

- 5.Рахматулина М.Р. Противовирусная терапия больных с аногенитальной герпесвирусной инфекцией / М.Р. Рахматулина // Акушерство и гинекология – 2017 - №6.С.165-169
- 6.Горайнова Л.К. Герпесвирусные инфекции / Л.К. Горайнова // Поликлиника – 2013 - №5-3. С.25-28
- 7.Патент № 2 514 103 Российская Федерация, МПК А61Р 31/12 (2006.01). Фармацевтическая композиция для лечения местных проявлений инфекций, вызванных вирусом простого герпеса и для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: № 2013106698/15: заявл. 15.02.2013: опубл. 27.04.2014/ Киселев Всеволод Иванович – 14 с.
- 8.Patent № CN116509920A CN, IPC A61K36/483. Pharmaceutical composition for reducing relapses of progenital herpes and method for its preparation: № CN116509920A: publication 01.08/2023/CHENGDU QIANLUTONG BIOLOGICAL TECH CO LTD.,GO KAI.
- 9.Научные ведомости Белгородского государственного университета // Кулиев М.Р., Велиева М.Н., Мамедова А.Э. – 2012. С. 144 – 147.
- 10.Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А., Мгерян А.Н., Давлетханова Э.Р. Активированная глицирризиновая кислота в комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса // МС. 2017. №13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktivirovannaya-glitsirrizinovaya-kislota-v-kompleksnoy-terapii-retsdiviruyuschego-genitalnogo-gerpesa>.
11. В сборнике: Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации. Сборник материалов Всероссийский научно-практической конференции с международным участием/ Рогожникова Е.П., Марданлы С.Г., Ситникова Е.А.// 2018. С. 216-221.
- 12.Patent № CN1838947A USA, IPC A61K31/04. Glycyrrhizin or its derivatives for the treatment or prevention of severe acute respiratory syndrome (SARS) № CN200480019031A: publication 27.02.2006/ JOHANN WOLFGANG GOETHE UNIVERSITY, MARTIN ZINATL JINDRICH DORR.
- 13.Плотников А.В. Противовирусный эффект глицирризиновой кислоты, входящий в состав биологически активной добавки «ЭКОвир ЭКОлаб»/ Плотников А.В., Марданлы С.Г., Киселева В.А.//Известия ГГТУ.Медицина,фармация – 2022 №2.С. 64-68.
- 14.Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А., Мгерян А.Н., Давлетханова Э.Р. Активированная глицирризиновая кислота в комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса // МС. 2017. №13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktivirovannaya-glitsirrizinovaya-kislota-v-kompleksnoy-terapii-retsdiviruyuschego-genitalnogo-gerpesa>.
- 15.Зарубаев Владимир Викторович, Аникин В.Б., Смирнов В.С. Противовирусная активность глицерретовой и глицирризиновой кислот // Инфекция и иммунитет. 2016. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/protivovirusnaya-aktivnost-glitsirretovoy-i-glitsirrizinovoy-kislot>.
16. Амелина П.С., Вайнштейн В.А. Эхинаcea пурпурная и солодка голая как природные иммуномодуляторы/ П.С. Амелина, В.А. Вайнштейн // Инновации в здоровье нации. Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием – 2017. С. 82-85.
- 17.Патент № 2517211C2 Российская Федерация, МПК А61К 31/704 (2006.01). Фармацевтическая композиция, содержащая фермент дезоксирибонуклеазу и глицирризиновую кислоту или ее соли: глицирризинат аммония или дикалия или тринатрия: № 2012128047/15: заявл. 03.07.2012: опубл. 27.05.2014/Клопотенко Леонид Леонидович – 14 с.
- 18.Толстикова Г. А. и др. Глицирризиновая кислота //Биоорганическая химия. – 1997. – Т. 23. – №. 9. – С. 691-709.
- 19.Patent № 20180074113A KR, IPC A23B2002/00 (KР). Pharmaceutical composition for preventing or treating Herpes simplex virus infection comprising Glycyrrhiza uralensis extract: № KР20160177852A: publication 07.03. 2018, SHIN YU SU.
- 20.Рахматулина М.Р. Опыт применения активированной глицирризиновой кислоты при вульвогинитах, цервицитах и генитальной папилломовирусной инфекции / Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Липова Е.В.// Акушерство и гинекология. – 2019 №9. С. 153-158.

Сведения об авторах

В.Д. Менделеева* – студент фармацевтического факультета

А.С. Гаврилов – доктор фармацевтических наук, доцент

Information about the authors

V.D. Mendeleva* - Student of Pharmaceutical Faculty

A.S. Gavrilov – Doctor of Sciences (Pharmacy), Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

lera.mendeleva.01@mail.ru

УДК: 615.011.5

АНАЛИЗ ЛИПОФИЛЬНОСТИ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА С ИОНАМИ МАГНИЯ

Минеева Алёна Николаевна, Бахтин Виктор Михайлович

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Фторхинолоны широко используются в клинической медицине, в т. ч. за счёт высокой биодоступности, определяемой липофильностью. Комплексообразование фторхинолонов с ионами магния приводит к ряду к снижению биодоступности при приёме внутрь и снижению антибактериальной активности ввиду формирования заряженных соединений с низкой липофильностью. **Цель исследования** - анализ

липофильности комплексных соединений левофлоксацина с ионами магния при физиологическом значении pH. **Материал и методы.** Липофильность магниевых комплексов левофлоксацина оценивалась методом экстракции в н-бутанол при физиологическом pH = 7,4, поддерживаемом с помощью буфера на основе трис(гидроксиметил)аминометана. Концентрация левофлоксацина в водной фазе оценивалась спектрофотометрически после разрушения комплексов. Рассчитывались коэффициенты распределения левофлоксацина «бутанол/вода» при различном соотношении концентраций магния и левофлоксацина. **Результаты.** С увеличением концентрации магния наблюдалось снижение распределения левофлоксацина в н-бутанол ($p = 0,010$), наиболее заметное при достижении соотношения концентраций Mg^{2+} : фторхинолон 8 : 1 и 10 : 1 ($p = 0,014$ и $0,013$ соответственно). **Выводы.** Присутствие ионов магния уменьшает величину распределения левофлоксацина в неполярный растворитель н-бутанол при pH = 7,4. **Ключевые слова:** левофлоксацин, магний, липофильность.

ANALYSIS OF LEVOFLOXACIN AND MAGNESIUM IONS COMPLEX COMPOUNDS LIPOPHILITY

Mineeva Alyona Nikolaevna, Bakhtin Viktor Mikhaylovich
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Fluoroquinolones are widely used in clinical medicine, including due to their high bioavailability, determined by lipophilicity. Complexation of fluoroquinolones with magnesium ions leads to decrease in bioavailability when taken orally and decrease in antibacterial activity due to formation of charged compounds with low lipophilicity. **The aim of the study** was to analyze levofloxacin and magnesium ions complex compounds lipophilicity at physiological pH values. **Material and methods.** Levofloxacin magnesium complexes lipophilicity was assessed by extraction into n-butanol at physiological pH = 7.4, maintained using tris(hydroxymethyl)aminomethane-based buffer. Levofloxacin concentration in aqueous phase was assessed spectrophotometrically after complexes destruction. Levofloxacin distribution coefficients “butanol/water” were calculated at different ratios of magnesium and levofloxacin concentrations. **Results.** With increasing magnesium concentration, decrease in levofloxacin distribution into n-butanol was observed ($p = 0.010$), most noticeable when the Mg^{2+} : fluoroquinolone concentration ratio reached 8:1 and 10:1 ($p = 0.014$ and 0.013 , respectively). **Conclusion.** Magnesium ions presence reduces levofloxacin distribution into non-polar solvent n-butanol at pH = 7.4.

Keywords: levofloxacin, magnesium, lipophilicity.

ВВЕДЕНИЕ

Фторхинолоны широко применяются для лечения различных инфекционных заболеваний, в т. ч. благодаря благоприятному фармакокинетическому профилю, который определяется рядом факторов, важнейшим из которых является липофильность. Фторхинолоны обладают высокой биодоступностью при пероральном приеме за счет пребывания их молекул в состоянии цвиттер-иона при нейтральных значениях pH внутренней среды организма [1]. Находясь в электронейтральном состоянии, фторхинолон легко проникает через клеточные мембраны, практически полностью всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта, а затем транспортируется в органы и ткани, где накапливается в терапевтических концентрациях [2].

Фторхинолоны и ионы магния находятся в антагонистических отношениях [2] за счёт способности образовывать комплексные соединения [1]. Терапия данными препаратами вызывает потери магния организмом, что повышает риск поражения соединительнотканых структур и ряда других нежелательных эффектов, специфически ассоциированных с дефицитом этого макроэлемента [3]. Образование комплексных соединений фторхинолонов с магнием может приводить к снижению биодоступности и эффективности терапии [4, 5]. Кроме того, образование заряженных магниевых комплексов способно нарушать проникновение фторхинолона в бактериальную клетку ввиду снижения липофильности молекулы.

Наибольшее значение имеет исследование свойств левофлоксацина как самого часто применяемого препарата данной группы. Показано возрастание липофильности левофлоксацина при добавлении ионов магния в щелочной среде с pH 9,5 [6], однако требуется изучение свойств данного препарата при физиологических условиях.

Цель исследования – анализ липофильности комплексных соединений левофлоксацина с ионами магния при физиологическом значении pH.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки липофильности левофлоксацина (Lfx) использовался метод жидкостной экстракции в н-бутанол. Поддержание физиологического значения pH = 7,4 проводилось с помощью буферной системы на основе трис(гидроксиметил)аминометана, натрия хлорида и соляной кислоты, приготовленной согласно общей фармакопейной статье «Буферные растворы» (ОФС.1.3.0003) Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания. Контроль pH осуществлялся с помощью pH-метра (Elwro, Польша).

Водная фаза готовилась путем смешения 0,5 мл раствора Lfx $5 \cdot 10^{-4}$ М, 0,5 мл буферного раствора с pH = 7,4 и 0/1/2/3/4 мл раствора $\text{MgSO}_4 \cdot 5 \cdot 10^{-4}$ М или 0,5 мл раствора $\text{MgSO}_4 \cdot 5 \cdot 10^{-3}$ М. Объем раствора доводился до 5 мл дистиллированной водой. Отношение молярных концентраций Mg^{2+} и Lfx в полученных растворах составило 0:0, 2:0, 4:0, 6:0, 8:0 и 10:0 соответственно.

5 мл водной фазы с исследуемым соотношением концентраций Mg^{2+} / Lfx и 5 мл н-бутанола переносились в делительную воронку и встряхивались в течение 1 минуты для осуществления экстракции. После расслоения системы отбиралось 1,5 мл водной фазы и смешивалось с 1,5 мл HCl 0,4 М с целью разрушения магниевых комплексов левофлоксацина. Молярная концентрация фторхинолона в водной фазе после экстракции определялась методом спектрофотометрии с помощью прибора СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия) при длине волны $\lambda = 293,3$ нм в кварцевых кюветах на 10 мм. Каждый опыт проводился 5 раз. Для построения градуировочного графика оптической плотности Lfx использовалась фармацевтическая субстанция левофлоксацина гемигидрата (Shangyu Jingxin Pharmaceutical Co., Ltd., Китай).

Коэффициент распределения «бутанол/вода» ($\log P$), являющийся показателем липофильности левофлоксацина, рассчитывался по формуле (1):

$$\log P = \lg \frac{C_1 - C_2}{C_2}, \quad (1)$$

где $\log P$ – коэффициент распределения «бутанол/вода», C_1 и C_2 – концентрации левофлоксацина в водной фазе до и после экстракции соответственно.

Статистический анализ проведен в программе Jamovi 2.3.21. Оценка количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению осуществлена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Проверка однородности дисперсий выполнена с помощью теста Левена. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, проведены ANOVA Фишера и апостериорный тест Тьюки. Критический уровень значимости $p < 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Коэффициенты распределения «бутанол/вода» $\log P$ левофлоксацина при различном содержании магния представлены на рисунке 1.

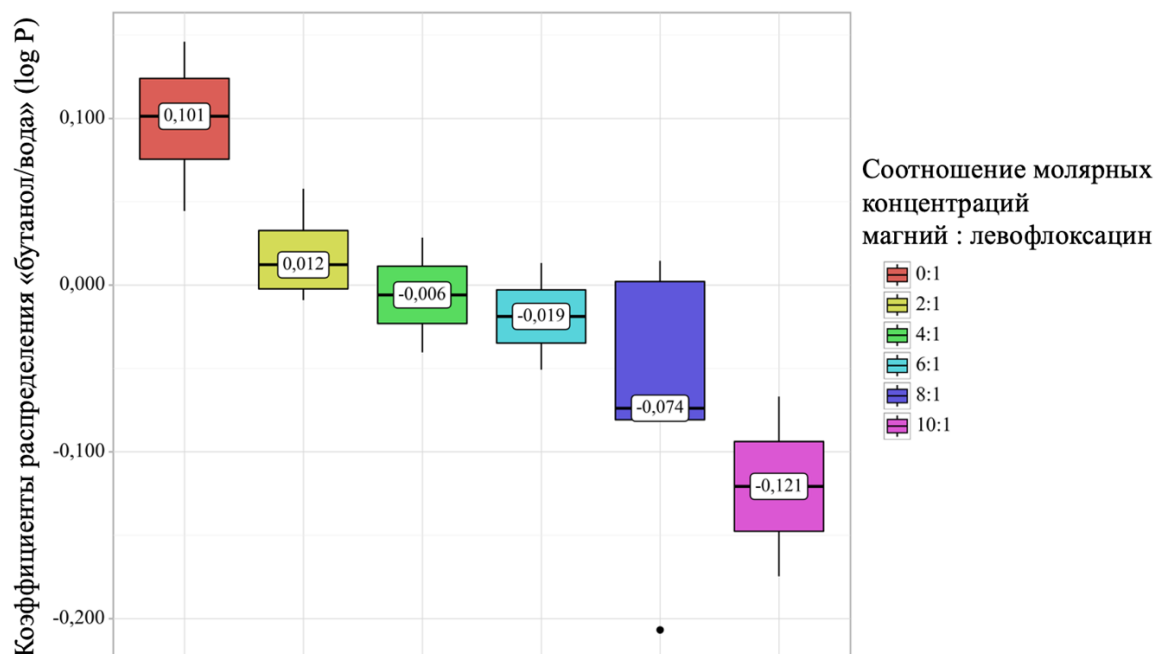


Рис.1 Коэффициенты распределения «бутанол/вода» (log P) в зависимости от соотношения молярных концентраций магния и левофлоксацина

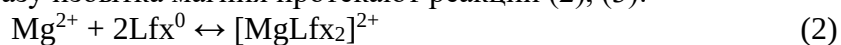
Увеличение концентрации магния при неизменном содержании левофлоксацина сопровождалось снижением его экстракции в н-бутанол и log P, что говорит о постепенном уменьшении липофильности формирующихся комплексов (различие 5 групп статистически значимо, $p = 0,010$, ANOVA Фишера).

В опытах с соотношением Mg^{2+} и Lfx 2:1, 4:1 и 6:1 перераспределение препарата в неполярную фазу снижалось визуально, однако не достигло статистической значимости по сравнению с контрольным опытом без ионов магния ($p = 0,482/0,420/0,307$ соответственно, апостериорный тест Тьюки). С увеличением соотношения концентраций Mg^{2+} / Lfx до 8:1 и 10:1 липофильность комплексов уменьшалась статистически значимо вследствие изменения заряда молекулы левофлоксацина при взаимодействии с ионами металла ($p = 0,014$ и $0,013$ соответственно, апостериорный тест Тьюки).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изоэлектрическая точка левофлоксацина находится в нейтральной области, ввиду чего при $pH = 7,4$ фторхинолон проявляет свойства амфотерного соединения [6]. Комплексообразование левофлоксацина с ионами магния происходит благодаря наличию в молекуле Mg-связывающих сайтов между кетонной и карбоксильной группами: ионы металла взаимодействуют с фторхинолоном за счет координационной и ионной связей через атомы кислорода [4, 6].

При введении в водную фазу избытка магния протекают реакции (2), (3):



где Lfx – левофлоксацин.

Возможное строение комплексов представлено на рисунке 2:

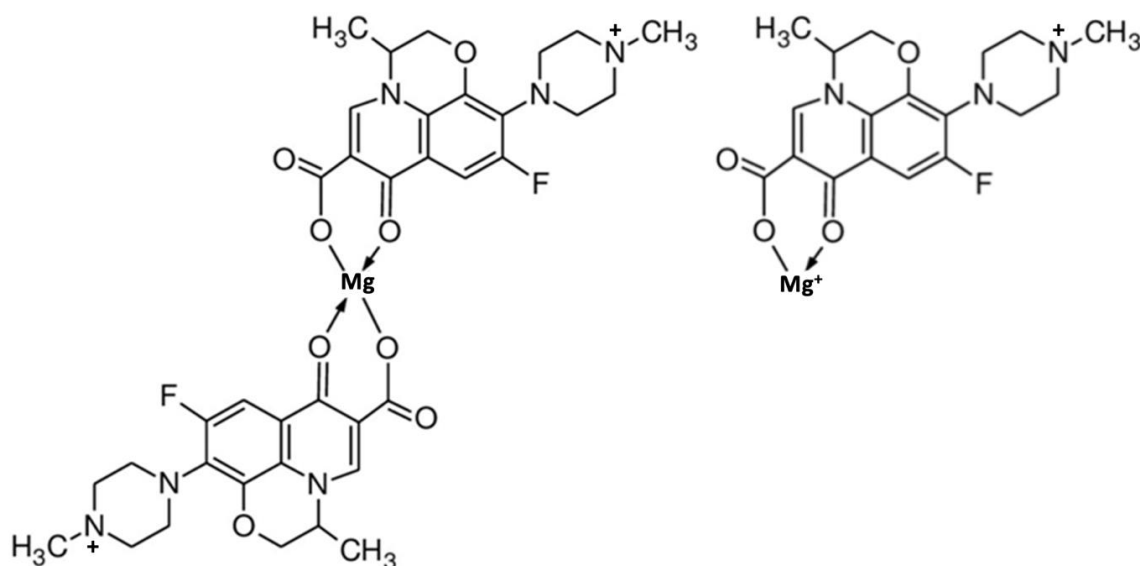


Рис.2 Варианты строения магниевых комплексов левофлоксацина

При взаимодействии с ионами магния в нейтральной среде с $\text{pH} = 7,4$ левофлоксацин приобретает избыточный положительный заряд, превышающий заряд свободной молекулы, что может быть причиной снижения липофильности образующихся комплексов в условиях избытка Mg^{2+} . Одновременный прием препаратов магния и левофлоксацина приводит к снижению эффективности антибактериальной терапии вследствие реакций образования заряженных комплексов с низкой липофильностью и, как следствие, биодоступностью и способностью к диффузии через клеточные мембраны бактерий.

ВЫВОДЫ

Присутствие ионов магния уменьшает величину распределения левофлоксацина в неполярный растворитель *n*-бутанол при $\text{pH} = 7,4$.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Uivarosi, V. Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: an update / V. Uivarosi // *Molecules*. – 2013. – Vol. 18, № 9. – P. 11153–11197.
2. 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.
3. Stahlmann, R. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update / R. Stahlmann, H. Lode // *Drugs Aging*. – 2010. Vol. 27, № 3. – P. 193–209.
4. Effect of magnesium complexation by fluoroquinolones on their antibacterial properties / S. Lecomte, M. H. Baron, M. T. Chenon [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1994. Vol. 38, №12. – P. 2810–2816.
5. Effect of an antacid containing magnesium and aluminum on absorption, metabolism, and mechanism of renal elimination of pefloxacin in humans / U. Jaehde, F. Sorgel, U. Stephan, W. Schunack // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1994. Vol. 38, №5. – P. 1129–1133.
6. Дрикер М.Б. Определение липофильности левофлоксацина в присутствии ионов магния методом спектрофотометрии / М. Б. Дрикер, В. М. Бахтин, Н. В. Изможерова // *Смена поколений и сохранение традиций. Новые идеи – новые лекарства : материалы VI съезда фармакологов России (Москва, 20-24 ноября 2023 г.)*. – Москва : ПХФ и МХ РАН, 2023. – С. 51.

Сведения об авторах

А.Н. Минеева* – студент лечебно-профилактического факультета

В.М. Бахтин – ассистент кафедры

Information about the authors

A.N. Mineeva* – Student of the Faculty of Treatment and Prevention

V.M. Bakhtin – Department assistant

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

mineeva.med@gmail.com