

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКТИВА ФЕНТОНА В ОБЕЗВРЕЖИВАНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Михайлова Н. И., Лукашов Р. И.

Белорусский государственный медицинский университет,

г. Минск, Республика Беларусь

n_mihaylova91@mail.ru

Аннотация. Представлены результаты химического обезвреживания антибактериальных лекарственных средств в реакции свободнорадикального окисления реактивом Фентона на примере левофлоксацина гемигидрата. Показано, что в ходе реакции практически полностью разрушается нативная структура исследуемого вещества с образованием продуктов деструкции, антимикробная активность которых ниже в сравнении с исходным раствором левофлоксацина и контрольным раствором реактива Фентона.

Ключевые слова: левофлоксацин гемигидрат, реактив фентона, химическая деструкция, обезвреживание, свободнорадикальное окисление.

USE OF FENTON'S REACTIVE IN THE DISCONTINUATION OF ANTIBACTERIAL DRUGS

Mikhailava N. I., Lukashov R. I.

Belarus state medical university,

Minsk, Belarus

n_mihaylova91@mail.ru

Abstract. The results of chemical neutralization of antibacterial drugs in the reaction of free radical oxidation using Fenton's reagent using the example of levofloxacin hemihydrate are presented. It has been shown that during the reaction the native structure of the test substance is almost completely destroyed with the formation of destruction products, the antimicrobial activity of which is lower in comparison with the original solution of levofloxacin and the control solution of Fenton's reagent.

Key words: levofloxacin hemihydrate, Fenton reagent, chemical destruction, neutralization, free radical oxidation.

Актуальность. В условиях роста антибиотикорезистентности микроорганизмов ко многим существующим антибактериальным лекарственным препаратам актуальной задачей является поиск новых способов обезвреживания их химической структуры с образованием экобезопасных продуктов, утративших свои антимикробные свойства. В настоящий момент основным способом обезвреживания лекарственных препаратов является сжигание при высоких температурах, требующее строгого контроля за показателями выбросов в атмосферу канцерогенных соединений,

образующихся при термической обработке отходов. Химическое обезвреживание фармакофора лекарственного средства является перспективной альтернативой высокотемпературной обработке лекарственных средств в инсинераторах, так как позволяет контролировать протекающие в реакционной смеси процессы, и образующиеся в процессе реакции продукты деструкции.

В качестве потенциального реагента для химической деструкции выступает реактив Фентона, в состав которого входит сульфат железа (II) и пероксид водорода. За счет протекания процессов свободнорадикального окисления интенсифицируется разрушение нативной структуры веществ, что особенно актуально для соединений, трудно поддающихся деструкции.

Целью настоящего исследования стало апробирование методики химического обезвреживания антибактериальных лекарственных средств в реакции свободнорадикального окисления реактивом Фентона на примере левофлоксацина гемигидрата.

Для достижения поставленной в работе цели решали следующий **задачи**:

1. Провести обезвреживание структуры левофлоксацина гемигидрата в реакции окисления реактивом Фентона.

2. Проанализировать процесс протекания реакции методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

3. Провести скрининг противомикробной активности продуктов химической деструкции левофлоксацина гемигидрата после его окисления реактивом Фентона.

Материалы и методы исследования. Для проведения реакции к 0,5 г субстанции левофлоксацина гемигидрата добавляли реактив Фентона (5 мл 2 % раствора FeSO_4 и 10 мл H_2O_2 30 %, в присутствии нескольких капель кислоты серной разведенной для создания $\text{pH}=2$). Анализ полноты химической деструкции проводился помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии в системе с подвижной фазой в виде фосфатного буферного раствора pH 4,4 с метанолом в соотношении 60:40 об/об [1].

Контроль наличия у продуктов деструкции левофлоксацина гемигидрата антибактериальной активности осуществляли путем скрининга противомикробной активности методом диффузии в агар на плотной питательной среде согласно требованиям ГФ РБ II, Т. 1 [2]. Рассчитывали уменьшение диаметра зоны ингибирования роста тест-культуры *Staphylococcus aureus* (АТСС 25923) после внесения в лунки проб исходного раствора левофлоксацина гемигидрата, раствора данного вещества после деструкции реактивом Фентона, а также контрольного раствора реактива Фентона. Контроль роста *Staphylococcus aureus* осуществляли по воде дистиллированной.

Результаты исследования. Хроматограмма исходного образца левофлоксацина гемигидрата представлена на рисунке 1.

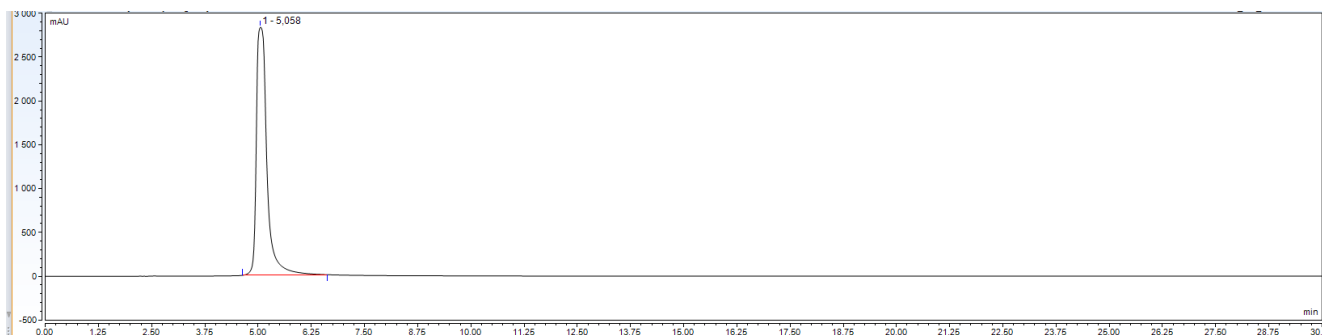


Рисунок 1. Хроматограмма исходного раствора левофлоксацина гемигидрата.

Из представленного рисунка видно, что в используемой хроматографической системе пик, характерный для левофлоксацина гемигидрата, имеет время удерживания 5,058 минуты, площадь хроматографического пика составила 814,7 mAU*min.

На рисунке 2 представлена хроматограмма образца левофлоксацина гемигидрата после химической деструкции реактивом Фентона.

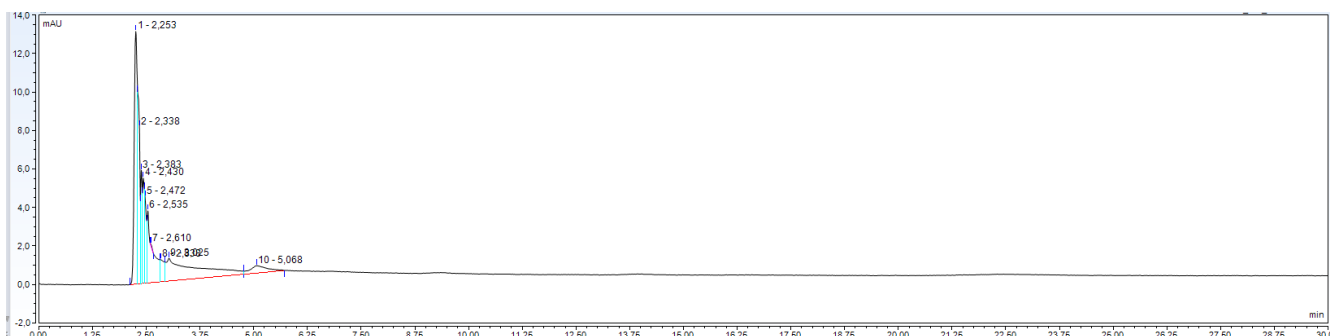


Рисунок 2. Хроматограмма продуктов деструкции левофлоксацина гемигидрата после реакции окисления реактивом Фентона.

В ходе свободнорадикального окисления левофлоксацина гемигидрата образовалось 9 продуктов деструкции с временем удерживания 2,253 – 3,025 минуты и площадью хроматографического пика 0,0046 – 1,058 mAU*min, представляющих собой смесь веществ, неразделяемую используемой в работе подвижной фазой. Площадь хроматографического пика, характерного для левофлоксацина гемигидрата уменьшилась на 99,98 % и составила 0,183 mAU*min, что указывает на практически полное разрушение нативной структуры исследуемого вещества.

Результаты скрининга противомикробной активности продуктов деструкции левофлоксацина гемигидрата показали, что, в сравнении с исходным раствором, диаметр зоны ингибирования роста тест-культуры *Staphylococcus aureus* уменьшился на 76,9 %, и составил 60 % от диаметра зоны ингибирования роста, вызванной контрольным раствором реактива Фентона, что указывает на утрату антибактериальной активности исследуемым веществом.

Выводы. Высокоэффективная жидкостная хроматография и скрининг антимикробной активности методом диффузии в агар показали, что свободнорадикальное окисление левофлоксацина гемигидрата реактивом Фентона приводит к разрушению структуры исходного вещества и образованию продуктов деструкции, не обладающих антимикробными свойствами. Полученные сведения указывают на возможность использования изложенного в статье подхода к обезвреживанию антибактериальных лекарственных препаратов группы фторхинолонов.

Литература

1. Dewani, A. P. Development and Validation of RP-HPLC Method for the Determination of Moxifloxacin in Presence of Its Degradation Products / A. P. Dewani, B. B. Barik, S. K. Kanungo [et al.] // American-Eurasian Journal of Scientific Research.– 2011. – V. 6, №4. – P. 192–200.

2. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): в 2 т. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно : тип. «Победа», 2012. – Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. – 1220 с.

3. Канцерогенные выбросы при термической переработке просроченных лекарственных препаратов / Л. В. Кривошеева, И. А. Хитрово, К. И. Кирсанов [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 3. – С. 28–38. – EDN ZDIFOH.



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
(ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России)

Инновационные технологии в фармации

Выпуск 11

Материалы Всероссийской научно-практической конференции с
международным участием

Иркутск, 7 июня 2024 года

Под общей редакцией Е. Г. Приваловой

Иркутск
ИГМУ
2024