ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615.1:504.064 DOI: https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.2.62

Н. И. Михайлова, Р. И. Лукашов

ХИМИЧЕСКАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ГЕМИГИДРАТА

**Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь**

В статье представлены результаты сравнения эффективности методов химической деструкции левофлоксацина гемигидрата с контролем протекающих процессов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на 1, 7, 14, 30 сут. Изучена возможность применения реакций гидролиза и окисления для разрушения исследуемого соединения. Для оценки эффективности химической деструкции анализировали изменения площади хроматографического пика левофлоксацина гемигидрата, наличие и количество хроматографических пиков продуктов деструкции, анализировали их спектральные характеристики, учитывали наличие флуоресценции.

При использовании методов гидролиза содержание левофлоксацина уменьшалось на 3,4–37,7%, наиболее выраженное снижение выявлено в щелочной среде (pH 10; натрия гидроксид разведенный) при нагревании до 100 °С в течение 3 ч с последующим выдерживанием при комнатной температуре в течение 30 сут.

Реакции окисления более эффективны в качестве методов химической деструкции левофлоксацина гемигидрата. Полная химическая деструкция происходит при окислении реактивом Фентона (30% раствор пероксида водорода в смеси с 5% раствором железа (II) сульфата в объемном соотношении 10 : 1) на 1 сут, и 5,3% раствором калия персульфата в смеси с 5% раствором железа (II) сульфата на 14 сут. При действии других изученных окислителей (3% раствор пероксида водорода, 30% раствор пероксида водорода при разных pH, 5,3% раствор калия персульфата, 50% раствор натрия гипохлорита) содержание левофлоксацина снижалось в диапазоне от 4,4% до 98%. Однако сохранение флуоресценции этих образцов указывало на отсутствие химической деструкции фармакофора левофлоксацина гемигидрата.

Ключевые слова: левофлоксацина гемигидрат, химическая деструкция, продукт деструкции, высокоэффективная жидкостная хроматография, хинолоновое ядро, пиперазиновый фрагмент, флуоресценция.

ВВЕДЕНИЕ

Фторхинолоны – широко применяемые в клинической практике антибактериальные лекарственные средства (ЛС), которые обладают способностью изменять структуру микробного сообщества, нарушая способность почвы к обмену питательных веществ, устойчивы к биодеструкции в окружающей среде и могут оказывать негативное влияние на человека, вторично попадая в организм через пищу или воду [1, 2].

Левофлоксацина гемигидрат (далее – левофлоксацин) (рисунок 1) является хинолоном III поколения (фторхинолоном II поколения) со слабой метаболической активностью в организме человека, поэтому попадает в водные ресурсы и окружающую среду в неизменном виде. Левофлоксацин неоднократно обнаружен в поверхностных и подземных водах различных регионов мира [3–5].

Фармакологический эффект левофлоксацина обусловлен фармакофорной структурой 4-хинолон-3-карбоновой кислоты, которая обеспечивает связывание с ДНК-гиразой или топоизомеразой IV бактериальной клетки. Атом фтора в положении 6 увеличивает липофильность молекулы и проникновение через мембраны бактериальных клеток, пиперазиновый фрагмент в положении 7 обусловливает антибактериальную активность в отношении грамотрицательных бактерий (включая *Pseudomonas aeruginosa*) [6].

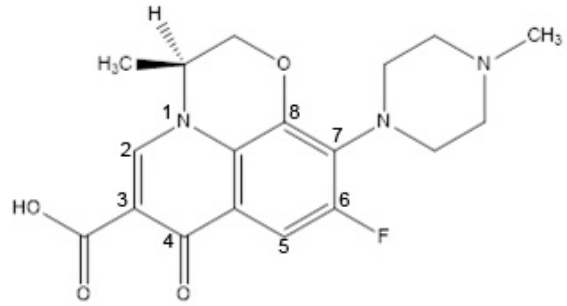


Рисунок 1. – Химическая структура левофлоксацина

Сжигание, которое является доминирующим методом обезвреживания отходов антибактериальных ЛС, не лишено недостатков. Наличие фторированного ароматического гетероцикла с аминными группами при неполном сгорании является причиной образования высокотоксичных соединений (карбонилфторид, фторированные углеводороды и др.), что требует строгого контроля продуктов сгорания [7]. Несмотря на то, что современные системы для сжигания фармацевтических отходов имеют рабочую температуру 800–1200 °C, они не оборудованы системой контроля полноты деструкции сжигаемых соединений. Это определяет риски загрязнения окружающей среды токсичными продуктами неполного сжигания фторхинолонов [8, 9].

Существуют методы биологического обезвреживания фторхинолонов при помощи микроводорослей *Chlorella vulgaris, Scenedesmus obliquus*. Однако из-за устойчивости хинолонового ядра процесс их биодеградации протекает медленно и может приводить к развитию антибиотикорезистентности бактерий в окружающей среде [10].

Одним из рациональных путей снижения токсичности химически устойчивых соединений, таких как фторхинолоны, является их химическая деструкция, приводящая к образованию простых низкомолекулярных и нетоксичных соединений.

Цель исследования – определить тип химической реакции и условия ее выполнения, обеспечивающие эффективную химическую деструкцию левофлоксацина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – фармацевтическая субстанция левофлоксацина (Shangyu Jingxin Pharmaceutical Co., Ltd., Китайская Народная Республика).

Химическую деструкцию выполняли с использованием химических реакций гидролиза и окисления, реагенты и условия выполнения которых представлены в таблице 1. Концентрацию выражали в массообъемных процентах (количество граммов вещества в 100 мл конечного продукта).

Навеску левофлоксацина выдерживали в избытке реагента согласно условиям, представленным в таблице 1, из расчета 0,5 г фармацевтической субстанции на 100 мл химического реактива. В качестве исходного образца использовали свежеприготовленный водный раствор левофлоксацина с концентрацией 5 мг/мл.

Контроль процесса химической деструкции проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (далее – ВЭЖХ). Хроматографический анализ осуществляли до проведения химической деструкции (исходный образец левофлоксацина) и на 1, 7, 14 и 30 сут после выполнения химической деструкции (испытуемые образцы). Все испытуемые образцы выдерживали в защищенном от света месте.

Хроматографический анализ проводили с использованием жидкостного хроматографа Thermo Scientific UltiMate3000 с диодно-матричным детектором DAD-3000 и флуоресцентным детектором FLD-3100. Хроматографическое разделение осуществляли на колонке ZORBAX SB-C_{18} длиной 250 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненной силикагелем октадецилсильным для хроматографии с размером частиц 5 мкм. Условия хроматографирования: температура колонки – 20 °C. Подвижная фаза представляла собой смесь метанола и 0,1% раствора кислоты ортофосфорной (50 : 50 об/об), режим элюирования – изократический, скорость подвижной фазы – 1 мл/мин, длина волны детекции – 288 нм [11]. Спектр записывали в диапазоне длин волн от 200 до 800 нм. Для обработки хроматограмм и спектров поглощения использовали компьютерную программу «Chromeleon 7.0».

Хроматографические и спектральные характеристики продуктов химической деструкции сравнивали с аналогичными параметрами исходного образца.

Таблица 1. – Химические реакции, лежащие в основе химической деструкции левофлоксацина, используемые реагенты и условия выполнения

Химическая реакция, лежащая в основе деструкции	pH среды / химический реагент	Температурный режим и продолжительность химической деструкции
Гидролиз	Вода дистиллированная (pH 6,5)	Выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут. Нагревание при температурах 60 °С и 100 °С в течение 3 ч, после нагревания выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут.
	Кислая среда, pH 2,0/хлористоводородная кислота разведенная	
	Слабокислая среда, pH 4,5/10% раствор лимонной кислоты	
	Щелочная среда, pH 10/натрия гидроксид разведенный	
	Слабощелочная среда, pH 8,0/6% раствор гидрокарбоната натрия	
Окисление	3% раствор пероксида водорода	Выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут. Нагревание при температуре 60 °С в течение 1 ч, после нагревания выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут.
	3% раствор пероксида водорода в смеси с хлористоводородной кислотой разведенной в объемном соотношении 20 : 1 (pH 4,0)	
	3% раствор пероксида водорода в смеси с натрия гидроксидом разведенным в объемном соотношении 20 : 1 (pH 8,0)	
	30% раствор пероксида водорода	Выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут.
	30% раствор пероксида водорода в смеси с хлористоводородной кислотой разведенной в объемном соотношении 20 : 1 (pH 2,0)	
	30% раствор пероксида водорода в смеси с натрия гидроксидом разведенным в объемном соотношении 20 : 1 (pH 10)	
	Реактив Фентона (30% раствор пероксида водорода в смеси с 5% раствором железа (II) сульфата в объемном соотношении 10 : 1)	
	5,3% раствор калия персульфата	Выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут. Нагревание при температуре 60 °С в течение 1 ч, после нагревания выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут.
	5,3% раствор калия персульфата в смеси с 5% раствором железа (II) сульфата (в объемном соотношении 10 : 1)	
	50 % раствор натрия гипохлорита	Выдерживание при комнатной температуре в течение 1, 7, 14, 30 сут.

Для определения эффективности химической деструкции рассчитывали относительное изменение площади хроматографического пика левофлоксацина (далее – *X*, %):

$$X, \% = \left| 100 \frac{\text{А и. о.} * 100\ \%}{\text{А исх. о.}} \right|, \qquad (1)$$

где $А_{и.о.}$ – площадь хроматографического пика испытуемого образца, подвергнутого химической деструкции, mAU;

$А_{исх.о.}$ – площадь хроматографического пика исходного образца левофлоксацина до деструкции, mAU;

X, % – изменение площади хроматографического пика левофлоксацина, % (указывали со знаком «+», если площадь пика увеличивалась относительно исходного образца, если площадь пика уменьшалась – дополнительные знаки не вводили).

Дополнительно проводили изменение флуоресценции исходного и испытуемых

образцов при длине волны 365 нм. Флуоресценция левофлоксацина возможна за счет присутствия в молекуле π-электронной системы хинолонового ядра и усиливается за счет донорных свойств атома азота пиперазинового фрагмента, имеет голубой цвет и является маркером сохранения основных фармакофорных элементов молекулы. Флуоресценция может иметь зеленый цвет в случае изменений в структуре пиперазинового фрагмента при условии сохранения общей структуры фармакофора [12].

Эффективность протекания химической деструкции оценивали по следующим критериям:

– отсутствие или резкое уменьшение площади хроматографического пика левофлоксацина;

– период времени, после которого наступало отсутствие или резкое уменьшение площади хроматографического пика левофлоксацина;

– отсутствие флуоресценции продуктов деструкции, характерной для левофлоксацина;

– существенное отличие спектров поглощения продуктов деструкции от спектра поглощения левофлоксацина.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в компьютерной программе Microsoft Excel 2023 («Анализ данных»). Результаты представляли в виде среднего значения ± полуширины доверительного интервала (n = 3; P = 95%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Спектр исходного образца (рисунок 2) характеризуется наличием трех основных максимумов поглощения при длинах волн 227 (система двойных связей бензольного ядра), 298 (сопряженная система хинолонового ядра, состоящая из ароматического бензольного кольца, 2,3-двойной связи, карбонильной и карбоксильной групп) и 326 нм (карбонильная группа) [13]. Полоса при 298 нм является характерной для фармакофора [14].

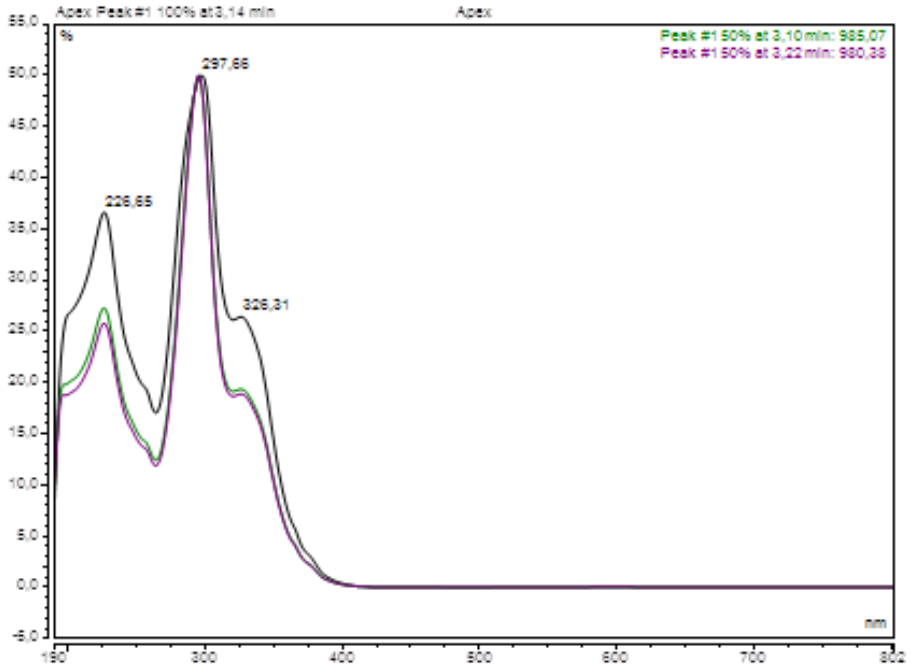


Рисунок 2. – Спектр поглощения исходного образца левофлоксацина

На хроматограмме исходного образца левофлоксацина (рисунок 3) присутствовал один хроматографический пик со временем удерживания 3,1 ± 0,3 мин, площадь которого составила 323,6–338,4 mAU (таблица 2).

Для обеспечения воспроизводимости результатов площадь хроматографического пика левофлоксацина определяли в каждый из дней анализа, расчеты вели относительно полученного в исследуемые сутки значения (таблица 2).

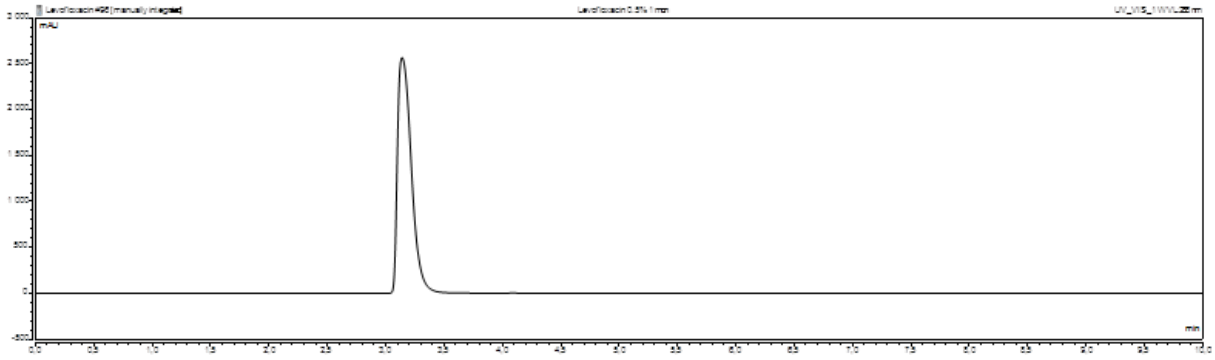


Рисунок 3. – Хроматограмма исходного образца левофлоксацина

Таблица 2. – $A_{исх.о.}$ левофлоксацина на 1, 7, 14 и 30 сут

$A_{исх.о.}$, mAU			
1 сут	7 сут	14 сут	30 сут
338,4 ± 1,5	327,4 ± 2,8	323,6 ± 3,4	333,4 ± 2,3

Химическая деструкция левофлоксацина путем гидролиза

Гидролиз приводил к изменению площади хроматографического пика левофлоксацина, максимальное уменьшение наблюдали в щелочной среде после нагревания до 100 °С. На 1 сутки снижение составило 19,9 ± 0,3% и к 30 суткам достигло 37,7 ± 0,8%. Однако сохранялись максимумы поглощения в спектре и флуоресценция, характерные для исходного образца.

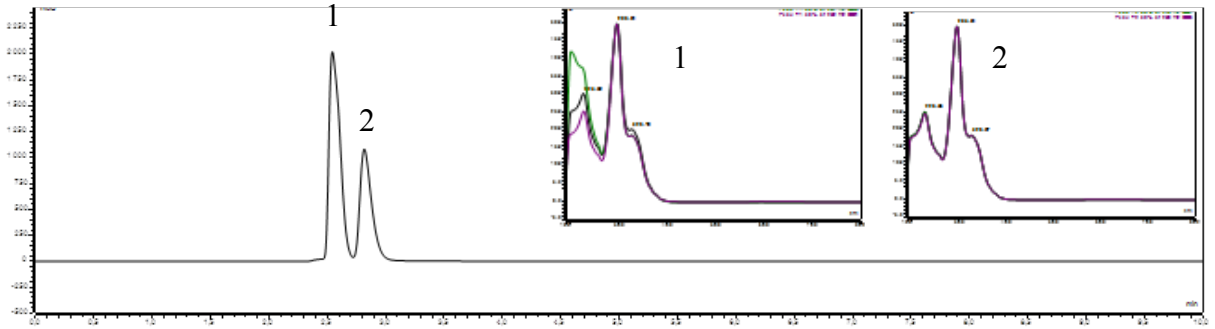
Химическая деструкция левофлоксацина путем окисления раствором пероксида водорода

Окисление 3% раствором пероксида водорода и его смесью с натрия гидроксидом разведенным в объемном соотношении 20 : 1 (pH 8,0) изменяло площадь хроматографического пика левофлоксацина, т. к. происходило образование N-оксида, который обладает большей полярностью и элюируется раньше (время удерживания 2,8 ± 0,2 мин), однако по спектральным характеристикам не отличался от левофлоксацина (рисунок 4) [15].

Образование данного продукта обратимо, т. к. после 1 сут наблюдали линейное уменьшение его содержания в реакционной смеси. Нагревание образцов при температуре 60 °С в течение 1 ч не оказывало существенного влияния на скорость и степень окисления левофлоксацина.

Химическая деструкция 3% раствором пероксида водорода в смеси с хлористоводородной кислотой разведенной в объемном соотношении 20 : 1 (pH 4) за счет протонирования пиперазинового азота происходила интенсивнее. В течение 30 сут содержание N-оксида в реакционной смеси было практически постоянным, нагревание не влияло на его накопление.

Все исследуемые образцы после окисления 3% раствором пероксида водорода



1 – N-оксид левофлоксацина; 2 – левофлоксацин

Рисунок 4. – Хроматограмма и спектральные характеристики продуктов деструкции левофлоксацина 3% раствором пероксида водорода при комнатной температуре

имели зеленую или голубую флуоресценцию, что свидетельствовало о неполной деструкции левофлоксацина.

При химической деструкции левофлоксацина в 30% растворе пероксида водорода при всех рассматриваемых pH образовывалось соединение с максимумом поглощения при 236 нм (рисунок 5), что указывает на разрушение хинолонового ядра [16]. Исчезновение максимумов в области 290 и 320 нм свидетельствует о декарбоксилировании и разрушении 3-карбокси-4-оксо-хинолонового фармакофора.

Снижение содержания левофлоксацина в растворе после окисления пероксидом водорода во всех изученных системах составляло от 4,4 ± 1,7% до 29,5 ± 1,2%. Од-

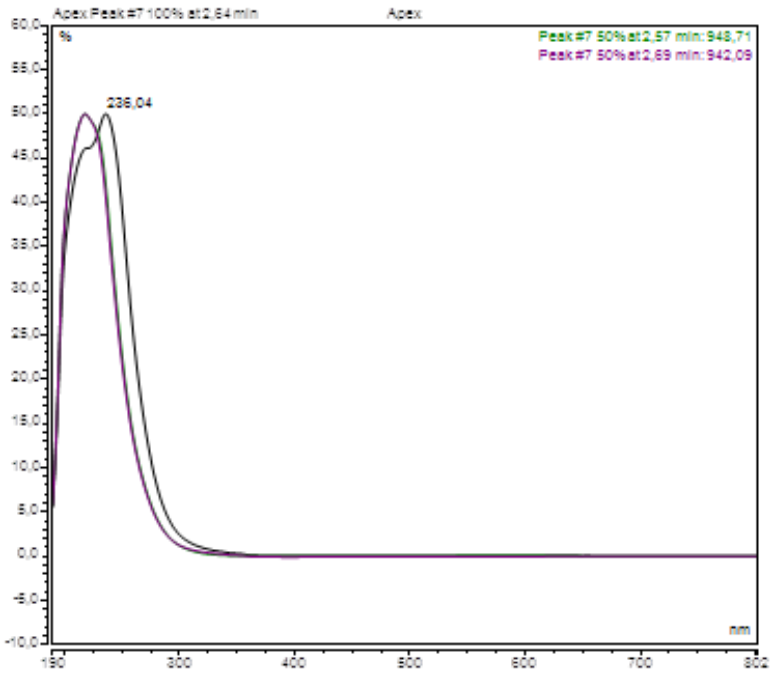


Рисунок 5. – Спектр декарбоксилированного производного левофлоксацина

нако полного разрушения левофлоксацина не происходило, т. к. у всех испытуемых образцов, подвергнутых деструкции 30% пероксидом водорода, выявлена флуоресценция зеленого цвета.

Химическая деструкция левофлоксацина путем окисления раствором калия персульфата

Окисление 5,3% раствором калия персульфата в смеси с 5% раствором железа (II) сульфата (в объемном соотношении 10 : 1) на 1 сут снижало содержание левофлоксацина на 90,9 ± 0,7%. На 7 сутки определялись только следовые количества, на 14 сут хроматографический пик левофлоксацина полностью отсутствовал. Нагревание существенно не меняло ход протекающей реакции.

Основной продукт реакции имел два максимума поглощения при 223 и 321 нм, (рисунок 6), что свидетельствовало о преимущественном протекании химической деструкции по пиперазиновому фрагменту, т. к. происходило исчезновение полосы поглощения при 298 нм. На раскрытие пиперазинового фрагмента молекулы дополнительно указывает отсутствие флуоресценции с 7 сут наблюдения. Время удерживания образующегося продукта составило 2,6 ± 0,1 мин, что указывает на увеличение полярности соединения [17].

Без добавления ионов железа (II) окисление протекало менее интенсивно: содержание левофлоксацина в начале реакции снижалось на 57,8 ± 0,8%, на 30 сут снижение достигло 97,0 ± 0,1%, однако сохранялась голубая флуоресценция всех образцов, что указывает на неполное разрушение молекулы.

Основной продукт окисления калия персульфатом (без внесения ионов железа (II)) имел два максимума поглощения при

217 и 304 нм (рисунок 7), что вероятнее всего указывает на деметилирование пиперазинового фрагмента, что подтверждается сохранением флуоресценции [17, 18].

Вышеуказанные продукты модификации пиперазинового цикла в обоих случаях образовывались в небольшом количестве (7–10%).

Химическая деструкция левофлоксацина путем окисления 50% раствором натрия гипохлорита

Окисление 50% раствором натрия ги-

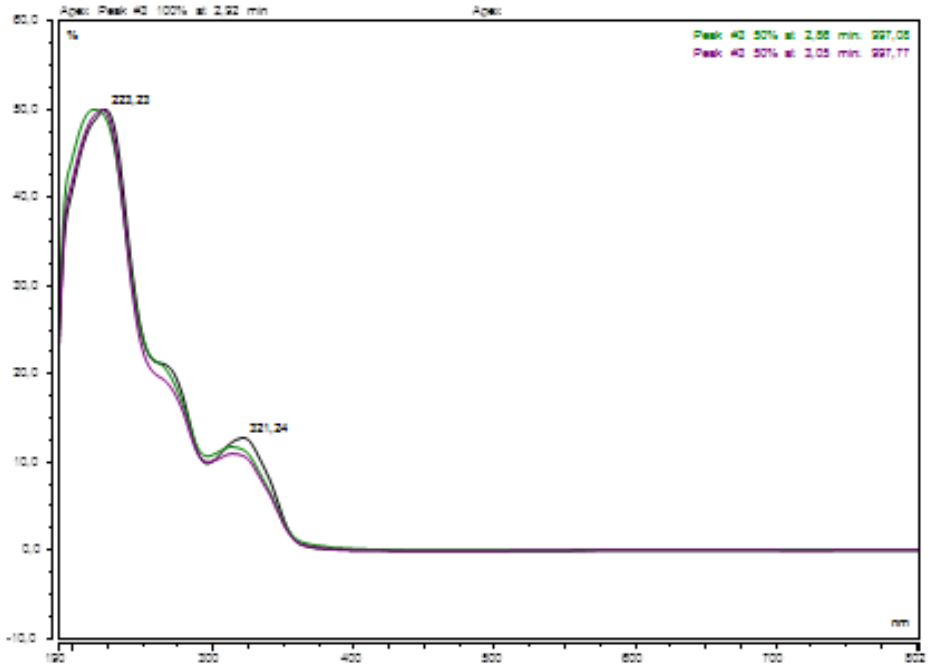


Рисунок 6. – Спектр поглощения продукта химической деструкции левофлоксацина 5,3% раствором калия персульфата в смеси с 5% раствором железа (II) сульфата (в объемном соотношении 10 : 1)

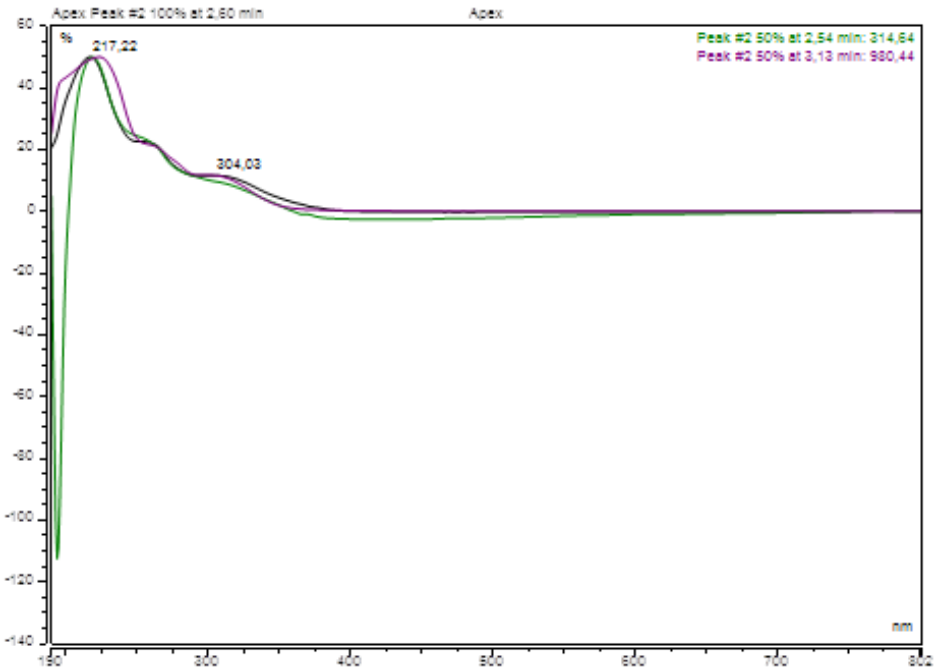


Рисунок 7. – Спектр поглощения продукта химической деструкции левофлоксацина 5,3% раствором калия персульфата

похлорита привело к исчезновению хроматографического пика левофлоксацина на 1 сут. Основной продукт деструкции имел два максимума поглощения при 195 и 225 нм (рисунок 8).

Наиболее вероятно, что образуется N-хлорамин по пиперазиновому фрагменту молекулы, что объясняет отсутствие максимума при 298 нм [19].

N-хлорамин нестабилен и гидролизуется с образованием продукта с максимумом поглощения при 290 нм (рисунок 9) и временем удерживания 3,2 ± 0,2 мин. Сохранение флуоресценции в течение 30 сут указывает на сохранение хинолонового цикла [20].

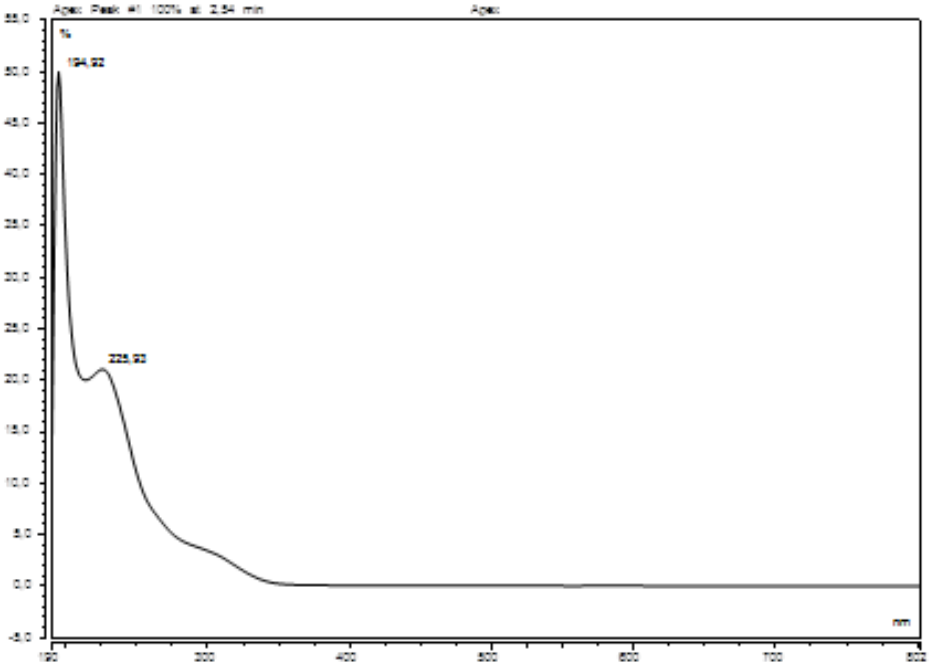


Рисунок 8. – Спектр продукта химической деструкции левофлоксацина 50% раствором натрия гипохлорита на 1 сут

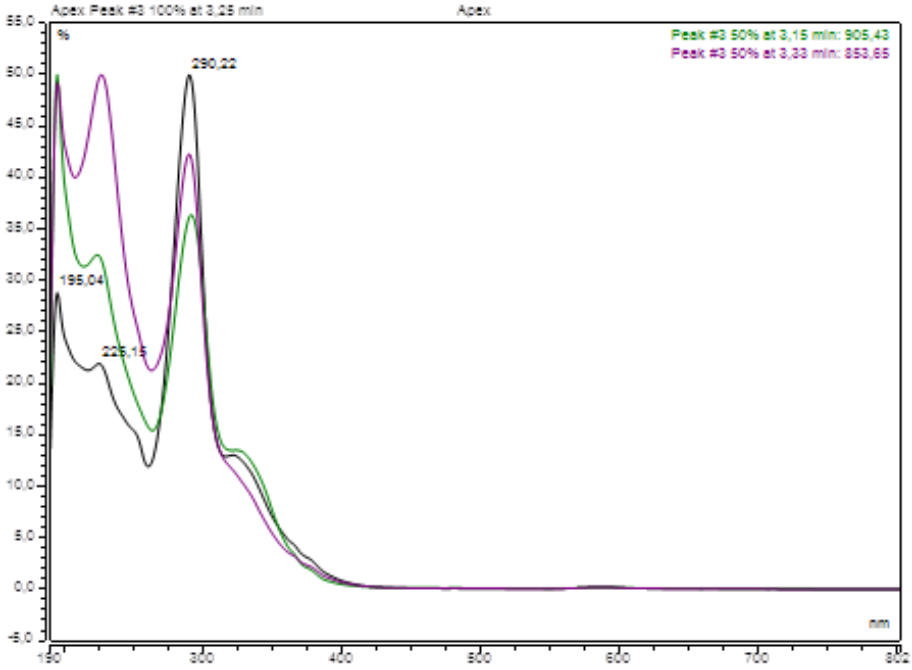


Рисунок 9. – Спектр продукта химической деструкции левофлоксацина 50% раствором натрия гипохлорита на 30 сут

Химическая деструкция левофлоксацина путем окисления реактивом Фентона

Окисление реактивом Фентона более полно и быстро приводило к разрушению левофлоксацина. Хроматографический пик левофлоксацина отсутствовал на 1 сут (рисунок 10), флуоресценция также исчезала на 1 сут.

В следовых количествах образовывались продукты окисления с максимумом поглощения при 194 нм (рисунок 11). Предположительно происходит полное разрушение ароматических структур с образованием смеси карбоновых кислот (щавелевая, малоновая, глиоксиловая, уксусная, муравьиная кислота), для которых характерно поглощение в области 190 нм [21, 22].

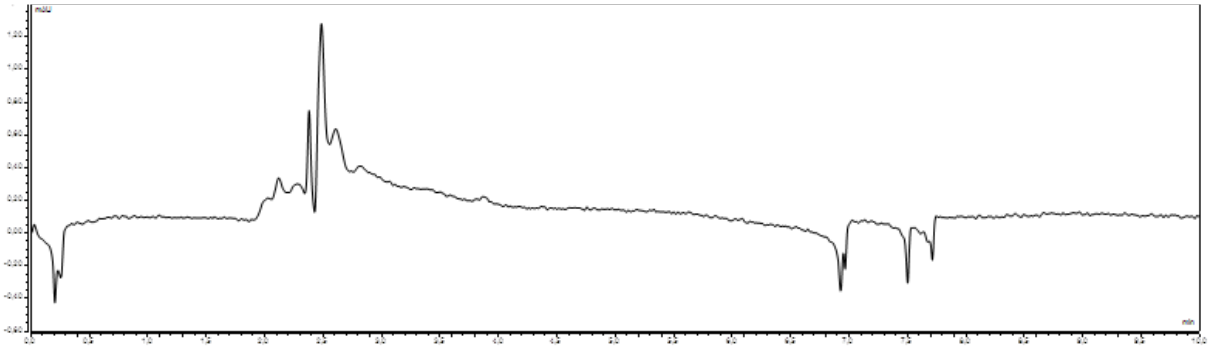


Рисунок 10. – Хроматограмма реакционной смеси после химической деструкции реактивом Фентона на 1 сут

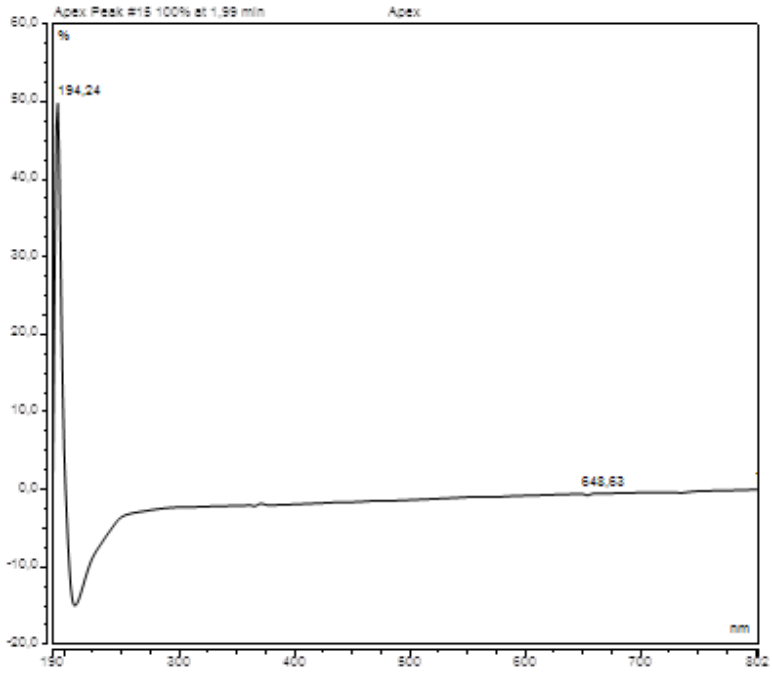


Рисунок 11. – Спектр продукта химической деструкции левофлоксацина реактивом Фентона

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе реакций гидролиза наибольшее снижение содержания левофлоксацина, которое составило 37,7 ± 0,8%, отмечено после его химической деструкции в щелочной среде, pH 10 (натрия гидроксид разведенный) после нагревания при 100 °С в течение 3 ч с последующим выдерживанием при комнатной температуре в течение 30 сут. Полного разрушения левофлоксацина гемигидрата в данных условиях не происходило.

В щадящих условиях окисления наблю-

дали модификации пиперазинового фрагмента молекулы (образование N-оксида при окислении 3% раствором пероксида водорода, деметилирование пиперазинового фрагмента 5,3% раствором калия персульфата, образование N-хлорамина при окислении 50% раствором натрия гипохлорита), однако полного разрушения фармакофора не происходит.

Продукт деструкции со спектральными характеристиками, указывающими на разрушение хинолонового ядра левофлоксацина, присутствовал в реакционной смеси при его окислении 30% раствором пероксида водорода, однако полного разрушения также не происходило.

Полная деструкция левофлоксацина гемигидрата происходит при окислении реактивом Фентона на 1 сут и 5,3% раствором калия персульфата в смеси с 5% раствором железа (II) сульфата (в объемном соотношении 10 : 1 на 14 сут.

Работа выполнена в рамках задания «Провести сравнительный анализ и разработать методы экохимического обезвреживания отходов химиотерапевтических лекарственных средств» государственной программы научных исследований 2 «Химические процессы и технологии» подпрограммы 2.2 «Биологически активные субстанции и материалы».

SUMMARY

N. I. Mikhailova, R. I. Lukashou

CHEMICAL DESTRUCTION OF LEVOFLOXACIN HEMIHYDRATE

This article presents the results of a comparison of the effectiveness of chemical destruction methods for levofloxacin hemihydrate with the monitoring of current processes using high-performance liquid chromatography on day 1, 7, 14, and 30. Feasibility of using hydrolysis and oxidation reactions to destroy the test compound was explored. To assess the effectiveness of chemical destruction, changes in the chromatographic peak area of levofloxacin hemihydrate, presence and number of chromatographic peaks of destruction products, their spectral characteristics including the presence of fluorescence were analyzed.

Using hydrolysis methods levofloxacin content decreased by 3.4–37.7%, the most pronounced decrease was revealed in alkaline medium (pH 10; dilute sodium hydroxide) upon heating up to 100 °C for 3 hours followed by incubation at room temperature for 30 days.

Oxidation reactions are more effective as methods for the chemical destruction of levofloxacin hemihydrate. Complete chemical destruction occurs upon oxidation with Fenton's reagent (30% hydrogen peroxide solution mixed with 5% iron (II) sulfate solution in a ratio 10:1) on day 1, and with 5.3% potassium persulfate solution mixed with 5% iron (II) sulfate solution on day 14. With the effect of other oxidizing agents studied (3% hydrogen peroxide solution, 30% hydrogen peroxide solution with different pH, 5.3% potassium persulfate solution, 50% sodium hypochlorite solution), levofloxacin content decreased in the range of 4.4%–98%. But fluorescence preservation of all samples indicated on the lack of levofloxacin hemihydrate pharmacophore chemical destruction.

Keywords: levofloxacin hemihydrate, chemical destruction, destruction product, high-performance liquid chromatography, quinolone ring, piperazine fragment, fluorescence.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sorption of pharmaceuticals and personal care products on soil and soil components: Influencing factors and mechanisms / Y. Xu, X. Yu, B. Xu [et al.] // Science of the total environment. – 2021. – Vol. 753. – Art. 141891. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.141891.

2. Cycoń, M. Antibiotics in the soil environment-degradation and their impact on microbial activity and diversity / M. Cycoń, A. Mrozik, Z. Piotrowska–Seget // Frontiers in microbiology. – 2019. – Vol. 10. – DOI: 10.3389/fmicb.2019.00338.

3. Occurrences and regional distributions of 20 antibiotics in water bodies during groundwater recharge / Y. Ma, M. Li, M. Wu [et al.] // The Science of the total environment. – 2015. – Vol. 518/519. – P. 498–506. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.02.100.

4. Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects / M. C. Danner, A. Robertson, V. Behrends, J. Reiss // The Science of the total environment. – 2019. – Vol. 664. – P. 793–804. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.01.406.

5. Occurrence, toxicity, ecological aspects, and environmental removal of ciprofloxacin, levofloxacin, and other fluoroquinolones excreted in urine / F. Da Silva Bruckmann, Y. Vieira, C. R. Bender [et al.] // Journal of water process engi-

neering. – 2025. – Vol. 77. – Art. 108593. – DOI: 10.1016/j.jwpe.2025.108593.

6. Jia Y. The antibacterial activity of fluoroquinolone derivatives: An update (2018–2021) / Y. Jia, L. Zhao // European journal of medicinal chemistry. – 2021. – Vol. 224. – Art. 113741. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113741. – URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523421005900 (date of access: 20.11.2025).

7. Zhan, L. Thermal desorption behavior of fluoroquinolones in contaminated soil of livestock and poultry breeding / L. Zhan, Z. Xia, Z. Xu // Environmental research. – 2022. – Vol. 211. – Art. 113101. – DOI: 10.1016/j.envres.2022.113101. – URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935122004285 (date of access: 14.12.2025).

8. О порядке обращения с медицинскими отходами : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь и М-ва природных ресурсов и охраны окружающей среды Респ. Беларусь от 2 сент. 2024 г. № 137/44 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22442235 (дата обращения: 04.10.2025).

9. Общегосударственный классификатор Республики Беларусь. Классификатор отходов, образующихся в Республике Беларусь : постановление М-ва природных ресурсов и охраны окружающей среды Респ. Беларусь от 9 сент. 2019 г. № 3–Т. – URL: https://www.ecoinfo.by/wp-content/uploads/2023/11/021-2019__.pdf (дата обращения: 04.10.2025).

10. Xiao, W. Impact of molecular structure on the biological removal efficiency of fluoroquinolone antibiotics: An in–silico approach / W. Xiao, Z. Bian // The Science of the total environment. – 2024. – Vol. 956. – Art. 177178. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.177178.

11. New RP–HPLC Method Development & Validation for Simultaneous Estimation of Levofloxacin and Ornidazole in Bulk & Pharmaceutical Dosage Form / J. Murumulla, S. Kotla, K. Abhinav, S. Seetaram Swamy // International Journal of Advanced Research in Medical & Pharmaceutical Sciences. – 2018. – Vol. 3, N 2. – P. 13–19.

12. Liming, D. Fluorescence spectroscopy determination of fluoroquinolones by charge–transfer reaction / D. Liming, X. Qingqin, Y. Jianmei // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2003. – Vol. 33, N 4. – P. 693–698. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14623595 (date of access: 14.12.2025).

13. Quinolone Antibacterials: Commentary and Considerations Regarding UV Spectra and Chemical Structure / R. Aura, I. Silvia, M. Eleonora, H. Gabriel // Acta medica marisiensis. – 2015. – Vol. 61, N 4. – P. 328–336. – DOI: 10.1515/amma–2015–0084.

14. Vibrational spectroscopic characterization of fluoroquinolones / U. Neugebauer, A. Szeghalmi, M. Schmitt [et al.] // Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy. – 2005. – Vol. 61, N 7. – P. 1505–1517. – DOI: 10.1016/j.saa.2004.11.014.

15. Czyrski, A. The degradation of levofloxacin in infusions exposed to daylight with an identification of a degradation product with HPLC–MS / A. Czyrski, K. Anusiak, A. Teżyk // Scientific reports. – 2019. – Vol. 9, N 1. – DOI: 10.1038/s41598-019-40201-9. – URL: https://www.nature.com/articles/s41598–019–40201–9 (date of access: 18.12.2025).

16. Levofloxacin oxidation by ozone and hydroxyl radicals: kinetic study, transformation products and toxicity / N. H. El Najjar, A. Touffet, M. Deborde [et al.] // Chemosphere. – 2013. – Vol. 93, N 4. – DOI: 10.1016/j.chemosphere.2013.05.086.

17. Degradation mechanism study of fluoroquinolones in UV/$Fe^{2+/}$peroxydisulfate by on–line mass spectrometry / J. Jiang, D. Zhang, H. Zhang [et al.] // Chemosphere. – 2020. – Vol. 239. – Art. 124737. – DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.124737.

18. Epold, I. Degradation of levofloxacin in aqueous solutions by Fenton, ferrous ion–activated persulfate and combined Fenton/persulfate systems / I. Epold, M. Trapido, N. Dulova // Chemical engineering journal. – 2015. – Vol. 279. – P. 452–462. – DOI: 10.1016/j.cej.2015.05.054.

19. Interactions of fluoroquinolone antibacterial agents with aqueous chlorine: reaction kinetics, mechanisms, and transformation pathways / M. C. Dodd, A. D. Shah, U. Gunten, C. H. Huang // Environmental science & technology. – 2005. – Vol. 39, N 18. – DOI: 10.1021/es050054e.

20. Aqueous chlorination of levofloxacin: kinetic and mechanistic study, transformation product identification and toxicity / N. H. El Najjar, M. Deborde, R. Journel, N. K. Vel Leitner // Water research. – 2013. – Vol. 47, N 1. – P. 121–129. – DOI: 10.1016/j.watres.2012.09.035.

21. Degradation of Levofloxacin via Fenton Oxidation Combined with Ultrasonic Treatment in Water / H. Qi, Y. Chen, L. Li [et al.] // Polish journal of environmental studies. – 2024. – Vol. 33, N 6. – P. 6305–6321. – DOI: 10.15244/pjoes/185541.

22. Partial degradation of levofloxacin for biodegradability improvement by electro–Fenton process using an activated carbon fiber felt cathode / Y. Gong, J. Li, Y. Zhang [et al.] // Journal of hazardous materials. – 2016. – Vol. 304. – P.320–328.–DOI:10.1016/j.jhazmat.2015.10.064.

REFERENCES

1. Xu Y, Yu X, Xu B, Peng D, Guo X. Sorption of pharmaceuticals and personal care products on soil and soil components: Influencing factors and mechanisms. Sci Total Environ. 2021;753(Art 141891). doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.141891

2. Cycoń M, Mrozik A, Piotrowska-Seget Z. Antibiotics in the soil environment-degradation and their impact on microbial activity and diversity. Front Microbiol. 2019;10. doi: 10.3389/fmicb.2019.00338

3. Ma Y, Li M, Wu M, Li Z, Liu X. Occurrences and regional distributions of 20 antibiotics in water bodies during groundwater recharge. Sci Total Environ. 2015;518-519:498–506. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.02.100

4. Danner MC, Robertson A, Behrends V, Reiss J. Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects. Sci Total Environ. 2019;664:793–804. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.01.406

5. Da Silva Bruckmann F, Vieira Y, Bender CR, dos Reis GS, Silva LFO, Crissien T, et al. Occurrence, toxicity, ecological aspects, and environmental removal of ciprofloxacin, levofloxacin, and other fluoroquinolones excreted in urine. J Water Process Eng. 2025;77(Art 108593). doi: 10.1016/j.jwpe.2025.108593

6. Jia Y, Zhao L. The antibacterial activity of fluoroquinolone derivatives: An update (2018–2021). Eur J Med Chem. 2021;224(Art 113741). doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113741. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523421005900 (date of access: 20.11.2025)

7. Zhan L, Xia Z, Xu Z. Thermal desorption behavior of fluoroquinolones in contaminated soil of livestock and poultry breeding. Environ Res. 2022;211(Art 113101). doi: 10.1016/j.envres.2022.113101. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935122004285 (date of access: 14.12.2025)

8. On the procedure for handling medical waste: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' i M-va prirodnykh resursov i okhrany okruzhaiushchei sredy Resp Belarus' ot 2 sent 2024 g № 137/44. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22442235 (data obrashcheniia: 04.10.2025). (In Russ.)

9. National Classifier of the Republic of Belarus. Classifier of Waste Generated in the Republic of Belarus: postanovlenie M-va prirodnykh resursov i okhrany okruzhaiushchei sredy Resp Belarus' ot 9 sent 2019 g № 3–T. URL: https://www.ecoinfo.by/wp-content/uploads/2023/11/021-2019__.pdf (data obrashcheniia: 04.10.2025). (In Russ.)

10. Xiao W, Bian Z. Impact of molecular structure on the biological removal efficiency of fluoroquinolone antibiotics: An in–silico approach. Sci Total Environ. 2024;956(Art 177178). doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.177178

11. Murumulla J, Kotla S, Abhinav K, Seetaram Swamy S. New RP–HPLC Method Development & Validation for Simultaneous Estimation of Levofloxacin and Ornidazole in Bulk & Pharmaceutical Dosage Form. International Journal of Advanced Research in Medical & Pharmaceutical Sciences. 2018;3(2):13–9

12. Liming D, Qingqin X, Jianmei Y. Fluorescence spectroscopy determination of fluoroquinolones by charge–transfer reaction. J Pharm Biomed Anal. 2003;33(4):693–8. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14623595 (date of access: 14.12.2025)

13. Aura R, Silvia I, Eleonora M, Gabriel H. Quinolone Antibacterials: Commentary and Considerations Regarding UV Spectra and Chemical Structure. Acta Med Marisiensis. 2015;61(4):328–36. doi: 10.1515/amma–2015–0084

14. Neugebauer U, Szeghalmi A, Schmitt M, Kiefer W, Popp J, Holzgrabe U. Vibrational spectroscopic characterization of fluoroquinolones. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2005;61(7): 1505–17. doi: 10.1016/j.saa.2004.11.014

15. Czyrski A, Anusiak K, Teżyk A. The degradation of levofloxacin in infusions exposed to daylight with an identification of a degradation product with HPLC–MS. Sci Rep. 2019;9(1). doi: 10.1038/s41598-019-40201-9. URL: https://www.nature.com/articles/s41598–019–40201–9 (date of access: 18.12.2025)

16. El Najjar NH, Touffet A, Deborde M, Journel R, Leitner NK. Levofloxacin oxidation by ozone and hydroxyl radicals: kinetic study, transformation products and toxicity. Chemosphere. 2013;93(4). doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.05.086

17. Jiang J, Zhang D, Zhang H, Yu K, Li N, Zheng G. Degradation mechanism study of fluoroquinolones in UV/$Fe^{2+/}$peroxydisulfate by on–line mass spectrometry. Chemosphere. 2020;239(Art 124737). doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.124737

18. Epold I, Trapido M, Dulova N. Degradation of levofloxacin in aqueous solutions by Fenton, ferrous ion–activated persulfate and combined Fenton/persulfate systems. Chem Eng J. 2015;279:452–62. doi: 10.1016/j.cej.2015.05.054

19. Dodd MC, Shah AD, Gunten U, Huang CH. Interactions of fluoroquinolone antibacterial agents with aqueous chlorine: reaction kinetics, mechanisms, and transformation pathways. Environ Sci Technol. 2005;39(18). doi: 10.1021/es050054e

20. El Najjar NH, Deborde M, Journel R, Vel Leitner NK. Aqueous chlorination of levofloxacin: kinetic and mechanistic study, transformation product identification and toxicity. Water Res. 2013;47(1):121–9. doi: 10.1016/j.

watres.2012.09.035

21. Qi H, Chen Y, Li L, Li X, Li Y. Degradation of Levofloxacin via Fenton Oxidation Combined with Ultrasonic Treatment in Water. Pol J Environ Stud. 2024;33(6):6305–21. doi: 10.15244/pjoes/185541

22. Gong Y, Li J, Zhang Y, Zhang M, Tian X, Wang A. Partial degradation of levofloxacin for biodegradability improvement by electro–Fenton process using an activated carbon fiber felt cathode. J Hazard Mater. 2016;304:320–8. doi: 10.1016/j.jhazmat.2015.10.064

Адрес для корреспонденции:
220083, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, 83,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра фармацевтической химии с курсом повышения квалификации и переподготовки,
тел. +375 29 5918430,
e mail: n_mihaylova91@mail.ru,
Михайлова Н. И.

Поступила 26.03.2026 г.

УДК 547.556.3+547.826.1+681.7.064.844
DOI: https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.2.74

Е. А. Дикусар[1], Л. Н. Филиппович[1,3], Т. П. Ахламенок[1], Н. В. Богданова[2], Е. Н. Маргун[1], Н. А. Жуковская[1], С. Г. Стёпин[4], А. Л. Пушкарчук[1], Д. В. Ермак[5], С. А. Кутень[5]

СИНТЕЗ ХЕЛАТИРОВАННЫХ СОЛЕЙ МЕТАЛЛОВ СЕМЕЙСТВА ЛАНТАНОИДОВ И АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

[1] Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь
[2]Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь
[3]Институт химии новых материалов НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь
[4]Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь
[5]Институт ядерных проблем БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

В статье представлены результаты синтеза хелатированных лантановых, цериевых, празеодимовых, неодимовых, самариевых, тербиевых, диспрозиовых, гольмиевых, эрбиевых и лютециевых солей хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой), 2-фенилхинолин-4-карбоновой, 4-(гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойных и эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот. Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных элементного анализа, ИК-спектроскопии и гравиметрии. Синтезированные соединения представляют собой устойчивые, негигроскопичные тугоплавкие вещества, плохо растворимые в воде и спиртах, при нагревании растворимые в диметилсульфоксиде. Ряд исследованных солей лантана, ниобия, европия и лютеция проявили высокую антимикробную активность против штаммов Staphylococcus aureus и Escherichia coli. Проведено квантово-химическое моделирование пространственной и электронной структуры хелатированных солей металлов семейства лантаноидов азотсодержащих гетероциклических карбоновых кислот методом HF-3c с использованием программного пакета ORCA 6.01. Методом анализа расчетных дескрипторов исследованных молекул, а именно: разности энергий граничных орбиталей, дипольных моментов, а также отношения этих величин (I = ΔF / D), разработан удобный способ предварительной оценки наиболее и наименее активных соединений, что позволяет оптимизировать процесс поиска новых биологически активных веществ.