

ПОДХОДЫ К ДЕСТРУКЦИИ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Малявко Д.А., dnepr687@mail.ru

Пышинский А.В., студент, anton.pyshinskiy@mail.ru

Лукашов Р.И., к.фарм.н., доцент, r_lukashov@mail.ru

Белорусский государственный медицинский университет
Кафедра фармацевтической химии, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность:

Онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности в мире. Для их лечения используются цитостатические лекарственные средства, которые являются химиотерапевтическими средствами и обладают высокой токсичностью для здоровых людей. В связи с этим возникает необходимость поиска методов утилизации остатков цитостатиков для предотвращения негативного влияния на природные экосистемы и организм человека [1].

Отходы цитостатических лекарственных средств можно утилизировать посредством высокотемпературного сжигания, захоронения на специально выделенных полигонах или путем пиролиза. Однако эти методы несут в себе риск загрязнения экосистем в связи с попаданием токсичных выбросов в атмосферу, водоемы или почву и нуждаются в больших финансовых вложениях. До процесса термической деструкции цитостатические лекарственные средства могут храниться до полугода и более, ожидая момента термической утилизации, что актуализирует поиск более прогрессивных методов утилизации данной группы препаратов для постоянного или временного снижения токсичности [3,4,5,6].

Одними из более перспективных способов утилизации лекарственных средств является **химическая модификация** и **фотодеградация**, целями которых является: 1) получение менее токсичных продуктов; 2) уменьшение концентрации исходного вещества; 3) получение продуктов с меньшей температурой плавления после проведения химической реакции. 4) получение продуктов с менее продолжительным периодом полувыведения.

В проекте исследовались следующие лекарственные вещества: доксорубицина гидрохлорид и бортезомиб из группы цитостатиков.

Цель:

Оценка различных подходов к химической деструкции цитостатических лекарственных средств из групп полиамидов и антрахинонов.

Материалы и методы:

1) Объектом исследования являлся раствор бортезомиба. В качестве реагентов для деструкции взяты растворы гидроксида натрия различной концентрации [2,4].

Приготовлены следующие растворы с разведением 1 к 50:

- 1) раствор бортезомиба с 0,1 М NaOH;
- 2) раствор бортезомиба с 0,5 М NaOH;
- 3) раствор бортезомиба с 1,0 М NaOH;
- 4) раствор бортезомиба.

Исследование проводили на спектрофотометре Solar серии PB2201.

2) Объектом исследования являлся раствор доксорубицина ((8S-цис)-10-(3-амино-2,3,6-тридезоксигидро-альфа-L-лихсогексо-пиранозил)окси-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-

тригидрокси-8-(гидроксиацетил)-1-метокси-5,12-нафтацендион) в виде гидрохлорида с концентрацией 2 мг/мл.

В качестве деструктирующего реагента использовали раствор гипохлорита кальция 5,25%.

Приготовлены следующие растворы доксорубина с разведением 1 к 80:

- 1) раствор доксорубина гидрохлорида;
- 2) раствор доксорубина с гипохлоритом кальция
- 3) раствор доксорубина с реактивом Фентона (0,02 г FeSO_4 / 10 ml H_2O_2)
- 4) раствор доксорубина с 30% H_2O_2
- 5) раствор доксорубина с 30% H_2O_2 (подвергался воздействию УФ-света).

Контроль изменений в структуре молекулы доксорубина проводили с помощью спектроскопии в УФ и видимой области на спектрофотометре Solar серии PB2201 при помощи встроенной компьютерной программы для построения и анализа спектров поглощения

Контроль изменений концентрации доксорубина проводили с помощью спектроскопии в УФ и видимой области на спектрофотометре Solar серии PB2201. Исследование влияния УФ-излучения на концентрацию доксорубина гидрохлорида проводили в течение 4 часов, каждый час измеряя спектр.

Результаты и обсуждение:

При анализе структуры бортезомиба можно предположить, что бензольная и пиразиновая структура дают две полосы поглощения: максимумы при длинах волн 203 и 270 соответственно (рис. 2).

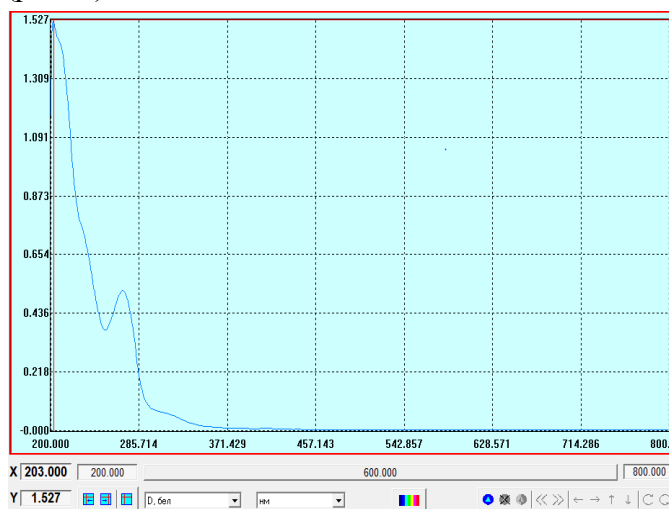


Рис.1 – Спектр поглощения в УФ и видимой области бортезомиба

Проводили щелочной гидролиз в течение 1 ч при 65 °С со спектрофотометрическим контролем реакции (рис. 2).

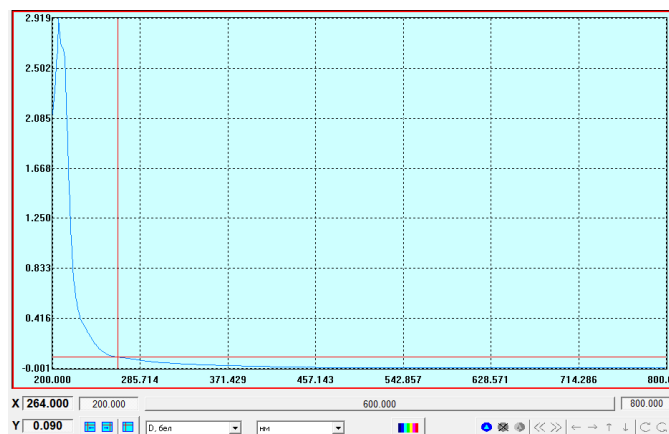


Рис.2 – Спектр поглощения в УФ и видимой области бортезомиба с 0,1 М NaOH, 0,5 М NaOH и 1,0 М NaOH

Из рис. 2 видно, что при добавлении щелочи различной концентрации на всех спектрах исчезает второй максимум при 270 нм.

Табл. 1 – Спектральные характеристики растворов бортезомиба без и с NaOH

Длина волны максимума (λ_{\max}), нм	Оптическая плотность раствора, A_{\max}	Исследуемый объект	Сравнение с исходными значениями оптической плотности
270	0,520	Бортезомиб	-
203	1,527		-
270	0,0844	Бортезомиб + NaOH (0,1 М)	Уменьшение на 84,0%
205	2,99		Увеличение на 196%
270	0,303	Бортезомиб + NaOH (0,5 М)	Уменьшение на 41,8%
207	3,44		Увеличение на 225%
270	0,190	Бортезомиб + NaOH (1,0 М)	Уменьшение на 63,4%
209	4,04		Увеличение на 264%

Из таб. 1 видно, что предположительно произошел гидролиз пиразиновой части молекулы. При этом наибольшая степень гидролиза отмечена щелочью в концентрации 0,1 М.

При анализе структуры доксорубина и проведения хроматографии после деструкции получены следующие спектральные данные (рис. 1,2,3,5,6):

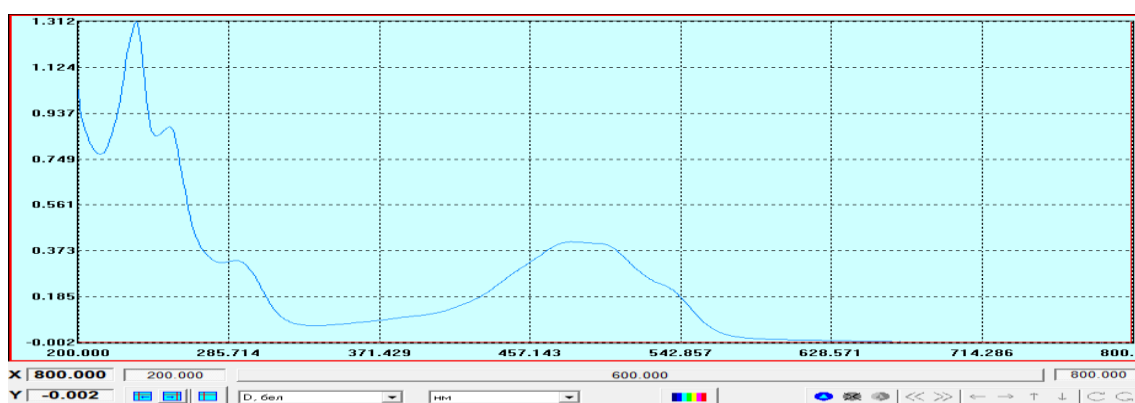


Рис. 1 – Спектр поглощения раствора доксорубина в УФ и видимой области

Хроматографирование проводили в течение 4 месяцев, периодически измеряя в динамике изменение концентрации доксорубина и продуктов деструкции. По результатам проведения хроматографии после добавления агентов деструкции к раствору доксорубина были получены следующие результаты по динамике изменения концентрации (пропорциональны площади пиков) продуктов и исходного вещества (доксорубина):

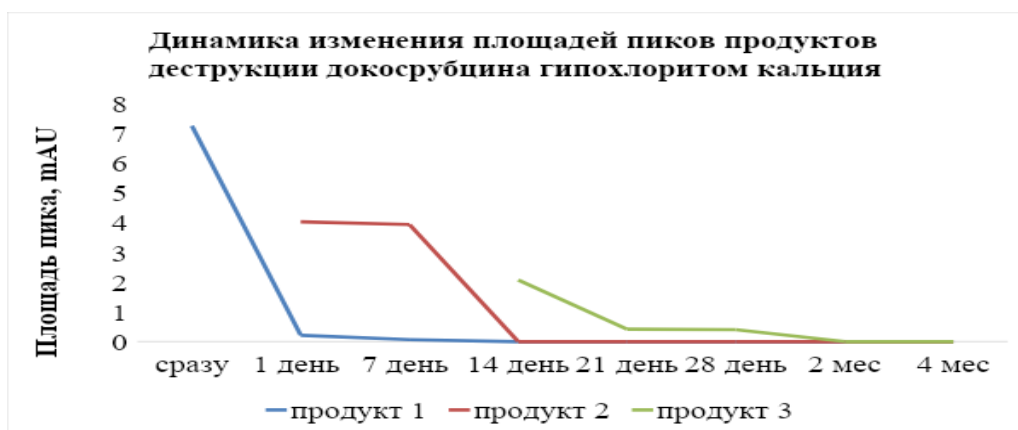


Рис. 2 – Динамика изменения площадей пиков продуктов деструкции доксорубцина гипохлоритом кальция



Рис. 3– Динамика изменения площадей пиков продуктов деструкции доксорубцина реактивом Фентона



Рис. 4– Динамика изменения площадей пиков продуктов при фотодеструкции

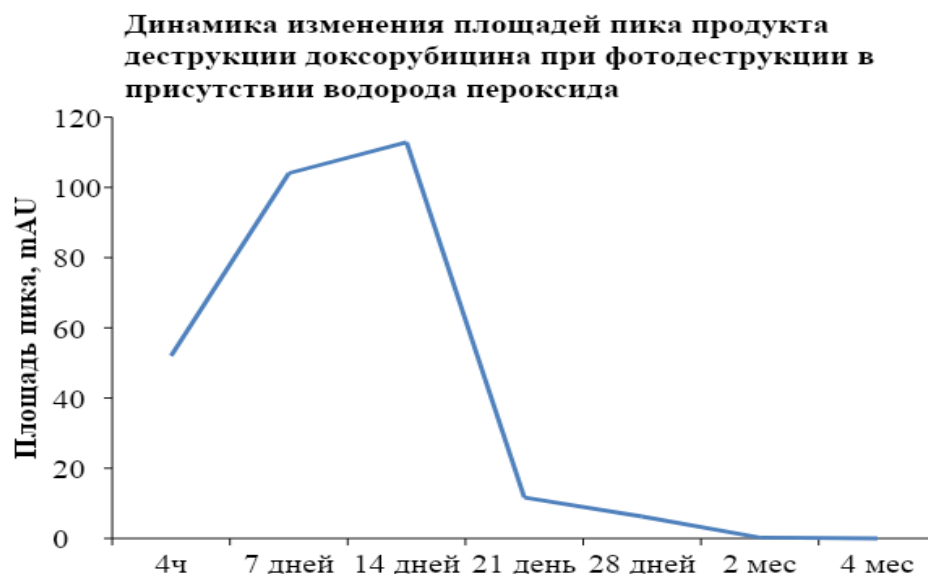


Рис. 5– Динамика изменения площадей пиков продуктов при фотодеструкции с добавлением перекиси

Проанализировав результаты хроматограмм, а также полученных УФ-спектров продуктов (не вошли в доклад) можно сделать вывод, наиболее удобным, бюджетным и простым в проведении является метод фотодеструкции с УФ-иницированием, который подойдет для всех группы антрахинонов.

Выводы:

В работе были предложены различные способы деструкции для цитостатиков групп полиамидов и антрахинонов. Все предложенные способы приводили к уменьшению концентрации исходного цитостатика и образованию менее токсичных продуктов, являются бюджетными и простыми в проведении в том числе в условиях стационаров. В качестве наиболее рационального способа деструкции для бортезомиба (полиамид) был выбран щелочной гидролиз, а для доксорубина (антрахинон) - фотодеструкция.

Литература:

1. World Health Organization. Changing the quality of life [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/health-care-waste>. - Access date: 16.04.2023.
2. Vidal. Directory of drugs [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.vidal.ru/>. – Access date : 01.01.2024.
3. Баренбойм, Г.М. Загрязнение поверхностных и сточных вод лекарственными препаратами / Г.М. Баренбойм, М.А. Чиганова // Вода: химия и экология. 2012. №10. с. 40-46.
4. K. Kummerer The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges // Journal of Environmental Management. 2009. №90. PP. 2354–2366.
5. A.Nikolaou Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments/A. Nikolaou, S. Meric, D. Fatta, // Analytical and Bioanalytical Chemistry 2007.№387.PP.1225-1234.
6. Лекарственные средства в окружающей среде Республики Беларусь. Обзор ситуации [Электронный ресурс]: отчет о НИР, 23 июл. 2018 г. // Центр экологических решений. – Режим доступа: <https://ecoidea.by/ru/media/3626>. – Дата доступа: 05.01.2024.

