

СПОСОБЫ ХИМИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ ЦЕФТРИАКСОНА И АЗИТРОМИЦИНА

Михайлова Н.И.

Кафедра фармацевтической химии

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

Актуальность. Динамичный рост фармацевтической отрасли ставит перед специалистами новую актуальную задачу – организация безопасного обращения и утилизации фармацевтических отходов. Согласно статистическим данным от 5 до 8 % лекарственных препаратов остаются неиспользованными пациентами, а по некоторым данным эта цифра может достигать 50 %. Попадая в окружающую среду, лекарственные препараты могут оказывать негативное влияние на растительный и животный мир. Современные водоочистные системы зачастую не обеспечивают обезвреживание химической структуры вещества. Нерациональное применение антибактериальных лекарственных препаратов сопряжено с риском развития антибиотикорезистентности, который увеличивается при попадании препарата в окружающую среду [1]. Вышеизложенное делает актуальным исследование способов обезвреживания фармацевтических отходов данной группы.

Согласно литературным данным антибактериальные лекарственные препараты могут кумулироваться в организме дафний, что сопряжено с риском сокращения их популяции и, как следствие, – нарушением процесса самоочищения гидробиоценоза от взвешенных частиц и трофических структур [2, 3].

Согласно действующему законодательству Республики Беларусь [4], основным способом обезвреживания лекарственных препаратов в настоящий момент является сжигание при температуре 900-1200 °С. Однако данный метод имеет ряд недостатков: необходимость поддержания высоких температур и приобретения специального мусоросжигательного оборудования, выбросы токсичных продуктов сгорания в атмосферу, обеспечение оборудования топливом для сжигания, высокая стоимость. Для антибактериальных лекарственных средств инструкцией о правилах и методах обезвреживания отходов лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники [4] предлагается утилизация путем разбавления десятикратным избытком воды со сливом в канализацию лекарства. Это приводит к тому, что лекарства вместе со сточными водами попадают в окружающую среду и могут накапливаться в естественных водоемах, после чего повторно попадать с питьевой водой к человеку. Кроме того, в настоящий момент отсутствует система полной очистки воды от присутствия в ней лекарственных средств. Перспективным методом обезвреживания лекарственных препаратов является проведение химического обезвреживания фармакологически активного вещества с образованием безопасных продуктов деструкции [5].

Цель работы – определить потенциальную эффективность ряда методов обезвреживания водных растворов цефтриаксона при контроле химической деструкции лекарственного препарата спектрофотометрическим методом.

Материалы и методы. В качестве исследуемых образцов использовали субстанцию цефтриаксон натрия (QILU ANTIBIOTICS Pharmaceutical Co., Ltd., Китай) и азитромицин (Ningxia Qiyan Pharmaceutical Co., Ltd., Китай).

Для проведения исследования готовили 1% водный раствор испытуемых веществ (далее – испытуемый раствор), в качестве растворителя использовалась вода очищенная.

Процесс химической деструкции осуществляли следующими способами:

- гидролиз без добавления реактивов вне доступа прямых солнечных лучей;
- гидролиз при добавлении натрия гидроксида разведенного (в соотношении 1 : 1) вне доступа прямых солнечных лучей;

– гидролиз при добавлении натрия гидроксида разведенного (в соотношении 1 : 1), нагревание на водяной бане при температуре 40, 60, 80, 95 °С в течении 6 часов, хранение образцов вне доступа прямых солнечных лучей;

– гидролиз при добавлении хлористоводородной кислоты разведенной (в соотношении 1 : 1) вне доступа прямых солнечных лучей;

– гидролиз при добавлении хлористоводородной кислоты разведенной (в соотношении 1 : 1), нагревание на водяной бане при температуре при температуре 40, 60, 80, 95 °С вне доступа прямых солнечных лучей;

- окисление в присутствии пероксида водорода в концентрации 30 % (1 мл на 10 мл испытуемого раствора).

Контроль протекания процесса химической деструкции цефтриаксона натрия и азитромицина проводили путем регистрации значений оптической плотности при длине волны, соответствующей максимуму поглощения исходных растворов, подвергнутых химической деструкции, с помощью спектрофотометра Solar серии PB2201.

Для снятия спектров цефтриаксона натрия испытуемые растворы, содержащие реактивы, разводили водой в соотношении 1:1000, водные растворы – 1:2000, азитромицина - испытуемые растворы, содержащие реактивы, разводили водой в соотношении 1:50, водные растворы – 1:100. Субстанция азитромицина полностью не растворилась в водном растворе и в растворе гидроксида натрия разведенного, поэтому данные образцы перед определением оптической плотности раствора центрифугировали и анализировали надосадочную жидкость.

Наблюдение осуществляли в течении 60 дней. Испытуемые растворы хранили в помещении при комнатной температуре вдали от прямых солнечных лучей. Исходный раствор хранили при комнатной температуре в защищенном от света месте. В качестве компенсационного раствора использовался растворитель – вода очищенная.

Для интерпретации полученных результатов рассчитывали процент уменьшения оптической плотности раствора при определенной длине волны относительно оптической плотности исходного раствора, или исходного раствора сразу после добавления реактивов, по формуле (1):

$$\% \text{ изм.} = \frac{A_{\text{исх}} - A_{\text{кон}}}{A_{\text{исх}}} \times 100\%, \quad (1)$$

где $A_{\text{исх}}$ – оптическая плотность исходного раствора,

$A_{\text{кон}}$ – оптическая плотность испытуемых растворов на 60 сутки.

Результаты и их обсуждение.

Процент снижения оптической плотности 1% раствора цефтриаксона натрия в водном растворе без добавления реактивов анализировали при длине волны 242 нм. При хранении образца вне доступа прямых солнечных лучей оптическая плотность раствора уменьшилась на 29,4%, на свету – 8,48%, в темном месте – на 14,70%, после нагревания в течение 6 часов при температуре 40°С – на 24,8%, после нагревания в течение 6 часов при температуре 60°С – на 18,7%, после нагревания в течение 6 часов при температуре 80°С – на 26,2%, после нагревания в течение 6 часов при температуре 95°С – на 21,2%.

Процент снижения оптической плотности 1% раствора цефтриаксона натрия при добавлении кислоты хлористоводородной разведенной анализировали при длинах волн 200, 221 и 260 нм. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Процент снижения оптической плотности 1% раствора цефтриаксона натрия при добавлении кислоты хлористоводородной разведенной

Длина волны \ Условия	Комнатная температура	Нагревание 6 часов при температуре 40°С	Нагревание 6 часов при температуре 60°С	Нагревание 6 часов при температуре 80°С	Нагревание 6 часов при температуре 95°С
200	18,1%	17,1%	39,7%	31,5%	12,9%

221	29,3%	29,8%	49,4%	43,9%	24,1%
260	70,8%	40,1%	57,1%	45,2%	0,0%

Процент снижения оптической плотности 1% раствора цефтриаксона натрия при добавлении натрия гидроксида разведенного анализировали при длине волны 200 нм. При комнатной температуре в течение 60 дней оптическая плотность раствора выросла на 19,68%, после нагревания в течение 6 часов при температуре 40°C – на 7,14%, при температуре 60°C – на 7,21%, при температуре 80°C – на 9,03%, при температуре 95°C – 14,07%.

Процент снижения оптической плотности 1% раствора цефтриаксона натрия при добавлении пероксида водорода анализировали при длине волны 200 нм. При хранении образца на свету оптическая плотность системы увеличилась на 14,1%, вне доступа прямых солнечных лучей – 16,2%.

Процент снижения оптической плотности 1% раствора цефтриаксона натрия в водном растворе без добавления реактивов анализировали при длине волны 242 нм. При хранении образца вне доступа прямых солнечных лучей оптическая плотность раствора уменьшилась на 29,4%, на свету – 8,48%, в темном месте – на 14,70%, после нагревания в течение 6 часов при температуре 40°C – на 24,8%, после нагревания в течение 6 часов при температуре 60°C – на 18,7%, после нагревания в течение 6 часов при температуре 80°C – на 26,2%, после нагревания в течение 6 часов при температуре 95°C – на 21,2%.

Оптическая плотность 1% водного раствора азитромицина при хранении в течение 60 дней при комнатной температуре увеличилась на 1,64%, на свету – на 169%, после нагревания в течение 6 часов при температуре 40°C – на 141,26%, после нагревания в течение 6 часов при температуре 60°C – до 117,05%. После нагревания в течение 6 часов при температуре 80°C оптическая плотность раствора уменьшилась на 496,72%, после нагревания в течение 6 часов при температуре 95°C – уменьшилась на 573,77%.

Результаты спектрофотометрического контроля деструкции раствора азитромицина при добавлении кислоты хлористоводородной разведенной показали, что при 200 нм оптическая плотность раствора при хранении образца в течение 60 дней при комнатной температуре увеличилась на 226,4%, после нагревания в течение 6 часов при температуре 40°C – на 230,91%, при температуре 60°C – на 237,15%, при температуре 80°C – на 253,00%, при температуре 95°C – 222,66%.

При добавлении натрия гидроксида разведенного при 200 нм оптическая плотность раствора при хранении образца в течение 60 дней при комнатной температуре увеличилась на 16,03%, после нагревания в течение 6 часов при температуре 40°C – на 20,45%, при температуре 60°C – на 1,21%, при температуре 80°C – уменьшилась на 0,80%, при температуре 95°C – уменьшилась на 3,88%.

Процент снижения оптической плотности 1% раствора цефтриаксона натрия при добавлении пероксида водорода анализировали при длине волн 200 нм. При хранении образца на свету оптическая плотность системы увеличилась на 17,15%, вне доступа прямых солнечных лучей – 1,53%.

Заключение. В зависимости от условий проведения эксперимента различалась степень протекания деструкции субстанций азитромицина и цефтриаксона натрия. При высокотемпературном гидролизе (нагревание при 80°C, 95°C) оптическая плотность растворов уменьшается в меньшей степени, что может указывать на образование окрашенных продуктов.

При проведении окислительной деструкции в присутствии пероксида водорода более выраженное изменение оптической плотности раствора азитромицина наблюдалось в случае выдерживания образца на свету, что указывает на актуальность изучения

процесса фотодеструкции данной субстанции. В то же время, для цефтриаксона окисление вне доступа света, и под прямыми солнечными лучами, проходило со схожей интенсивностью.

Продукты, полученные в результате проведенных реакций, требуют идентификации при помощи методов оптической спектроскопии.

Литература.

1. Distribution and persistence of cephalosporins in cephalosporin producing wastewater using SPE and UPLC–MS/MS method / X. Yu [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 2016. – Vol. 569–570. – P. 23–30.

2. Кутузова, В. П. Фотохимическое окисление антибиотиков цефалоспоринового ряда в водных растворах / В. П. Кутузова // *Химия и химическая технология в XXI веке : материалы XXIV Международной науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых им. выдающихся химиков Л. П. Кулёва и Н. М. Кижнера, посвященной 85-летию со дня рождения профессора А. В. Кравцова, Томск, 15-16 мая 2023 г. / Томский политехн. ун-т : в 2 т. – Томск : Изд-во Томского политехн. ун-та, 2023. – Т. 2. – С. 229–230.*

3. Шаярова, М. В. Сравнительная оценка токсичности цефазолина и цефтриаксона при биохимической очистке сточных вод / М. В. Шаярова, З. Е. Мащенко, Я. М. Русских // *Фундаментальные и прикладные исследования в науке и образовании : сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф., Казань, 10 сент. 2021 г. – Уфа : Аэтерна, 2021. – С. 160–165.*

4. Об утверждении инструкции о правилах и методах обезвреживания отходов лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники: постановление министерства здравоохранения Республики Беларусь, 22 ноября 2002 г. № 81.

5. Авсейко, М. В. Химический способ утилизации фармацевтических отходов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / М.В. Авсейко, Н.Д. Яранцева // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* – 2021. – Т. 20. – №. 1. – С. 99-110.