

Химические методы деструкции фторхинолонов

Михайлова Н.И., ст.преп. кафедры фармацевтической химии с курсом ПКип
Лукашов Р.И., доцент кафедры фармацевтической химии с курсом ПКип
г. Минск, Республика Беларусь

Введение (актуальность). Левофлоксацин является широко распространенным в клинической практике представителем фторхинолонов, характеризуется относительно низкой степенью метаболического превращения в организме человека. Устойчивость хинолонового ядра к биологической деструкции ограничивает эффективность традиционных методов обезвреживания.. В связи с этим представляет интерес разработка методов химической деструкции левофлоксацина, обеспечивающих не только снижение его содержания, но и разрушение фармакофорных структур молекулы.

Цель: определить тип химической реакции и условия ее проведения, обеспечивающие эффективную химическую деструкцию фторхинолонов на примере левофлоксацина гемигидрата.

Материалы и методы. Химическую деструкцию проводили методами гидролиза и окисления с использованием различных кислотно-основных сред, пероксида водорода, калия персульфата, натрия гипохлорита и реактива Фентона. Деструкцию контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектором. Анализ проводили до начала эксперимента и через 1, 7, 14 и 30 сут.

Результаты и обсуждение

В исходном образце левофлоксацина методом ВЭЖХ регистрировали основной пик со временем удерживания $3,1 \pm 0,3$ мин; спектр поглощения характеризовался максимумами при 227, 298 и 326 нм (рисунок 1). Максимум при 298 нм использовали как один из признаков сохранения 4-оксо-3-карбоксихинолонового фармакофора.

Гидролиз обеспечивал снижение содержания левофлоксацина на 3,4–37,7 %. Сохранение характерных спектральных максимумов и флуоресценции свидетельствовало о неполном разрушении молекулы.



Рисунок 1 – Спектр поглощения исходного образца левофлоксацина

3 % пероксид водорода преимущественно вызывал образование N-оксида левофлоксацина без существенного разрушения фармакофора. При использовании 30 % пероксида водорода происходило более глубокое изменение структуры, однако снижение содержания исходного вещества составляло лишь $4,4 \pm 1,7$ – $29,5 \pm 1,2$ %, а сохранение флуоресценции указывало на неполную деструкцию.

Наиболее выраженное действие наблюдали при использовании персульфата калия в присутствии сульфата железа(II). Через 1 сут содержание левофлоксацина снижалось на $90,9 \pm 0,7$ %, через 7 сут оставались следовые количества, а через 14 сут исходный пик отсутствовал, продукт деструкции имел спектральные характеристики, отличные от левофлоксацина гемигидрата (рисунок 2). При этом флуоресценция исчезала с 7 сут. Без добавления железа эффективность была ниже: через 30 сут снижение составляло $97,0 \pm 0,1$ %, однако сохранялась флуоресценция. Натрия гипохлорит приводил к исчезновению исходного пика уже через 1 сут, но сохранение флуоресценции свидетельствовало о неполной деструкции. Наиболее эффективным оказался реактив Фентона (30 % пероксид водорода и 5 % сульфат железа(II), 10:1). Уже через 1 сут полностью исчезали пик левофлоксацина и характерная флуоресценция; спектральные характеристики продуктов соответствовали глубокому разрушению исходной ароматической структуры (рисунок 3).



Рисунок 2 – Спектр поглощения продукта химической деструкции левофлоксацина 5,3 % раствором калия персульфата



Рисунок 3 – Спектр продукта химической деструкции левофлоксацина реактивом Фентона

Выводы. Полная химическая деструкция левофлоксацина гемигидрата по совокупности хроматографических, спектральных и флуоресцентных характеристик установлена при использовании реактива Фентона на 1 сут и 5,3 % раствора калия персульфата в присутствии 5 % раствора железа (II) сульфата в соотношении 10:1 на 14 сут. Полученные результаты подтверждают перспективность окислительных процессов для экохимического обезвреживания отходов, содержащих левофлоксацин, с обязательным контролем не только исчезновения исходного вещества, но и разрушения его фармакофорной структуры