

COMPLECȘII METALICI AI CHINOLONELOR - NOI COMPUȘI CU POTENȚIAL TERAPEUTIC

QUINOLONES METAL COMPLEXES - NEW COMPOUNDS WITH THERAPEUTIC POTENTIAL

asist. drd. **Aura Rusu**, prof. univ. dr. **Gyéresi Árpád**, șef lucr. dr. **Gabriel Hancu**
Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu Mureș

Autor corespondent: Aura Rusu; aura.rusu@clicknet.ro

Abstract:

The quinolones (QN) are a family of synthetic broad-spectrum antibacterial agents, with a 4-oxo-1,4-dihydroquinolinic structure, based on the model of nalidixic acid. The quinolones structure with the 4-oxo and 3-carboxyl groups offer the possibility of chelation between QN and metallic ions.

The present paper presents modern theories regarding the complexation phenomenon of QN with metallic ions focusing on the: characterization of complexes (physico-chemical characterization, influence of pH, complex solubility, complex stability, behavior of complexes in different biological environments), bioavailability of QN complexes and improvement of their bioavailability, development of new pharmaceutical formulations in order to increase bioavailability and therapeutic effect, antimicrobial effect of the new QN complexes, enlargement of the therapeutic area of QN complexes taking in consideration the mechanism of action especially regarding their selectivity at the bacterial DNA level and development of new analytical methods used for the determination of QN from complexes.

Key-words: quinolones, complexation, metallic complexes, complex characterization

Introducere

Chinolonele (QN) sunt o clasă de agenți antibacterieni sintetici după modelul acidului nalidixic. Utilizările primelor QN au fost limitate la tratamentul infecțiilor tractului urinar. În urma cercetărilor extinse privind relațiile structură chimică – activitate terapeutică s-au sintetizat compuși cu potență ridicată, spectru de activitate extins, respectiv proprietăți de absorbție și distribuție îmbunătățite. Astfel, clasa QN s-a îmbogățit cu noi reprezentanți care pot fi utili și în tratamentul unor infecții sistemice grave [5, 18, 23]. Începând cu anul 1977, acești agenți antibacterieni sintetici sunt frecvent utilizați în terapie. Saltul calitativ al QN s-a produs prin introducerea unui atom de fluor în poziția a 6-a din ciclul chinolinic, obținându-se fluorochinolonele (FQ), compuși cu un potențial chimioterapic superior (Tabelul I).

Factorii care au contribuit la evoluția QN sunt: mecanismul de acțiune fără precedent, bazat pe inhibarea abilității microorganismelor susceptibile de a-și replica și transcrie propriul ADN; potența și spectrul de activitate - comparabile cu antibioticele de semisinteză;

structura chimică relativ simplă – un număr mare de analogi sunt sintetizați cu costuri minime [18, 23]. Grupările 4-oxo și 3-carboxil din structura generală a QN conferă acestora proprietăți excelente de chelatare cu ionii metalici.

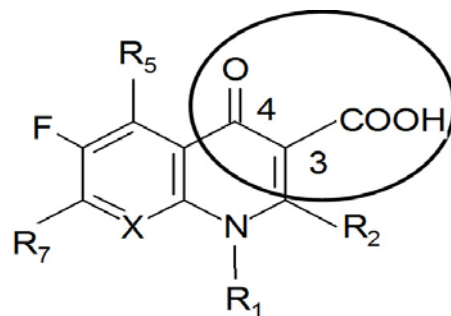


Fig. 1. Structura generală a chinolonelor propice fenomenului de chelatare

Capacitatea de chelatare poate influența activitatea antimicrobiană a QN in vivo, dar și atunci când este necesară o co-administrare a altor medicamente, care conțin ioni metalici (antiacide, antianemice etc.), respectiv în cazul

unui consum de alimente cu un conținut bogat în ioni metalici. Recent, numeroase studii și cercetări au avansat teorii interesante, despre acest fenomen caracteristic QN [1, 13, 14, 23].

Complecși metalici cu QN - caracterizare fizico-chimică.

Studiile și cercetările legate de complexarea cu ionii metalici, s-au concentrat asupra a numeroase elemente chimice din următoarele grupe ale tabelului periodic: grupa IIA (metale alcalino-pământoase: Mg, Ca, Ba), grupele I-VIII B (Cr, Mo, Mn, Fe, Ru, Co, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Zn, Cd, Hg, V(VO²⁺)), grupa IIIA (Al), grupa IVA (Sn, Pb), grupa VA (Bi), actinide (UO₂²⁺). Stoechiometria formelor chelate depinde de o serie de factori: concentrațiile relative ale agenților chelatanți (QN), ionii metalici prezenți, valența ionului metalic și pH-ul. QN pot forma chelați 1:1, 2:1 sau 3:1 cu ionii metalici (Figura 2) [5, 25].

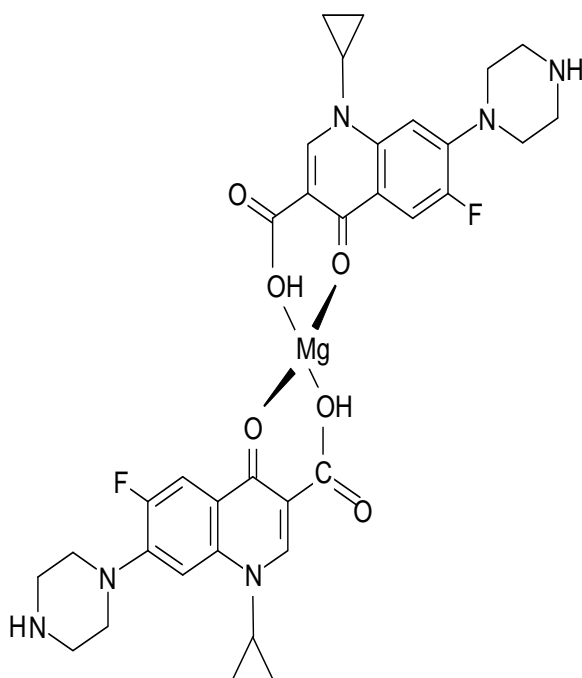


Fig. 2. Chelatul 2:1 format între ciprofloxacină și ionul de magneziu [5].

Studiile spectrale ale complecșilor metalici sugerează că norfloxacină (Nor) și ciprofloxacină (Cip) se comportă ca niște liganzi bidentanți, atomul de oxigen carboxilic și atomul de oxigen carbonilic exociclic participând la aceste legături. Rezultatele obținute indică formarea complecșilor de tipul: $[M(Cip)_2](ClO_4)_2 \cdot xH_2O$ și $[M(Nor)_2](ClO_4)_2 \cdot xH_2O$, unde $M = Mg^{2+}, Ca^{2+}$

și Ba^{2+} . Se pare că și atomul de nitrogen N₁-piperazinic este implicat în unele complexări [2, 15, 27].

Efthmiadou și colab. [7, 11] studiază complecșii metalici ai enrofloxacinii (Enr) cu $Mn^{2+}, Fe^{3+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}$ și UO_2^{2+} . Fiecare metal are 6 legături coordinative, iar complexul format poate fi descris ca un octaedru distorsionat. Structurile propuse sunt următoarele: $Mn(Enr)_2(H_2O)_2$, $Fe(Enr)_3$ și $UO_2(Enr)_2$. În complecșii cu diverși ioni metalici ai acidului pipemidic, fiecare metal are 6 legături coordinative și complexul poate fi descris ca un octaedru distorsionat. Vieira și colab. [30] au sintetizat complecși de Pt^{2+} și Pd^{2+} cu FQ (Cip, levofloxacină - Lev, ofloxacină - Ofi, sparfloxacină - Spr și gatifloxacină - Gat) ca liganzi. În cazul Pt^{2+} complecșii sunt diferiți, legarea având loc prin nitrogenul piperazinic, aceasta fiind o conformație rară.

S-a studiat formarea complecșilor cu unii cationi divalenți cum ar fi $Mg^{2+}, Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}$ precum și ai metalelor de tranziție $Mn^{2+}, Zn^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}$. În urma măsurătorilor constantelor de formare (K_f) ale complecșilor cu Ofi, Nor și flumechină (Flq) reiese că din clasa metalelor de tranziție studiate formează complecși stabili doar Ni^{2+} și Co^{2+} [20]. Structura complecșilor ionilor metalici Mn^{2+}, Zn^{2+} și Ba^{2+} cu chinolone (*N*-metil-3-acetil-4-hidroxicinolin-2-ona și *N*-H-3-acetil-4-hidroxicinolin-2-ona) a fost studiată și de Athanasellis și colab. [3].

Prin reacția dintre Nor și $AgNO_3$ se formează un complex mononuclear particular $[Ag(Nor)_2]NO_3$ în care coordinarea ionului de Ag^+ este aproximativ liniară [31]. Coordinarea celui de al doilea ligand (exemplu 2,2-bipiridil-glicină sau 2,2-bipiridil-tirozină) este mai favorizată decât a primului ligand și sugerează distorsionarea complexului 1:1 [22, 26].

Influența pH-ului.

pH-ul influențează stoechiometria complexului metalic: în mediu acid este favorizată formarea complexului Cu^{2+} -Cip în raport de 1:1, iar la valori mai mari de pH (mediu bazic), complexul în raport de 1:2 [5]. Urbaniak B. și colab. [28] au investigat formarea complecșilor dintre mai multe FQ (Cip, Nor, Ofi, Lev, lomefloxacină - Lom, Enr și Spr) cu ionii de Mg^{2+}, Al^{3+} și Fe^{3+} la două valori de pH diferite, prin metoda electroforezei

capilare. S-a stabilit că valorile optime pentru formarea complexelor cu Al^{3+} și Fe^{3+} sunt cuprinse între 3 și 5,5. Peste valoarea de 5,5, Al^{3+} și Fe^{3+} precipită, pH-ul optim pentru formarea complexelor FQ cu Mg^{2+} fiind de

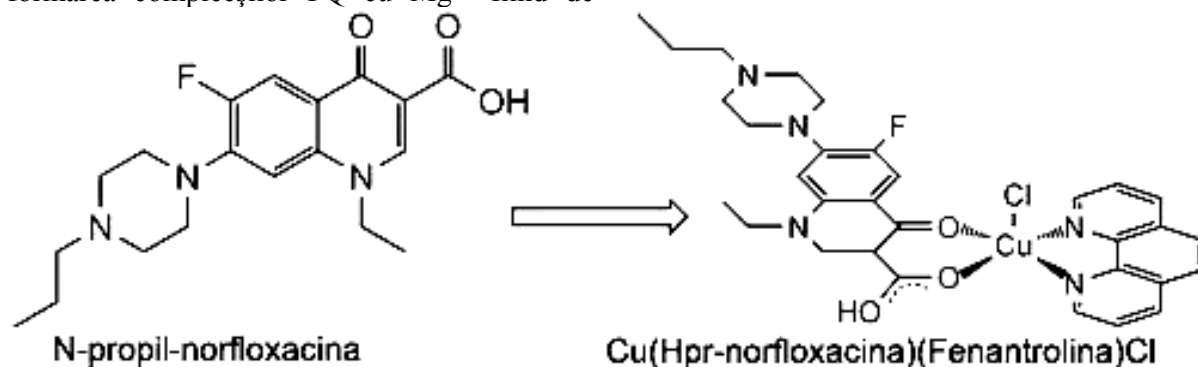


Figura 3. Complex al Cu^{2+} cu N-propil- Nor în prezența 1,10-fenantrolinei [16].

Solubilitatea.

QN antibacteriene la majoritatea valorilor de pH relevante fiziologic, prezintă disocieri semnificative atât la gruparea 3-carboxilică dar și la gruparea bazică 7-(1-piperazino). Tendința unor FQ (de exemplu Nor și Cip), de a cauza cristalurie în urină alcalină, în doze mari, este în parte datorată predominanței formei zwitterionice, mai puțin solubilă. Solubilitatea QN în apă și în alți solvenți polari este modificată de complexarea cu ionii metalici. Aceasta depinde de structura QN, ionul metalic și condițiile de pH [2, 5, 14, 27, 32]. Deși în literatura de specialitate [5] se menționează că în general formele chelatare ale FQ sunt uneori insolubile în apă, Upadhyay și colab. [27] au investigat complexii formați de Cip și Nor cu perclorați de Mg^{2+} , Ca^{2+} și Ba^{2+} și au concluzionat că fenomenul de complexare ale celor două FQ a crescut solubilitatea acestora în apă și solvenți polari. Solubilitatea crescută a QN complexate cu Mg^{2+} este menționată în mai multe patente înregistrate [32]. Complexii metalici ai enoxacinei - Enx cu Mn^{2+} , Fe^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} au fost insolubili în apă la cald, fiind solubili în metanol, etanol și cloroform în anumite condiții de temperatură [24].

Biodisponibilitatea.

Complexii metalici ai QN sunt uneori insolubili în apă. Astfel, administrarea orală în paralel a QN cu antiacide, antianemice sau

8,02. Constantele obținute în cazul ionilor metalici studiați crește în ordinea $\text{Mg}^{2+} \ll \text{Al}^{3+} \leq \text{Fe}^{3+}$.

suplimentii minerali pot reduce semnificativ biodisponibilitatea orală a QN [5].

Absorbția orală a QN scade prin co-administrarea de preparate ce conțin ioni metalici. După cercetările lui Kaway Y. și colab. [17] ordinea constantelor de stabilitate între cationii metalici trivalenți a fost $\text{Fe}^{3+} > \text{Al}^{3+}$, iar între cationii metalici divalenți $\text{Cu}^{2+} > \text{Fe}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+}$, când se co-administrează antiacide care conțin Al^{3+} și Mg^{2+} , QN interacționează cu Al^{3+} în stomac, iar cu Mg^{2+} în intestin. Aceste rezultate sugerează că formarea complexelor QN cu cationii metalici este un fenomen important ce afectează absorbția lor în tractul gastrointestinal. Ionii divalenți în urină (exemplu Mg^{2+}) pot de asemenea contribui la solubilitatea mai scăzută a unor FQ în urină, comparativ cu plasma [5].

NaHCO_3 , FeSO_4 , citratul de potasiu, trisilicatul de magneziu și $\text{Al}(\text{OH})_3$ au fost co-administrate împreună cu Ofl și au fost urmărit unii parametri farmacocinetici în salivă și urină. Administrarea de Al^{3+} ($\text{Al}(\text{OH})_3$) a scăzut valorile acestor parametri. De asemenea Al^{3+} a influențat negativ și absorbția ciprofloxacinei. Studiile in vitro pe un suc gastric artificial arată că Fe^{3+} , Al^{3+} și Ca^{2+} reduc biodisponibilitatea Ofl, acest efect fiind explicat prin complexarea acestora cu ionii metalici respectivi [1].

Complexarea ionilor metalici de QN poate conduce la obținerea unor compuși mai solubili în apă și alți solvenți polari. Deoarece complexii Mg^{2+} cu QN sunt mult mai solubili

decât QN libere, sub formă de soluție, pot fi administrați injectabil, atât subcutanat cât și intramuscular, cu un efect iritativ mai scăzut la locul injecției, absorbindu-se rapid în sângele circulator [27,32].

Activitatea antimicrobiană.

Unii complecși dintre metale și QN au fost testați cu succes pentru activitatea antibacteriană:

Ciprofloxacina.

Dilip KS și colab. [6] au constatat o creștere semnificativă în activitatea antibacteriană asupra speciei *Mycobacterium smegmatis* față de Cip a complexul mixt al Cip cu Cu^{2+} și fenantrolină; se explică prin facilitarea transportului intracelular al complexului format, în timp ce Cu^{2+} poate fi ușor redus la Cu^+ care este letal pentru microorganism. Activitatea antimicrobiană a Cip crește pe *Escherichia coli* în prezența Al^{3+} . Vieira LMM și colab. [29] au studiat complecșii Pt^{2+} și Pd^{2+} cu mai multe FQ printre care și Cip; aceștia au prezentat o bună activitate pe *Mycobacterium tuberculosis* specia H_{37}Rv . Au fost sintetizați și complecși ai Fe^{3+} cu Cip. Activitatea lor antimicrobiană a fost testată și s-a stabilit că este comparabilă cu a Cip. Avantajul acestor complecși metalici este faptul că nu au prezentat toxicitate pe animalele de experiență [19]. Patel și colab. demonstrează că formele complexate ale Cip cu ioni metalici cresc activitatea antibacteriană pe speciile *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Serratia merscences*, strâns legată de interacțiunea cu ADN-ul bacterian [21].

Norfloxacina.

Nor complexată cu Fe^{3+} și Zn^{2+} prezintă o creștere a activității antibacteriene împotriva *Escherichia coli* și *Bacillus dysenteriae* față de Nor liberă [29]. Complexul format între Nor și ionii de Ag^+ poate fi utilizat în tratamentul infecțiilor bacteriene în cazul arsurilor pe piele [31].

N-propil-Nor și propil-Nor.

Au fost obținuți nouă complecși metalici între N-propil-Nor și propil-Nor cu VO^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , MoO_2^{2+} , Cd^{2+} , UO_2^{2+} . Activitatea lor antimicrobiană a fost testată pe trei microorganisme diferite: prezintă activitate biologică egală sau scăzută în comparație cu

propil-Nor, cu excepția $\text{UO}_2(\text{propil-Nor})_2$ care inhibă mai puternic *S. aureus* [10].

Sparfloxacina.

Complexul ionului de Co^{3+} cu Spr prezintă activitate antimicrobiană superioară pe unele bacterii patogene față de Spr necomplexată. Deasemenea s-a demonstrat că prin complexarea Pt^{2+} și Pd^{2+} cu Spr s-au obținut compuși care au prezentat o bună activitate pe *Mycobacterium tuberculosis* specia H_{37}Rv [8, 29].

Enrofloxacina.

În general complecșii metalici ai Enr prezintă o activitate antimicrobiană egală sau mai bună decât Enr. Cea mai bună activitate antimicrobiană dintre complecșii studiați o oferă complexul $\text{Fe}(\text{Enr})_3$ împotriva *E.coli* și *P. aeruginosa* [7, 9].

Enoxacina.

Complexarea cu Fe^{3+} scade activitatea antimicrobiană a Enx, implicit eficacitatea terapeutică. Complexarea cu Ni^{2+} a Enx îmbunătățește profilul antimicrobian al acesteia, iar complexarea cu Mn^{2+} și Cu^{2+} a modulată răspunsul fagocitar și spre deosebire de Enx liberă are și potențial antiinflamator, prin suprimarea producției speciilor reactive de oxigen [24].

Acidul pipemidinic.

Complecșii cu VO^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , MoO_2^{2+} , Cd^{2+} și UO_2^{2+} ai acidului pipemidic (Api) au prezentat activitate biologică diversă în comparație cu Api. Cea mai bună activitate antimicrobiană obținută este de $\text{UO}_2(\text{Api})_2$ împotriva a trei microorganisme testate (*E.coli*, *P. aeruginosa* și *S.aureus*) [11].

Efectul antitumoral al complecșilor QN cu metalele.

Utilizarea clinică a compușilor de platină a fost limitată de dezvoltarea rezistenței tumorii la medicamente și de reacțiile adverse ce apar în urma administrării. Aceste limitări au condus la cercetări în scopul de a găsi noi agenți antitumorali non-platină, mai activi, mai puțin toxici, cu alte metale tranziționale. Complexarea cu ruteniu (Ru) s-a dovedit a fi foarte promițătoare, având proprietăți farmacocinetice similare cu agenții antitumorali platinați, dar cu o toxicitate mai redusă. O serie de complecși ai Ru cu QN au fost sintetizați și caracterizați (acidul oxolinic - Aox, Api, Enx, Lev) [4]. De asemenea s-a sintetizat și caracterizat un

complex al Cu^{2+} cu N-propil-Nor în prezența 1,10-fenantrolinei (Figura 5), complex căruia i s-au studiat proprietățile biologice ca agent antitumoral și antimicrobian. Rezultatele obținute sunt încurajatoare pentru chemoterapia cancerului [16].

Mecanismului de acțiune al QN și rolul complexelor metalici.

Formarea de complecși între QN și cationi divalenți joacă un important rol biologic. Abilitatea acestor substanțe de a interacționa cu unele componente celulare este mediată de această complexare. Se pare că ADN-giraza nu se poate lega de QN în absența ADN-ului, iar concentrația QN legată de ADN este modulată de concentrația ionului de Mg^{2+} . Unele studii au indicat că legătura dintre FQ și ADN a fost completată de o punte cu Cu^{2+} sau Fe^{2+} [25]. A fost studiată interacțiunea cu ADN-ul (prin UV și CD-spectroscopie). ADN-ul poate oferi trei situsuri de legătură distincte (poate fi o legătură obișnuită, o legătură printr-o grupare fosfat sau intercalată). Acest comportament are o mare importanță în ceea ce privește mecanismul de acțiune al QN [7]. Complecșii Co^{2+} cu Cip au fost studiați în ceea ce privește legarea de ADN-ul bacterian și clivajul acestuia în scopul înțelegerii mecanismului de acțiune precum și activitatea antibacteriană a acestora [21].

Dezvoltarea de noi metode de determinare a QN pe baza complexării cu ioni metalici. Complexările cu metale prezintă interes și în sfera metodelor de determinare analitice:

- s-au dezvoltat mai multe metode pentru determinarea a șase QN (Cip, Nor, Ofi, Lev, Lom și Spr) pe baza complexării cu Cu^{2+} și eritrozină, cea mai sensibilă fiind metoda RRS (*resonance Rayleigh scattering*) [30];

- Cip poate fi determinată cu ajutorul unei metode spectrofotometrice în vizibil care are la bază formarea complexului acesteia cu Fe^{3+} , din sarea $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ [12].

Concluzii

Cercetarea complexelor QN cu ioni metalici a făcut pași importanți în direcția selectării unor compuși cu o biodisponibilitate net superioară, în formulări farmaceutice moderne, cu reacții adverse minime. Numeroase studii sunt centrate pe explorarea efectului

antimicrobian marcat, prezentat de numeroși complecși ai QN cu metalele, precum și pe identificarea altor valențe terapeutice. În același timp, aceste studii au contribuit la descifrarea mecanismului intim de acțiune al QN la nivelul ADN-ului bacterian. Au fost dezvoltate noi metode de determinare a QN, simple, ieftine și accesibile, care au la bază fenomenul de formare de complecși cu ioni metalici. Clasa QN a primit noi valențe terapeutice, ca urmare a cercetărilor aprofundate și a rezultatelor obținute, complecșii metalici ai acestora fiind pentru cercetare, un reper important și de actualitate.

Bibliografie

- [1] Akerelea J.O., Okhamafeb A.O. - *Influence of oral co-administered metallic drugs on ofloxacin pharmacokinetics*, J Antimicrob Chemother, 1991, 28: 87-94
- [2] Al-Mustafa J., Magnesium - Calcium and Barium Perchlorate Complexes of Ciprofloxacin and Norfloxacin, Acta Chim Slov, 2002, 49: 457-466
- [3] Athanasellis G., Gavrielatos E., Igglessi-Markopoulou O. et al - *Novel Quinolone Metal Complexes: Synthesis and Spectroscopic Studies of Mg(II), Zn(II) and Ba(II) Complexes with N-Methyl (or NH)-3-Acetyl-4-Hydroxy Quinolin-2-One Ligands*, J Heterocyclic Chem, 2003, 40 (4): 645 - 648
- [4] Badea M., Olar R., Marinescu D. et al - *Thermal study of some new quinolone ruthenium(III) complexes with potential cytostatic activity*, J Therm Anal Calorim, DOI 10.1007/s10973-009-0479-4
- [5] Block J.H., Beale J.M. - *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 11th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, 247-252

- [6] Dilip K.S., Uday S., Shirisha K. et al - *A novel mixed-ligand antimycobacterial dimeric copper complex of ciprofloxacin and phenanthroline*, Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14(12): 3027-32
- [7] Efthimiadou E.K., Karaliota A., Psomas G. - *Mononuclear metal complexes of the second-generation quinolone antibacterial agent enrofloxacin: Synthesis, structure, antibacterial activity and interaction with DNA*, Polyhedron, 2008, 27:1729-1738
- [8] Efthimiadou E.K., Karaliota A., Psomas G. - *Structure, antimicrobial activity and DNA-binding properties of the cobalt(II)-sparfloxacin complex*, Bioorg Med Chem, 2008, 18/14(4033-7), 1464-3405
- [9] Efthimiadou E.K., Psomas G., Katsaros N. et al - *Synthesis, characterization, antibacterial activity, and interaction with DNA of the vanadyl-enrofloxacin complex*, Bioorg Med Chem, 2007, 17 (5): 1238-1242
- [10] Efthimiadou E.K., Psomas G., Sanakis Y. et al - *Metal complexes with the quinolone antibacterial agent N-propyl-norfloxacin: synthesis, structure and bioactivity*, J Inorg Biochem, 2007, 101(3): 525-35
- [11] Efthimiadou E.K., Sanakis Y., Katsaros N. et al - *Transition metal complexes with the quinolone antibacterial agent pipemidic acid: Synthesis, characterization and biological activity*, Polyhedron, 2007, 26: 1148–1158
- [12] Fratini L., Schapoval E.S.E. – *Ciprofloxacin determination by visible light spectrophotometry using iron(III)nitrate*, Int J Phar, 1996, 127 (2): 279-282
- [13] Füredi P., Papai K., Budai M. et al - *Fluorokinolonok in vivo étel-interakciós vizsgálatai = In vivo effect of food on absorption of fluoroquinolones*, Acta Pharm Hung, 2009, 79(2): 81-87
- [14] Horváth P. - *Gyógyszer-élelmiszer kölcsönhatások*, Gyógyszerészet, 2009, 53: 267-271.
- [15] Jadrijevic-Mladar T.M., Vikic-Topic D., Zorc B. et al - *Spectroscopic study of fluoroquinolone complexes with metal ions*, Eur J Pharmaceut Sci, 2000, 11(1), S111
- [16] Katsarou M.E., Efthimiadou E.K., Psomas G. et al - *Novel Copper(II) Complex of N-Propyl-norfloxacin and 1,10-Phenanthroline with Enhanced Antileukemic and DNA Nuclease Activities*, J Med Chem, 2008, 51 (3): 470–478
- [17] Kawai Y., Matsubayashi K., Hokusui H. - *Interaction of Quinolones with Metal Cations in Aqueous Solution*, Chem Pharm Bull, 1996, 44(8): 1425-1430
- [18] Lodha S.R., Roy A., Shah S. et al - *Fluoroquinolones: An Overview*, Pharmaceutical Reviews, Pharmainfo.net, 2008, 6: 2
- [19] Obaleye J.A., Akinremi C.A., Balogun E.A. - *Toxicological studies and antimicrobial properties of some Iron(III) complexes of Ciprofloxacin*, Afr J Med Med Sci, 2007, 6 (24): 2826-2832
- [20] Park H.R., Kim T.H., Bark K.M. - *Physicochemical properties of quinolone antibiotics in various environments*, Eur J Chem, 2002, 37: 443-460
- [21] Patel M.N., Chhasatia M.R., Gandhi D.S. - *DNA-interaction and in vitro antimicrobial studies of some mixed-ligand complexes of cobalt(II) with fluoroquinolone antibacterial agent ciprofloxacin and some neutral bidentate ligands*, Bioorg Med Chem, 2009, 19: 2870–2873
- [22] Patel M.N., Chhasatia M.R., Gandhi D.S., *Interaction of drug based binuclear mixed-ligand complexes with DNA*, Bioorg Med Chem, 2009, 17 (15): 5648-5655

- [23] Rusu G., Dănilă Gh. - *Medicamente chinolonice - Prezent și viitor în chimioterapie antiinfecțioasă*, Ed. Gheorghe Asachi, Iași, 2001, 18-22, 130
- [24] Saeed A., Najma S., Urooj H et al - *Synthesis, Characterization, Antibacterial and Anti-Inflammatory Activities of Enoxacin Metal Complexes*, Bio-inorganic Chemistry and Applications, 2009, 2009: 914105
- [25] Serafin A., Stanczak A. - *The Complexes of Metal Ions with Fluoroquinolones*, Russ J Coord Chem, 2009, 35, (2): 81-95
- [26] Turel I., Bukovec N., Farkas E. - *Complex formation between some metals and a quinolone family member (ciprofloxacin)*, Polyhedron, 1996, 15, (2): 269-275
- [27] Upadhyay S.K., Kumar P., Arora V. - *Complexes of Quinolone Drugs Norfloxacin and Ciprofloxacin with Alkaline Earth Metal Perchlorates*, J Struct Chem, 2006, 47 (6): 1078-1083
- [28] Urbaniak B., Mrestani Y., Kokot Z.J. - *Investigation of Interaction of Fluoroquinolones with Aluminium, Iron and Magnesium ions Using Zone Electrophoresis*, Chromatographia 2007, 65(7/8): 489-492
- [29] Vieira L.M.M., de Almeida M.V., Lourenço M.C.S. - *Synthesis and antitubercular activity of palladium and platinum complexes with fluoroquinolones*, Eur J Med Chem, 2009, 44 (10): 4107-11
- [30] Wang J., Liu Z.F., Liu S.P. et al - *Study of the absorption and fluorescence and resonance rayleigh scattering spectra of Cu(II)-fluoroquinolone chelates with erythrosine and their applications*, Sci China Ser B-Chem, 2008, 51, (1): 31-40
- [31] Yong-Xiu L., Zhen-Feng C., Ren-Gen X. et al - *A mononuclear complex of norfloxacin with silver(I) and its properties*, Inorg Chem Commun, 2003, 6: 819-822
- [32] ***US Patent No 6,288,080 B1, Sept 11, 2001, Magnesium Quinolone Antibiotics