

К.А. Чайчиц, Н.И. Михайлова

**ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ПРОТЕКАНИЯ ХИМИЧЕСКОЙ
ДЕСТРУКЦИИ МОКСИФЛОКСАЦИНА ГИДРОХЛОРИДА МЕТОДОМ
ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

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

Кафедра фармацевтической химии

*с курсом повышения квалификации и переподготовки Белорусский государственный
медицинский университет, г. Минск*

K.A. Chaichyts, N.I. Mikhailova

**CAPABILITIES OF MONITORING THE CHEMICAL DEGRADATION OF
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE USING HIGH-PERFORMANCE LIQUID
CHROMATOGRAPHY**

Tutors: PhD in Pharmacy, associate professor. R.I. Lukashov

*Department of Pharmaceutical Chemistry with Advanced Training and Retraining Course
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. Оценены возможности метода ВЭЖХ для контроля химической деструкции моксифлоксацина гидрохлорида. Метод позволяет дифференцировать пути и количественно оценить степень деградации; полная деструкция достигается применением реактива Фентона и персульфата калия.

Ключевые слова: The capabilities of HPLC for monitoring the chemical destruction of moxifloxacin hydrochloride were evaluated. The method allows differentiation of degradation pathways and quantitative assessment of the destruction degree; complete destruction is achieved using Fenton's reagent and potassium persulfate.

Keywords: moxifloxacin hydrochloride, chemical destruction, HPLC.

Актуальность. Моксифлоксацина гидрохлорид – фторхинолон IV поколения, широко применяемый в клинической практике. Нативная молекула моксифлоксацина является устойчивой в окружающей среде, и требует оптимизации подходов к его обезвреживанию. При разработке методики обезвреживания важным является оптимизация подхода к контролю эффективности химической деструкции. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) является доминирующим на сегодняшний день методом анализа лекарственных средств, однако его возможности для мониторинга деструкции конкретных субстанций требуют экспериментальной оценки.

Цель: оценить возможности контроля протекания химической деструкции моксифлоксацина гидрохлорида методом ВЭЖХ.

Задачи:

1. Оценить возможности метода ВЭЖХ для контроля эффективности химической деструкции моксифлоксацина гидрохлорида.
2. Выявить условия, обеспечивающие полную деструкцию нативной молекулы моксифлоксацина гидрохлорида.

Материалы и методы. Объект исследования – субстанция моксифлоксацина гидрохлорида, концентрация рабочего раствора – 0,5%. Химическую деструкцию проводили следующими методами: гидролиз при pH 2, 4, 6,5, 8 и 10 (20 °C, 60 °C,

100 °С, экспозиция 3 ч); окисление 3% и 30% пероксидом водорода в нейтральной, слабокислой (pH 5,5) и слабощелочной (pH 8) средах (20 °С и 60 °С); окисление реактивом Фентона ($\text{FeSO}_4 + \text{H}_2\text{O}_2$ 30%, 20 °С); окисление 5,3% персульфатом калия (20 °С и 60 °С), в том числе в присутствии FeSO_4 ; окисление гипохлоритом натрия. В качестве контрольного образца использовали свежеприготовленный 0,5% раствор моксифлоксацина гидрохлорида. Оценку изменений проводили на 1, 7, 14 и 30 сутки. Анализ проводили методом ВЭЖХ на колонке ZORBAX SB-C18. Подвижная фаза представляла собой смесь метанола и фосфатного буферного раствора (0,1М раствор натрия дигидрофосфата с добавлением фосфорной кислоты до pH=4,4) в соотношении 40:60 соответственно, скорость подвижной фазы – 1 мл/мин. Детектирование осуществляли при длине волны 294 нм. Объем ввода пробы составлял 20 мкл [1, 2]. Степень деструкции оценивали по уменьшению или полному исчезновению площади основного пика, количество образовавшихся продуктов деструкции – по времени удерживания и площади пиков на хроматограммах. Обработка полученных данных проводилась в программах «Chromeleon 7», Excel 2016.

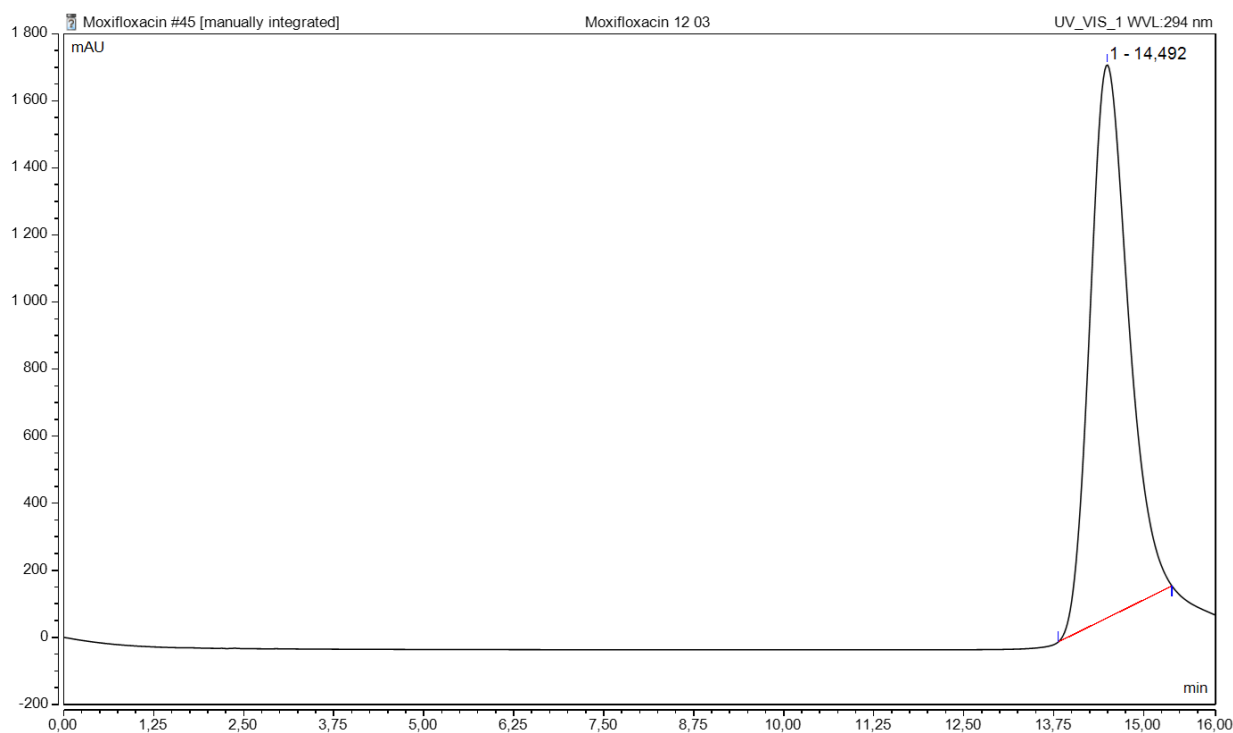


Рис. 1 – Хроматограмма исходного контрольного раствора моксифлоксацина гидрохлорида

Результаты и их обсуждение. На хроматограмме исходного раствора моксифлоксацина гидрохлорида обнаруживается 1 пик (время удерживания 14,5 мин) (рисунок 1).

Спектр ИО моксифлоксацина гидрохлорида характеризуется наличием трех основных максимумов поглощения при длинах волн 216 нм, 296 нм и 328 нм, которые являются характерными для данной молекулы и служат маркерами ее химической структуры (рисунок 2).

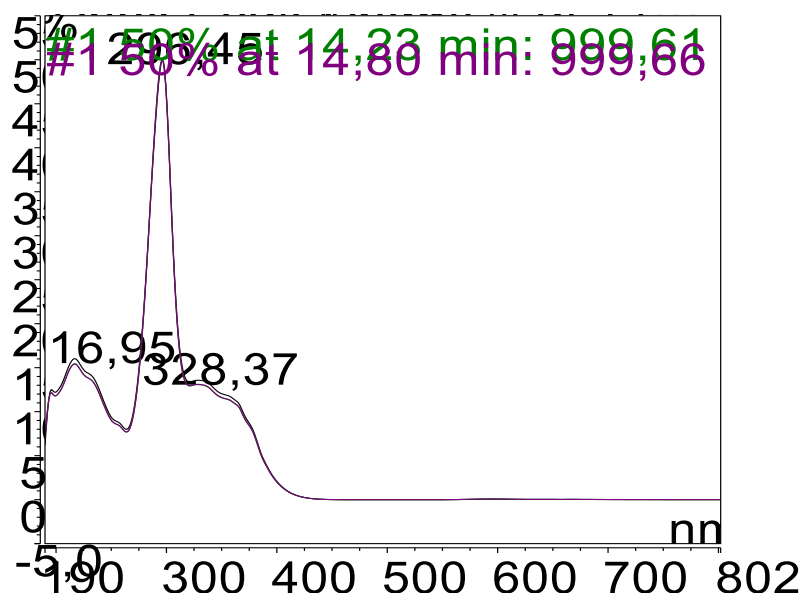


Рис. 2 – Спектр поглощения моксифлоксацина гидрохлорида

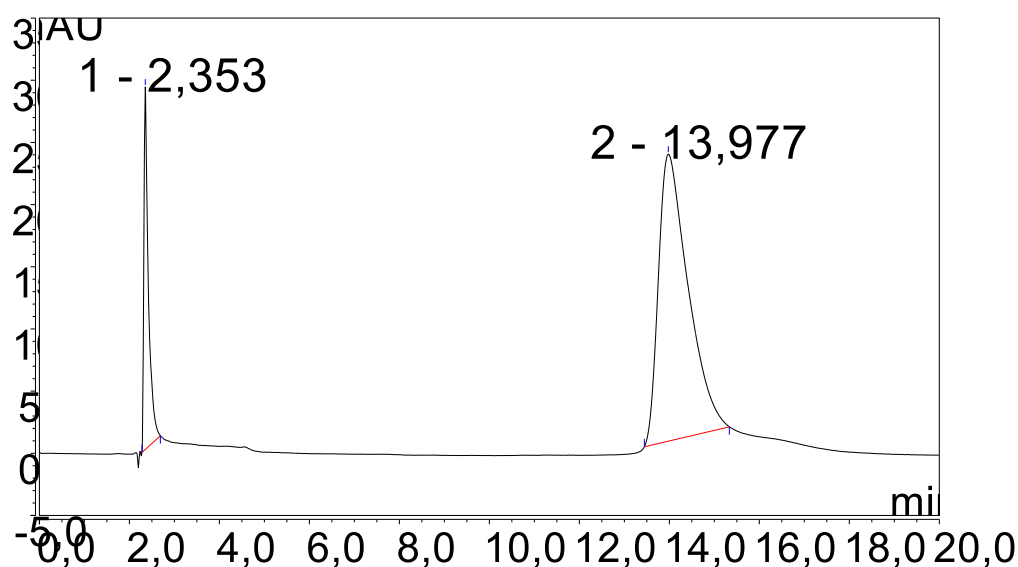


Рис. 3 – Хроматограмма продуктов деструкции моксифлоксацина гидрохлорида, образовавшихся при его кислотном гидролизе

Установлено, что характер хроматограммы позволяет дифференцировать пути деструкции: при кислотном гидролизе регистрируется один преобладающий продукт, при щелочном – не менее трех, что свидетельствует о различных механизмах химической деструкции исследуемого соединения (рисунок 3, 4). Однако при всех исследуемых pH на хроматограмме сохраняется исходный пик моксифлоксацина гидрохлорида.

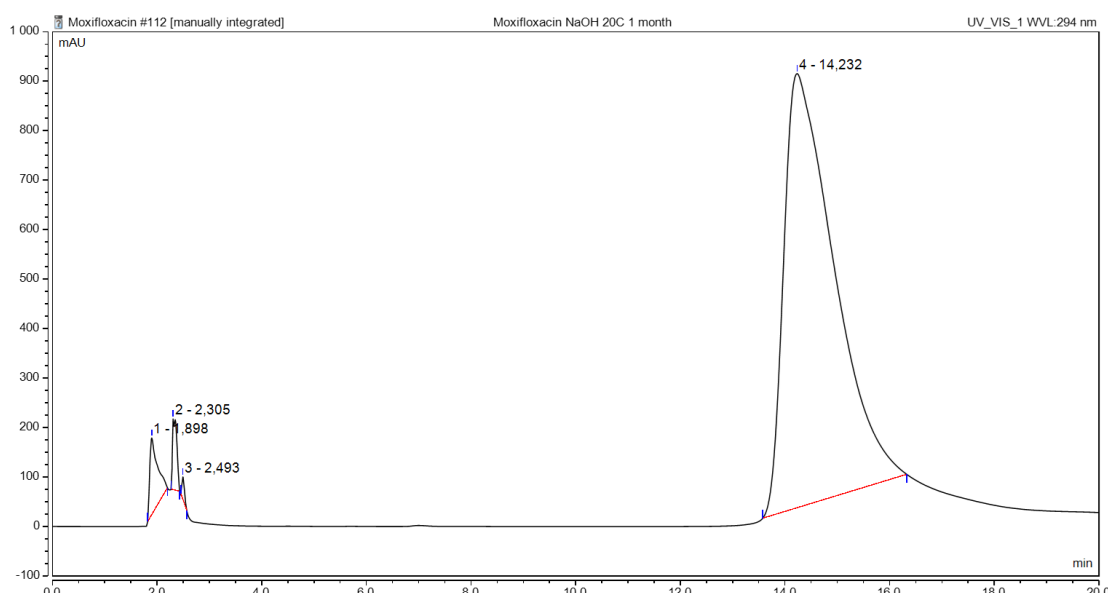


Рис. 4 – Хроматограмма продуктов деструкции моксифлоксацина гидрохлорида, образовавшихся при его щелочном гидролизе

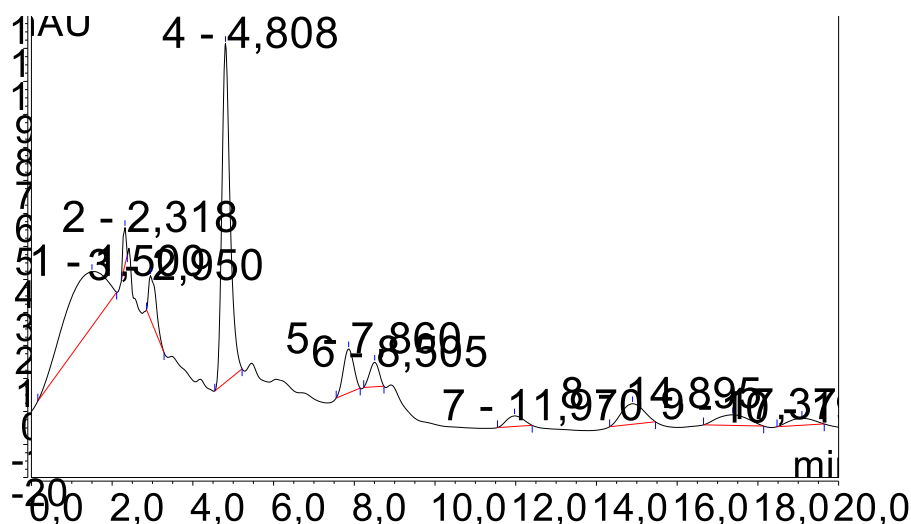


Рис. 5 – Хроматограмма окислительной деструкции моксифлоксацина гидрохлорида раствором пероксида водорода в щелочной среде

Окисление пероксидом водорода в щелочной среде привело к снижению площади основного пика до 99% с образованием не менее 10 продуктов деструкции, характеризующихся появлением пиков с временем удерживания от 2,3 до 8,6 мин (рисунок 5).

Наиболее агрессивные окислители (реактив Фентона, персульфат калия) вызывали полное исчезновение основного пика в течение первых суток (рисунок 6, 7).

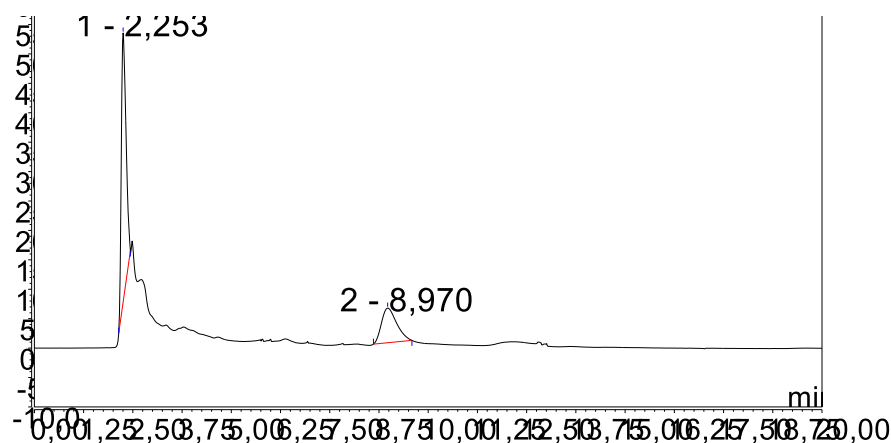


Рис. 6 – Хроматограмма продукта деструкции моксифлоксацина гидрохлорида, образовавшегося при его окислении реактивом Фентона

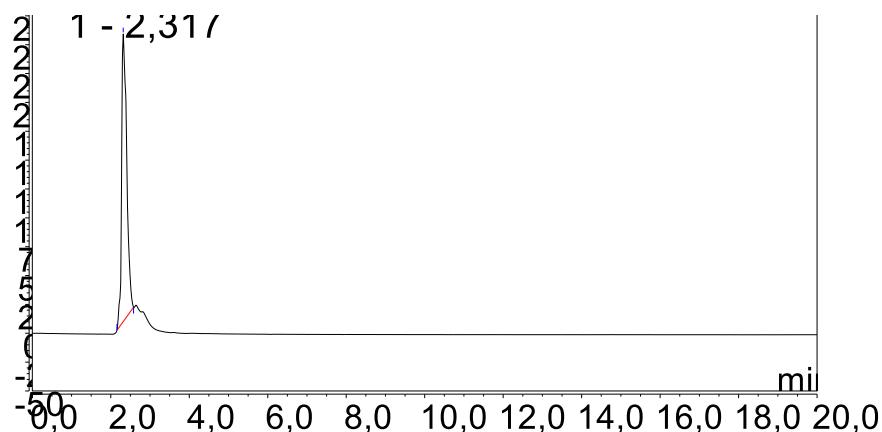


Рис. 7 – Хроматограмма продуктов деструкции моксифлоксацина гидрохлорида, образовавшихся при его окислении раствором персульфата калия

Выводы. Метод ВЭЖХ позволяет идентифицировать моксифлоксацина гидрохлорид и продукты его химической деструкции, дифференцировать протекающие процессы деградации нативной молекулы по времени удерживания и УФ-спектрам, провести количественную оценку степени деградации по изменению площади пика исходного соединения и образующихся продуктов деструкции, что обеспечивает возможность оценки полноты протекания процессов деградации. Показано, что к полной деградации моксифлоксацина гидрохлорида приводит его экспозиция в реакционной смеси с реактивом Фентона и персульфатом калия.

Литература

1. Development and Validation of RP-HPLC Method for the Determination of Moxifloxacin in Presence of Its Degradation Products / A. P. Dewani, B. B. Barik, S. K. Kanungo et al. // American-Eurasian Journal of Scientific Research. – 2011. – № 6. – P. 192–200.
2. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): в 2-х т./ под общ. ред. С.И. Марченко / М-во здравоохранения Республики Беларусь: УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – Молодечно: Победа, 2016. - Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья. – 1368 с.