

PROBLEME DE FARMACIE

BIOANORGANIKUS ELEMELK — Mg^{2+} ÉS Zn^{2+} — ÉS TETRACIKLIN KÖLCSÖNHATÁSÁNAK FIZIKAI-KÉMIAI VIZSGÁLATA

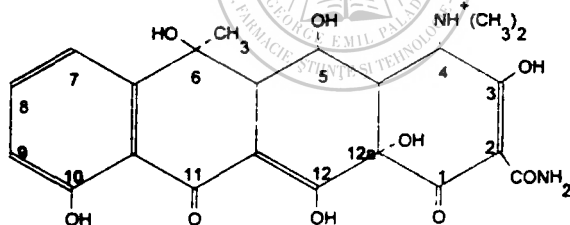
Dudutz Gyöngyi*, K. Ajtay Mária** Ferecz L.

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem

* Gyógyszerpar és Biotechnológia Tanszék. ** Toxikológia Tanszék

A tetraciklinek különböző *Sterptomyces* fajok termelte naftacén-karboxamid lineárisan anellált négy gyűrűs szerkezetű antibiotikumok.

Komplekképző hajlamuk következtében az egyes fémek ionjaival (Ca, Mg, Cu, Fe, Zn stb.) különböző arányban reagálnak a környezet pH-jától, valamint a gyűrűs rendszerhez kapcsolódó szubsztituensektől (pl. 7-klórtetraciklin, 5-oxitetraciklin, 6-demetiltetraciklin, 6-demetil-7-klórtetraciklin) függően (1,2,3).



A komplekképzés befolyásolja az antibiotikum felszívódását, ezért ellenjavallt a kalciumban gazdag tej és tejtermékek fogyasztása, illetve Ca^{2+} , Mg^{2+} és Al^{3+} ionokat tartalmazó antacid szerek egyidejű alkalmazása a tetraciklinnel kezelt betegeknek.

A tetraciklinek komplekképző hajlama szerepet játszik egyes fémionok katalizálta enzimatisus folyamatok hatásmechanizmusának módosításában, és a tetraciklinek és egyes biopolimérek között fémionok közvetítésével kialakuló kötések létrejöttében is (pl. tetraciklinek kötődése albuminokhoz, DNS-hez) (4, 11).

A tetraciklinek biodisponibilitása nagymértékben függ a proteinhez kötött és a szabad forma arányától, illetve a kalcium és magnézium ionokkal alkotott semleges komplexek plazma koncentrációjától (5, 6).

A vér kalcium és magnézium molkoncentrációja több nagyságrenddel nagyobb, mint a tetraciklin megszokott terápiás szintje. Így a mono-, di- illetve trinukleáris komplexek képződésének lehetősége is adott. Ezen vegyületek kialakulásában a $C_{10}C_{11}$, $C_{12}C_1$, C_2C_3 valamint a C_{12a} és N helyzetek vesznek részt. A gyűrűkhöz kapcsolódó elektronvonzó csoportok csökkentik a komplexképző helyzetek elektronsűrűségét (pl. a C_7 helyzetű klór) (6).

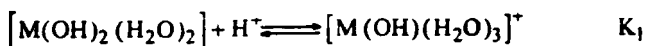
A fenti adatok ismeretében vizsgáltuk a tetraciklin kölcsönhatását magnézium és cink ionokkal potenciometriás módszer segítségével. A Mg^{2+} koncentráció a vizsgált próbákban megegyezett a vérérum magnéziumion koncentrációjával.

Anyag és módszer

A Mg^{2+} és Zn^{2+} tetraciklinklórhidráttal való kölcsönhatása eredményeként keletkező komplex vegyületek stabilitási állandójának meghatározása céljából mértük a $10^{-3}M$ koncentrációjú fémion (Mg^{2+} , Zn^{2+}) és $10^{-3}M$ NaOH együttes oldarának pH változását $10^{-3}M$ koncentrációjú sósav oldat hozzáadására. A méréseket tetraciklin jelenlétében megismételtük 1 tetraciklin: 10 fémion, illetve 1 tetraciklin: 5 fémion mól-arány mellett. A próbák állandó ionerősségét $10^{-2}M$ koncentrációjú KCl biztosította.

Eredmények és megbeszélés

A stabilitási állandókat a lépcsőzetes komplexképződés elve alapján (9) a titrálási görbék szolgáltatata adatok felhasználásával határoztuk meg. A szabad fémion koncentráció kiszámításánál - mivel a komplexképző fémion főleg jelenlétében végeztük a méréseket - figyelembe vettük a magnézium, illetve a cink akvakomplexeinek képződési állandóit a vizsgált pH tartományban (pH 3-6). Ezeket az értékeket a bázisok protonálódási állandójának meghatározására szolgáló módszer szerint az alábbi egyensúly alapján számoltuk:



Az eredményeket az 1. táblázat tartalmazza.

1. Táblázat.

A Mg^{2+} és Zn^{2+} akvakomplexeinek képződési állandói

Rendszer	$\lg K_1$	K_1	$\lg K_2$	K_2
$Mg^{2+} - H_2O$	4,20	$1,60 \cdot 10^4$	3,45	$2,82 \cdot 10^3$
$Zn^{2+} - H_2O$	4,00	$1,00 \cdot 10^4$	3,40	$2,52 \cdot 10^3$

A ligandum nélkül, illetve a ligandum jelenlétében végzett titrálások esetében az adott pH-n mért sósavfogyások különbsége (n_{HCl}) éppen a komplexben kötött fémionok molszámának felel meg. Ezt elosztva az oldatban jelenlevő, ligandumok molszámával (n_T) magkaptuk az $\bar{n}$ értékét (a komplexben az egy ligandum által kötött fémionok átlagos molszámát).

$$\bar{n} = \frac{n_{HCl}}{n_T} \quad (1)$$

A szabad fémion koncentrációt, $[M^{2+}]$, a (2) összefüggés segítségével számítottuk ki:

$$[M^{2+}] = \frac{([M^{2+}]_{\text{össz}} - n_{HCl}) \cdot 1000}{(K_1 K_2 [H^+]^2 + K_1 [H^+] + 1) \cdot (V + \Delta V)} \quad (2)$$

ahol $(V + \Delta V)$ az oldat összterfogata.

Az $\bar{n}$ értékét a szabad fémion koncentráció negatív logaritmusának ($-\lg [M^{2+}]$) függvényében ábrázolva a képződési görbéket nyertük, amelyekről az $\bar{n}=1,5$, illetve $\bar{n}=2,5$ értékénél a stabilitási állandók logaritmusai a megfelelő pH tartományban közvetlenül leolvashatók.

A kapott értékeket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. Táblázat

A $Mg^{2+} - T$ és $Zn^{2+} - T$ komplex stabilitási állandói

Rendszer	pH tartomány	Képződési arány	Stabilitási állandó
$Mg^{2+} - T$	3,25 - 7,00	3 : 1	$6,17 \cdot 10^3$
$Zn^{2+} - T$	3,50 - 6,80	2 : 1	$1,91 \cdot 10^3$

Következtetések

1. Vizsgálataink igazolták a Mg^{2+} illetve Zn^{2+} kölcsönhatását tetraciklinnel.

2. A Mg^{2+} -tetraciklin rendszer potenciometriás vizsgálatával 3,25-7,00 pH között egy 3:1 arányú komplexet mutattunk ki, amelynek stabilitási állandója $6,17 \cdot 10^3$.

3. A Zn^{2+} - tetraciklin rendszer ugyanazon potenciometriás vizsgálata során egy 2:1 arányú komplexet találtunk a 3,50-6,80 pH tartományban, amelynek stabilitási állandója $1,91 \cdot 10^3$.

4. A vizsgált körülmények között, hig vizes oldatban, pH=4 körül az észlelt többmagvú komplexek stabilitási állandóinak 10^3 nagyságrendje gyenge kölcsönhatásra és a tetraciklin - fémion - víz vegyes komplexek keletkezésének valószínűségére utal, amelyeknek nincs lényeges szerepük a tetraciklin biodisponibilitásának módosításában.

Irodalom

1. Szász Gy.: Gyógyszerési kémia, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1983, 695-664;

2. Smith R.M., Martell A.K.: Critical Stability Constants, Plenum Press. New-York, London, 1985, 370-371;

3. Cionga E.G., Avram L.C.: Medicamente chimioterapice, Dacia, Cluj, 1978, 248-273;

4. Kiss T., Sóvágó I., Gergely A.: Critical Survey of Stability Constants of Complexes of Glycine, Pure and Appl. Chem., 1991, 63, 597-638;

5. Jogun K.H., Stezowski J.J.: Chemical-Structural Properties of Tetracycline derivatives. 2. Coordination and Conformational Aspects of Oxytetracycline Metal Ion Complexation, J.Am. Chem. Soc., 1976, 98, 6018-6026;

6. Lambs L., Brion M., Berthon G.: Metal Ion- Tetracycline Interactions in Biological Fluids, Part. 4. Potential influence of Ca^{2+} and Mg^{2+} Ions on the Bioavailability of Chlortetracycline and Demethylchlortetracycline as Expected from Their Computer - Simulated Distributions in Blood Plasma, Inorg. Chim. Acta, 1985, 106, 151-158;

7. Goodman L., Gilman A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6. ed., Mc. Millan Publishing Company, New York, 1985, 1170-1179.

8. Popescu E.A.: Corespondență cu cititorii, Produse farmaceutice, 1985, 57-66;

9. Beck M.T., Nagypál L.: Chemistry of Complex Equilibria, Ellis Horwood, Chichester, 1990.

10. *Inczédy J.*: Komplex egyensúlyok alkalmazása, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1970, 25-27, 81-92;

11. *Rácz I.*: Gyógyszerformulálás, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1984, 224-225.

PHYSICO-CHEMICAL STUDY OF TETRACYCLINE AND BIOELEMENTS (Mg^{2+} AND Zn^{2+}) INTERACTIONS

Gyöngyi Dudutz, Mária Kincses-Ajtay, L. Ferencz

The study of the optimization of therapeutical effects of pharmaceutical substances by their dosage form design (adequate bioavailability and reasonable administration according to their physico-chemical and pharmaceutical properties) plays a special role in the present stage of pharmaceutical research.

We have studied the pharmacon - bioanorganical substance interaction. We followed the interaction between Tetracycline and some bioelements (Zn and Mg). The result of this reaction is a complex formation in molar ratios 2:1 for Zn^{2+} - Tetracycline and 3:1 for Mg^{2+} - Tetracycline, respectively.

We studied complex-formation with potentiometrical methods. To characterize these interactions we calculated stability constants. The obtained values for K_2 and K_3 are $1.91 \cdot 10^3$ and $6.17 \cdot 10^3$, respectively.

According to the stability constants' order we suppose that the observed interactions do not influence the therapeutical effects of Tetracycline.

A szerkesztőségbe érkezett: 1994. április 11.-én.