

Л. Ю. Клименко, Г. Л. Шкарлат, З. В. Шовкова, Н. О. Прохоренко

Національний фармацевтичний університет

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: lina_klimenko@nuph.edu.ua

Застосування тонкошарової хроматографії та кольорових реакцій в аналізі метронідазолу

Метронідазол належить до групи антипротозойних лікарських засобів і є потенційним об'єктом досліджень у різних галузях аналітичної токсикології.

Мета. Дослідження поведінки метронідазолу при проявленні загальноприйнятими кольоровими реагентами та встановлення значень R_f метронідазолу за умов хроматографування в загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі системах розчинників.

Результати та їх обговорення. Показано, що для виявлення метронідазолу на хроматографічних пластинах можна використовувати такі широко вживані проявники, як УФ-світло, пари йоду, реактив Вагнера, підкислений розчин йодоплатинату. Метронідазол дає позитивні результати виявлення з реагентами, що використовуються в ході ТШХ-скринінгу витяжок із біологічного матеріалу на речовини лужного, кислого та нейтрального характеру. Запропоновано проявляти метронідазол нейтральним розчином нінгідрину, розчином *p*-диметиламінобензальдегіду та парами хлоридної кислоти, а також підкисленим розчином йодоплатинату після витримання пластин у парах формаліну. Хроматографічну рухомість метронідазолу досліджено в 17 системах розчинників, серед яких рухомі фази, що застосовуються як стандартні згідно з рекомендаціями Міжнародного комітету з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів для ТШХ-скринінгу органічних речовин кислого, нейтрального та основного характеру, в загальному ТШХ-скринінгу органічних речовин у вітчизняних судово-токсикологічних лабораторіях, та окремі рухомі фази, досліджені з метою підбору оптимальних окремих систем розчинників для дослідження метронідазолу.

Експериментальна частина. Як тонкі шари використовували пластини Sorbfil ПТЦХ-ІІВ-УФ та Merck TLC Silica gel 60G.

Висновки. Досліджено поведінку метронідазолу при проявленні загальноприйнятими хроматографічними реагентами на пластинах для ТШХ з двома типами підложки (пластик та скло) та з УФ-індикатором і без нього. Встановлено значення R_f метронідазолу за умов хроматографування в стандартних системах розчинників, що використовуються для ТШХ-скринінгу речовин кислого, нейтрального та основного характеру.

Ключові слова: метронідазол; тонкошарова хроматографія; кольорові реакції

L. Yu. Klimenko, G. L. Shkarlat, Z. V. Shovkova, N. O. Prokhorenko

Application of thin layer chromatography and color tests in the analysis of metronidazole

Metronidazole belongs to the group of antiprotozoal medicines and is a potential object of research in various areas of analytical toxicology.

Aim. To study the metronidazole behavior when developing with color reagents generally accepted and to determine R_f values of metronidazole under chromatographing conditions in the solvent systems generally accepted in forensic toxicology.

Results and discussion. It has been shown that such widely used color reagents as UV-light, iodine vapor, Wagner reagent, acidified iodoplatinate solution can be used for detecting metronidazole on chromatographic plates. Metronidazole gives positive detection results with reagents used in the TLC-screening of extracts from the biological material for substances of basic, acid and neutral nature. It has been proposed to develop metronidazole with the neutral ninhydrin solution, *p*-dimethylaminobenzaldehyde solution and hydrochloric acid vapors, as well as acidified iodoplatinate solution after keeping the plates in formalin vapors. The chromatographic mobility of metronidazole has been studied in 17 solvents systems; the systems are used as standard mobile phases according to recommendations of the International Association of Forensic Toxicologists for TLC-screening of organic compounds of acid, neutral and basic nature, in the general TLC-screening of organic substances in the Ukrainian forensic toxicological laboratories, and some systems investigated with the purpose of choosing the optimal individual solvents systems for the metronidazole study.

Experimental part. The chromatographic plates Sorbfil® PTLC-IIH-UV and Merck® TLC SILICA GEL 60 were used as thin layers.

Conclusions. The behavior of metronidazole when developing on TLC-plates with two types of a substrate (plastic and glass) and with/without luminophor (or UV-indicator) with commonly used colored reagents has been studied. The R_f values of metronidazole under chromatographing conditions in the standard solvent systems used for TLC-screening of organic compounds of acid, neutral and basic nature have been determined.

Key words: metronidazole; thin layer chromatography; color tests

Л. Ю. Клименко, Г. Л. Шкарлат, З. В. Шовкова, Н. А. Прохоренко

Применение тонкослойной хроматографии и цветных реакций в анализе метронидазола

Метронидазол относится к группе антипротозойных лекарственных средств и является потенциальным объектом исследований в различных областях аналитической токсикологии.

Цель. Исследование поведения метронидазола при проявлении общепринятыми цветными реагентами и установление значений R_f метронидазола в условиях хроматографирования в общепринятых в судебно-токсикологическом анализе системах растворителей.

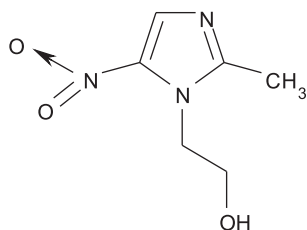
Результаты и их обсуждение. Показано, что для обнаружения метронидазола на хроматографических пластинах можно использовать такие широко применяемые проявители, как УФ-свет, пары йода, реактив Вагнера, подкисленный раствор йодоплатината. Метронидазол дает положительные результаты обнаружения с реактивами, использующимися в ходе ТСХ-скрининга извлечений из биологического материала на вещества основного, кислого и нейтрального характера. Предложено проявлять метронидазол нейтральным раствором нингидрина, раствором *п*-диметиламинобензальдегида и парами хлористоводородной кислоты, а также подкисленным раствором йодоплатината после выдерживания пластин в парах формалина. Хроматографическая подвижность метронидазола исследована в 17 системах растворителей, среди которых подвижные фазы, применяемые в качестве стандартных согласно рекомендациям Международного комитета по систематическому токсикологическому анализу Международной ассоциации судебных токсикологов для ТСХ-скрининга органических веществ кислого, нейтрального и основного характера, в общем ТСХ-скрининге органических веществ в отечественных судебно-токсикологических лабораториях, и отдельные подвижные фазы, исследованные с целью подбора оптимальных частных систем растворителей для исследования метронидазола.

Экспериментальная часть. В качестве тонких слоев использовали пластины Sorbfil ПТСХ-ИВ-УФ и Merck TLC Silica gel 60G.

Выводы. Исследовано поведение метронидазола при проявлении общепринятыми хромогенными реагентами на пластинах для ТСХ с двумя типами подложки (пластик и стекло) и с УФ-индикатором и без него. Установлены значения R_f метронидазола в условиях хроматографирования в стандартных системах растворителей, используемых для ТСХ-скрининга веществ кислого, нейтрального и основного характера.

Ключевые слова: метронидазол; тонкослойная хроматография; цветные реакции

Метронідазол – 2-метил-5-нітроімідазол-1-етанол належить до групи антипротозойних лікарських засобів і широко застосовується для лікування інфекційних захворювань, спричинених трихомонадами, лямбліями, лейшманіями, амебами тощо, а також у комплексній терапії виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, пов'язаної з *Helicobacter pylori* [1-4].



Метронідазол

Виходячи з даних щодо фармакологічних та токсикологічних властивостей метронідазолу [2, 5-8], можна вважати його потенційним об'єктом досліджень у різних галузях аналітичної токсикології і як причину отруєнь при прийомі на фоні алкоголю [9] і як речовину, наявність та вміст якої потрібно контролювати у продуктах харчування тваринного походження [10, 11].

Метод тонкошарової хроматографії широко використовують в аналітичній токсикології з метою виявлення та ідентифікації потенційних отруйних речовин [12, 13]. Найбільш вагоме значення в процесі виявлення має хроматографічна поведінка досліджуваних речовин з використанням стандартних загальноприйнятих рухомих фаз, а також забарвлення плям досліджуваних речовин

при їх проявленні стандартними кольоровими реагентами [12, 13]. Дані щодо значень R_f в загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі рухомих фаз та результати візуалізації плям при обробці стандартними реагентами для лікарських речовин публікуються у відомому виданні «Clarke's...» [12]. В останньому виданні [12] присутня лише уривчаста інформація щодо хроматографічної поведінки метронідазолу і результати його візуалізації на пластинах з використанням двох кольорових реагентів – метанольного розчину калію гідроксиду та підкисленого розчину калію перманганату [12].

Метою даної роботи є дослідження поведінки метронідазолу при проявленні загальноприйнятими кольоровими реагентами, рекомендованими [12, 13], їх певна модифікація для досягнення більш селективних, стабільних і відтворюваних результатів та встановлення значень R_f метронідазолу за умов хроматографування в загальноприйнятих у судово-токсикологічному аналізі [12, 13] системах розчинників з використанням різних типів хроматографічних пластин.

Потрібно зазначити, що метронідазол є сполукою амфотерної природи та екстрагується з водних розчинів як у кислому, так і в лужному середовищі [14]. Тому необхідно дослідити поведінку метронідазолу за умов, що використовуються в судово-токсикологічному аналізі, як речовин основної природи, так і кислого та нейтрального характеру.

Результати кольорових реакцій метронідазолу на хроматографічних пластинах у зазначених умовах наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Результати проявлення плям метронідазолу на хроматографічних пластинах

Проявник	Пластини*	Забарвлення плям / чутливість, мкг у пробі (особливість обробки пластин реактивом)
УФ-світло ($\lambda = 254$ нм)	A	плями не виявляються
	B	фіолетове / 0,1
УФ-світло ($\lambda = 365$ нм)	A, B	коричневе / 0,1
2 % розчин меркурію (II) хлориду / 0,02 % розчин дифенілкарбазону (1 : 1)	A, B	світло-фіолетове, без світіння в УФ-світлі ($\lambda = 254/365$ нм) / 0,5 (пляму обробляли обприскуванням)
0,1 % розчин кобальту (II) нітрату в метанолі / пари амоніаку	A, B	фіолетове, без світіння в УФ-світлі ($\lambda = 254/365$ нм) / 0,5 (пляму обробляли обприскуванням розчином реагенту, ретельно висушували пластину, а потім витримували її впродовж 5 хв в закритій камері, насиченій парами амоніаку)
20 % розчин калію гідроксиду в метанолі	A, B	рожево-коричневе, фіолетове в УФ-світлі ($\lambda = 254$ нм), жовте в УФ-світлі ($\lambda = 365$ нм) / 0,5 (пляму обробляли обприскуванням)
5 моль/л розчин натрію гідроксиду	A, B	червоно-коричневе, фіолетове в УФ-світлі ($\lambda = 254/365$ нм) / 0,1 (пляму на пластині обробляли прокочуванням скляної палички, змоченої реактивом)
Реактив Вагнера	A, B	коричневе / 0,1 (пляму обробляли обприскуванням)
Пари йоду	A, B	коричневе / 0,5 (пластину витримували впродовж 5 хв в закритій камері, насиченій парами йоду)
Реактив Манделіна	A, B	світло-жовте, без світіння в УФ-світлі ($\lambda = 254/365$ нм) / 1,0 (пляму на пластині обробляли прокочуванням скляної палички, змоченої реактивом)
1 % розчин калію перманганату підкислений	A, B	світло-коричневе, без світіння в УФ-світлі ($\lambda = 254/365$ нм) / 0,5 (пляму обробляли обприскуванням)
0,5 % розчин нінгідрину підкислений в ацетоні	A	плями не виявляються
	B	рожеве / 1,0 (пляму обробляли обприскуванням та нагрівали впродовж 15 хв при 110 °C)
0,2 % розчин нінгідрину підкислений в бутанолі	A, B	світло-рожеве / 1,0 (пляму обробляли обприскуванням) рожево-коричневе / 0,5 (пляму обробляли обприскуванням та нагрівали впродовж 15 хв при 110 °C)
1,25 % розчин нінгідрину в ацетоні / пари хлоридної кислоти	A	світло-коричневе / 0,5 (пляму обробляли обприскуванням реагентом та нагрівали впродовж 15 хв при 110 °C) жовто-зелене / 0,5 (пластину витримували впродовж 5 хв в закритій камері, насиченій парами хлоридної кислоти)
	B	темно-коричневе / 0,1 (пляму обробляли обприскуванням реагентом та нагрівали протягом 15 хв. при 110 °C) світло-зелене / 0,1 (пластину витримували 5 хв. в закритій камері, насиченій парами хлоридної кислоти)
Пари хлоридної кислоти / 2 % розчин <i>n</i> -диметиламінобензальдегіду в етанолі	A, B	світло-жовте / 0,5 (пластину витримували впродовж 5 хв в закритій камері, насиченій парами хлоридної кислоти, а потім обробляли обприскуванням реагентом)
2 % розчин <i>n</i> -диметиламінобензальдегіду в етанолі / пари хлоридної кислоти	A	коричневе / 0,1 (пластину обробляли обприскуванням реагентом, а потім витримували впродовж 5 хв в закритій камері, насиченій парами хлоридної кислоти)
	B	темно-коричневе / 0,1 (пластину обробляли обприскуванням реагентом, а потім витримували впродовж 5 хв в закритій камері, насиченій парами хлоридної кислоти)
Розчин йодоплатинату підкислений	A	світло-жовте / 1,0 (пляму обробляли обприскуванням)
	B	темно-коричневе / 0,5 (пляму обробляли обприскуванням)
Пари формаліну / розчин йодоплатинату підкислений	A, B	темно-коричневе / 0,1 (пластину витримували впродовж 5 хв в закритій камері, насиченій парами формаліну, а потім обробляли обприскуванням реагентом)

Примітка: * A – Sorbfil, з УФ-індикатором; B – Merck, без УФ-індикатора.

Дані табл. 1 свідчать про те, що для виявлення метронідазолу на хроматографічних пластинах можна використовувати такі широко вживані проявники, як УФ-світло, пари йоду, реактив Вагнера, підкислений розчин йодоплатинату.

Метронідазол дає позитивні результати виявлення з реактивами, що використовуються в ході ТШХ-скринінгу витяжок із біологічного матеріалу на речовини кислого та нейтрального характеру [12], зокрема, похідних барбітурової кислоти – меркурію (II) хлорид/дифенілкарбазон і кобальту (II) нітрат/амоніак, що утворюють плями фіолетового кольору, які зникають при нагріванні пластин.

Нами підтвержені дані щодо результатів виявлення метронідазолу метанольним розчином калію гідроксиду [12] – спостерігається поява рожево-коричневих плям, проте запропоноване нами використання водного концентрованого розчину натрію гідроксиду (крапельно) дозволяє підвищити чутливість виявлення метронідазолу.

Хромогенні реактиви, що використовуються в ТШХ-скринінгу витяжок із біологічного матеріалу на речовини основного характеру [12], а саме підкислений розчин нінгідрину, дозволяють візуалізувати метронідазол лише на пластинах Merck з невеликою чутливістю (до 1,0 мкг), причому результати виявлення є нестабільними.

Нами запропоновано проявляти метронідазол нейтральним розчином нінгідрину – в цьому випадку ми спостерігаємо появу коричневих плям, і результати є чутливими, стабільними та відтворюваними. Наступна обробка пластин парами хлоридної кислоти модифікує отримане забарвлення.

Чутливим способом виявлення метронідазолу є обробка плям розчином *n*-диметиламінобензальдегіду та парами хлоридної кислоти, а також підкисленим розчином йодоплатинату після витримання пластин у парах формаліну.

Всі запропоновані реактиви використовували для проявлення плям метронідазолу на пластинах при його дослідженні методом ТШХ.

Хроматографічну рухомість метронідазолу досліджено в 17 системах розчинників (табл. 2), серед яких системи 1-9 застосовуються як стандартні згідно з рекомендаціями Міжнародного комітету з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів для ТШХ-скринінгу органічних речовин кислого, нейтрального та основного характеру [12], системи 10-12 використовуються в загальному

ТШХ-скринінгу органічних речовин у вітчизняних судово-токсикологічних лабораторіях, системи 13-17 досліджені з метою підбору оптимальних окремих систем розчинників для дослідження метронідазолу. Результати наведені в табл. 2.

Експериментальна частина

В експерименті використовували метронідазол фармакопейної чистоти, всі інші реактиви – кваліфікації «х.ч.» або «ч.д.а.».

Стандартні хлороформні розчини метронідазолу готували таким чином: 100,0 мг метронідазолу вносили до мірної колби місткістю 100,0 мл, розчиняли у хлороформі і доводили об'єм розчину тим же розчинником до позначки (стандартний хлороформний розчин 1, концентрація 1 мкг/мкл).

Стандартний хлороформний розчин (10,00 мл) метронідазолу 1 вносили піпеткою до мірної колби місткістю 100,0 мл і доводили об'єм розчину хлороформом до позначки (стандартний хлороформний розчин 2, концентрація 0,1 мкг/мкл).

Тонкі шари та методика дослідження. Як тонкі шари використовували:

1) пластини Sorbfil ПТСХ-ІІВ-УФ (силікагель СТХ-1ВЕ, тип підложки – ПЕТФ, зв'язуюча речовина – силіказоль, фракція – $8 \div 12$ мкм, товщина шару – 100 мкм);

2) пластини Merck TLC Silica gel 60G (силікагель 60G, тип підложки – скло, зв'язуюча речовина – гіпс, фракція – $9,5 \div 11,5$ мкм, товщина шару – $140 \div 160$ мкм).

Для дослідження поведінки метронідазолу при проявленні хромогенними реактивами на пластини в точки відкаліброваними капілярами наносили по 1 і 5 мкл стандартного хлороформного розчину 2 (0,1 і 0,5 мкг речовини) та по 1 і 10 мкл стандартного хлороформного розчину 1 (1 і 10 мкг речовини відповідно). Після висушування плям за кімнатної температури пластини обробляли приготованими реактивами відповідно до рекомендацій [12] або за запропонованою нами методикою.

Результати проявлення фіксували візуально відразу і після нагрівання пластин (впродовж 5-15 хв при 110 °С), а також в УФ-світлі за двох довжин хвиль – 254 нм та 365 нм.

Для дослідження хроматографічної поведінки метронідазолу одну частину пластин обробляли 0,1 моль/л розчином калію гідроксиду в метанолі, а потім висушували при 110 °С впродовж 30 хв.

Таблиця 2

Значення R_f метронідазолу

Рухома фаза		Пластини	R_f метронідазолу ($n = 3$)
1	Хлороформ – ацетон (8 : 2)	Sorbfil	0,09
		Merck	0,12
2	Етилацетат	Sorbfil	0,23
		Merck	0,26
3	Хлороформ – метанол (9 : 1)	Sorbfil	0,58
		Merck	0,56
3A	Хлороформ – метанол (9 : 1); 0,1 КОН в CH_3OH , 110 °С, 30 хв	Sorbfil	0,75
		Merck	0,72
4	Етилацетат – метанол – 25 % NH_3 (85 : 10 : 5)	Sorbfil	0,66
		Merck	0,64
5	Метанол	Sorbfil	0,83
		Merck	0,79
6	Метанол – <i>n</i> -бутанол (6 : 4)	Sorbfil	0,53
		Merck	0,56
7	Метанол – 25 % NH_3 (100 : 1,5)	Sorbfil	0,76
		Merck	0,78
7A	Метанол – 25 % NH_3 (100 : 1,5); 0,1 КОН в CH_3OH , 110 °С, 30 хв	Sorbfil	0,79
		Merck	0,75
8	Циклогексан – толуол – діетиламін (75 : 15 : 10)	Sorbfil	0,08
		Merck	0,03
8A	Циклогексан – толуол – діетиламін (75 : 15 : 10); 0,1 КОН в CH_3OH , 110 °С, 30 хв	Sorbfil	0,06
		Merck	0,03
9	Ацетон	Sorbfil	0,64
		Merck	0,62
9A	Ацетон; 0,1 КОН в CH_3OH , 110 °С, 30 хв	Sorbfil	0,75
		Merck	0,76
10	Хлороформ – діоксан – ацетон – 25 % NH_3 (47,5 : 45 : 5 : 2,5)	Sorbfil	0,54
		Merck	0,52
11	Толуол – ацетон – етанол – 25 % NH_3 (45 : 45 : 7,5 : 2,5)	Sorbfil	0,54
		Merck	0,55
12	Хлороформ – <i>n</i> -бутанол – 25 % NH_3 (70 : 40 : 5)	Sorbfil	0,75
		Merck	0,72
13	Хлороформ	Sorbfil	0,00
		Merck	0,00
14	Хлороформ – метанол (1 : 1)	Sorbfil	0,81
		Merck	0,76
15	Толуол – CH_3COOH конц. (3 : 1)	Sorbfil	0,16
		Merck	0,05
16	Хлороформ – метанол – CH_3COOH конц. (90 : 10 : 1)	Sorbfil	0,72
		Merck	0,69
17	Толуол – метанол – CH_3COOH конц. (9 : 1 : 1)	Sorbfil	0,29
		Merck	0,25

Хроматографування проводили в камерах об'ємом 500 мл, в які вносили по 10 мл відповідних систем розчинників. Камеру насичували впродовж 30 хв. Після досягнення системами розчинників лінії фінішу пластини виймали з камери, висушували за кімнатної температури, проявляли в УФ-світлі при 254 нм і 365 нм та обробляли хромогенними реактивами.

На лінію старту хроматографічної пластини на відстані 1,5 см від краю пластини наносили по 1 і 5 мкл стандартного хлороформного розчину метронідазолу 2 (0,1 і 0,5 мкг речовини) та по 1 і 10 мкл стандартного хлороформного розчину метронідазолу 1 (1 і 10 мкг речовини відповідно). Довжина шляху пробігу розчинників становила 8 см.

Експеримент виконували тричі або до досягнення відтворених результатів.

Перелік використаних джерел інформації

1. Brook, I. Spectrum and treatment of anaerobic infections / I. Brook // *J. Infect. Chemother.* – 2016. – Vol. 22, Issue 1. – P. 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.10.010>
2. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials / K. C. Lamp, C. D. Freeman, N. E. Klutman et al. // *Clin. Pharmacokinet.* – 1999. – Vol. 36, Issue 5. – P. 353–373. <https://doi.org/10.2165/00003088-199936050-00004>
3. Sobel, R. Metronidazole for the treatment of vaginal infections / R. Sobel, J. D. Sobel // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2015. – Vol. 16, Issue 7. – P. 1109–1115. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1035255>
4. Efficacy of 5-nitroimidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials / V. Pasupuleti, A. A. Escobedo, A. Deshpande et al. // *PLOS Negl. Trop. Dis.* – 2014. – Vol. 8, Issue 3. – 2733. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002733>
5. Breccia, A. Nitroimidazoles: Chemistry, Pharmacology, and Clinical Application / A. Breccia, B. Cavalleri, G. E. Adams. – New York: Plenum Press, 1982. – 214 p.
6. Moreno, S. N. Mechanism of toxicity of nitrocompounds used in the chemotherapy of trichomoniasis / S. N. Moreno, R. Docampo // *Environ. Health Perspect.* – 1985. – Vol. 64. – P. 199–208. <https://doi.org/10.2307/3430010>
7. Drug-Alcohol Interactions: A Review of Three Therapeutic Classes / M. Noureldin, J. Krause, L. Jin et al. // *US Pharm.* – 2010. – Vol. 36, Issue 11. – P. 29–40.
8. Pharmaceutical agents known to produce disulfiram-like reaction: effects on hepatic ethanol metabolism and brain monoamines / P. N. Karamanakos, P. Pappas, V. A. Boumba et al. // *Int. J. Toxicol.* – 2007. – Vol. 26, Issue 5. – P. 423–432. <https://doi.org/10.1080/10915810701583010>
9. Cina, S. J. Sudden death due to metronidazole – ethanol interaction / S. J. Cina, R. A. Russell, S. E. Conradi // *Am. J. Forensic Med. Pathol.* – 1996. – Vol. 17. – P. 343–346. <https://doi.org/10.1097/0000433-199612000-00013>
10. Commission Regulation (EU) № 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin // *Official J. of the Eur. Union.* – 2010. – L. 15. – P. 1–72.
11. Rose, M. D. Effect of cooking on veterinary drug residues in food. Part 9. Nitroimidazoles / M. D. Rose, J. Bygrave, M. Sharman // *Analyst.* – 1999. – Vol. 124, Issue 3. – P. 289–294. <https://doi.org/10.1039/a809062i>
12. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material / ed. by A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop: 4th ed. – London: Pharmaceutical Press, 2011. – 2609 p.
13. Clarke's Analytical Forensic Toxicology / ed. by S. Jickells, A. Negrusz. – London: Chicago: Pharmaceutical Press, 2008. – 648 p.
14. Modelling the processes of sample preparation of biological objects for the subsequent determination of metronidazole / G. L. Shkarlat, L. Yu. Klimenko, Z. V. Shovkova et al. // *J. Pharm. Sci. Res.* – 2018. – Vol. 10, Issue 3. – P. 474–480.

References

1. Brook, I. (2016). Spectrum and treatment of anaerobic infections. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 22 (1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.10.010>
2. Lamp, K. C., Freeman, C. D., Klutman, N. E., & Lacy, M. K. (1999). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Nitroimidazole Antimicrobials. *Clinical Pharmacokinetics*, 36 (5), 353–373. <https://doi.org/10.2165/00003088-199936050-00004>
3. Sobel, R., & Sobel, J. D. (2015). Metronidazole for the treatment of vaginal infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16 (7), 1109–1115. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1035255>
4. Pasupuleti, V., Escobedo, A. A., Deshpande, A., Thota, P., Roman, Y., & Hernandez, A. V. (2014). Efficacy of 5-Nitroimidazoles for the Treatment of Giardiasis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8 (3), 2733. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002733>
5. Breccia, A., Cavalleri, B., Adams, G. E. (1982). *Nitroimidazoles: Chemistry, Pharmacology, and Clinical Application*. Plenum Press, New York.
6. Moreno, S. N. J., & Docampo, R. (1985). Mechanism of Toxicity of Nitro Compounds Used in the Chemotherapy of Trichomoniasis. *Environmental Health Perspectives*, 64, 199–208. <https://doi.org/10.2307/3430010>
7. Noureldin, M., Krause, J., Jin, L., Ng, V., Tran, M. (2010). Drug-Alcohol Interactions: A Review of Three Therapeutic Classes. *U.S. Pharmacist*, 35 (11), 29–40.
8. Karamanakos, P. N., Pappas, P., Boumba, V. A., Thomas, C., Malamas, M., Vougiouklakis, T., & Marselos, M. (2007). Pharmaceutical Agents Known to Produce Disulfiram-Like Reaction: Effects on Hepatic Ethanol Metabolism and Brain Monoamines. *International Journal of Toxicology*, 26 (5), 423–432. <https://doi.org/10.1080/10915810701583010>

Висновки

Досліджено поведінку метронідазолу при проявленні загальноприйнятими хромогенними реагентами на пластинках для ТШХ з двома типами підложки (пластик і скло) та з УФ-індикатором і без нього. Встановлені результати проявлення метронідазолу реактивами, що використовують для ТШХ-скринінгу речовин кислої, нейтральної та основного характеру. Встановлено значення R_f метронідазолу за умов хроматографування в стандартних системах, рекомендованих Міжнародним комітетом з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів та у вітчизняних судово-токсикологічних лабораторіях для ТШХ-скринінгу органічних речовин кислої, нейтральної та основного характеру.

Конфлікт інтересів: відсутній.

9. Cina, S. J., Russell, R. A., & Conradi, S. E. (1996). Sudden Death Due to Metronidazole/Ethanol Interaction. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 17 (4), 343–346. <https://doi.org/10.1097/00000433-199612000-00013>
10. Commission Regulation (EU) №37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. (2010). *Official Journal of the European Union*, 15, 1–72.
11. Rose, M. D., Bygrave, J., & Sharman, M. (1999). Effect of cooking on veterinary drug residues in food Part 9.† Nitroimidazoles. *The Analyst*, 124 (3), 289–294. <https://doi.org/10.1039/a809062i>
12. Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widdop, B. (2011). *Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. Pharmaceutical Press, London, 4th ed.
13. Jickells, S., Negrusz, A. (2008). *Clarke's Analytical Forensic Toxicology*. Pharmaceutical Press, London, Chicago.
14. Shkarlat, G. L., Klimenko, L. Yu., Shovkova, Z. V., Havrysh, N. B., Lebedynets, V. O. (2018). Modelling the processes of sample preparation of biological objects for the subsequent determination of metronidazole. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10 (3), 474–480.

Надійшла до редакції 09.11.2018 р.