

УДК 615.011.5

АНАЛИЗ ЛИПОФИЛЬНОСТИ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ МАГНИЯ И ЛЕВОФЛОКСАЦИНА

Кристина Сергеевна Ерыкалова, Павел Андреевич Машьянов, Алёна Николаевна Минеева, Виктор Михайлович Бахтин, Надежда Владимировна Изможерова

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ
Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Ранее считалось, что комплексы левофлоксацина с магнием нерастворимы в воде. Дальнейшие исследования доказали их растворимость и способность проникать через клеточные мембраны, определяющуюся зарядом формирующихся частиц. Заряд комплексных соединений зависит от соотношения их компонентов, в связи с чем образующиеся комплексы могут обладать разной липофильностью. **Цель исследования** – оценка липофильности комплексных соединений левофлоксацина с магнием. **Материал и методы.** Оценка липофильности левофлоксацина производилась методом жидкостной экстракции. Экстракция комплексных соединений из приготовленных растворов проводилась в н-бутаноле в делительных воронках. Степень экстракции оценивалась трилометрическим методом. Концентрация ионов магния рассчитывалась по закону эквивалентов. **Результаты.** С увеличением соотношения концентраций левофлоксацина и магния ионы металла продолжали связываться с лигандами, что свидетельствует о повышении липофильности образующихся комплексов. **Выводы.** Левофлоксацин образует липофильные комплексные соединения с магнием. С увеличением соотношения концентраций левофлоксацина и магния липофильность образующихся комплексов возрастает.

Ключевые слова: магний, левофлоксацин, липофильность.

ANALYSIS OF MAGNESIUM AND LEVOFLOXACIN COMPLEX COMPOUNDS LIPOPHILICITY

Kristina S. Yerykalova, Pavel A. Mashyanov, Alyona N. Mineeva, Viktor M. Bakhtin, Nadezhda V. Izmozherova
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Previously, it was believed that levofloxacin complexes with magnesium are insoluble in water. Further studies have proven their solubility and the ability to penetrate cell membranes, determined by the charge of the forming

particles. The charge of complex compounds depends on the ratio of their components, and therefore the resulting complexes may have different lipophilicity. **The purpose of the study** is to evaluate lipophilicity of complex compounds of levofloxacin with magnesium. **Material and methods.** The lipophilicity of levofloxacin was evaluated by liquid extraction. Extraction of complex compounds from prepared solutions was carried out in n-butanol in separation funnels. The degree of extraction was estimated by the trilometric method. The concentration of magnesium ions was calculated according to the law of equivalents. **Results.** With the increase in the ratio of levofloxacin and magnesium concentrations, metal ions continued to bind to ligands, which indicates the increase in the lipophilicity of the complexes formed. **Conclusions.** Levofloxacin forms lipophilic complex compounds with magnesium. With the increase in the ratio of levofloxacin and magnesium concentrations, lipophilicity of the resulting complexes increases. **Keywords:** magnesium, levofloxacin, lipophilicity.

ВВЕДЕНИЕ

Левофлоксацин – синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, характеризующийся улучшенными фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствами в сравнении с другими антимикробными препаратами за счет ингибирования 2-х жизненно-важных ферментов микробной клетки – ДНК-гиразы и топоизомеразы IV [1]. Однако одним из последствий курсового приёма фторхинолонов является нарушение биосинтеза компонентов и разрушение структуры соединительной ткани, особенно у пациентов с низкой обеспеченностью Mg^{2+} [2]. Также описаны ассоциированные с терапией левофлоксацином кардиотоксические эффекты (повышают риск фатальной аритмии типа «пируэт») [3].

Магний и левофлоксацин взаимодействуют как антагонисты. За счет образования комплексных соединений антибактериальная терапия вызывает потери магния организмом и увеличивает риски возникновения побочных эффектов, а применение магнийсодержащих препаратов снижает биодоступность фторхинолонов и эффективность лечения [4].

Ранее считалось, что комплексы левофлоксацина с магнием нерастворимы в воде [5]. Дальнейшие исследования доказали их растворимость и способность проникать через клеточные мембраны, определяющуюся зарядом формирующихся частиц (максимальна для цвиттер-ионов) [6]. Заряд комплексных соединений зависит от соотношения их компонентов [7], в связи с чем образующиеся комплексы могут обладать разной липофильностью.

Цель исследования – оценка липофильности комплексных соединений левофлоксацина с магнием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Оценка липофильности левофлоксацина производилась методом жидкостной экстракции.

Использовалась фармацевтическая субстанция левофлоксацина гемигидрата (Shangyu Jingxin Pharmaceutical Co., Ltd., Китай). Исходные растворы приготовлены по следующей методике: смешивалось по 1 мл 0,01 М

раствора $MgSO_4$, 1 мл аммиачного буфера с pH 9,5 и 0,0 / 1,0 / 2,0 / 3,0 мл 0,01 М раствора левофлоксацина для создания растворов с соотношением концентраций левофлоксацина и магния 0:1, 1:1, 2:1 и 3:1 соответственно. Объём раствора доводился до 5 мл дистиллированной водой. Экстракция комплексных соединений из получаемого раствора проводилась в 5 мл н-бутанола в делительных воронках.

Содержание магния в растворе, оставшемся после экстракции, определялось титрованием трилоном Б 0,01 Н в присутствии аммиачного буфера с pH 9,5 по изменению окраски индикатора хромогена чёрного с винно-красной на голубую. Далее рассчитывалась доля экстрагированного в бутанол магния.

Статистическая обработка данных проведена с использованием свободно распространяемого программного обеспечения Jamovi 2.3.21. Проверка нормальности распределения результатов измерений проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку все данные были распределены нормально, они представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Проверка однородности дисперсий критерием Левене показала, что дисперсии экстракции ионов магния не равны, вследствие чего оценка различий независимых показателей производилась с помощью ANOVA Уэлча. Парные сравнения изучаемых групп для обнаружения различий между ними проводились с помощью апостериорного теста Геймс-Хауэлла. Критический уровень значимости $p = 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние величины экстракции ионов магния из растворов представлены на рисунке 1.

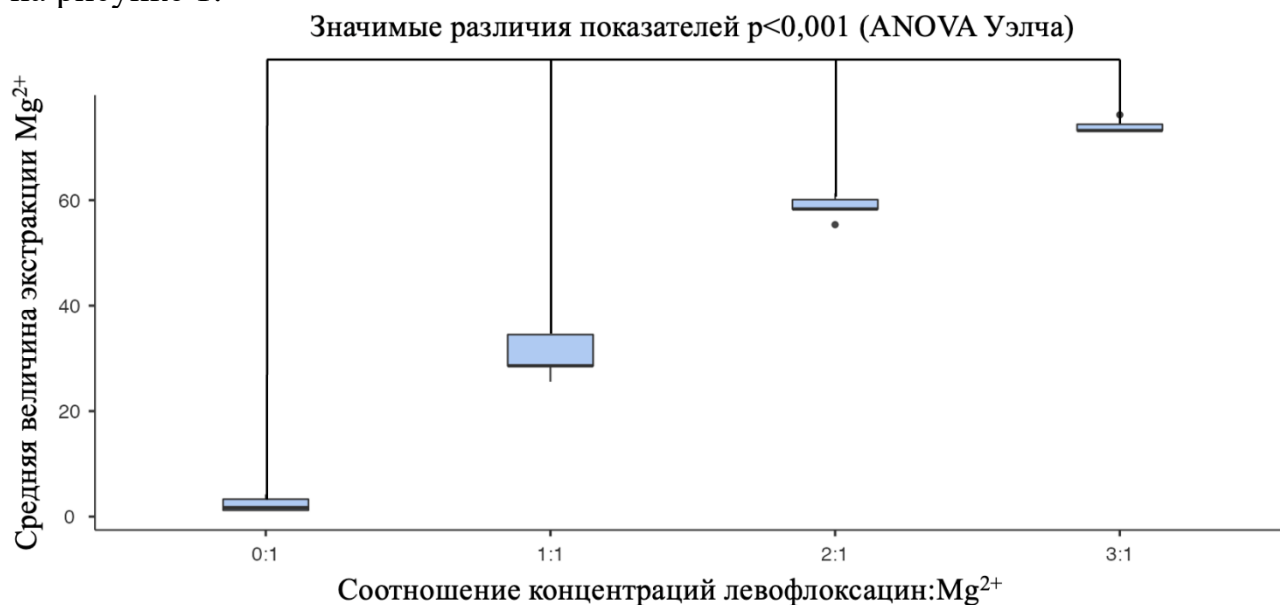


Рис. 1 Экстракция ионов магния в зависимости от соотношения концентраций левофлоксацина и Mg^{2+}

При проведении ANOVA Уэлча были получены статистически достоверные различия ($p < 0,001$). Апостериорный тест выявил статистически

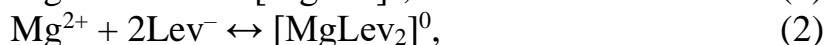
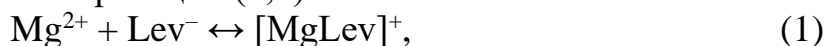
значимые попарные различия между всеми точками графика ($p < 0,001$ во всех случаях).

С увеличением соотношения концентраций левофлоксацина и магния ионы металла продолжали связываться с лигандами антибактериального средства, что свидетельствует о повышении липофильности образующихся комплексов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты эксперимента демонстрируют образование липофильных комплексных соединений левофлоксацина с магнием, вследствие чего концентрация ионов магния в водной фазе после проведения экстракции снижается.

Состав комплекса зависит от соотношения его компонентов [7], что было продемонстрировано в данной работе. При введении в реакционную систему левофлоксацина, образующего комплексные соединения с ионами магния, протекают реакции (1,2):



где Lev – левофлоксацин (лиганд).

Можно предположить, что образуются комплексы следующего строения (Рис. 2):

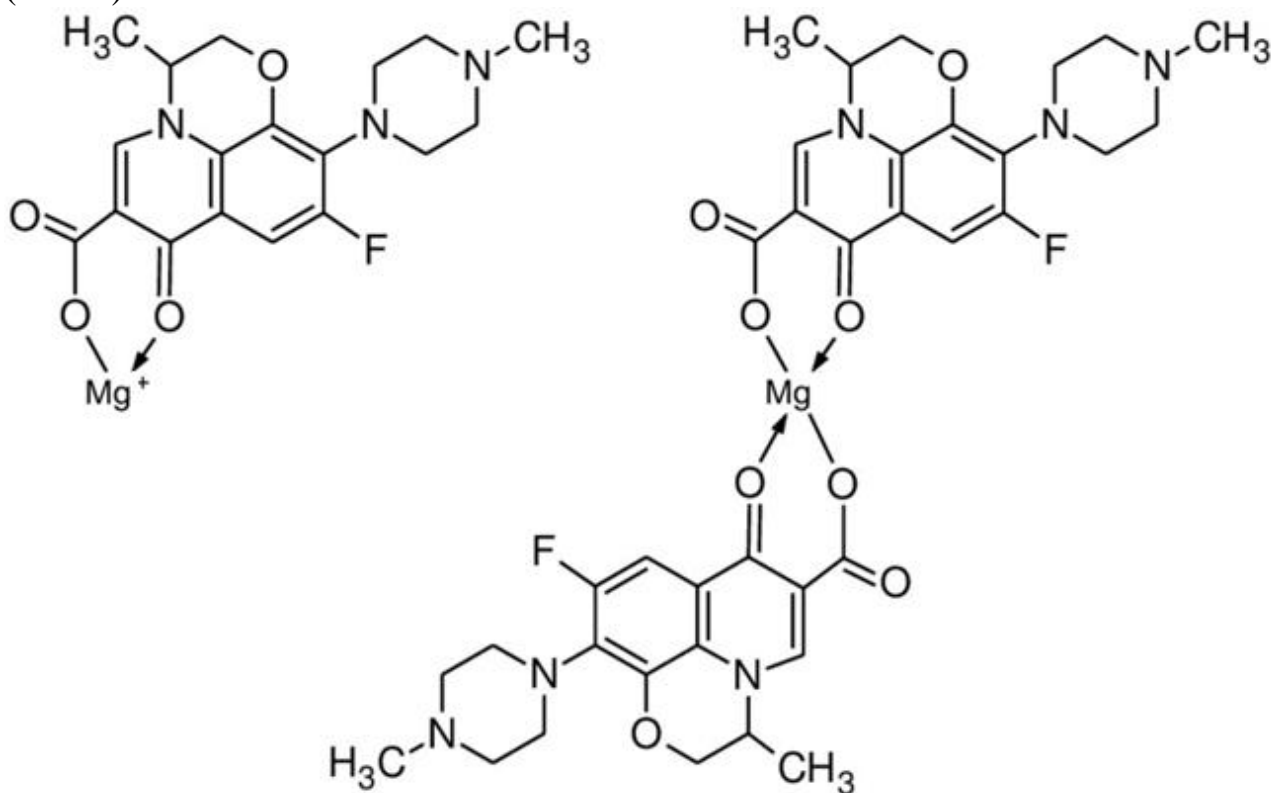


Рис. 2 Строение комплексных соединений левофлоксацина с Mg^{2+}

Образующиеся нейтральные комплексы могут растворяться в неполярных растворителях, имитирующих свойства клеточных мембран. Полученные данные согласуются с информацией из литературных источников [6].

Вероятно, фторхинолоны образуют липофильные комплексы с ионами магния и выводят его из клетки, перенося через плазматическую мембрану. В результате этого возможно возникновение побочных эффектов, связанных с дефицитом магния.

ВЫВОДЫ

1. Левофлоксацин образует липофильные комплексные соединения с магнием.
2. С увеличением соотношения концентраций левофлоксацина и магния липофильность образующихся комплексов возрастает.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Immunomodulatory Effects of Fluoroquinolones. A Review / S. Assar, R. Nosratabadi, H.K. Azad [et al.] // Immunological Investigations. – 2021. – Vol. 50, – P. 1007–1026.
2. Stahlmann, R. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update / R. Stahlmann, H. Lode // Drugs Aging. – 2010. Vol. 27, № 3. – P. 193–209.
3. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias / E. Abo-Salem, J.C. Fowler, M. Attari [et al.] // Cardiovasc. Ther. – 2014. Vol. 32, № 1. – P. 19–25.
4. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, В.С. Моисеев [и др.] // Терапия. – 2017. – № 1. – С. 135–143.
5. Determination of norfloxacin by fluorescence in the presence of different antacids: quantification of analytical interferences / M. Córdoba-Borrego, M. Córdoba-Díaz, I. Bernabé, D. Córdoba-Díaz // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 1994. – Vol. 14. – P. 977–982.
6. Relevance of ionic effects on norfloxacin uptake by Escherichia coli / S. Valisena, M. Palumbo, C. Parolin [et al.] // Biochemical Pharmacology. – 1990. – Vol. 40, № 3 – P. 431–436.
7. Uivarosi V. Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: an update / V. Uivarosi // Molecules. – 2013. – Vol. 18, № 9. – P. 11153–11197.

Сведения об авторах

К.С. Ерыкалова – студент

П.А. Машьянов – студент

А.Н. Минеева* – студент

В.М. Бахтин – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии

Н. В. Изможерова – доктор медицинских наук, доцент

Information about the authors

K.S. Yerykalova – student

P.A. Mashyanov – student

A.N. Mineeva* – student

V.M. Bakhtin – assistant of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology

N.V. Izmozherova- Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alenkamin@list.ru