

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКОТОКСИЧНОСТИ ПРОДУКТОВ ХИМИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИИ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ
АНТИБИОТИКОВ НА ПРИМЕРЕ АМОКСИЦИЛЛИНА ТРИГИДРАТА**

Рубанкова М.С., студ. 5 курса, **Михайлова Н.И.**, ст. преподаватель

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

Белорусский государственный медицинский университет

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

E-mail: marirubankova@gmail.com

В результате данного исследования при помощи биоиндикатора кресс-салата (*Lepidium sativum*) определена экотоксичность продуктов химической деструкции амоксициллина тригидрата, проводимой путем кислотного и щелочного гидролиза в различных условиях.

Ключевые слова: *химическая деструкция, бета-лактамные антибиотики, амоксициллин, экотоксичность, кресс-салат, Lepidium sativum.*

На сегодняшний день остро стоит вопрос об утилизации медицинских отходов, к которым, в числе прочих, относятся фармацевтические отходы (просроченные, неиспользованные лекарственные средства (далее – ЛС) и т. д.) из-за их вероятного неблагоприятного воздействия на окружающую среду. Первые сообщения о наличии ЛС в сточных водах и природных водных резервуарах были опубликованы еще в 1977 году, и с этого момента данная тема не теряет своей актуальности.

Существующие методы утилизации фармацевтических отходов имеют ряд недостатков. В качестве перспективного альтернативного метода может рассматриваться утилизация ЛП путем их химической деструкции.

Использование антибактериальных ЛС сопряжено с риском развития антибиотикорезистентности, которая значительно повышается при их попадании в окружающую среду. Методы химической деструкции предполагают полное или частичное разрушения химической структуры ЛС, что позволит ограничить контакт нативной структуры антибактериальных ЛС с микроорганизмами окружающей среды и уменьшить риск развития к ним антибиотикорезистентности.

Цель: определение экотоксичности продуктов гидролиза антибактериальных ЛС на примере амоксициллина тригидрата.

В качестве объекта исследования была использована фармацевтическая субстанция амоксициллина тригидрата. На основе анализа его химической структуры и ожидаемых химических свойств для деструкции был выбран метод гидролиза.

Для исследования готовили 1 % водный раствор амоксициллина тригидрата, к которому для растворения субстанции добавляли раствор хлористоводородной кислоты разведенной (соотношение 20:1) (далее – испытуемый раствор).

Процесс деструкции амоксициллина тригидрата в ходе гидролиза в составе полученного раствора проводили:

- без добавления реактивов;
- при добавлении равного объема раствора натрия гидроксида разведенного.

Анализ степени протекания реакций химической деструкции проводился при помощи абсорбционной спектрофотометрии в УФ и видимой областях, путем регистрации спектров поглощения в диапазоне длин волн от 200 до 800 нм. В качестве контрольного раствора использовался растворитель – вода дистиллированная. Регистрация результатов проводилась на спектрофотометре Solar серии PB2201.

Для получения спектра поглощения анализируемых образцов отбирали по 0,025 мл исходных растворов и доводили до 5,00 мл водой дистиллированной (1:200).

Гидролиз полученных растворов проводился без нагревания и при нагревании на водяной бане в течение одного часа при температуре 60 °С.

Период проведения исследования составил 141 день. Растворы выдерживались в помещении при комнатной температуре вдали от прямых солнечных лучей.

Исследование экотоксичности продуктов деструкции амоксициллина тригидрата проводили с использованием биоиндикатора кресс-салата (*Lepidium sativum*). Срок проведения исследования составил 5 дней. Количество семян, используемых для исследования 1 образца – 30 штук.

Исследуемые растворы доводились до pH 5,0-7,5 (за исключением исходных образцов). Растворы разводились водой дистиллированной (в соотношении 1:2) и вносились ежедневно в объеме 1,5-2,0 мл. В качестве контрольного раствора использовалась вода дистиллированная. Для исследования использовались исходные образцы, которые не подвергались химической деструкции, и образцы, подвергшиеся щелочному гидролизу без нагревания и после нагревания.

В ходе протекания реакции гидролиза амоксициллина тригидрата в составе испытуемого раствора наблюдается изменение спектра поглощения: уменьшение оптической плотности в области максимума поглощения исходного раствора (228 нм) на 24,30 % после нагревания и 18,4 % без нагревания, и появление нового максимума поглощения при 353 нм, что свидетельствует об изменении химической структуры исследуемого вещества в ходе его химической деструкции. При анализе данных спектров поглощения выявлено более интенсивное протекание реакции после нагревания. Также наблюдалось изменение цвета раствора как после нагревания (раствор приобрел светло-желтый цвет), так и без нагревания (раствор постепенно приобретал более интенсивную желтую окраску).

В результате гидролиза амоксициллина тригидрата в составе испытуемого раствора при добавлении к нему равного объема гидроксида натрия разведенного наблюдается уменьшение оптической плотности в области максимума поглощения исходного раствора (246 нм) на 43,82 % после нагревания и 26,18 % без нагревания и появление нового максимума поглощения при 377 нм. При анализе данных спектров поглощения выявлено более интенсивное протекание реакции после нагревания. Также наблюдалось изменение цвета раствора как после нагревания (раствор приобрел светлый оранжево-желтый цвет), так и без нагревания (раствор постепенно приобретал более интенсивную желтую окраску).

Результаты исследования экотоксичности приведены в таблице.

Таблица – Результаты исследования экотоксичности продуктов деструкции амоксициллина тригидрата

	День 1-2	День 3	День 4	День 5	Внешний вид растений на 5 день
	Проросшие семена/все семена	Проросшие семена/зеленые растения	Проросшие семена/зеленые растения	Проросшие семена/зеленые растения	
ИО амоксициллина	26/30	28/0	29/0	29/0	Нет зеленых растений (обусловлено низким pH) (рис. 1)
Амоксициллин + NaOH	19/30	26/20	28/25	28/27	Здоровые зеленые растения (рис. 2)
Амоксициллин + NaOH, t	22/30	27/22	30/28	30/29	Здоровые зеленые растения (рис. 3)
Контроль (вода)	25/30	30/24	30/28	30/28	Здоровые зеленые растения (рис. 4)



Рисунок 1. ИО амоксициллина



Рисунок 2. Амоксициллин + NaOH



Рисунок 3. Амоксициллин + NaOH, t



Рисунок 4. Контроль (вода)

В первый и второй день исследования оценивалось количество проросших семян по отношению ко всем семенам. В дальнейшем (после появления зеленых растений) оценивалось количество зеленых растений по отношению ко всем проросшим семенам.

У исходного образца амоксициллина отсутствуют зеленые растения, что, предположительно, обусловлено низким значением pH исходного раствора (так как он не подвергался нейтрализации). Образцы амоксициллина, подвергшиеся химической деструкции, не показали значимого угнетения роста и развития растений *Lepidium sativum*.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о протекании процесса химической деструкции испытуемых веществ при выбранных методиках. В результате гидролиза амоксициллина тригидрата наблюдаются уменьшение оптической плотности в области максимума поглощения исходного раствора (228 нм в кислой среде и 246 нм в щелочной среде) и появление нового максимума поглощения при 353 нм в кислой среде и 377 нм в щелочной среде, что свидетельствует об изменении химической структуры исследуемого вещества и образовании продуктов деструкции. При этом более интенсивное протекание реакции наблюдалось при нагревании.

Изучение экотоксичности продуктов, образовавшихся в процессе обезвреживания 1 % раствора амоксициллина, показало, что они не нарушают рост и развитие растений *Lepidium sativum*, что свидетельствует о меньшей экотоксичности продуктов его деструкции по сравнению с нативным ЛС.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ

76.31.35 Фармхимия

34.47.51 Экологическая токсикология

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**

