

биологическая активность / С.В. Федотов // Сборник научных трудов ГНБС. – 2015. – Т. 141. – С. 131-147.

6. Fraternal D. Chemical composition, antifungal and *in vitro* antioxidant properties of *Monarda didyma* L. essential oil / D. Fraternal, L. Giamperi, A. Bucchini, D. Ricci // J.Essent. Oil Res. 2006 18, p.581-585.

615.011.5

**Уразаева А.Т., Рухмалева В.А., Бахтин В.М., Белоконова Н.А.,
Изможерова Н.В.**

**АНАЛИЗ СОСТАВА КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ МАГНИЯ И
ЛЕВОФЛОКСАЦИНА МЕТОДОМ ИОННОГО ОБМЕНА**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии,
Кафедра общей химии

Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Urazaeva A.T., Rukhmaleva V.A., Bakhtin V.M., Beloconova N.A.,
Izmozherova N.V.**

**MAGNESIUM AND LEVOFLOXACIN COMPLEX COMPOUNDS
COMPOSITION ANALYSIS WITH ION EXCHANGE METHOD**

Department of pharmacology and clinical pharmacology,
Department of general chemistry

Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: bakhtin.v95@mail.ru

Аннотация. В статье представлены результаты исследования состава комплексных соединений магния и левофлоксацина при помощи метода ионного обмена с использованием изомолярных серий.

Annotation. The article deals magnesium and levofloxacin complex compounds composition analysis with ion exchange method with using isomolar series.

Ключевые слова: магний, левофлоксацин, комплексные соединения, ионный обмен, изомолярные серии.

Keywords: magnesium, levofloxacin, complex compounds, ion exchange, isomolar series.

Введение

Фторхинолоны относятся к группе препаратов, полученных в результате химического синтеза и обладающих широким спектром действия. Они характеризуются высокими фармакокинетическими свойствами и высокой способностью проникновения в клетки и ткани [1].

Из нежелательных эффектов фторхинолонов, специфически ассоциированных именно с потерями магния, следует выделить синдром «длинного QT», характеризующийся наследственным или приобретенным удлинением интервала QT на ЭКГ, которое существенно повышает риск желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Одним из тяжелых последствий терапии фторхинолонами является нарушение структуры соединительной ткани. Курсовое использование фторхинолонов может вызывать поражение ахилловых сухожилий (тендинит и даже разрывы), особенно у пациентов с низкой обеспеченностью магнием [4]. С этих позиций исследование комплексообразования магния и фторхинолонов представляет интерес.

Ранее было установлено, что магний образует устойчивые комплексы с антибактериальными веществами только при pH среды 7,0 и выше [5, 6]. Наибольший интерес представляет комплексообразование в условиях биологических сред организма, т. е. при pH ~ 7,4. Этот водородный показатель несколько превышает изоэлектрическую точку левофлоксацина [7], в связи с чем фторхинолон находится в отрицательно заряженной форме L⁻. Магний же при pH 7,4 сохраняет положительный заряд Mg²⁺, в связи с чем в зависимости от соотношения концентраций реагирующих ионов возможно образование ряда соединений, внутренняя сфера которых имеет различный заряд.

Можно предположить, что в зависимости от среды данные препараты могут не только отдавать протон, принадлежащий карбоксильной группе, но и присоединять до двух протонов с участием атома кислорода карбонильной группы и атома азота пиперазинового кольца. В соединениях фторхинолонов с двухвалентными металлами атом водорода замыкает шестичленное кольцо при участии атома кислорода карбонильной группы, а второй протон присоединяется к атому азота пиперазинового кольца [3]. Описано комплексообразование фторхинолонов с ионами магния [3, 4].

Цель исследования – определить стехиометрический состав комплексных соединений магния и левофлоксацина методом ионного обмена.

Материалы и методы исследования

В основе эксперимента - метод ионообменной хроматографии, предложенный авторами [9].

Формирование комплексных соединений различного заряда проводилось путём приготовления изомолярной серии смесей растворов сульфата магния и левофлоксацина [8]. Компонентами проб изомолярной серии являлись растворы сульфата магния и левофлоксацина с молярной концентрацией 0,01 М, взятые в антибатных соотношениях от 9:1 до 1:9, сумма объёмов которых в каждом образце серии составляла 20 мл. Поддержание постоянства pH проводилось путём добавления к каждой пробе 25 мл фосфатного буфера с pH 7,40, приготовленного из 0,067 М растворов калия фосфата и дигидрофосфата в необходимом соотношении. Объём пробы доводился дистиллированной водой до 50 мл.

Знак заряда образующихся частиц оценивался методом ионообменной хроматографии на катионите КУ-2-8 в K^+ -форме в статических условиях, когда к 50 мл каждого раствора изомолярной серии добавлялось 0,5000 г сорбента. Величина адсорбции образованного соединения (Γ) оценивалась по количеству поглощённого магния по формуле (1):

$$\Gamma = (C_0 - C_1) / C_0 \cdot 100\%, \quad (1)$$

где C_0 – общая концентрация Mg^{2+} в растворе до адсорбции (0,01 моль/л), C_1 – после. Содержание магния в конечном растворе определялось комплексометрическим титрованием трилоном Б 0,01 Н в среде аммиачного буфера с рН 9,7 и использованием хромогена чёрного как индикатора.

Статистическая обработка проводилась в среде Statistica 13.0. (лицензия № JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Аппроксимация изотермы адсорбции проводилась методом нелинейного оценивания. Для регрессионных коэффициентов оценивались 95% доверительные интервалы (ДИ). Точка перегиба на графике изотермы определялась аналитически путём расчёта координат точки пересечения двух касательных.

Результаты исследования и их обсуждение

График зависимости величины адсорбции от доли левофлоксацина в пробах изомолярных серий представлен на рисунке 1.

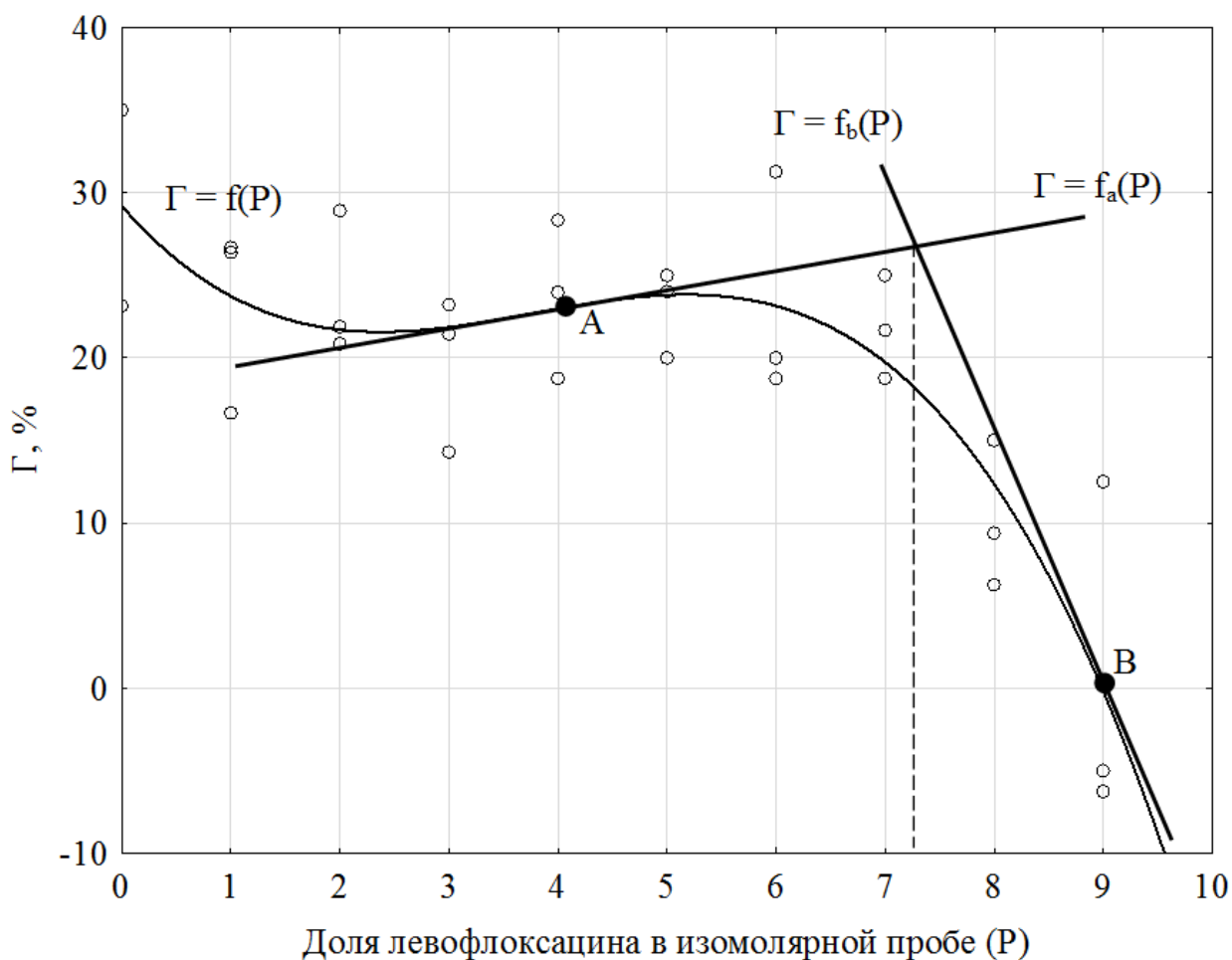


Рис. 1. Экспериментальные данные

Изотерма адсорбции была аппроксимирована уравнением многочлена третьей степени (2):

$$\Gamma = f(P) = b_1 \cdot P^3 + b_2 \cdot P^2 + b_3 \cdot P + b_4, \quad (2)$$

где Γ – величина адсорбции, P – объёмная доля раствора левофлоксацина в пробах изомолярной серии, b_1 , b_2 , b_3 и b_4 – регрессионные коэффициенты. Методом нелинейного оценивания были определены следующие значения коэффициентов:

$$b_1 = -0,21 \text{ (95\% ДИ: } -0,32 - -0,09; p = 0,002);$$

$$b_2 = 2,33 \text{ (95\% ДИ: } 0,66 - 3,99; p = 0,008);$$

$$b_3 = -7,38 \text{ (95\% ДИ: } -14,05 - -1,11; p = 0,024);$$

$$b_4 = 29,2 \text{ (95\% ДИ: } 22,43 - 35,97; p < 0,001).$$

Объяснённая доля дисперсии R^2 построенной аппроксимирующей модели составила 0,71, а коэффициент детерминации R 0,84, что говорит о достаточном её качестве.

На графике прослеживается снижение величины адсорбции при достижении соотношения концентраций левофлоксацина и магния 7 : 3 и последующем его повышении. Точка изменения заряда комплексного соединения определяется как пересечение касательных к графику в точках А(4,0 ; $f(4,0)$) и В(9,0; $f(9,0)$), задаваемых уравнениями $\Gamma = f_a(P)$ и $\Gamma = f_b(P)$. Уравнения касательных имели вид (3) и (4) соответственно:

$$f_a(P) = k_a \cdot P + m_a \quad (3)$$

$$f_b(P) = k_b \cdot P + m_b \quad (4)$$

Коэффициенты уравнений (3) и (4) определены исходя из расчётов:

$$k_a = f'(4,0) \quad (5)$$

$$m_a = f(4,0) - f'(4,0) \cdot 4,0 \quad (6)$$

$$k_b = f'(9,0) \quad (7)$$

$$m_b = f(9,0) - f'(9,0) \cdot 9,0, \quad (8)$$

где $f'(P)$ – первая производная функции адсорбции, рассчитываемая по уравнению (5):

$$f'(P) = 3b_1 \cdot P^2 + 2b_2 \cdot P + b_3. \quad (9)$$

P -координата точки пересечения касательных была вычислена решением уравнения (10) и составила 7,24:

$$k_a \cdot P + m_a = k_b \cdot P + m_b. \quad (10)$$

Соответствующая молярная доля сульфата магния равна 2,76. Таким образом, изменение заряда комплексной частицы происходит при достижении молярного отношения концентраций магния и левофлоксацина 2,76 : 7,24, которое достаточно близко к 1 : 2. При более низкой концентрации левофлоксацина образуются преимущественно положительно заряженные частицы состава $[MgL]^+$, в точке 1 : 2 – нейтрально заряженные $[MgL_2]^0$.

Однако использование катионита не позволяет оценить образование отрицательно заряженных частиц, т. к. они, как и незаряженные, не адсорбируются на данном ионообменнике. В связи с этим для дальнейшего изучения комплексообразования магния со фторхинолонами планируется

проведение расширенного эксперимента с использованием катионита и анионита.

Выводы:

1. В зависимости от соотношения концентраций левофлоксацина и магния возможно образование комплексных частиц состава $[MgL]^+$ и $[MgL_2]^0$.

Список литературы:

1. Скляр Х.А. Преимущества и недостатки препаратов группы фторхинолонов для лечения инфекционных заболеваний / Х.А.Скляр, Г.А.Котлярова, Е.С.Семенова// Вестник научных конференций. – 2017. - №6. – С.98-99.

2. Uivarosi V. Metal Complexes of Quinolone Antibiotics and Their Applications: An Update // *Molecules*. – 2013. – N 18. – p. 11153-11197.

3. Полищук А.В. Фторхинолоны: состав, строение и спектроскопические свойства/ А.В.Полищук, Э.Т.Карасева, М.А.Медков и др.// Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. – 2005. - №2. – С.128-137.

4. Громова О.А. 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. Бахтин В.М., Белоконова Н.А. Условия комплексообразования антибактериальных препаратов с ионами магния // Актуальные вопросы медицинской науки и здравоохранения : материалы II Международной (72-й Всероссийской) научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием (Екатеринбург, 12-14 апреля 2017 г.). – Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2017 г. – Т. 3. – с. 449-453.

6. Zupančič, M. The Thermal Stability of Ciprofloxacin Complexes with Magnesium(II), Zinc(II) and Cobalt(II). / Zupančič, M., Cerc Korošec, R. & Bukovec, P. // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2001. - № 63. – p. 787–795.

7. Ross D.L., Riley C.M. Physicochemical properties of the fluoroquinolone antimicrobials. II. Acid ionization constants and their relationship to structure // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1992. – N 83. – Vol. 1-3. – p. 267–272.

8. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа : изд. 5-е, перераб. – Ленинград : Химия, Ленинградское отделение, 1986. – 432 с.

9. Киргинцев А.М. Очерки о термодинамике водно-солевых систем. – Новосибирск : Изд-во «Наука», Сибирское отделение, 1976 г. – 200 с.

УДК: 615.03

Хейнонен Ф.В., Гайсина Е.Ф.