

Пышинский А.В.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СПОСОБОВ ДЕСТРУКЦИИ ДОКСОРУБИЦИНА

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

Кафедра фармацевтической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Доксорубицин – цитостатический препарат широкого спектра цитостатического действия, которой производится в Республике Беларусь РУП «Белмедпрепараты». Растворы доксорубицина, использованные в учреждениях здравоохранения не в полном объёме, затем долгое время хранятся перед термической утилизацией, тем самым увеличивая вероятность контактов персонала с ними и проявления таким серьезных побочных эффектов как кардиотоксичность, гематотоксичность, ослабление иммунитета. Также существует вероятность попадания растворов доксорубицина в канализацию и сточные воды, где вещество способно накапливаться в организмах местной фауны, накапливаться и передаваться по цепям питания к другим организмам, вызывая повреждения ДНК. Актуальна разработка экономичного, простого и непродолжительного способа деструкции доксорубицина.

Цель: предложить несколько способов деструкции доксорубицина и сравнить их между собой по критериям: время полной деструкции, количество примесей и их гидрофильность, простота и экономичность метода.

Материалы и методы. Раствор доксорубицина для приготовления инфузий с концентрацией 2 мг/мл; агенты деструкции: раствор гипохлорита кальция 5,5%, реактив Фентона (0,02 г FeSO₄ / 10 ml H₂O₂ 30%), H₂O₂ 30%; жидкостной хроматографе UltiMate3000; семена кресс-салата для проведения исследований экотоксичности.

Результаты и их обсуждение. Были приготовлены растворы доксорубицина с разведением 1:80 и растворы доксорубицина с агентами деструкции также в разведении 1:80, контроль деструкции проведен с помощью жидкостного хроматографа UltiMate3000 со спектрофотометрическим детектором. Основные параметры - площади пика доксорубицина и продуктов деструкции, а также время их удерживания (чем меньше время удерживания, тем более гидрофильные продукты). Получали хроматограммы в течении 4 месяцев с временными интервалами 1 день, 7 дней, 14 дней, 28 дней, 2 месяца, 4 месяца. Во всех случаях при деструкции образовывались менее токсичные продукты более простого строения по сравнению с доксорубицином. Уменьшение токсичности доказано *in silico* в программе *Toxicity Estimation Software Tool* по увеличению полулетальной дозы для крыс при пероральном приёме.

Полная деструкция доксорубицина и продуктов в случае использования гипохлорита кальция произошла в интервале 2-4 месяца, реактива Фентона – в интервале 7-14 дней, метода фотодеструкции – в интервале 2-4 месяца, фотодеструкции с добавлением перекиси водорода – в интервале 1-2 месяца. Наименьшее количество примесей образовывалось в случае использования реактива Фентона и метода фотодеструкции с перекисью водорода, наиболее гидрофильные продукты образовались также с этими агентами. Пробы с кресс-салатом показали наиболее интенсивный рост с реактивом Фентона, наименее интенсивный - в пробе после фотодеструкции с перекисью. Наиболее удобным методом оказалась фотодеструкция с использованием дневного света, так как она не требует дополнительных реактивов и манипуляций.

Выводы: все предложенные способы приводят к полной деструкции доксорубицина и продуктов. Наиболее быстрый и экологичный способ деструкции – химическая деструкция с реактивом Фентона, он же приводит к образованию наименьшего количества продуктов, наиболее экономичный и простой – фотодеструкция при дневном излучении.