

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА СТЕПЕНЬ ПРОТЕКАНИЯ ГИДРОЛИЗА АМОКСИЦИЛЛИНА ТРИГИДРАТА

Н.И. Михайлова*, Р.И. Лукашов

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

e-mail: n_mihaylova91@mail.ru

Ключевые слова: химическое обезвреживание, амоксициллина тригидрат, фармацевтические отходы, деструкция, гидролиз

Введение. В условиях растущего фармацевтического рынка корректная утилизация лекарственных препаратов является общемировой проблемой из-за их вероятного неблагоприятного воздействия на окружающую среду. Следы лекарственных средств обнаружаются повсеместно, как в природных объектах (почва, подземные и поверхностные водные объекты), так и в питьевой воде, некоторых продуктах питания, антропогенных водных объектах.

В условиях растущей антибиотикорезистентности микроорганизмам к существующим антимикробным лекарственным препаратам делают актуальным поиск способов обезвреживания лекарственных препаратов данной группы. Амоксициллина тригидрат является широко применяемым в клинической практике бета-лактамным антибактериальным средством системного действия, пенициллином широкого спектра действия. Данное соединение является неустойчивым в водной среде, особенно при нагревании. В ходе реакций гидролиза происходит разрыв амидной связи, что является фактором дезактивации антибиотика.

Цель: установить влияние температуры на степень протекания гидролиза субстанции амоксициллина тригидрата.

Материалы и методы. Для исследования готовили 1% водный раствор амоксициллина тригидрата, к которому добавляли раствор хлористоводородной кислоты, разведенной (соотношение 20:1) (далее – испытуемый раствор) для растворения субстанции. Гидролиз полученных растворов проводился без нагревания и при нагревании на водяной бане Белаквилон WB-12 в течение 6 часов при температурах 40°C, 60°C, 80°C и 95°C. Анализ полноты химической деструкции проводился методом высокоеффективной жидкостной хроматографии по методике, представленной в Государственной фармакопее Республики Беларусь, с использованием жидкостного хроматографа UltiMate3000 с флуориметрическим и диодноматричным детекторами. Хроматографическое разделение проводили на колонке ZORBAX SB-C18 длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненной силикагелем октадецилсильным для хроматографии с размером частиц 5 мкм.

Для анализа использовались две подвижные фазы: подвижная фаза А (ацетонитрил – буферный раствор pH 5,0 в соотношении 1:99 об/об) и подвижная фаза В (ацетонитрил – буферный раствор pH 5,0 в соотношении 20:80 об/об). Детектирование осуществляли при помощи спектрофотометрического детектора при длине волны 294 нм. Температура колонки поддерживалась на уровне 20 °C. Скорость подвижной фазы составляла 1,0 мл/мин. Объем вводимой пробы – 50 мкл.

Результаты. Анализ результатов ВЭЖХ исследуемых образцов химической деструкции, проводимой путем гидролиза слабокислой среде, осуществляли путем сопоставления параметров пиков исходного образца амоксициллина тригидрата и предполагаемых продуктов его деструкции в испытуемых образцах.

Хроматографические характеристики исходного образца амоксициллина тригидрата, а также предполагаемых продуктов его деструкции, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Хроматографические характеристики исходного образца амоксициллина тригидрата и предполагаемых продуктов химической деструкции, проводимой путем гидролиза в слабокислой среде

Образец	Предполагаемый продукт деструкции	Время удерживания, мин	Площадь хроматографического пика, мAU	Процент от общей площади, %
Исходный образец	-	8,730	102,5055	100,00
Амоксициллин 20°C	Продукт 1	4,005	2,4331	1,68
	Продукт 2	4,613	2,9020	2,00
	Продукт 3	25,702	11,4501	7,90
	Продукт 4	29,060	6,3883	4,41
	Продукт 5	29,298	9,7607	6,73
	Продукт 6	30,482	1,2887	0,89
	Продукт 7	31,812	92,9395	64,10
	Продукт 8	33,413	14,8470	10,24
	Продукт 9	38,645	0,9781	0,67
	Продукт 10	39,493	2,0104	1,39
Амоксициллин 40°C	Продукт 1	4,032	2,1836	1,53
	Продукт 2	4,605	2,2018	1,55
	Продукт 3	25,960	11,0126	7,74
	Продукт 4	29,433	4,6176	3,24
	Продукт 5	29,678	9,9043	6,96
	Продукт 6	30,970	1,4995	1,05
	Продукт 7	32,338	91,5652	64,33
	Продукт 8	33,862	15,8528	11,14
	Продукт 9	39,443	0,8975	0,63
	Продукт 10	40,305	2,6046	1,83
Амоксициллин 60°C	Продукт 1	4,005	1,6187	1,17
	Продукт 2	4,620	0,7182	0,52
	Продукт 3	25,720	11,5849	8,40
	Продукт 4	29,085	1,0691	0,78
	Продукт 5	29,317	9,4891	6,88
	Продукт 6	30,505	5,5351	4,01
	Продукт 7	31,838	88,3895	64,09
	Продукт 8	33,267	2,3795	1,73

Образец	Предполагаемый продукт деструкции	Время удерживания, мин	Площадь хроматографического пика, мAU	Процент от общей площади, %
Амоксициллин 80°C	Продукт 9	33,437	11,0797	8,03
	Продукт 10	38,682	1,1203	0,81
	Продукт 11	39,528	4,9222	3,57
	Продукт 1	4,007	1,0375	0,60
	Продукт 2	25,723	7,4555	4,34
	Продукт 3	29,323	6,8670	3,99
	Продукт 4	30,512	12,8377	7,47
	Продукт 5	31,825	125,6522	73,10
	Продукт 6	33,310	1,1369	0,66
	Продукт 7	33,450	10,4114	6,06
Амоксициллин 95°C	Продукт 8	38,703	1,0486	0,61
	Продукт 9	39,550	4,2524	2,47
	Продукт 10	46,400	1,2023	0,70
	Продукт 1	2,878	0,8522	0,40
	Продукт 2	2,957	1,2588	0,59
	Продукт 3	4,000	1,2190	0,57
	Продукт 4	25,69	1,7441	0,82
	Продукт 5	29,283	1,8170	0,85
	Продукт 6	30,463	15,0470	7,08
	Продукт 7	31,738	180,263	84,78
	Продукт 8	33,405	6,0175	2,83
	Продукт 9	34,122	0,5333	0,25
	Продукт 10	38,627	0,8833	0,42
	Продукт 11	39,487	2,2391	1,05
	Продукт 12	46,268	0,7570	0,36

По результатам хроматографирования исходного образца и исследуемых образцов химической деструкции, проводимой путем гидролиза в слабокислой среде, установлено исчезновение основного пика амоксициллина и появление пиков продуктов его деструкции, что свидетельствует о протекания реакции химической деструкции при гидролизе при всех температурных режимах.

Исходя из данных, представленных в таблице 1, время удерживания основных продуктов деструкции гидролиза при нагревании при различных температурах сопоставимо, что может указывать на образование одинаковых или схожих по своей химической структуре продуктов деструкции, что позволяет сделать предположение об общих закономерностях в протекании реакции или едином механизме протекающей реакции, интенсивность протекания которой зависит от температурного воздействия. Сопоставимые продукты имеют время удерживания около 4, 25, 29 минут, 30-33 минут и 39-40 минут. Основные продукты, имеющие наибольшую площадь хроматографического пика, имеют время удерживания около 31-32 минут. При более высокой температуре (95°C) площадь пика основного продукта химической деструкции была максимальной, что указывает на наиболее полное протекание реакции гидролиза испытуемого вещества.

Заключение. Полученные результаты указывают на то, что наиболее перспективным методом деструкции амоксициллина тригидрата является гидролиз в подкисленной среде при температуре 95°C. В дальнейших исследованиях актуальным является установление химической структуры продуктов деструкции, образующихся при данных условиях, и изучение их антибактериальной активности и экотоксичности.

Литература

1. Pharmaceuticals and their metabolites in the marine environment: sources, analytical methods and occurrence / L.M. Madikizela [et al.] // Trends in Environmental Analytical Chemistry. – 2020. – V. 28. – P. 1-79.
2. Лекарственные средства в окружающей среде Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ecoidea.me/ru/media/3626>. – Дата доступа: 25.11.2023.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / УП «Центр

экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под ред. С.И. Марченко. – Молодечно: Победа, 2016. – Т.2. – 1366 с.

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

**III Международная
научно-практическая конференция
РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ -
ТРАДИЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

г. Томск, 18–20 сентября 2024 г.

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

Томск
Издательство СибГМУ
2024