

ХИМИЧЕСКОЕ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ НА ПРИМЕРЕ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ГЕМИГИДРАТА

Босая А.А., Михайлова Н.И.

Научный руководитель: Лукашов Р.И.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский
университет»

nas0025122002@gmail.com

Аннотация: 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 свободнорадикальное окисление в системе Фентона, окисление пероксидом водорода и химическая деструкция с гидроксидом натрия разведенным.

Введение и цель: Лидирующие позиции по объемам розничного потребления занимают антибиотики -химические вещества, которые убивают (бактериоциды) 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.

Материалы и методы: 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°C, 60°C, 80°C, 95°C.
- выдерживание субстанции левофлоксацина гемигидрата с натрия гидроксидом разведенным (0,5 г левофлоксацина гемигидрата и 30 мл натрия гидроксида разведенного) при температуре 100°C 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°C, 60°C, 80°C, 95°C.
- выдерживание субстанции левофлоксацина гемигидрата с кислотой серной разведенной (0,5 г левофлоксацина гемигидрата и 30 мл кислоты серной разведенной) при температуре 100°C 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°C, 60°C, 80°C, 95°C.
- свободнорадикальное окисление в системе Фентона (добавление к испытуемому раствору сульфата железа и пероксида водорода 30%)
- свободнорадикальное окисление в системе Фентона (добавление к 0.5 г субстанции левофлоксацина гемигидрата 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.

Хроматографический анализ образцов после проведение 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).

Результаты: 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°C 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°C 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°C;
- воздействие кислоты серной разведенной на субстанцию левофлоксацина гемигидрата с при температуре 100°C в течение 1 часа;
- окисление субстанции левофлоксацина гемигидрата раствором пероксида водорода 30%;
- свободнорадикальное окисление в системе Фентона субстанции и раствора.

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 это 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

Значения показателей коэффициента подвижности продуктов химической деструкции левофлоксацина гемигидрата

- Контрольный образец ($R_f=0.88$);
- Испытуемый раствор после выдерживания 3 месяца вне доступа солнечных лучей ($R_f=0.86$);
- Испытуемый раствор после выдерживания 3 месяца под действием прямых солнечных лучей ($R_f=0.87$);
- 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 ($R_f=0.88$) ;
- Испытуемый раствор при окислении в системе Фентона после выдерживания в течение 3 месяцев вне доступа солнечных лучей ($R_f=0.86$) ;
 - 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 ($R_f=0.87$);
 - 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 ($R_f=0.80$);
 - Испытуемый раствор с раствором пероксида водорода 30% (в соотношении 1 : 10) выдерживания в течение 3 месяцев вне доступа солнечных лучей ($R_f=0.80$);
 - Испытуемый раствор с H_2O_2 после выдерживания 3 месяца действием прямых солнечных лучей ($R_f=0.74$);
 - Испытуемый раствор с H_2O_2 после обработки в УФ-лампе при длине волны 254 нм, после выдерживания 3 месяца вне доступа солнечных лучей ($R_f=0.87$);
 - Окисление субстанции левофлоксацина гемигидрата раствором пероксида водорода 30% ($R_f=0.69$);
 - Субстанция левофлоксацина гемигидрата натрия гидроксидом разведенным ($R_f=0.77$);
 - Субстанция левофлоксацина гемигидрата с кислотой серной разведенной ($R_f=0.83$);
 - Субстанция при окислении в системе Фентона (пятна нет)

Выводы: Полученные в ходе исследования результаты указывают на то, что наиболее перспективными методами химической деструкции левофлоксацина гемигидрата из рассмотренных в статье являются свободнорадикальное окисление в системе Фентона, 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.

Ключевые слова: левофлоксацина гемигидрат, химическая деструкция, спектрофотометрия, токсичность, тонкослойная хроматография.

Библиографический список литературы:

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. № 1. С. 84-93. doi.org/10.47612/0514-7506-2022-89-1-84-93



МЕДИЦИНСКАЯ ВЕСНА 2024



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ



2. Fard S. G., Haghghi M., Shabani M. Facile one-pot ultrasound-assisted solvothermal fabrication of ball-flowerlike nanostructured $(\text{BiOBr})_x(\text{Bi}_7\text{O}_9\text{I}_3)_{1-x}$ 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. Нетесова, С.Н. Губарь, И.А. Журавель [и др.] // Вестник КазМНУ.2018. Т. 1.С. 322-325.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования

Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

Всероссийской научно-практической конференции
с международным участием

МЕДИЦИНСКАЯ ВЕСНА — 2024

16–17 мая 2024 года
Сеченовский Университет,
Москва