

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ

Н.А. Белоконова, О.М. Медведева, Я.Г. Божко, М.В. Архипов

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
Поступила в редакцию 25.09.2023 г.

Аннотация. На сегодняшний день для лечения сердечно-сосудистых заболеваний применяется широкий спектр препаратов магния в виде разных форм – солей и комплексов с органическими кислотами: аспарагиновой, молочной, лимонной, оротовой, глутаминовой и др. Однако, не все препараты обладают одинаковой клинической эффективностью, что, по-видимому, связано с различием в свойствах исходных лекарственных форм и биорелевантных комплексов магния, которые образуются в организме человека. Изучению эффективности применения лекарственных препаратов магния посвящено множество работ, при этом практически не исследованы их физико-химические свойства, которые могут влиять на их биодоступность.

В работе изучены некоторые физико-химические свойства водных растворов лекарственных препаратов магния: электропроводность, осмоляльность, экстракция в бутанол и хлороформ, диффузия через бумажный фильтр, модифицированный лецитином, имитирующий биологическую мембрану клетки. Коэффициент перераспределения в органический растворитель оценивали по уменьшению концентрации ионов магния в водном растворе методом трилонометрии. Диффузию через «лецитиновый фильтр» проводили на установке, представляющей собой две камеры разделенные мембраной (модифицированным фильтром), в одну из камер был помещен водный раствор лекарственного препарата, в другую – физиологический раствор (0,9% NaCl). Содержание ионов магния определяли в исходном водном растворе до и после диффузии методом трилонометрии.

Исследованы лекарственные препараты «Панангин» и «Жидкий магний», представляющие собой комплексы магния с аспарагиновой и молочной кислотами соответственно. Показано, что добавление пиридоксина гидрохлорида (витамина В6) увеличивает коэффициент перераспределения в органические растворители и скорость диффузии через «лецитиновый» фильтр. Полученные закономерности по экстракции различных форм магния в бутанол и диффузии через «лецитиновый» фильтр коррелируют с литературными данными по биодоступности этих форм. Используемые методы исследования просты в исполнении и не требуют дополнительного оборудования, поэтому они могут быть предложены как критерии оценки биодоступности различных лекарственных форм магния.

Ключевые слова: комплексы магния, лекарственные препараты магния, имитация биологической мембраны, экстракция комплексов магния, биодоступность.

Магний – важнейший макроэлемент организма человека, необходимый для синтеза множества ферментов [1]. Убедительно показано, что дефицит магния (ДМ) ассоциирован с развитием ряда сердечно-сосудистых заболеваний [2-5] и расстройств деятельности нервной системы [6,7]. Определена роль магния в нормализации липидного спектра крови [8], улучшении ответа тканей на инсулин [5], регуляции работы гиппокампа [6]

и пр. Являясь физиологическим антагонистом кальция, магний обеспечивает стабильность функционирования мембран кардиомиоцитов, реализует антиагрегантный и антикоагулянтный эффекты, способствует вазодилатации [9].

В настоящее время имеется значительный перечень лекарственных препаратов (ЛП) для направленной коррекции гипомagneмии.

Решение проблемы дефицита магния осложняется несколькими факторами:

- более 90% магния находится внутри клеток, а общепринятый метод анализа содержания маг-

© Белоконова Н.А., Медведева О.М., Божко Я.Г., Архипов М.В., 2024

ния в организме основан на определении концентрации ионов магния в плазме крови [10], где содержится около 1 % от общего содержания магния;

- на биодоступность магния влияет большое количество физических и химических факторов: доза ЛП, возраст пациента, абсорбция магния в желудочно-кишечном тракте [11-13]. Установлено, что биодоступность магния в желудочно-кишечном тракте коррелирует с растворимостью соединений магния в воде, при этом большую растворимость имеют комплексные соединения магния с органическими лигандами [11-13].

Лекарственные препараты магния с аспарагиновой кислотой применяются в практической медицине более 20 лет [7], хотя магний образует комплексные соединения со всеми D-L-аминокислотами.

Прочность комплексных соединений оценивается по значению константы устойчивости [14, 15]. Логарифм константы устойчивости комплексов магния с D-L-аминокислотами, рассчитанный автором [16] с использованием спектрофотометрии, изменяется от 0,61 до 4,35. Комплексное соединение магния с аспарагиновой кислотой имеет значение логарифма константы устойчивости 2,61 [16], следовательно, образует с магнием комплексные соединения средние по устойчивости.

Несмотря на большой практический опыт использования ЛП магния с аспарагиновой кислотой, представляют интерес публикации, сравнивающие биодоступность ЛП, содержащих различные соединения магния [17, 18]. Так, в работе [17] изучена биодоступность магния из различных ЛП на примере крыс с алиментарной гипомagneзией. Содержание магния определяли, как в плазме крови, так и в эритроцитах спектрофотометрическим методом. По данным авторов наиболее эффективным ЛП для лечения гипомagneзии является комплексное соединение магния с аспарагиновой кислотой с добавкой пиридоксина (В6), наименее эффективным - лактат магния, но при добавлении к лактату магния В6, эффективность ЛП сопоставима. Однако, в этой и других публикациях отсутствует взаимосвязь между биодоступностью и физико-химическими свойствами ЛП.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Объекты исследования - водные растворы ЛП: Панангин, концентрат для приготовления раствора для инфузий, пр-ва Гедеон рихтер, Венгрия

(действующее вещество – аспарагинат магния); «SportExpert Жидкий магний», пр-ва ЗАО «Эвалар», Россия (действующее вещество - лактат магния), Пиридоксин- раствор для инъекций с содержанием пиридоксина гидрохлорида 50 мг/мл. Состав лекарственных препаратов приведен в таблице 1.

Исследуемые растворы ЛП:

1. ЛП Панангин (состав: калия аспарагинат, магния аспарагинат), разведенный в 5% р-ре глюкозы согласно инструкции до $C_{Mg^{2+}} = 0,6 \pm 0,05$ мг/мл.
2. ЛП Панангин, разведенный в 5% р-ре глюкозы согласно инструкции до $C_{Mg^{2+}} = 0,6 \pm 0,05$ мг/мл с добавлением витамина В6 (пиридоксина гидрохлорида) до $C = 0,05$ мг/мл.
3. ЛП Панангин, разведенный в 0.9% р-ре хлорида натрия согласно инструкции до $C_{Mg^{2+}} = 0,6 \pm 0,05$ мг/мл.
4. ЛП Панангин, разведенный в 0.9% р-ре хлорида натрия согласно инструкции до $C = 0,6 \pm 0,05$ мг/мл с добавлением витамина В6 (пиридоксина гидрохлорида) до $C = 0,05$ мг/мл.
5. ЛП «Жидкий магний» (состав: магния лактат, вспомогательные вещества), разведенный водой до $C_{Mg^{2+}} = 0,6 \pm 0,05$ мг/мл.
6. ЛП «Жидкий магний», разведенный водой до $C_{Mg^{2+}} = 0,6 \pm 0,05$ мг/мл с добавлением витамина В6 (пиридоксина гидрохлорида) до $C = 0,05$ мг/мл.

Оценку физико-химических свойств растворов ЛП магния проводили по показателям:

- удельная электропроводность растворов
- осмоляльность растворов
- экстракция в органические растворители разной полярности (хлороформ и бутанол)
- диффузия через бумажный фильтр, модифицированный лецитином (имитация клеточной мембраны).

Экстракцию соединений магния в хлороформ и бутанол проводили при условии: 10мл пробы + 5 мл хлороформа или бутанола. Варьировалось температура и время экстракции.

Коэффициент распределения считали по формуле:

$$D, \% = \frac{C_{орг}}{C_{водн}} \times 100\% \quad (1)$$

Перераспределение ионов магния в составе комплексов определяли по изменению концентрации ионов магния в водной фазе. Концентрацию ионов магния определяли методом трилонометрии.

Для изучения диффузии ионов магния в составе комплексов была использована установка [19], схема которой представлена на рисунке 1.

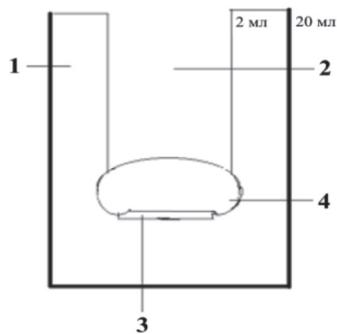


Рис. 1. Схема установки для оценки скорости диффузии ионов магния: 1 – камера для образца; 2 – камера выявления; 3 – фильтр (мембрана); 4 – хомутик

Установка состоит из камеры для образца и камеры выявления, которые разделены мембраной. В камеру для образца помещали исследуемые растворы лекарственных препаратов магния, а в камере выявления находился 0,9%-ный раствор хлорида натрия. Содержание ионов магния определяли в камере для образца до и после диффузии методом трилонометрии. Относительное понижение концентрации ионов магния рассчитывали по формуле:

$$\Delta C, \% = \frac{C_{до} - C_{после}}{C_{до}} \times 100\% \quad (2)$$

Методика [20] приготовления бумажного фильтра, модифицированного лецитином была скорректирована: 2 г лецитина взвешивали и растворяли в 10 мл диметилового эфира. В чашку Петри помещали последовательно два бумажных фильтра («синяя лента», диаметр 10 см) и заливали полученным раствором, далее фильтры вынимали, высушивали, взвешивали. Масса лецитина на бумажном фильтре составляла $1 \pm 0,1$ г. Модифицированный лецитином фильтр закрепляли в установку для изучения диффузии.

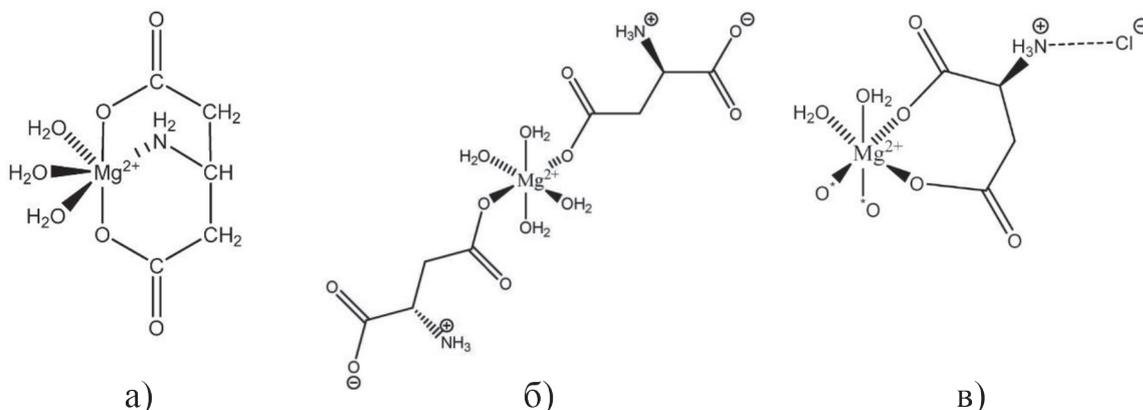


Рис. 2. Варианты строения возможных комплексов магния с аспарагиновой кислотой: а) Аспаргат тригидрат магния, б) бис-Гидроаспарат тетрагидрат магния, в) Гидроаспарат тетрагидрата магния хлорид

Удельную электропроводность измеряли на кондуктометре «Анион 7020», осмоляльность – на криометрическом медицинском осмометре ОСКР-1М.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Аспарагинат калия и аспарагинат магния, входящие в состав ЛП Панангин, представляют собой сильные электролиты, при условии, если рассматривать их как соли, однако, следует учитывать комплексообразование между ионом магния и аспарагинат-ионом [16].

Согласно инструкции ЛП Панангин, имеет молярное соотношение между ионами калия, магния и аспаргиновой кислотой равное 2:1:4 ($K^+ : Mg^{2+} : Asp^{2-}$). Исходя из этого можно предположить образование в системе комплексного соединения магния анионного типа.

В водных растворах возможно существование комплексов магния с аспарагинат-ионом в разных вариантах, некоторые из которых приведены в обзоре [21] и представлены на рис. 2. В присутствии витамина В6 (пиридоксина гидрохлорида) возможно образование смешанно-лигандных комплексов по аналогии с соединением, представленным на рис. 2б, в котором один или несколько из лигандов могут быть замещены на пиридоксин. Комплексообразование в этом случае будет происходить за счет гидроксильной группы пиридоксина.

Поскольку комплексные соединения диссоциируют, тем более при разбавлении, то возможно и одновременное присутствие в водной системе хелатного комплекса, по аналогии с представленным на рис. 2а.

Важно отметить, что эффективное действие многих ЛП магния связано с липофильностью и основано именно на прохождении магния через

барьер клетки в форме различных комплексных соединений. Поэтому представляет интерес изучение физико-химических свойств ЛПП и процесса комплексообразования магния доступными экспериментальными методами.

Использование измерения удельной электропроводности растворов для изучения процессов комплексообразования является классическим методом [22], и было опробовано нами ранее на модельных растворах: магний – аспарагиновая кислота [23]. При образовании комплексных соединений электропроводность уменьшается из-за уменьшения числа заряженных частиц. Результаты измерений электропроводности и осмоляльности приведены в таблице 2. Однако, следует учитывать, что в реальных растворах ЛПП этот метод имеет ограничения в связи с присутствием в системе других электролитов, высокая электропроводность которых может перекрыть эффект понижения электропроводности при комплексообразовании.

Электропроводность растворов Панангина в хлориде натрия существенно выше, чем в глю-

козе, за счет высокого содержания электролита – хлорида натрия. При добавлении в систему витамина В6, который представляет собой соль – пиридоксина гидрохлорид, электропроводность также увеличивается. В целом электропроводность ЛПП «Жидкий магний» ниже, чем у ЛПП Панангин. Несмотря на примерно одинаковые концентрации ионов магния, ЛПП Панангин содержит также ионы калия (табл. 1). Некоторый вклад в электропроводность растворов «жидкого магния» вносят также и вспомогательные вещества – электролиты (лимонная кислота, сорбат калия), однако их количественное содержание не существенно.

Метод осмометрии основан на измерении осмоляльности - суммарного содержания всех растворенных частиц в растворе, выражаемого в ммоль/кг. При увеличении концентрации частиц в растворе осмоляльность пропорционально увеличивается, если не происходят физико-химические процессы. Например, при образовании комплексных соединений может происходить уменьшение осмоляльности. Добавление В6 (в форме пиридоксина гидрохлорида) в растворы, содержащие

Таблица 1.

Сравнительный анализ состава исходных ЛПП на основании инструкции от производителя

ЛПП	Состав	
	Основные компоненты	Вспомогательные компоненты
Панангин	калия аспарагинат магния аспарагинат	вода
Жидкий магний	лактат магния	вода лимонная кислота, ароматизатор "Яблоко", ароматизатор натуральный "Ананас", сорбат калия, сукралоза
Пиридоксин	пиридоксина гидрохлорид	вода

Таблица 2.

Результаты измерения электропроводности, осмоляльности, коэффициентов распределения и уменьшения концентрации после диффузии через «лецитиновый» фильтр для изученных растворов ЛПП

№	Раствор	Электропроводность, мСм/см	Осмоляльность ммоль/кг	Время экстракции, мин	D, %		Время диффузии, ч	ΔС, %
					хлороформ	бутанол		
1	Панангин + глюкоза	1,56±0,03	457±2	0	-	-	1	3,5±0,2
				20	0,0	-	2	5,5±0,2
				40	4,7	4,7	4	7,5±0,1
2	Панангин + глюкоза + В6	5,70±0,10	473±2	0	-	-	1	4,8±0,2
				20	1,1	-	2	6,8±0,1
				40	8,0	12,5	4	15±0,1
3	Панангин + хлорид натрия	31,2±0,5	366±2	0	-	-	1	2,0±0,2
				20	8,7	-	2	3,4±0,2
				40	12,0	3,4	4	5±0,1
4	Панангин + хлорид натрия + В6	33,2±0,1	373±2	0	-	-	1	3,6±0,2
				20	0,0	-	2	5,0±0,2
				40	8,1	11,2	4	12,2±0,1
5	Жидкий магний	2,54±0,05	115±2	0	-	-	1	3,0±0,2
				20	4,2	-	2	6,0±0,1
				40	4,2	4,3	4	10,4±0,1
6	Жидкий магний + В6	2,74±0,05	120±2	0	-	-	1	3,8±0,2
				20	0,0	-	2	7,4±0,1
				40	4,1	10,3	4	11,6±0,1

магний, способствует образованию комплекса, поскольку молекула В6 содержит основные центры [24], которые могут быть акцептированы ионом магния. Однако, по измерению осмоляльности этот процесс зафиксировать невозможно, поскольку повышается общая концентрации всех растворенных частиц за счет внесения в систему дополнительных компонентов. Так, из данных (табл. 2.) следует, что осмоляльность практически не меняется при добавлении В6 к любой из изученных систем. Поэтому необходимы другие методы оценки физико-химических свойств растворов ЛП магния, которые будут коррелировать с их биодоступностью.

Одним из важнейших методов оценки свойств комплексных соединений является экстракция, поскольку из водных растворов в несмешивающийся органический растворитель могут переходить нейтральные комплексы [14].

Были проведены эксперименты по экстракции соединений магния из водных растворов ЛП в хлороформ и бутанол (рис. 2) и выявлены следующие закономерности:

- время экстракции при 25 °С должно быть не менее 40 минут;
- добавление В6 в системе "Панангин+глюкоза" увеличивает процент экстракции в хлороформе;
- добавление В6 в системы «Панангин+глюкоза», «Панангин+хлорид натрия», «Жидкий магний» увеличивает процент экстракции в бутаноле.

Хлороформ является более полярным растворителем, следовательно для изучения липофильных свойств комплексных соединений магния лучше подходит экстракция в менее полярный растворитель - бутанол.

Увеличение коэффициента распределения в бутанол при добавлении В6 для всех изученных растворов можно быть объяснено образованием полилигандных комплексов, включающих В6 в качестве лиганда.

На примере системы «Панангин-Глюкоза» были определены оптимальные условия для проведения диффузии комплексных соединений магния через бумажный фильтр, модифицированный лецитином (имитация клеточной мембраны [20]).

Из данных, представленных на рис. 3, следует что изменение концентрации ионов магния в камере образца значимо как через час, так и через два и четыре часа. Мы предполагаем, что магний диффундирует через мембрану из раствора Панангина также в виде комплексного соединения

с аспарагинат-ионом. Диффузия комплексов магния выше из раствора глюкозы, чем из раствора хлорида натрия. Вероятно, это связано с влиянием на скорость диффузии ионной силы раствора. В растворе, содержащем хлорид натрия, ионная сила выше, активность ионов магния меньше и соответственно ниже концентрация комплексного соединения магния с аспарагиновой кислотой.

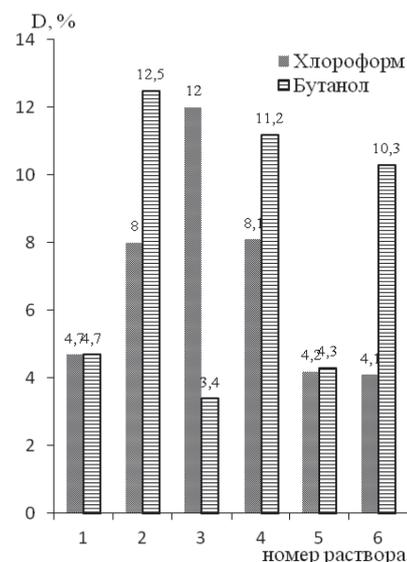


Рис. 3. Коэффициент распределения магния в хлороформ и бутанол из изученных растворов

Из данных, представленных на рис.4, следует, что добавление В6 увеличивает скорость диффузии. Это может быть связано с образованием большего количества нейтральных комплексов, о чем свидетельствует и увеличение экстракции магния в бутанол при добавлении В6.

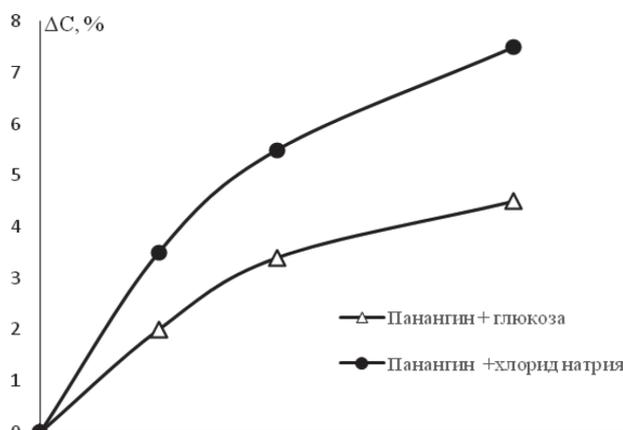


Рис. 4. Изменение концентрации ионов магния в камере образца для систем «Панангин+глюкоза» и «Панангин+хлорид натрия»

На примере ЛП «Жидкий магний», содержащего магний в форме комплекса с другим орга-

ническим лигандом – лактат-ионом аналогично было показано, что добавление витамина В6 увеличивает диффузию через бумажный фильтр, модифицированный лецитином (табл. 1).

Результаты по диффузии соотносятся с результатами, полученными по экстракции в бутанол: добавление В6 в системы «Панангин+глюкоза» и «Панангин+хлорид натрия» увеличивает перераспределение в бутанол и способствует прохождению соединений магния через «лецитиновый» фильтр, что свидетельствует об образовании новых комплексных соединений с большей липофильностью. Аналогичным образом коэффициент перераспределения магния из раствора ЛП «Жидкий магний» увеличивается при добавлении В6.

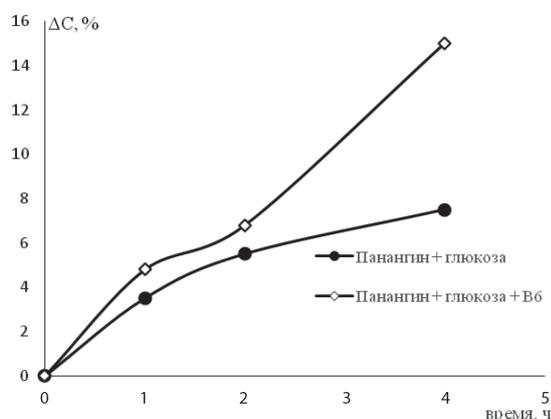


Рис. 5. Изменение концентрации ионов магния в камере образца для систем «Панангин+глюкоза» и «Панангин+глюкоза+В6»

Результаты проведенных нами исследований выявляют взаимосвязь между составом исследуемого раствора, коэффициентом перераспределения магния в органические растворители и скоростью диффузии через «лецитиновый» фильтр. В свою очередь эти данные коррелируют с данными других авторов по биодоступности магния из различных лекарственных препаратов, определяемой в физиологических экспериментах с лабораторными животными [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая изложенное, можно заключить, что предложенные показатели: перераспределение в бутанол или хлороформ при 25°C в течение 40 минут и диффузия через «лецитиновый» фильтр через 4 часа – критерии, которые можно использовать для оценки биодоступности лекарственных форм, восполняющих дефицит магния.

Отдельно следует отметить, что добавление к лекарственным препаратам магния витамина В6

в форме пиридоксина гидрохлорида увеличивает указанные показатели, что может быть объяснено образованием полилигандных комплексных соединений, включающих витамин В6.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Спасов А.А. Магний в медицинской практике / А.А. Спасов. – Волгоград: Отрок, 2000. – 109 с.
2. Abbott R.D. Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (The Honolulu Heart Program) / R.D. Abbott, F. Ando, K.H. Masaki, K.-T. Tung, B.L. Rodriguez, H. Petrovitch, K. Yano, J.V. Curb // The American Journal of Cardiology. – 2003. – Vol. 92. – № 6. – P. 665-669.
3. Khan A.M. Low Serum Magnesium and the Development of Atrial Fibrillation in the Community / A.M. Khan, S.A. Lubitz, L.M. Sullivan, J.X. Sun, D. Levy, R. S. Vasan, J.W. Magnani, P.T. Ellinor, E.J. Benjamin, T.J. Wang // Circulation. – 2013. – Vol. 127. – № 1. – P. 33-38.
4. Qu X. Magnesium and the Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies / X. Qu, F. Jin, Y. Hao, H. Li, T. Tang, H. Wang, W. Yan, K. Dai // PLoS One. – Vol. 8. – № 3. – P. e57720. doi: 10.1371/journal.pone.0057720.
5. Seelig M.S. Metabolic Syndrom-X. A complex of common diseases - diabetes, hypertension, heart disease, dyslipidemia and obesity - marked by insulin resistance and low magnesium/high calcium / M.S. Seelig // Mineral Res. Intern. Tech. Prod. Infor. – 2003. – P. 1-11.
6. Murck H. Magnesium and affective disorders / H. Murck // Nutr Neurosci. – 2002. – Vol. 5. – № 6. – P. 375-389.
7. Тарасов Е.А. Дефицит магния и стресс: вопросы взаимосвязи, тесты для диагностики и подходы к терапии / Е.А. Тарасов, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина, Е.А. Сандакова // Терапевтический архив. – 2015. – № 9. – С. 114-122.
8. Danziger J. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations / J. Danziger, J.H. William, D.J. Scott, J. Lee, L. Lehman, R.G. Mark, M. D. Howell, L.A. Celi, K. J. Mukamal // Kidney International. – 2013. – Vol. 83. – P. 692-699.
9. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system / M. Shechter // Magnes.Res. – 2010. – Vol. 23. – P.60-72.
10. Бакумов П. А. Клиническая эффективность препаратов на основе магния / П. А. Бакумов, О. Н. Барканова, А. М. Лялюев, В. И. Петров // Вестник

Волгоградского государственного медицинского университета. – 2004. – № 11. – С. 33-34.

11. Sabatier M. Influence of the consumption pattern of magnesium from magnesium-rich mineral water on magnesium bioavailability / M. Sabatier, A. Grandvuillemin, P. Kastenmayer, J.M. Aeschliman, F. Bouisset, M.J. Arnaud, G. Dumoulin, A. Berthelot // Br. J. Nutr. – 2011. – V. 106. – P. 331-334.

12. Coudray C. The effect of aging on intestinal absorption and status of calcium, magnesium, zinc, and copper in rats: a stable isotope study / C. Coudray, C. Feillet-Coudray, M. Rambeau, J.C. Tressol, E. Gueux, A. Mazur, Y. Rayssiguier // J. Trace Elem Med Biol. – 2000. – V. 20. – pp. 73-81.

13. Mühlbauer B. Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesiumoxide: bioavailability in healthy volunteers / B. Mühlbauer, M. Schwenk, W.M. Coram, K. H. Antonin, P. Etienne, P.R. Bieck, F.L. Douglas // Eur J Clin Pharmacol. – 1991. – V.40. – P. 437-438.

14. Умланд Ф. Комплексные соединения в аналитической химии / Ф. Умланд, А. Янсена, Д. Тириг, Г. Вюнш. – Москва: Мир, 1975. – 531 с.

15. Бончев П. Р. Введение в аналитическую химию / П. Р. Бончев. – Ленинград: Химия, 1978. – 496 с.

16. Томашевский И. А. Термодинамика и кинетика образования комплексных соединений ионов кальция (II) и магния (II) с аминокислотами. Дисс. канд. хим. наук. Омск, 2021. – 122 с.

17. Иежица И. Н. Сравнительная биодоступность некоторых органических солей магния и магнийсодержащих препаратов в условиях алиментарной гипомagneзиемии / И. Н. Иежица, М. С. Кравченко, М. В. Харитоновна, А. А. Спасов, А. А. Озеров // Вестник ВолГМУ. – 2007. – №4. – С. 40-43.

18. Харитоновна М.В. Изучение эффективности некоторых органических солей магния при

экспериментальной гипомagneзиемии / М.В. Харитоновна, А.А. Желтова, И.Н. Иежица, А.А. Озеров, А.А. Спасов // Вестник ОГУ. – 2011. – Т. 5. – № 134. – С. 153-155.

19. Белоконова Н. А. Диффузия минерального состава молочных смесей через полупроницаемую мембрану в сравнении с грудным молоком и модельным раствором / Н. А. Белоконова, Е. Ю. Ермишина, Н. А. Наронова, Т. В. Бородулина // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2018. – Т. 8. – № 1(24). – С. 115-121.

20. Патент №2202835 Российская Федерация, МПК G09B23/28, B01D71/00. Способ получения моделей биологических мембран: № 2001121388/14: заявл. 30.07.2001; опубл. 20.04.03 / Кайшева Н.Ш., Москаленко С.В.; заявитель ПГФА. 2003.

21. Case D.R. The Coordination Chemistry of Bio-Relevant Ligands and Their Magnesium Complexes. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397051/> (дата обращения: 11.01.2024)

22. Бабко А.К. Физико-химический анализ комплексных соединений в растворах / Бабко А.К. – Киев, АН УССР, 1955. – 237 с.

23. Озорнина С. В. Изучение комплексообразования магния с аспарагиновой кислотой на примере модельных систем / С. В. Озорнина, О. М. Медведева // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, 17-18 мая 2022 года Екатеринбург, 2022. – С. 2832-2837.

24. Селеменев В. Ф. Витамины как объекты пищевой химии и фармакологии / В. Ф. Селеменев, Л. В. Рудакова, О.Б. Рудаков, Н. А. Беланова, Н. В. Мироненко. – Воронеж: Научная книга, 2022. – 212 с.

Уральский государственный медицинский университет

*Медведева Ольга Михайловна, кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии
e-mail: olgapeter48@gmail.com

Белоконова Надежда Анатольевна, доктор технических наук, кандидат химических наук, доцент, заведующая кафедрой общей химии
e-mail: 89221503087@mail.ru

Ural State Medical University

*Medvedeva Olga M., PhD., Associate Professor of the Department of General Chemistry
e-mail: olgapeter48@gmail.com

Belokonova Nadezhda A., PhD., DSci., Associate Professor, Head of the Department of General Chemistry
e-mail: 89221503087@mail.ru

Божко Яков Григорьевич, к.м.н., доцент кафедры терапии, старший научный сотрудник ЦНИЛ

e-mail: yakov-bozhko@yandex.ru

Архипов Михаил Викторович, д.м.н., профессор кафедры терапии, главный научный сотрудник ЦНИЛ

e-mail: markhipov55@mail.ru

Bozhko Yakov G., MD., Associate Professor of the Department of Therapy, Senior Researcher of the Central Scientific Research Laboratory

e-mail: yakov-bozhko@yandex.ru

Arkhipov Mikhail V., MD., DSci., Professor of the Department of Therapy, Chief Researcher of the Central Scientific Research Laboratory

e-mail: markhipov55@mail.ru

PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF MAGNESIUM DRUGS

N.A. Belokonova, O.M. Medvedev, Ya.G. Bozhko, M.V. Arkhipov

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. Today, for the treatment of cardiovascular diseases, a wide range of magnesium preparations is used in various forms - salts and complexes with organic acids: aspartic, lactic, citric, orotic, glutamic, etc. However, not all drugs have the same clinical efficacy, which, appears to be related to the difference in their bioavailability. The main studies to assess the bioavailability of magnesium are based on the determination of the concentration of magnesium in the blood plasma. At the same time, there are no works showing the relationship between the structure of magnesium compounds in the drug, their physicochemical properties and bioavailability.

Some physicochemical properties of aqueous solutions of magnesium drugs were studied in the work: electrical conductivity, osmolality, extraction into butanol and chloroform, diffusion through a paper filter modified with lecithin, imitating the biological membrane of a cell. The distribution coefficient in an organic solvent was estimated from the decrease in the concentration of magnesium ions in an aqueous solution by trilonometry. Diffusion through the "lecithin filter" was carried out on an installation consisting of two chambers separated by a membrane (modified filter), an aqueous solution of the drug was placed in one of the chambers, and a physiological solution (0.9% NaCl) was placed in the other. The content of magnesium ions was determined in the initial aqueous solution before and after diffusion by trilonometry.

The drugs "Panangin" and "Liquid Magnesium", which are complexes of magnesium with aspartic and lactic acids, respectively, have been studied. It has been shown that the addition of pyridoxine hydrochloride (vitamin B6) increases the redistribution coefficient in organic solvents and the rate of diffusion through the "lecithin" filter. The results obtained for the extraction of various forms of magnesium into butanol and diffusion through the "lecithin" filter correlate with the data of other authors on the bioavailability of these forms. The research methods used are simple to perform and do not require additional equipment and can be proposed as criteria for assessing the bioavailability of various forms of magnesium.

Keywords: magnesium complexes, magnesium drugs, biological membrane imitation, extraction of magnesium complexes, bioavailability.

REFERENCES

1. Spasov A.A. Magnij v medicinskoj praktike / A.A. Spasov. – Volgograd: Otrok, 2000. – 109 s.
2. Abbott R.D. Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (The Honolulu Heart Program) / R.D. Abbott, F. Ando, K.H. Masaki, K.-T. Tung, B.L. Rodriguez, H. Petrovitch, K. Yano, J.V. Curb // The American Journal of Cardiology. – 2003. – Vol. 92. – № 6. – P. 665-669.

3. Khan A.M. Low Serum Magnesium and the Development of Atrial Fibrillation in the Community / A.M. Khan, S.A. Lubitz, L.M. Sullivan, J.X. Sun, D. Levy, R. S. Vasan, J.W. Magnani, P.T. Ellinor, E.J. Benjamin, T.J. Wang // Circulation. – 2013. – Vol. 127. – № 1. – P. 33-38.

4. Qu X. Magnesium and the Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies / X. Qu, F. Jin, Y. Hao,

- H. Li, T. Tang, H. Wang, W. Yan, K. Dai // PLoS One. – Vol. 8. – № 3. – R. e57720. doi: 10.1371/journal.pone.0057720.
5. Seelig M.S. Metabolic Sindrom-X. A complex of common diseases -diabetes, hypertension, heart disease, dyslipidemia and obesity - marked by insulin resistance and low magnesium/high calcium / M.S. Seelig // Mineral Res. Intern. Tech. Prod. Infor. – 2003. – P. 1-11.
6. Murck H. Magnesium and affective disorders / H. Murck // Nutr Neurosci. – 2002. – Vol. 5. – № 6. – P. 375-389.
7. Tarasov E.A. Deficit magnija i stress: voprosy vzajmosvjazi, testy dlja diagnostiki i podhody k terapii / E.A. Tarasov, D.V. Blinov, U.V. Zimovina, E.A. Sandakova // Terapevticheskij arhiv. – 2015. – № 9. – P. 114-122.
8. Danziger J. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations / J. Danziger, J.H. William, D.J. Scott, J. Lee, L. Lehman, R.G. Mark, M. D. Howell, L.A. Celi, K. J. Mukamal // Kidney International. – 2013. – Vol. 83. – P. 692-699.
9. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system / M. Shechter // Magnes.Res. – 2010. – Vol. 23. – P. 60-72.
10. Bakumov P. A. Klinicheskaja jeffektivnost' preparatov na osnove magnija / P. A. Bakumov, O. N. Barkanova, A. M. Ljaljuev, V. I. Petrov // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – 2004. – № 11. – P. 33-34.
11. Sabatier M. Influence of the consumption pattern of magnesium from magnesium-rich mineral water on magnesium bioavailability / M. Sabatier, A. Grandvuillemin, P. Kastenmayer, J.M. Aeschliman, F. Bouisset, M.J. Arnaud, G. Dumoulin, A. Berthelot // Br. J. Nutr. – 2011. – V. 106. – P. 331-334.
12. Coudray C. The effect of aging on intestinal absorption and status of calcium, magnesium, zinc, and copper in rats: a stable isotope study / C. Coudray, C. Feillet-Coudray, M. Rambeau, J.C. Tressol, E. Gueux, A. Mazur, Y. Rayssiguier // J. Trace Elem Med Biol. – 2000. – V. 20. – P. 73-81.
13. Mühlbauer B. Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesiumoxide: bioavailability in healthy volunteers / B. Mühlbauer, M. Schwenk, W.M. Coram, K. H. Antonin, P. Etienne, P.R. Bieck, F.L. Douglas // Eur J Clin Pharmacol. – 1991. – V.40. – P. 437-438.
14. Umland F. Kompleksnye soedinenija v analiticheskoi himii / F. Umland, A. Jansena, D. Tirig, G. Vjunsh. – Moskva: Mir, 1975. – 531 s.
15. Bonchev P. R. Vvedenie v analiticheskiju himiju / P. R. Bonchev. – Leningrad: Himija, 1978. – 496 s.
16. Tomashevskij I. A. Termodinamika i kinetika obrazovanija kompleksnyh soedinenij ionov kal'cija (II) i magnija (II) s aminokislotami. Diss. kand. him. nauk. Omsk, 2021. – 122 s.
17. Iezhica I. N. Sravnitel'naja biodostupnost' nekotoryh organicheskikh solej magnija i magnijsoderzhashchih preparatov v uslovijah alimentarnoj gipomagneziemii / I. N. Iezhica, M. S. Kravchenko, M. V. Haritonova, A. A. Spasov, A. A. Ozerov // Vestnik VolGMU. – 2007. – №4. – P. 40-43.
18. Haritonova M.V. Izuchenie jeffektivnosti nekotoryh organicheskikh solej magnija pri jeksperimental'noj gipomagnizeimii / M.V. Haritonova, A.A. Zheltova, I.N. Iezhica, A.A. Ozerov, A.A. Spasov // Vestnik OGU. – 2011. – T. 5. – № 134. – P. 153-155.
19. Belokonova N. A. Diffuzija mineral'nogo sostava molochnyh smesej cherez polupronicaemuju membranu v sravnenii s grudnym molokom i model'nym rastvorom / N. A. Belokonova, E. Ju. Ermishina, N. A. Naronova, T. V. Borodulina // Izvestija vuzov. Prikladnaja himija i biotehnologija. – 2018. – T. 8. – № 1(24). – P. 115-121.
20. Patent №2202835 Rossijskaja Federacija, MPK G09V23/28, B01D71/00. Sposob poluchenija modelej biologicheskikh membran: № 2001121388/14: zajavl: 30.07.2001: opubl. 20.04.03 / Kajsheva N.Sh., Moskalenko S.V.; zajavitel' PGFA. 2003.
21. Case D.R. The Coordination Chemistry of Bio-Relevant Ligands and Their Magnesium Complexes. Rezhim dostupa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397051/> (data obrashhenija: 11.01.2024)
22. Babko A.K. Fiziko-himicheskij analiz kompleksnyh soedinenij v rastvorah / Babko A.K. – Kiev, AN USSR, 1955. – 237 s.
23. Ozornina S. V. Izuchenie kompleksoobrazovanija magnija s asparaginovoi kislotoj na primere model'nyh sistem / S. V. Ozornina, O. M. Medvedeva // Aktual'nye voprosy sovremennoi medicinskoj nauki i zdravoohraneniya : Sbornik statej VII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoi konferencii molodyh uchenyh i studentov, 17-18 maja 2022 goda Ekaterinburg, 2022. – P. 2832-2837.
24. Selemenev V. F. Vitaminy kak ob#ekty pishhevoj himii i farmakologii / V. F. Selemenev, L. V. Rudakova, O.B. Rudakov, N. A. Belanova, N. V. Mironenko. – Voronezh: Nauchnaja kniga, 2022. – 212 s.