

СПОСОБЫ ХИМИЧЕСКОГО ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ГЕМИГИДРАТА

Босая А.А., студ. 4 курса,

Михайлова Н.И., старший преподаватель кафедры фармацевтической химии

Руководитель: Лукашов Р.И., к.фарм. н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

220083, Минск, пр. Дзержинского, д.83, Республика Беларусь

E-mail: nas0025122002@gmail.com

В настоящем исследовании представлены результаты проведенной химической деструкции субстанции левофлоксацина гемигидрата с использованием пероксида водорода 30 %, реактива Фентона, натрия гидроксида разведенного, кислоты хлористоводородной разведенной, кислоты серной разведенной, а также методом фотодеструкции в условиях доступа прямых солнечных лучей и при облучении УФ-лампой при 254 нм.

Апробирован метод тонкослойной хроматографии для контроля протекания химической деструкции левофлоксацина гемигидрата. Показано, что наиболее перспективными методами химической деструкции левофлоксацина гемигидрата являются окисление пероксидом водорода и химическая деструкция с гидроксидом натрия разведенным.

Ключевые слова: левофлоксацин гемигидрат, химическая деструкция, спектрофотометрия, токсичность, ТСХ.

Лидирующие позиции по объемам розничного потребления занимают антибиотики – химические вещества, которые убивают (бактерициды) или подавляют рост (бактериостатики) бактериальных патогенов. Их используют в медицине для лечения широкого спектра бактериальных инфекций и в ветеринарии для предотвращения болезней, стимулирования роста, увеличения скорости набора веса, а также для уменьшения количества корма на единицу прироста. Среди антибактериальных препаратов широкого спектра действия следует выделить фторхинолоны [1].

Левофлоксацин гемигидрат – широко применяемый антибиотик группы фторхинолонов со слабой метаболической активностью в организме человека, поэтому он попадает в водные ресурсы и окружающую среду в качестве исходного соединения. Комплексообразование между антибиотиком (в виде химического соединения) с другими органическими или неорганическими соединениями приводит к образованию опасных веществ, которые влияют на развитие резистентности у микроорганизмов, а также негативно воздействуют на экосистему.

На данный момент левофлоксацин обнаружен как в подземных, так и в поверхностных водах [2].

Одним из возможных путей снижения токсичности является химическая деструкция, целью которой является получение менее токсичных продуктов, а также снижение концентрации основной активной фармацевтической субстанции.

Цель. Провести сравнение различных методов химической деструкции левофлоксацина гемигидрата для возможности применения при обезвреживании и утилизации его фармацевтических отходов с использованием спектрофотометрического метода анализа и тонкослойной хроматографии.

Готовили 1 % водный раствор левофлоксацина гемигидрата (далее – испытуемый раствор), растворитель – вода дистиллированная.

В качестве возможных способов деструкции рассматривали следующие подходы:

- длительное воздействие натрия гидроксида разведенного на испытуемый раствор (соотношение реактива и испытуемого раствора 1:1) без нагревания, и после нагревания реакционной смеси в течение 6 часов при температурах 40 °С, 60 °С, 80 °С, 95 °С.

- выдерживание субстанции левофлоксацина гемигидрата с натрием гидроксидом разведенным (0,5 г левофлоксацина гемигидрата и 30 мл натрия гидроксида разведенного) при температуре 100 °С в течение 1 часа.

- длительное воздействие кислоты хлористоводородной разведенной на испытуемый раствор (соотношение реактива и испытуемого раствора 1:1) без нагревания, и после нагревания реакционной смеси в течение 6 часов при температурах 40 °С, 60 °С, 80 °С, 95 °С.

- выдерживание субстанции левофлоксацина гемигидрата с кислотой серной разведенной (0,5 г левофлоксацина гемигидрата и 30 мл кислоты серной разведенной) при температуре 100 °С в течение 1 часа.

- выдерживание левофлоксацина гемигидрата в водном растворе (испытуемый раствор) без нагревания, и после нагревания реакционной смеси в течение 6 часов при температурах 40 °С, 60 °С, 80 °С, 95 °С.

- свободнорадикальное окисление в системе Фентона (добавление к испытуемому раствору сульфата железа и пероксида водорода 30 %)

- окисление субстанции левофлоксацина гемигидрата раствором пероксида водорода 30 % (0,5 г и 10 мл пероксида водорода 30 %, для улучшения растворения образца использовали ультразвуковую ванну).

- окисление испытуемого образца при добавлении 1 мл пероксида водорода 30 % на 10 мл испытуемого раствора

- фотодеструкция испытуемого образца в условиях доступа прямых солнечных лучей (без добавления реактивов, и при добавлении 1 мл пероксида водорода 30 % на 10 мл испытуемого раствора), а также выдерживание тех же образцов в течение 6 часов в УФ-лампе при длине волны 254 нм.

В качестве контрольных образцов использовали водный раствор левофлоксацина гемигидрата в темном месте и образцы водного раствора левофлоксацина гемигидрата.

Контроль протекания процесса химической деструкции левофлоксацина гемигидрата проводили путем регистрации значений оптической плотности при длине волны, соответствующей максимуму поглощения исходных растворов,

подвергнутых химической деструкции, с помощью спектрофотометра Solar серии PB2201 (страна-производитель Республика Беларусь).

Хроматографический анализ образцов после проведения химической деструкции проводили на пластинках марки «Sorbfil» на алюминиевой основе. Пластинку помещали в хроматографическую камеру и элюировали в системе растворителей) ацетонитрил – 25 % аммиак – метанол – метилхлорид (10:20:40:40) [3]. Перед проведением исследования хроматографическую камеру насыщали парами соответствующего элюента в течение 30 мин. На линию старта хроматографической пластинки наносили по 10 мкл испытуемого образцов [3]. Длина пути пробега элюента составляла 10 см. Пластинку извлекали и высушивали в потоке теплого воздуха. Затем обрабатывали хроматографическую пластину подкисленным реактивом Бушарда (раствор йода в калия йодиде). Детектирование осуществляли при дневном свете, в УФ-свете при длине волны 365 нм (до и после обработки подкисленным реактивом Бушарда).

Исходный 1 % левофлоксацина гемигидрата имеет слабое желтое окрашивание.

При воздействии натрия гидроксида разведенного на левофлоксацина гемигидрат (соотношение реактива и испытуемого раствора 1:1) вне зависимости от условий проведения реакции раствор становился бесцветным, осадок не образовывался.

При выдерживании субстанции левофлоксацина гемигидрата с натрия гидроксидом разведенным при температуре 100 °С в течение 1 часа образовался трехслойный раствор: верхний бесцветный слой, игольчатый средний слой и белый творожистый осадок.

При длительном воздействии кислоты хлористоводородной разведенной на левофлоксацина гемигидрат (соотношение реактива и испытуемого раствора 1:1) вне зависимости от условий проведения реакции раствор приобрел ярко-желтое окрашивание.

Выдерживание субстанции левофлоксацина гемигидрата с кислотой серной разведенной при температуре 100 °С в течение 1 часа раствор стал лимонный с консистенцией мусса.

При взаимодействии левофлоксацина гемигидрата с реактивом Фентона образовался окрашенный продукт реакции темно-коричневого цвета.

Под действием прямых солнечных лучей на раствор левофлоксацина гемигидрата образовался белый творожистый осадок как без добавления пероксида водорода, так и при его добавлении к испытуемому раствору, при этом при выдерживании образца в УФ-лампе при длине волны 254 нм изменений испытуемого раствора не происходило, а при взаимодействии в этих же условиях испытуемого раствора с пероксидом водорода образовался обильный белый творожистый осадок.

В ходе окисления субстанции левофлоксацина гемигидрата раствором пероксида водорода 30 % образовался продукт молочно-желтого цвета.

Изменение цвета растворов и образование осадков указывает на образование новых продуктов деструкции и делает необходимым их дальнейшее изучение.

В течение всего периода наблюдения фиксировали изменение оптической плотности испытуемых растворов. Результаты указывают на то, что наиболее выраженные качественные и количественные изменения спектров поглощения испытуемого раствора наблюдались у следующих образцов:

- окисление испытуемого образца при добавлении 1 мл пероксида водорода 30 % на 10 мл испытуемого раствора, а также при выдерживании аналогичной смеси в УФ-лампе при длине волны 254 нм;

- длительное воздействие натрия гидроксида разведенного на испытуемый образец (соотношение реактива и испытуемого раствора 1:1) без нагревания;

- воздействие натрия гидроксида разведенного на субстанцию левофлоксацина гемигидрата при нагревании в течение 1 часа при температуре 100 °С;

- воздействие кислоты серной разведенной на субстанцию левофлоксацина гемигидрата при температуре 100 °С в течение 1 часа;

- окисление субстанции левофлоксацина гемигидрата раствором пероксида водорода 30 %;

- свободнорадикальное окисление в системе Фентона.

Установлено, что длительность и температура нагревания не оказывала влияния на скорость и степень протекания химической деструкции.

При просмотре пластин тонкослойной хроматографии после высушивания и до обработки реактивом Бушарда были выявлены пятна, проявляющие голубую флуоресценцию, после обработки – темно-зеленую. При этом при просмотре в дневном свете, после обработки подкисленным реактивом Бушарда наблюдались коричнево-желтые пятна. Для характеристики протекания процессов деструкции и характеристики природы вещества рассчитывали значение коэффициента подвижности (R_f) как отношение расстояния от центра пятна к расстоянию, пройденному растворителем. Результаты расчетов представлены в таблице.

Таблица – Значения показателей коэффициента подвижности продуктов химической деструкции левофлоксацина гемигидрата

Исследуемые образцы	Значение коэффициента подвижности (R_f)
Контрольный образец	0,88
Испытуемый раствор после выдерживания 3 месяца вне доступа солнечных лучей	0,86

Исследуемые образцы	Значение коэффициента подвижности (R_f)
Испытуемый раствор после выдерживания 3 месяца под действием прямых солнечных лучей	0,87
Испытуемый раствор, обрабатываемый в УФ-лампе при длине волны 254 нм в течение 6 часов после выдерживания в течение 3 месяцев вне доступа солнечных лучей	0,9
Испытуемый раствор при окислении в системе Фентона после выдерживания в течение 3 месяцев вне доступа солнечных лучей	0,86
Испытуемый раствор с натрия гидроксидом разведенным после нагревания при температуре 95 °C в течение 6 часов после выдерживания в течение 3 месяцев вне доступа солнечных лучей	0,87
Испытуемый раствор с кислотой хлористоводородной разведенной после нагревания при температуре 95 °C в течение 6 часов после выдерживания в течение 3 месяцев вне доступа солнечных лучей	0,80
Испытуемый раствор с раствором пероксида водорода 30 % (в соотношении 1 : 10) выдерживания в течение 3 месяцев вне доступа солнечных лучей	0,80
Испытуемый раствор с H_2O_2 после выдерживания 3 месяца действием прямых солнечных лучей	0,74
Испытуемый раствор с H_2O_2 после обработки в УФ-лампе при длине волны 254 нм, после выдерживания 3 месяца вне доступа солнечных лучей	0,87
Окисление субстанции левофлоксацина гемигидрата раствором пероксида водорода 30 %	0,69
Субстанция левофлоксацина гемигидрата натрия гидроксидом разведенным	0,77
Субстанция левофлоксацина гемигидрата с кислотой серной разведенной	0,83

Исходя из данных, приведенных в таблице 1, можно сделать вывод, что наибольшая степень деструкции наблюдалась у следующих образцов:

- образец субстанции левофлоксацина гемигидрата, подвергнутого окислению раствором пероксида водорода 30 % ($R_f=0,69$);
- испытуемый раствор с H_2O_2 после выдерживания 3 месяца действием прямых солнечных лучей ($R_f=0,74$);
- субстанция левофлоксацина гемигидрата натрия гидроксидом разведенным ($R_f=0,77$).

Полученные в ходе исследования результаты указывают на то, что наиболее перспективными методами химической деструкции левофлоксацина гемигидрата из рассмотренных в статье являются окисление пероксидом водорода и химическая деструкция гидроксидом натрия разведенным. В дальнейшем необходима идентификация полученных продуктов деструкции инструментальными методами, и исследование их токсичности на растительных и животных объектах.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

76.01.94 Охрана окружающей среды

ЛИТЕРАТУРА

1. Цифровая цветометрия индикаторных тест-систем с использованием смартфона и хемометрического анализа при определении хинолонов в лекарственных препаратах / В. Г. Амелин, З. А. Ч. Шаока, Д. С. Большаков [и др.] // Журнал прикладной спектроскопии. 2022. Т. 89. N 1. С.84-93. doi.org/10.47612/0514-7506-2022-89-1-84-93
2. Fard S. G., Haghighi M., Shabani M. Facile one-pot ultrasound-assisted solvothermal fabrication of ball-flowerlike nanostructured $(BiOBr)_x(Bi_7O_9I_3)_{1-x}$ solid-solution for high active photodegradation of antibiotic levofloxacin under sun-light // Applied Catalysis B: Environmental. 2019. Vol. 248. P. 320-331. doi.org/10.1016/j.apcatb.2019.02.021
3. Разработка методики идентификации антибиотиков – производных фторхинолона в сточных водах для нужд экотоксикологического мониторинга / К. Ю. Нетёсова, С. Н. Губарь, И. А. Журавель [и др.] // Вестник КазМНУ. 2018. Т. 1. N 1. С. 322-325.

SUMMARY

METHODS FOR CHEMICAL REMOVAL OF LEVOFLOXACIN HEMIGYDRATE

Bosaya A.A., 4th year student,

Mikhailava N.I., senior lecturer of the Department of of Pharmaceutical Chemistry

Supervisor: **Lukashou R.I.**, candidate of pharmaceutical sciences, associate professor,

head of the department of pharmaceutical chemistry

Belarusian State Medical University

220083, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83, Republic of Belarus

E-mail: nas0025122002@gmail.com

This study presents the results of the chemical destruction of the substance levofloxacin hemihydrate using hydrogen peroxide 30%, Fenton's reagent, diluted sodium hydroxide, diluted hydrochloric acid, diluted sulfuric acid, as well as the method of photodestruction in conditions of access to direct sunlight and when irradiated with a UV lamp at 254 nm.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**XIV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
МОЛОДЕЖНОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА**

«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

28 марта – 02 апреля 2024 года

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ
PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE**

