

Михайлова Н. И.¹, Лукашов Р. И.¹, Дробышевская И. А.²

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРОЦЕССА ХИМИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИИ ВОДНОГО РАСТВОРА ЦЕФТРИАКСОНА

¹Учреждение образования «Белорусский государственный
медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Республиканское унитарное предприятие «БЕЛФАРМАЦИЯ», г. Минск, Республика Беларусь

Аннотация. В настоящем исследовании представлены результаты спектрофотометрического контроля химической деструкции водного раствора цефтриаксона. Согласно полученным данным, наиболее эффективным процессом деструкции водного раствора цефтриаксона является фотодеструкция в присутствии пероксида водорода. При хранении в защищенном от света месте 1 % водный раствор лекарственной формы цефтриаксона (исходный раствор) подвергается гидролизу с разрушением цефтриаксона на 70 % к 112-му дню хранения, что подтверждает нестабильность водных растворов цефтриаксона. Показано, что спектрофотометрический метод исследования может использоваться в качестве инструмента мониторинга процесса химической деструкции водного раствора цефтриаксона.

Ключевые слова: цефтриаксон, гидролиз, фотодеструкция, спектрофотометрия.

Введение. Динамичный рост фармацевтической отрасли ставит перед специалистами новую актуальную задачу — организация безопасного обращения и утилизации фармацевтических отходов. Согласно статистическим данным, от 5 до 8 % лекарственных препаратов остаются не использованными пациентами, а по некоторым данным эта цифра может достигать 50 %. Попадая в окружающую среду, лекарственные препараты могут оказывать негативное влияние на растительный и животный мир. Современные водоочистные системы зачастую не обеспечивают обезвреживание химической структуры вещества. Нерациональное применение антибактериальных лекарственных препаратов сопряжено с риском развития антибиотикорезистентности, который увеличивается при попадании препарата в окружающую среду [1]. Вышеизложенное делает актуальным исследование способов обезвреживания фармацевтических отходов данной группы.

Цефтриаксон ([6R-[бальфа,7бета(Z)]]-7-[[2-Амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[[[(1,2,5,6-тетрагидро-2-метил-5,6-диоксо-1,2,4-триазин-3-ил)тио]метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (в виде динатриевой соли)) является полусинтетическим антибиотиком широкого спектра действия класса β-лактамов антибиотиков группы цефалоспоринов III поколения, оказывает антибактериальное и бактерицидное действие. В основе структуры лежит 7-аминоцефалоспоровая кислота, химические свойства вещества обуславливаются наличием в молекуле реакционноспособных групп: карбоксильная, аминогруппа, карбонильная группа.

Цефтриаксон применяется для терапии множества инфекционных заболеваний, в том числе при устойчивости возбудителя к другим группам антибиотиков. Противомикробное действие вещества обусловлено подавлением синтеза компонентов клеточной стенки бактерий (муреина). Кроме этого, цефтриаксон устойчив к действию большинства бета-лактамаз как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов.

Согласно литературным данным, цефтриаксон может кумулироваться в организме дафний, что сопряжено с риском сокращения их популяции и, как следствие, нарушением процесса самоочищения гидробиоценоза от взвешенных частиц и трофических структур [2, 3].

Согласно действующему законодательству Республики Беларусь [4], основным способом обезвреживания лекарственных препаратов в настоящий момент является сжигание при температуре 900–1200 °С. Однако данный метод имеет ряд недостатков: необходимость поддержания высоких температур и приобретения специального мусоросжигательного оборудования, выбросы токсичных продуктов сгорания в атмосферу, обеспечение оборудования топливом для сжигания, высокая стоимость. Для антибактериальных лекарственных средств инструкцией о правилах и методах обезвреживания отходов лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники [4] предлагается утилизация путем разбавления десятикратным избытком воды со сливом в канализацию лекарства. Это приводит к тому, что лекарства вместе со сточными во-

дами попадают в окружающую среду и могут накапливаться в естественных водоемах, после чего повторно попадать с питьевой водой к человеку. Кроме того, в настоящий момент отсутствует система полной очистки воды от присутствия в ней лекарственных средств. Перспективным методом обезвреживания лекарственных препаратов является проведение химического обезвреживания фармакологически активного вещества с образованием безопасных продуктов деструкции [5].

Цель работы — определить потенциальную эффективность ряда методов обезвреживания водных растворов цефтриаксона при контроле химической деструкции лекарственного препарата спектрофотометрическим методом.

Материалы и методы. В качестве исследуемого образца использовали цефтриаксон 1000 мг (в виде цефтриаксона натриевой соли), порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, производство ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов». Для проведения исследования готовили 1 % водный раствор лекарственной формы (далее — испытуемый раствор), в качестве растворителя использовалась вода очищенная. Процесс химической деструкции осуществляли следующими способами:

- гидролиз без добавления реактивов вне доступа прямых солнечных лучей;
- гидролиз при добавлении натрия гидроксида разведенного (в соотношении 1 : 1) вне доступа прямых солнечных лучей;
- гидролиз при добавлении натрия гидроксида разведенного (в соотношении 1 : 1), нагревание на водяной бане при температуре 75 °С в течение 60 мин вне доступа прямых солнечных лучей;
- гидролиз при добавлении хлористоводородной кислоты разведенной (в соотношении 1 : 1) вне доступа прямых солнечных лучей;
- гидролиз при добавлении хлористоводородной кислоты разведенной (в соотношении 1 : 1), нагревание на водяной бане при температуре 75 °С в течение 60 мин в темноте;
- фотодеструкция водного раствора цефтриаксона (естественное освещение);
- фотодеструкция водного раствора цефтриаксона (естественное освещение) в присутствии пероксида водорода в концентрации 30 % (в соотношении 1 : 1).

1 % водный раствор лекарственной формы цефтриаксона (исходный раствор) имеет максимум поглощения на длине волны 238 нм, что было установлено путем регистрации спектра поглощения данного раствора в диапазоне длин волн от 200 до 800 нм на спектрофотометре Solar серии PB2201.

Контроль протекания процесса химической деструкции цефтриаксона проводили путем регистрации с помощью спектрофотометра Solar серии PB2201 значений оптической плотности на длине волны 238 нм испытуемых растворов цефтриаксона, подвергнутых химической деструкции различными способами. Испытуемые растворы разводили водой в соотношении 1 : 200, после чего 1 см³ полученного раствора смешивали с 3 см³ воды. Наблюдение осуществляли в течение 112 дней. Испытуемые растворы хранили в помещении при комнатной температуре вдали от прямых солнечных лучей. Исходный раствор хранили при комнатной температуре в защищенном от света месте. В качестве компенсационного раствора использовался растворитель — вода очищенная.

В ходе спектрофотометрического контроля протекания процесса химической деструкции фиксировали значение оптической плотности исходного раствора и значения оптической плотности в контрольных точках: 7, 28, 80 и 112 дней.

Для интерпретации полученных результатов рассчитывали процент уменьшения оптической плотности раствора при данной длине волны по формуле (1):

$$\% \text{изм.} = \frac{A_{\text{исх}} - A_{7, 28, 80, 112 \text{ дней}}}{A_{\text{исх}}} \times 100 \%, \quad (1)$$

где $A_{\text{исх}}$ — оптическая плотность исходного раствора при длине волны 238 нм;

$A_{7, 28, 80, 112 \text{ дней}}$ — оптическая плотность испытуемых растворов на 7, 28, 80 и 112-й дни соответственно.

Результаты и их обсуждение. Результаты химической деструкции цефтриаксона различными способами представлены в таблице 1.

В представленной таблице 1 видно, что к 7-му дню исследования оптическая плотность испытуемых растворов цефтриаксона в процессе гидролиза наиболее интенсивно уменьшилась в образце, который подвергался гидролизу при добавлении натрия гидроксида разведенного при

Таблица 1 — Процент уменьшения оптической плотности 1 % раствора цефтриаксона в ходе протекания процессов химической деструкции различными способами

Способ химической деструкции	Контрольные точки исследования			
	7 дней	28 дней	80 дней	112 дней
	уменьшение оптической плотности на, %			
Гидролиз без добавления реактивов, хранение в защищенном от света месте	46,6	63,0	30,7	70,0
Гидролиз при добавлении натрия гидроксида разведенного вне доступа прямых солнечных лучей	80,8	76,9	80,8	74,6
Гидролиз при добавлении натрия гидроксида разведенного, нагревание на водяной бане при температуре 75 °С в течение 60 мин, вне доступа прямых солнечных лучей	86,2	75,1	69,9	77,8
Кислота хлористоводородная разведенная, без нагревания вне доступа прямых солнечных лучей	78,0	87,7	78,6	81,4
Кислота хлористоводородная разведенная, нагревание при 75 °С в течение 60 мин вне доступа прямых солнечных лучей	81,5	80,6	68,6	83,4
Фотодеструкция (естественное освещение) в присутствии пероксида водорода	93,8	97,5	91,6	98,1
Фотодеструкция (естественное освещение) без добавления реактивов	72,3	84,5	99,5	92,7

нагревании на водяной бане при температуре 75 °С в течение 60 мин (на 86,2%). Однако далее к 112-му дню значение оптической плотности раствора при длине волны 238 нм начало увеличиваться, а процент уменьшения оптической плотности — соответственно снижаться, что может свидетельствовать об образовании продуктов деструкции, которые, как и цефтриаксон, имеют максимум поглощения при длине волны 238 нм.

К 112-му дню оптическая плотность раствора цефтриаксона наиболее сильно уменьшилась в образце, который подвергался гидролизу в присутствии кислоты хлористоводородной разведенной при нагревании при температуре 75 °С в течение 60 мин.

Согласно результатам, представленным в таблице 1, наиболее эффективным был процесс фотодеструкции (естественное освещение) цефтриаксона в присутствии пероксида водорода: через 7 дней после начала реакции оптическая плотность раствора при длине волны 238 нм уменьшилась на 93,8 %, а к 112-му дню — на 98,1 %.

В процессе фотодеструкции (естественное освещение) без добавления реактивов к 7-му дню оптическая плотность раствора уменьшилась на 72,3 %, к 28-му дню — на 84,5 %. К 80-му дню в растворе образовался осадок, который отделяли методом центрифугирования и определяли оптическую плотность надосадочной жидкости, где оптическая плотность раствора к 112-му дню была на 92,7 % меньше исходного значения.

В исходном растворе при хранении в защищенном от света месте спектрофотометрический контроль также позволил выявить изменение оптической плотности раствора. Окраска исходного раствора с бесцветной изменилась на оранжево-желтую. К 112-му дню во флаконе с раствором образовался мелкодисперсный осадок, который отделяли центрифугированием, оптическая плотность надосадочной жидкости уменьшилась на 70 % в сравнении с исходным раствором.

Заключение. Таким образом, наиболее эффективным был процесс фотодеструкции цефтриаксона в присутствии пероксида водорода: при естественном освещении через 7 дней после начала реакции оптическая плотность раствора при длине волны 238 нм уменьшилась на 93,8 %, а к 112-му дню — на 98,1 %.

Надо отметить, что 1 % водный раствор лекарственной формы цефтриаксона (исходный раствор) при хранении в защищенном от света месте подвергается гидролизу с разрушением цефтриаксона на 70 % к 112-му дню хранения, что подтверждает нестабильность водных растворов цефтриаксона.

Полученные результаты также свидетельствуют о том, что спектрофотометрический метод исследования может использоваться в качестве инструмента мониторинга процесса химической

деструкции водного раствора цефтриаксона. Благодаря простоте использования он является доступной альтернативой высокоэффективной жидкостной и тонкослойной хроматографии. Однако для идентификации образовавшихся продуктов деструкции цефтриаксона требуется использование более сложных методов аналитической химии.

Литература

1. Distribution and persistence of cephalosporins in cephalosporin producing wastewater using SPE and UPLC-MS/MS method / X. Yu [et al.] // *Sci. Total Environ.* — 2016. — Vol. 569–570. — P. 23–30.
2. Кутузова, В. П. Фотохимическое окисление антибиотиков цефалоспоринового ряда в водных растворах / В. П. Кутузова // *Химия и химическая технология в XXI веке : материалы XXIV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых им. выдающихся химиков Л. П. Кулёва и Н. М. Кижнера, посвящ. 85-летию со дня рождения профессора А. В. Кравцова, Томск, 15–16 мая 2023 г. / Том. политехн. ун-т: в 2 т. — Томск: Изд-во Том. политехн. ун-та, 2023. — Т. 2. — С. 229–230.*
3. Шаярова, М. В. Сравнительная оценка токсичности цефазолина и цефтриаксона при биохимической очистке сточных вод / М. В. Шаярова, З. Е. Машченко, Я. М. Русских // *Фундаментальные и прикладные исследования в науке и образовании : сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф., Казань, 10 сент. 2021 г. — Уфа : Аэтерна, 2021. — С. 160–165.*
4. Об утверждении инструкции о правилах и методах обезвреживания отходов лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 22 нояб. 2002 г., № 81. — Режим доступа: [https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/2003–16\(067–092\).pdf](https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/2003–16(067–092).pdf). — Дата доступа: 23.09.2023.
5. Авсейко, М. В. Химический способ утилизации фармацевтических отходов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / М. В. Авсейко, Н. Д. Яранцева // *Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та.* — 2021. — Т. 20. — № 1. — С. 99–110.

Mikhailova N. I.¹, Lukashov R. I.¹, Drobyshevskaya I. A.²

SPECTROPHOTOMETRIC CONTROL OF THE PROCESS OF CHEMICAL DESTRUCTION OF AN AQUEOUS SOLUTION OF CEFTRIAXONE

¹*Educational institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus*

²*Republican Unitary Enterprise «Belpharmacia», Minsk, Belarus*

This study presents the results of spectrophotometric monitoring of the chemical destruction of an aqueous solution of ceftriaxone. According to the data obtained, the most effective process of destruction of an aqueous solution of ceftriaxone is photodestruction in the presence of hydrogen peroxide. When stored in a place protected from light, a 1 % aqueous solution of the dosage form of ceftriaxone (initial solution) undergoes hydrolysis with the destruction of ceftriaxone by 70 % by the 112th day of storage, which confirms the instability of aqueous solutions of ceftriaxone. It has been shown that the spectrophotometric research method can be used as a tool for monitoring the process of chemical destruction of an aqueous solution of ceftriaxone.

Keywords: ceftriaxone, hydrolysis, photodestruction, spectrophotometry.

References.

1. Yu X., Tang X., Zuo J. et al. Distribution and persistence of cephalosporins in cephalosporin producing wastewater using SPE and UPLC-MS/MS method. *Sci. Total Environ.* 2016; 569–570: 23–30. (in Russian)
2. Kutuzova V. P. Photochemical oxidation of cephalosporin antibiotics in aqueous solutions. In: *Chemistry and Chemical Technology in the XXI Century: Collection of the XXIV International Conference.* 2023, May 15–16; Tomsk. Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo politekhn. Universiteta, 2023; v. 2: 229–30. (in Russian)
3. Shayarova M. V., Mashchenko Z. E., Russkikh Ya. M. Comparative assessment of the toxicity of ceftazolin and ceftriaxone during biochemical wastewater treatment. In: *Fundamental and applied research in science and education: Collection of articles International scientific and practical conference, 2021, Sept. 10; Kazan. 2021. Ufa: Aeterna; 2021: 160–5.* (in Russian)
4. On approval of instructions on the rules and methods of waste disposal of medicines, medical devices and medical equipment: the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 81;

November 22, 2002. Available at: [https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/2003–16\(067–092\).pdf](https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/2003–16(067–092).pdf) (accessed 23 September 2023). (in Russian)

5. Avseiko M. V., Yarantseva N. D. Chemical method for recycling pharmaceutical waste from the group of angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Vestnik of Vitebsk state medical university]*. 2014; 20(1): 99–110. (in Russian)

e-mail для переписки: *n_mihaylova91@mail.ru*

Поступила 18.10.2023

ISSN 2076-3778

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»

ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА
Сборник научных трудов

Выпуск 33

Минск
Издательский центр БГУ
2023