассчитанного количества солей металлов брали в соотношении 2:1 для кальция хлорида (0,1 ммоль) и магния сульфата (0,1 ммоль), и 3:1 для алюминия сульфата (0,07 ммоль) [11-12]. В качестве компенсационных растворов использовали чистый растворитель.

В качестве растворителей для исследования взаимодействия были выбраны 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной и вода очищенная. При проведении предварительных исследований взаимодействия метронидазола с указанными солями металлов было установлено, что в этих средах для метронидазола с ионами Al^{3+} , Mg^{2+} и Ca^{2+} видимых изменений не наблюдалось. В щелочной среде исследования не проводили, поскольку в данном случае при проведении предварительного испытания наблюдалось образование нерастворимых осадков, что не позволило проводить исследования методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области.

Также проводили исследования в нейтральной среде, для этого водный раствор метронидазола нейтрализовали по фенолфталеину 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления слабо розового окрашивания.

При проведении измерения оптической плотности в среде 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной для комплексов метронидазола с солями металлов максимумы поглощения наблюдались при длине волны 277 нм, что совпадает с максимумом поглощения раствора чистого метронидазола в этой среде. При этом наблюдалось изменение интенсивности оптических плотностей растворов образованных комплексных соединений по сравнению со спектром раствора чистого метронидазола, причем, для растворов метронидазола с солями Ca^{2+} , Mg^{2+} интенсивность оптической плотности была значительно выше, а для растворов с солью Al^{3+} наблюдалось ее уменьшение (рис. 1).

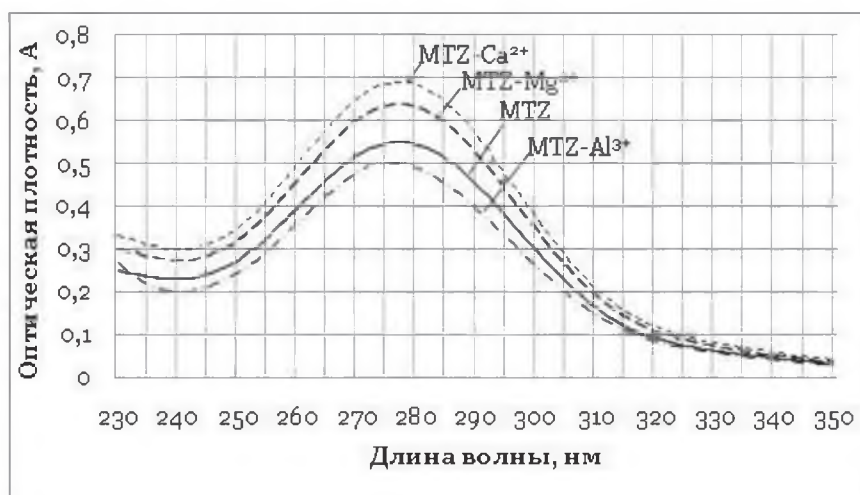


Рис. 1. УФ-спектры поглощения растворов метронидазола (MTZ) с солями металлов в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной

Для всех исследуемых растворов в воде очищенной максимумы поглощения наблюдались при той же длине волны, что и для раствора чистого метронидазола, $\lambda_{max} = 320$ нм. Интенсивность оптической плотности растворов метронидазола с прибавлением солей Ca^{2+} , Mg^{2+} , как и в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной, значительно выше, чем у водного раствора метронидазола, между собой они отличаются не значительно. Спектр метронидазола с катионами Al^{3+} практически равен стандартному раствору метронидазола.

Спектры поглощения исследуемых растворов приведено на рисунках 2-4.

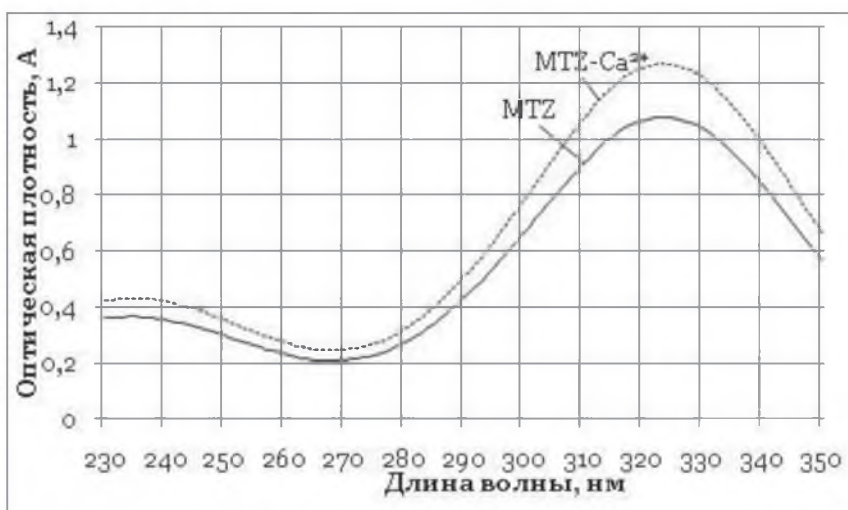


Рис. 2. УФ-спектры поглощения раствора метронидазола с кальция хлоридом

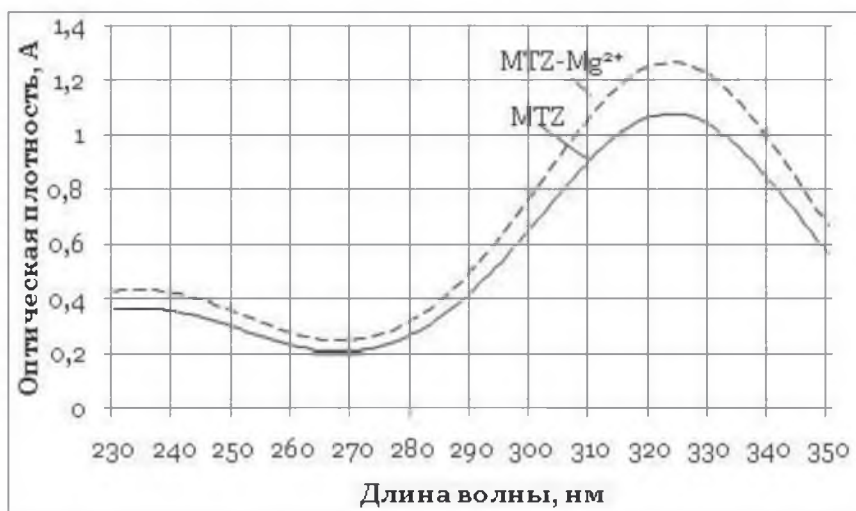


Рис. 3. УФ-спектры поглощения раствора метронидазола с магния сульфатом

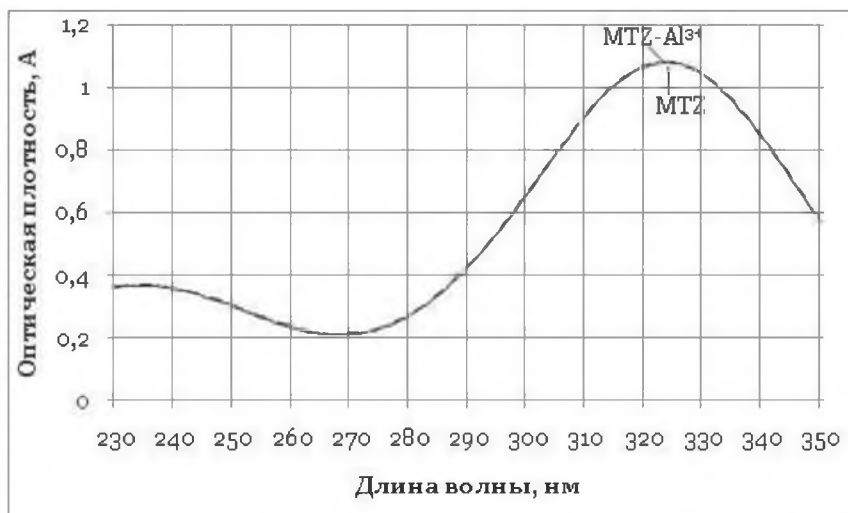


Рис. 4. УФ-спектры поглощения раствора метронидазола с алюминия сульфатом

Для исследования возможного комплексообразования и наблюдения закономерности изменения интенсивности оптической плотности растворов метронидазола в присутствии катионов Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} относительно спектра раствора чистого метронидазола была выбрана методика, которая является оптимальной для комплексообразования [1-2, 5, 7]. Данная методика основана на нейтрализации водного раствора метронидазола 0,1 М раствором натрия гидроксида по фенолфталеину (использовали экспериментально установленное количество раствора щелочи), с последующим прибавлением солей металлов.

Данные условия анализа были выбраны с целью повышения устойчивости образованного комплекса и предупреждения его разрушения кислотой, которая может образовываться в результате взаимодействия между лигандом и солью металла.

В качестве компенсационного раствора использовали воду очищенную нейтрализованную по фенолфталеину. Измерение оптической плотности растворов проводили в ультрафиолетовой области спектра в диапазоне от 230 нм до 350 нм. Максимумы поглощения всех четырех растворов наблюдались при длине волны $\lambda_{max} = 320 \pm 2$ нм (рис. 5.).

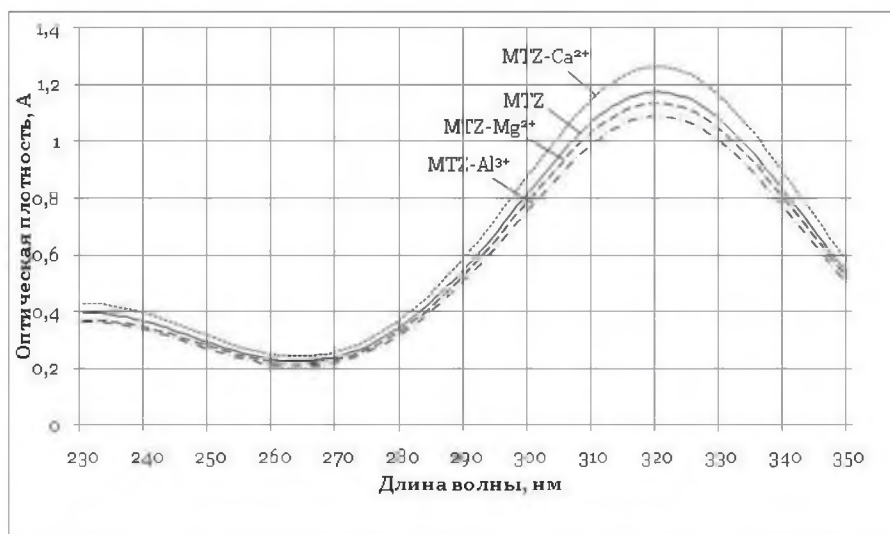


Рис. 5. УФ-спектры поглощения растворов метронидазола нейтрализованного по фенолфталеину с солями металлов

Относительно спектра раствора метронидазола, нейтрализованного по фенолфталеину, увеличение оптической плотности наблюдалось только для раствора метронидазола с Ca^{2+} , для растворов метронидазола с солями Al^{3+} , Mg^{2+} наблюдалось уменьшение интенсивности оптической плотности.

По результатам проведенных испытаний можно сделать предположение, что метронидазол может взаимодействовать с ионами магния, кальция и алюминия в среде 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и воды очищенной, а также с водным раствором метронидазола, нейтрализованным по фенолфталеину. Также следует отметить то, что наиболее активно происходит взаимодействие метронидазола с катионами кальция, что подтверждается характером полученных спектров.

Выводы. В условиях химического эксперимента методом абсорбционной УФ – спектрофотометрии, доказано, что метронидазол, вследствие особенностей своей химической структуры, образует комплексы с солями кальция, магния и алюминия. Наиболее выраженными свойствами образовывать комплексы обладает катион кальция.

Предложенным методом было определено, что одновременный прием метронидазола с лекарственными препаратами, продуктами питания, минеральными водами, содержащими большое количество ионов кальция, магния и алюминия следует проводить с осторожностью, поскольку в данных случаях не доказан характер влияния на биодоступность лекарственных препаратов.

Литература

1. British Pharmacopoeia [Электронный ресурс] 2004. – Режим доступа : <http://www.lgcstandards.com/Pharmacopoeia-products/British-Pharmacopoeia>, свободный. – Загл. с экрана.
2. European Pharmacopoeia 6.0. – Vol. 2.2. – 2007. – P. 2414-2415.



3. In vitro Interaction of Metronidazole and Mebendazole with Copper (II) and Chromium (III) in Aqueous Media / F. Siraji [та ін.] // Journal of scientific research. – № 4 (1). – 2012. – P. 173-181.
4. Synthesis and antibacterial studies of mixed metronidazole-Vitamin C metal complex / Lawal A. [та ін.] // Centrepoint (Science Edition). – Vol. 15. – 2009. – P. 54-59.
5. Dibbern, H.-W. UV and IR Spectra / H.-W.Dibbern, R. M.Muller, E. Wirbitzki // Editio Cantor Verlag – Aulendorf (Germany). – 2002. [Electronic version]
6. Георгиянц, В. А., Изучение взаимодействия метронидазола с антагонистами препаратов / В. А. Георгиянц, О. С. Головченко, А. В. Мигаль // Клінічна фармація: 20 років в Україні [мат. національного конгресу], м. Харків, 21-22 березня 2013 р. – С. 57.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
8. Кислотопродукция желудка и методы её определения / Т. К. Дубинская [и др.] // учебное пособие. М.: РМАПО, 2004. – 28 с. ISBN 5 – 7249 – 0789 – 5.
9. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підруч. для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І. А. Зупанець [та ін.] // за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця. – Х.:НФаУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
10. Основи клінічної медицини: симптоми та синдроми в практичній фармації: навч. посіб. / І. А. Зупанець [та ін.] // за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 92 с.
11. Пат. 2098421 МПК С07F1/08, С07F15/04 Российская федерация, Комплексы меди (II) и никеля (II) с 1-(бета-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазолом / Н. И. Калетина [и др.] // Заявитель и патентообладатель Московская мед. академия им. И.М.Сеченова. – № 97102649/04; заявл 21.02.1997; опубл. 10.12.1997
12. Пат. 2056426 МПК С07F3/06, А61К31/315 Российская федерация, Сульфат Тетра-[1-(бета-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазолом] цинка (II) гидрат, проявляющий бактериостатическую активность / Н. И. Калетина [и др.] // Заявитель Московская мед. академия им. И.М.Сеченова, патентообладатели Калетина Н. И.; Лазурин Л. П. – №4918648/04; заявл 14.02.1991; опубл. 20.03.1996

RESEARCH OF INTERACTION METRONIDAZOLE WITH METAL SALTS

V.A. GEORGIYANTS
O.S. GOLOVCHENKO
A.V. MIGAL
N.A. KHOKHLOVA

*National Pharmaceutical
 University, Kharkov, Ukraine*

e-mail: Artem.Migal @ Yandex.Ua

Results of studies of the interaction of metronidazole with metal salts, calcium, magnesium, aluminum, which are contained in medicines, food, and different liquids, are presented. A possibility of this interaction was proved in conditions of chemical experiment by the method of absorption spectroscopy in the UV region. Changes of optical density of the test solutions relative to the absorbance spectra of metronidazole evidenced that.

Key words: drug interactions, metronidazole, metal salts, spectrophotometry.