

В.Г. Павлович, Н.И. Михайлова

СПОСОБЫ ХИМИЧЕСКОГО ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ МЕТРОНИДАЗОЛА

Научный руководитель: канд. фарм. наук, доц. Р.И. Лукашов

Кафедра фармацевтической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

V.G. Pavlovich, N.I. Mikhailova*

METHODS FOR CHEMICAL DISPOSAL OF METRONIDAZOLE

Tutor: associate professor R.I. Lukashov

Department of Pharmaceutical Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В настоящей статье представлены результаты спектрофотометрического исследования процесса химического обезвреживания метронидазола, проводимого при помощи реакций гидролиза, окисления, фотодеструкции. Показано, что наиболее перспективными реагентами для проведения обезвреживания являются натрия гидроксид разведенный, реактив Фентона, раствор пероксида водорода 30%, разведенные кислоты серная и хлористоводородная.

Ключевые слова: метронидазол, обезвреживание, деструкция, гидролиз, окисление, фотодеструкция, спектрофотометрия

Resume. This article presents the results of a spectrophotometric study of the process of chemical neutralization of metronidazole, carried out using hydrolysis, oxidation, and photodestruction reactions. It has been shown that the most promising reagents for high-quality neutralization are diluted sodium hydroxide, Fenton's reagent, and 30% hydrogen peroxide solution, diluted sulfuric and hydrochloric acids.

Keywords: metronidazole, neutralization, destruction, hydrolysis, oxidation, photodestruction, spectrophotometry.

Актуальность. Наличие антимикробных препаратов в почвенных и водных ресурсах является отравляющим фактором для всей экосистемы ввиду токсичности исходных веществ и образующихся продуктов их деградации, а также грозит появлением штаммов «супербактерий», устойчивых к известным на сегодняшний день антибиотикам. Последнее представляет собой глобальную угрозу для здоровья человека, так как, по оценкам ООН, к 2050 году сохранение этой тенденции может привести к увеличению смертности на 10 миллионов человек. Согласно исследованию, проведенному учеными Йоркского университета в 2019 году, антибиотики были обнаружены в 66 процентах исследуемых рек в 72 странах. И почти 16 процентов, или 111 объектов, содержали концентрации, которые считались небезопасными (исходя из уровней безопасности, определяемых AMR Industry Alliance). К примеру, в пробах из реки Бангладеш в Киртанхоле были обнаружены самые высокие концентрации антибиотиков среди всех обследованных участков, а уровень метронидазола приблизился к 40 микрограмм на литр, что примерно в 300 раз превышает безопасный уровень [1]. Вышеизложенное делает обезвреживание антимикробных лекарственных средств актуальной задачей фармацевтической отрасли.

Цель: разработать и апробировать подход к химическому обезвреживанию метронидазола с образованием безопасных продуктов деструкции.

Задачи:

1. На основе химического строения метронидазола выбрать реактивы и

провести с их помощью химическое обезвреживание.

2. На основании результатов спектрофотометрического метода анализа выбрать способ химического обезвреживания, позволяющий наиболее полно разрушить структуру метронидазола.

Материалы и методы. Исследование проводили с использованием фармацевтической субстанции метронидазола и его 0,5% водного раствора, который выдерживали в ультразвуковой ванне в течение 6 минут до полного растворения вещества (далее – испытуемый раствор).

Гидролиз испытуемого раствора проводили при добавлении натрия гидроксида разведенного и кислоты хлористоводородной разведенной (в соотношении 1:1) при разных температурных режимах: комнатная температура, выдерживание закрытых пробирок с реакционной смесью на водяной бане при температуре 40 °С, 60 °С, 80 °С и 95 °С [2].

Окисление проводили при добавлении к испытуемому раствору пероксида водорода 30% в соотношении 1 мл на 10 мл испытуемого раствора.

Фотодеструкцию под действием прямых солнечных лучей проводили для испытуемого раствора, а также для реакционной смеси испытуемого раствора с пероксидом водорода 30% (1 мл на 10 мл испытуемого раствора).

Проводилось изучение влияния УФ-света на катализ реакции деструкции испытуемого раствора и реакционной смеси испытуемого раствора с пероксидом водорода 30% в облучателе хроматографическом УФС при длине волны 254 нм.

Также проводили деструкцию метронидазола при добавлении к 0,5 г субстанции 15 мл натрия гидроксида разведенного, кислоты серной разведенной (в обоих случаях реакционную смесь выдерживали в течение 1 часа на нагревательной плитке в термостойкой колбе при температуре 100 °С), 15 мл реактива Фентона (5 мл сульфата железа (II) 1% и 10 мл раствора пероксида водорода 30%) и 10 мл раствора пероксида водорода 30% [2].

Контроль измерений оптической плотности проводился на спектрофотометре Solar серии PB2201 при длинах волн от 200 до 800 нм. В качестве компенсационного раствора использовали воду очищенную.

Результаты и их обсуждение. Исходный спектр поглощения 0,5% раствора метронидазола представлен на рис. 1. Наблюдается 3 пика при следующих длинах волн: 200, 230 и 320 нм.

Было определено, что нагревание исходного раствора на водяной бане при всех температурных режимах, УФ-облучение и прямые солнечные лучи никак не влияли на форму спектра. Также метронидазол при хранении в виде водного раствора без добавления реагентов химической деструкции не подвергается.

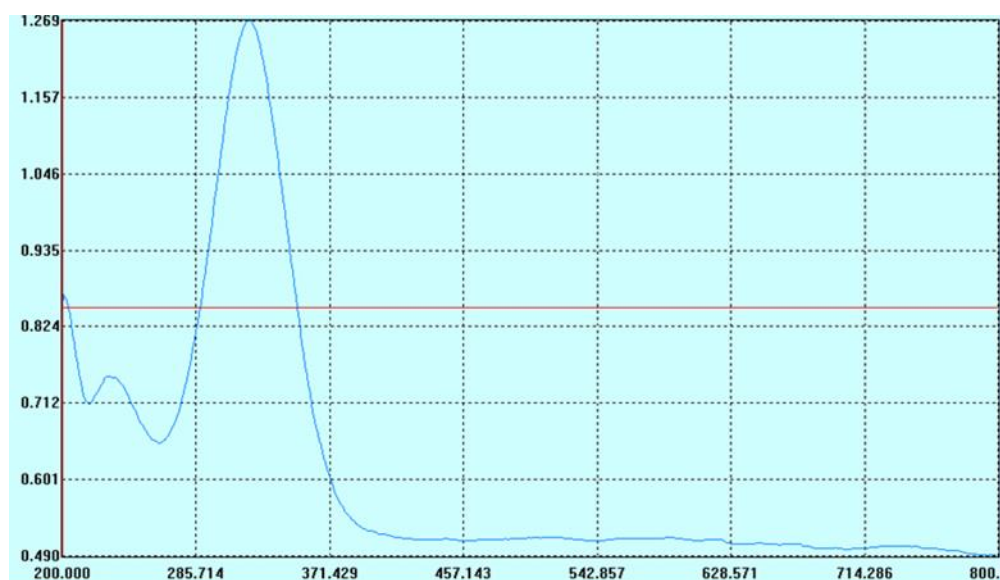


Рис. 1 – Спектр поглощения исходного 0,5% раствора метронидазола

Наиболее значимое изменение оптической плотности раствора и формы спектра поглощения наблюдалось в случае взаимодействия как испытуемого раствора, так и субстанции метронидазола с гидроксидом натрия разведенным (рис. 2), а также при взаимодействии субстанции метронидазола с реактивом Фентона (рис. 3).

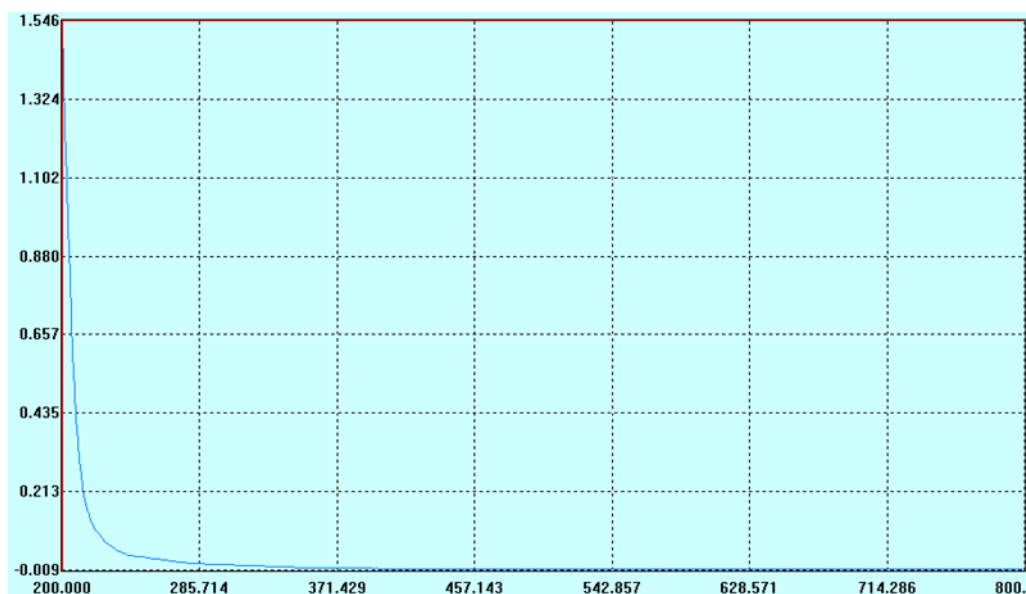


Рис. 2 – Спектр поглощения реакционной смеси метронидазола (как водного раствора, так и субстанции) с гидроксидом натрия разведенным

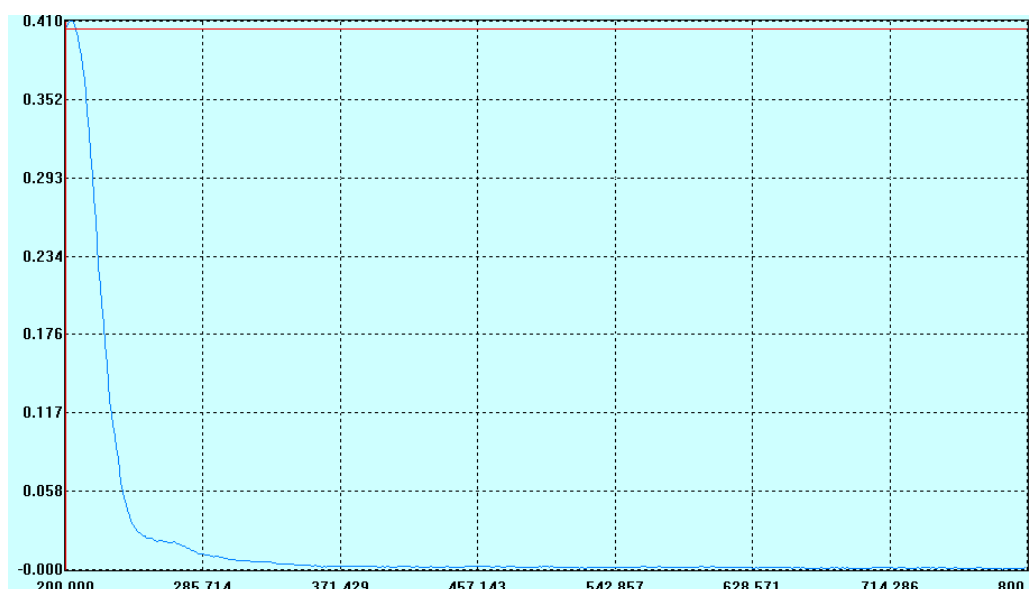


Рис. 3 – Спектр поглощения реакционной смеси субстанции метронидазола с реактивом Фентона

При взаимодействии субстанции с раствором пероксидом водорода 30% все пики, характерные для исследуемого вещества, исчезают, что указывает на протекание процессов химической деструкции.

Исходя из данных, полученных по спектру поглощения реакционной смеси 0,5% раствора метронидазола с пероксидом водорода 30% (рис. 4), можно судить об образовании нового продукта, так как пик при 230 нм исчез. Определено, что УФ-излучение и прямые солнечные лучи не влияют на катализ данной реакции. При взаимодействии субстанции метронидазола с пероксидом водорода 30% все пики, характерные для исследуемого вещества, исчезают, что также указывает на протекание процессов химической деструкции вещества.

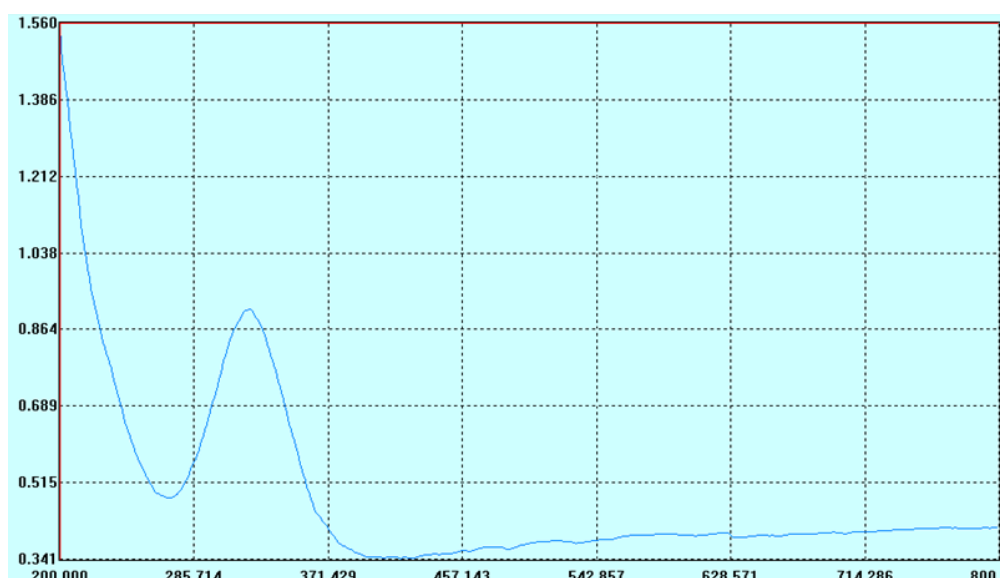


Рис. 4 – Спектр поглощения реакционной смеси 0,5% раствора метронидазола с пероксидом водорода 30%

При добавлении кислот хлористоводородной и серной разведенных форма спектра модифицировалась однотипно, а оптическая плотность реакционной смеси

значительно уменьшилась (рис. 5). Поэтому кислотный гидролиз также может использоваться, т.к. наблюдаются качественные и количественные изменения спектра поглощения испытуемого образца.

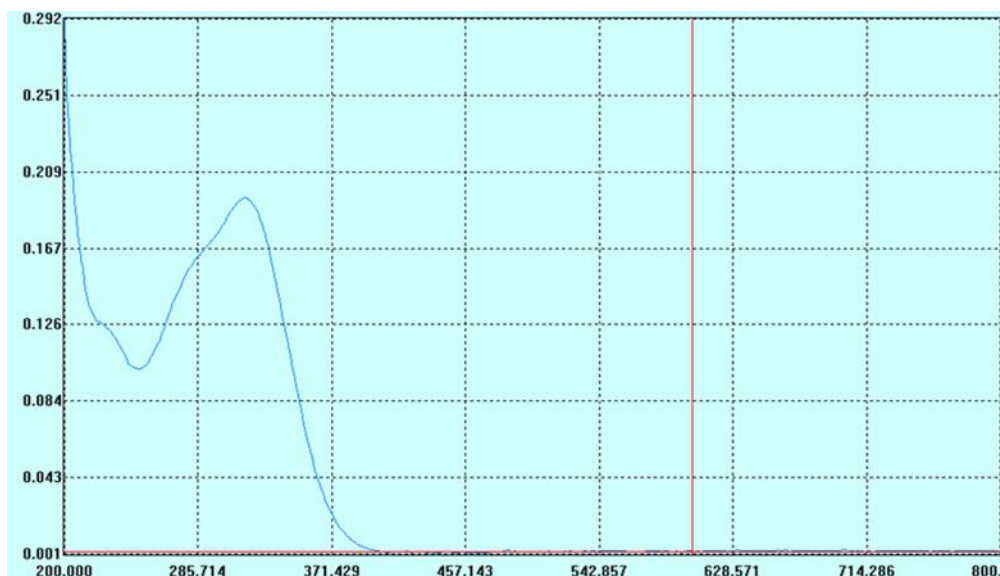


Рис. 5 – Спектр поглощения реакционных смесей 0,5% раствора метронидазола с кислотой хлористоводородной разведенной и субстанции метронидазола с кислотой серной разведенной

Выводы:

1. Были апробированы химические способы деструкции метронидазола следующими реагентами: кислоты серная и хлористоводородная разведенные, гидроксид натрия разведенный, реактив Фентона, раствор пероксида водорода 30%.

2. Результаты спектрофотометрического анализа указывают на то, что наиболее эффективными реагентами оказались натрия гидроксид разведенный, реактив Фентона, раствор пероксида водорода 30% (для субстанции), так как предполагается полное разрушение вещества. В случае взаимодействия с кислотами, а также водного раствора с пероксидом водорода, предположительно, образуются новые вещества. В дальнейшем необходима идентификация продуктов деструкции методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и спектроскопии комбинационного рассеяния, а также определение токсичности продуктов деструкции, что является следующим этапом нашего исследования.

Литература

1. Antibiotics found in some of the world's rivers exceed 'safe' levels, global study finds / University of York [Электронный ресурс] – Режим доступа : <https://goo.su/ckEqX> – Дата доступа : 01.03.2023.
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.