

amount of phenolic compounds. The results of the quantitative analysis show that *Gleditsia sinensis* beans is promising medicinal raw material and requires further study.

Key words. *Gleditsia sinensis*, beans, hydroxycinnamic acids, flavonoids, phenolic compounds.

Відомості про авторів:

Демешко Ольга Володимирівна – к. фарм. н., доцент кафедри фармакогнозії НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-92-08.

Ковалев Володимир Миколайович – д. фарм. н., професор кафедри фармакогнозії НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-92-08.

Шкільна Наталія Олександрівна - магістрант кафедри фармакогнозії НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-92-08.

УДК 615.243:543.632.514.2:615.015.1

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2015

А.В. Мигаль, О.С. Головченко, В.А. Георгіянци

СИНТЕЗ КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК МЕТРОНІДАЗОЛУ

З СОЛЯМИ МЕТАЛІВ Ca^{2+} , Mg^{2+} ТА Al^{3+}

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Дослідження взаємодії лікарських препаратів з компонентами їжі, напоями, іншими лікарськими засобами або їх компонентами має важливе значення для практичної фармації. Спираючись на попередні дослідження, що показали високу вірогідність взаємодії метронідазолу із солями металів у HCl, перед нами була поставлена задача виділити зразки продуктів взаємодії з метою подальшого вивчення впливу на біодоступність метронідазолу.

Мета. Синтез комплексів метронідазолу, як антихелікобактерного агенту, із катіонами Ca^{2+} , Mg^{2+} та Al^{3+} , які є компонентами антацидних засобів, з метою подальшого дослідження їх фармакологічної активності та біодоступності.

Матеріали та методи. Об'єкти дослідження – метронідазол, кальцію хлорид, магнію сульфат та алюмінію сульфат. Синтез комплексних сполук проводили в середовищі метанолу. В ході дослідження використовували аналітичні ваги «Axis» модель ANG 200, спектрофотометр Evolution 60s, прилад Кофлера та елементний аналізатор ELEMENTAR vario EL cube.

Результати. Для підтвердження отримання нових сполук вивчали ряд їх властивостей: розчинність, температуру плавлення, елементний склад та характер спектрів методом УФ-спектрофотометрії. Синтезовано та виділено продукти взаємодії метронідазолу з Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} . Досліджено розчинність, температуру плавлення, встановлено елементний склад отриманих речовин. Експериментальним шляхом визначено, що характер спектрів водних розчинів отриманих речовин відповідає спектру водного розчину вихідного метронідазолу. Планується проведення подальших досліджень зі встановлення структури синтезованих сполук, та вивчення їх біодоступності.

Ключові слова: метронідазол, солі металів, комплекси, синтез.

Вступ. Дослідження взаємодії лікарських засобів між собою, з компонентами їжі та напоями є важливим з точки зору фармакобезпеки, тому ця тема є актуальною та перспективною. У попередніх роботах [4, 7] нами була встановлена вірогідність взаємодії між метронідазолом та солями кальцію, магнію та алюмінію у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої,

що моделює рН середовища шлунка. Для встановлення можливого впливу такої взаємодії на ефективність та безпечність застосування, необхідно дослідити фармакологічну активність та біодоступність утворених комплексів, тому наступним етапом нашого дослідження стало виділення продуктів взаємодії. У зв'язку зі складністю їх виділення із середовища 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої використовували як розчинник метанол, оскільки метронідазол до нього має більшу спорідненість, що дає можливість більш простого виділення чистих продуктів взаємодії лікарської речовини із солями металів.

Мета. Отримання цільових продуктів взаємодії метронідазолу як антихелікобактерного препарату із солями металів, компонентами антацидних препаратів (кальцію, магнію, алюмінію), з метою подальшого вивчення впливу на біодоступність та на фармакологічну активність обох груп препаратів, які, не зважаючи на рекомендації лікарів, часто застосовуються сумісно.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Об'єкт дослідження – субстанція метронідазолу (виробник: Luotian Hongyuan Biochemical Co., LTD, Китай, серія: 08111803). Як джерела катіонів металів використовували солі кальцію хлорид, магнію сульфат, алюмінію сульфат кваліфікації «ч», що відповідають вимогам Державної фармакопії України. Отримання комплексів проводили в середовищі метанолу. В ході дослідження використовували аналітичні ваги «Axis» модель ANG 200. Характери спектрів досліджували на спектрофотометрі Evolution 60s. Температуру плавлення визначали на нагрівальному приладі Кофлера. Елементний склад нових сполук встановили на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт - сульфаніламід). Цільові продукти взаємодії були синтезовані нами за двома методиками [1, 3]. Для отримання комплексів метронідазолу з катіонами Ca^{2+} (MTZ-Ca) та Al^{3+} (MTZ-Al) суміші 0,039 г кальцію хлориду з 0,120 г метронідазолу (співвідношення 1:2) або 0,0787 г алюмінію сульфату гептагідрату з 0,120 г метронідазолу (співвідношення 1:3), в 10 мл метанолу кип'ятили на водяній бані зі зворотним холодильником протягом двох годин. Розчинник відганяли. Сухий залишок перекристалізовували та промивали охолодженням етанолом, фільтрували, сушили на повітрі при кімнатній температурі. Для отримання магнієвого комплексу метронідазолу (MTZ-Mg) суміш 0,086 г магнію сульфату гептагідрату з 0,120 г метронідазолу (співвідношення 1:2) кип'ятили в 10 мл метанолу на водяній бані протягом 30 хвилин. Далі охолоджували до кімнатної температури та залишали до викристалізування осаду. Утворений осад фільтрували, промивали охолодженням етанолом, сушили на повітрі при кімнатній температурі.

Результати та їх обговорення. Отримані речовини – пластинчасті кристали білого (MTZ-Ca та MTZ-Mg) та білого з кремовим відтінком (MTZ-Al) кольору. Синтезовані сполуки проявляють схожу у порівнянні із метронідазолом розчинність у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої, не розчинні у неполярних розчинниках. На відміну від метронідазолу комплекси розчинні та добре розчинні у воді та не розчинні у етанолі. У порівнянні з температурою плавлення метронідазолу, для якого цей показник становить 160°C, температури плавлення отриманих нами сполук були значно вищими

(табл.). Змішана проба дала при цьому депресію температури плавлення. Наведені результати об'єктивно свідчать про утворення нових сполук, що відрізняються від вихідного метронідазолу. Наступним етапом попереднього встановлення будови нами було проведено елементний аналіз синтезованих сполук. Виходячи з отриманих даних комплексам були приписані структури, представлені у таблиці.

Таблиця

Характеристики синтезованих сполук

Пок-к Зразок	Вих., %	Т.пл. °C	Розраховано, %				Формула	Знайдено, %			
			C	N	H	S		C	N	H	S
MTZ- Ca	25,79	158	36,23	21,13	4,56	-	$\text{Ca}[\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3]_4\text{Cl}_2$	36,34	21,19	4,54	-
MTZ- Mg	21,00	> 250	12,05	7,02	3,88	13,40	$\text{Mg}[\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3]_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ $4\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	12,01	6,97	3,89	13,44
MTZ- Al	51,84	222	20,18	11,76	4,51	13,46	$(\text{Al}[\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3]_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O})$	20,12	11,80	4,52	13,41

Як видно, у комплексоутворенні приймають участь не тільки катіони, а і аніони застосовуваних солей. Для подальшого встановлення структури в подальшому будуть проведені рентгеноструктурні дослідження. Характер спектрів поглинання одержаних речовин досліджували шляхом вимірювання оптичної густини методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-світлі у діапазоні довжин хвиль від 230 нм до 350 нм [5] з подальшим порівнянням зі спектрами вихідного метронідазолу. Для цього готували 0,001% водні розчини, компенсаційний розчин – вода очищена (рисунок). Характер спектрів поглинання одержаних речовин відповідає спектру поглинання вихідного метронідазолу. Максимуми поглинання спостерігаються за довжини хвилі $\lambda_{\text{max}}=320 \pm 2$ нм, що є характерним і для розчину вихідної речовини у даному розчиннику. Для розчинів синтезованих сполук спостерігається значний гіпохромний ефект у порівнянні з розчином вихідної сполуки, що підтверджують також літературні відомості про комплекси з іншими металами [4]. Таким чином синтезовано комплекси метронідазолу з солями Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , утворення яких попередньо підтверджено даними фізико-хімічних досліджень, елементного аналізу та методом абсорбційної спектрофотометрії.

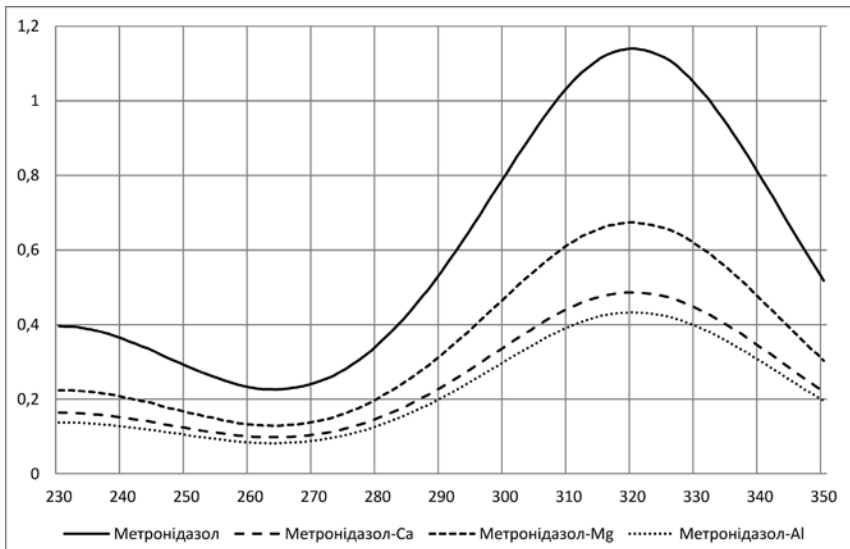


Рисунок. Спектри водних розчинів комплексів метронідазолу із солями металів Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} .

Висновки. Синтезовано та виділено продукти взаємодії метронідазолу із солями кальцію, магнію та алюмінію. Досліджено розчинність, температури плавлення та елементний склад одержаних речовин, отриманих результати свідчать про утворення нових сполук. Встановлено, що характери спектрів водних розчинів синтезованих сполук відповідають спектру водного розчину вихідного метронідазолу, також для виділених сполук спостерігається піохромний ефект відносно стандарту. Планується проведення подальших дослідження зі встановлення структури синтезованих комплексів рентгеноструктурними дослідженнями.

Література

1. In vitro Interaction of Metronidazole and Mebendazole with Copper (II) and Chromium (III) in Aqueous Media / F. Siraji, A.T. M.Z. Azam, M.S. Amran, J.N. Islam, F.M. Amjad, and M.A. Hossain // Journal of scientific research - №4 (1). – 2012. – P. 173-181.
2. Metronidazole Drug Interactions – Drugs.com. Режим доступу: <http://www.drugs.com/drug-interactions/metronidazole.html>
3. Synthesis and antibacterial studies of mixed metronidazole-Vitamin C metal complex / Lawal A., Obaleye J.A., Oyeleke S.A., Amolegbe S.A. // Centrepoint (Science Edition). – Vol. 15. – 2009. – P.54-59.
4. Георгиянц В.А., Изучение взаимодействия метронидазола с антацидными препаратами / 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.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: ДП

«Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

6. Клінічна фармація: підруч. для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця. – Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013. – 912 с.

7. Исследование взаимодействия метронидазола с солями металлов / В.А. Георгианц, О.С. Головченко, А.В. Мигаль, Н.А. Хохлова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – Серия Медицина и фармация. – 2015. – №4 (201), вып. 29.

А.В. Мигаль, О.С. Головченко, В.А. Георгианц

Синтез комплексных соединений метронидазола с солями металлов Ca^{2+} Mg^{2+} и Al^{3+}

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Введение. Исследования взаимодействия лекарственных препаратов с компонентами еды, напитков, другими лекарствами или их компонентами, имеет важное значение для практической фармации. Основываясь на предварительные исследования, показавшие высокую вероятность взаимодействия метронидазола с солями металлов в HCl, перед нами была поставлена задача выделить образцы продуктов взаимодействия с целью дальнейшего изучения влияния на биодоступность метронидазола.

Цель. Синтез комплексов метронидазола, как антихеликобактерного агента, с катионами кальция, магния и алюминия, компонентами антацидных средств, с целью дальнейшего исследования их фармакологической активности.

Материалы и методы. Объекты исследования – субстанция метронидазола, кальция хлорид, магния сульфат и алюминия сульфат. Синтез комплексных соединений в среде метанола. В ходе исследования использовали аналитические весы «Axis» модель ANG 200, спектрофотометр Evolution 60s, прибор Кофлера и элементный анализатор ELEMENTAR vario EL cube.

Результаты. Для подтверждения получения новых соединений изучали ряд их свойств: растворимость, температуру плавления, элементный состав и характер спектров методом УФ-спектрофотометрии. Синтезированы и выделены продукты взаимодействия метронидазола с Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} . Исследованы растворимость, температура плавления, элементный состав полученных веществ. Экспериментально установлено, что характер спектров водных растворов полученных веществ соответствует спектру водного раствора исходного метронидазола. Планируется проведение дальнейших исследований по установлению структуры синтезированных комплексов и изучению их биодоступности.

Ключевые слова: метронидазол, соли металлов, комплексы, синтез.

A. V. Myhal, O. S. Golovchenko, V. A. Georgiyants

Synthesis of complex compounds of metronidazole with Ca^{2+} , Mg^{2+} and Al^{3+} metal salts

National University of Pharmacy, Kharkiv city

Introduction. The studies of drugs interaction with components of food, drinks, various medicines or other their components are important for practical pharmacy. Based on preliminary studies was showed a high probability of interaction with metronidazole and metal salts in HCl medium. Our task was to allocate samples of interaction products for further study the effect on the bioavailability of metronidazole. **Aim.** To synthesize complexes of metronidazole as an antihelicobacter agent with calcium, magnesium and aluminium cations as antacids components for further study of their pharmacological activity.

Materials and methods. The research objects are metronidazole substance, calcium

chloride, magnesium sulphate and aluminium sulphate. The synthesis of complex compounds was conducted in the methanol medium. During the survey the "Axis" ANG 200 analytical balances as well as the "Evolution 60s" spectrophotometer, the Kofler device, the ELEMENTAR vario EL cube elemental analyser were used.

Results. For confirming the synthesis of new compounds, we have studied a number of their properties as solubility, melting point, set the elemental composition and the nature of the spectra by means of UV-spectrophotometry.

Conclusions. The interaction products of metronidazole with Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} were synthesized and isolated. The solubility, melting point and elemental composition of the obtained compounds were investigated. The compliance of the spectrum nature of aqueous solutions of the obtained substances with the spectra of aqueous solution of the initial metronidazole has been established. Further research is planned so as to determine the structure of the synthesized complexes.

Key words: metronidazole, metal salts, complexes, synthesis.

Відомості про авторів:

Мигаль Артем Володимирович – аспірант кафедри фармацевтичної хімії НФаУ.
Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4.

Головченко Ольга Сергіївна – к. фарм. н., доцент кафедри фармацевтичної хімії НФаУ.
Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4.

Георгіянець Вікторія Акопівна – д. фарм. н., професор, завідувач кафедри фармацевтичної хімії НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4.

УДК 615.326:001.891.53

© О.Є. СТРУС, Н.П. ПОЛОВКО, 2015

¹О.Є. Струс¹, ²Н.П. Половко

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ САПРОПЕЛЮ

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Мета. Дослідження технологічних властивостей сапропелю родовища Прибич Шацького району Волинської області.

Матеріали і методи. Дослідження проводили для сапропелю з вологістю 3, 20, 36, 55 та 74%. Форму і характер поверхні визначали за допомогою мікроскопа Itern PV – 2610, вологовміст – на вологомірі Sartorius MA-150, фракційний склад за методикою ДФУ, технологічні параметри (питому, об'ємну, насипну масу, кут природного укосу тощо) сапропелю визначали та розраховували за методиками, наведеними у спеціальній літературі.

Результати. Мікроскопічні дослідження показали, що має аморфну колоїдальну структуру з рослинними залишками. Фракційний склад сапропелю залежить від вологості, так нативний сапропель з вологістю 74% включає близько 15% фракції понад 1,0 мм, а 85% - 2,0 мм. При вологовмісті менше 45% він втрачає здатність до змочування. Експериментально визначено, що технологічні властивості сапропелю залежать від вологовмісту сировини.

Висновки. Вивчено технологічні властивості сапропелю родовища Прибич. Встановлена залежність технологічних властивостей від вологості сировини.

Ключові слова: сапропель, технологічні властивості