

УДК 615.254.1:504.5

## Обезвреживание фармацевтических отходов диуретических средств химическим способом

Яранцева Н. Д., Авсейко М. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Статья посвящена разработке химического способа обезвреживания фармацевтических отходов, обеспечивающего эффективность и экологическую безопасность. Проведена была химическая инактивация фармакофоров лекарственных средств, обладающих диуретической активностью. Экспериментально установлены структура полученных в ходе разрушения продуктов, доказана эффективность обезвреживания отходов методом спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния с использованием в качестве активных субстратов наноструктур, изготовленных способом иммерсионного осаждения серебра на пористый кремний, с целью подтверждения уменьшения неблагоприятного влияния на окружающую среду программными методами рассчитана токсичность и способность к биоаккумуляции образующихся при разрушении веществ.

**Ключевые слова:** фармацевтические отходы, обезвреживание, экологическая безопасность.

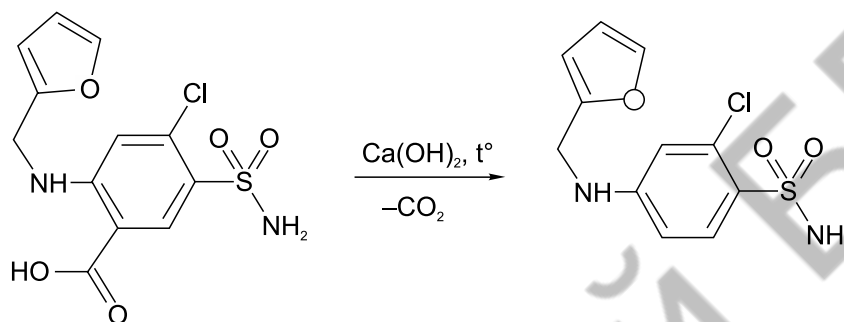
**Введение.** Озабоченность современного общества вызывает феномен медиализации, влекущий за собой неуклонный рост объема мирового фармацевтического рынка. Столь бурное развитие фармацевтической науки и промышленности не лишено своих недостатков: актуальной становится проблема утилизации отходов фармацевтических предприятий, лекарственных средств, пришедших в негодность на различных этапах жизненного цикла [8]. Единый механизм обезвреживания фармацевтических отходов не разработан. Чаще всего для этих целей используют методы высоко- и среднетемпературного сжигания, захоронение, слив в канализацию, смешивание с бытовыми отходами. Однако эти способы утилизации оказывают в целом неблагоприятное влияние на окружающую среду: так захоронение фармацевтических отходов сопровождается загрязнением почвы и грунтовых вод, при сжигании образуется достаточно большое количество диоксинов, воздействие которых на человека ассоциировано с рядом токсических последствий, таких как иммунотоксичность, нарушения неврологического развития, сбои в работе эндокринной и репродуктивной систем [2].

На сегодняшний день большое внимание ученых уделяется сердечно-сосудистым заболеваниям, которые, невзирая на существенные успехи, достигнутые в области их профилактики и терапии, занимают лидирующие позиции среди причин смертности в большинстве стран мира. В Республике Беларусь одним из ключевых шагов в деле лечения и профилактики артериальной гипертензии стало принятие в 2005 г. Клинических протоколов диагностики и лечения больных с заболеваниями системы кровообращения — совокупности подходов к диагностике и лечению артериальной гипертензии, приближенных к международным стандартам. Особенность фармакотерапии артериальной гипертензии, согласно международным и национальным руководствам, заключается в необходимости пожизненного приема антигипертензивных средств. Выбор оптимального набора таких средств, а также схемы их приема основываются на множестве фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований. При этом основными средствами при фармакотерапии артериальной гипертензии признаны следующие пять групп лекарственных средств: диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II. Вышесказанное обуславливает большое количество назначений лекарственных средств группы диуретиков, в том числе пожилым пациентам, что влечет за собой образование большого количества фармацевтических отходов рассматриваемой группы. В качестве фармацевтических отходов в данном случае рассматриваются не только отходы фармацевтических предприятий, но и невостребованные пациентами лекарственные средства, а также препараты с истекшим сроком годности.

**Цель работы** — разработка химического метода утилизации фармацевтических отходов диуретических лекарственных средств, обеспечивающего эффективность обезвреживания и экологическую безопасность.

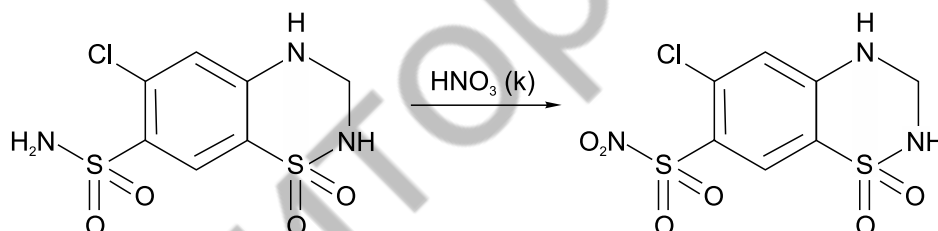
**Материалы и методы.** В качестве образцов для разработки метода химической деградации были использованы субстанции следующих лекарственных средств, обладающих диуретической активностью: фуросемид, гидрохлортиазид и спиронолактон. Согласно экологической классификации лекарственных средств, субстанции фуросемида и гидрохлортиазида характеризуются высокими значениями стойкости, т. е. медленно разрушаются и являются потенциально стойкими в окружающей среде, а также способны аккумулироваться в биологических системах.

Для разрушения фармакофора фуросемида, в структуре которого присутствует карбоксильная группа, необходимая для проявления фармакологического действия, была выбрана реакция декарбоксилирования (рисунок 1) с применением 0,4 г/л раствора гидроксида кальция и последующим нагреванием до 300 °С [3].



**Рисунок 1 — Инактивация фармакофора фуросемида реакцией декарбоксилирования**

Фармакологическую активность гидрохлортиазида обеспечивает сульфонамидная группа. Для инактивации данной группы проводилась реакция окисления с концентрированной азотной кислотой (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Инактивация фармакофора гидрохлортиазида реакцией окисления**

Диуретическое действие спиронолактона обусловлено наличием пятичленного ненасыщенного лактонного цикла и ацетилтиогруппы в 7 положении [7]. Для уменьшения активности исходного соединения использовалась реакция кислотного гидролиза с концентрированной соляной кислотой, сопровождаемая повышением температуры до 60 °С (рисунок 3).

С целью установления структуры полученных соединений регистрировался спектр гигантского комбинационного рассеяния исходных и разрушенных образцов субстанций анализируемых лекарственных средств. Измерения проводили на 3D-сканирующем конфокальном Рамановском микроскопе *Confotec NR500* при длине волны возбуждающего излучения 633 нм. В качестве подложек были использованы *BeISERS*, созданные в результате совместных исследований ученых Института физики Национальной академии наук и Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники на основе наноструктур серебра и пористого кремния, изготовленные путем электрохимического травления пластин монокристаллического кремния с последующим химическим контактно-обменным осаждением серебра из водного раствора нитрата серебра [4].

Использование подложек, содержащих наноструктуры серебра на пористом кремнии, обусловлено тем, что они обладают уникальными оптическими свойствами, связанными с сильными локальными электромагнитными полями, возникающими благодаря возбуждению плазмонов на поверхности серебра, когда на определенных частотах падающего излучения наблюдается эффект локализованного поверхностного плазмонного резонанса. Основываясь на данных об областях проявления локализованного поверхностного плазмонного резонанса, выбираются оптимальные режимы снятия спектров гигант-

ского комбинационного рассеяния с максимальной интенсивностью ГКР-сигнала, что позволяет обнаруживать даже следовые количества лекарственных средств и их метаболитов.

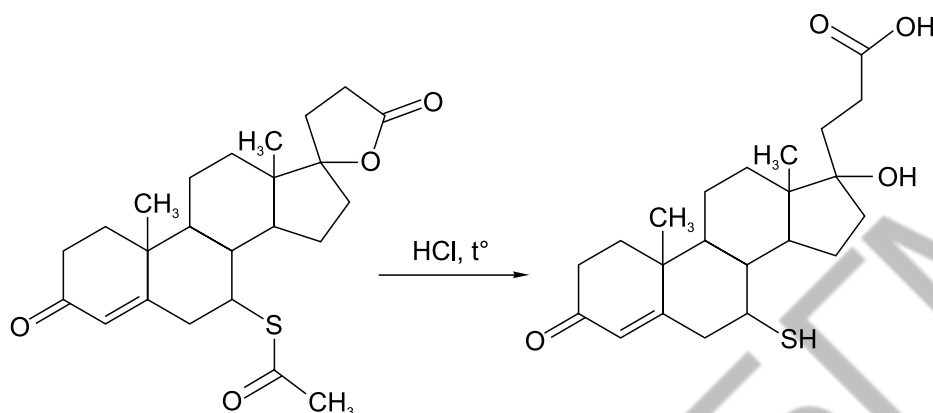


Рисунок 3 — Инактивация фармакофора спиронолактона реакцией гидролиза

Токсичность исходных соединений, а также структур, полученных в ходе разрушения, определялась на основании расчета полулетальной дозы ( $LD_{50}$ ) для крыс при пероральном применении с использованием пакета программ для компьютерного моделирования *GUSAR Rat acute toxicity* [5].

Для ряда органических веществ установлена значительная взаимосвязь между коэффициентом распределения в системе октанол-вода и их биоаккумуляцией в гидробионтах. Более того, существуют доказательства взаимосвязи коэффициента распределения с токсичностью для живых организмов и с сорбцией химических веществ в твердых телах, например, почве и осадках [1]. Таким образом, коэффициент распределения может быть использован в качестве ключевого параметра в оценке рисков химических веществ для окружающей среды. Расчет коэффициента распределения в системе октанол-вода ( $\log P_{ow}$ ) для анализируемых веществ был осуществлен с использованием программы Molinspiration.

**Результаты и их обсуждение.** Рамановский спектр исходного образца субстанции фуросемида характеризуется максимумами пиков при следующих частотах:  $479\text{ см}^{-1}$ ,  $544\text{ см}^{-1}$ ,  $590\text{ см}^{-1}$ ,  $693\text{ см}^{-1}$ ,  $745\text{ см}^{-1}$ ,  $801\text{ см}^{-1}$ ,  $1084\text{ см}^{-1}$ ,  $1154\text{ см}^{-1}$ ,  $1219\text{ см}^{-1}$ ,  $1275\text{ см}^{-1}$ ,  $1346\text{ см}^{-1}$ ,  $1415\text{ см}^{-1}$ ,  $1464\text{ см}^{-1}$ ,  $1511\text{ см}^{-1}$ ,  $2862\text{ см}^{-1}$ ,  $2910\text{ см}^{-1}$ ,  $3286\text{ см}^{-1}$ ,  $3346\text{ см}^{-1}$ ,  $3393\text{ см}^{-1}$ ,  $3444\text{ см}^{-1}$  (рисунок 4).

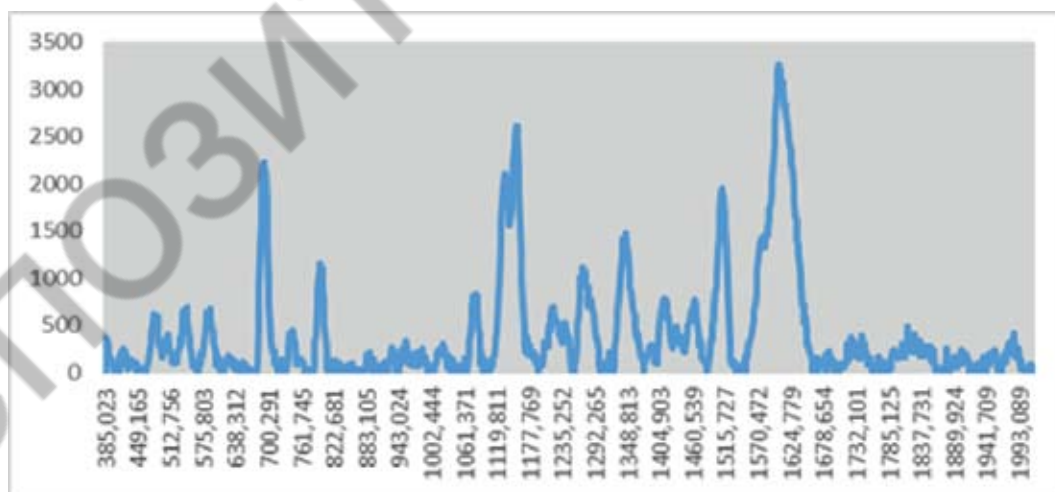


Рисунок 4 — Рамановский спектр исходного образца субстанции фуросемида

Рамановский спектр образца разрушенной субстанции фуросемида (рисунок 5) характеризуется отсутствием пика  $1154\text{ см}^{-1}$  и уменьшением интенсивности пика  $1605\text{ см}^{-1}$ .  $1154\text{ см}^{-1}$  является характеристической частотой поглощения карбоксильной группы, пик с частотой  $1605\text{ см}^{-1}$  проявляется как при наличии карбоксильной группы, так и трудноразрушаемой ароматической системы, следствием чего является не полное отсутствие описанного пика, а лишь сниженная его интенсивность, соответствующая только ароматическому ядру [6].

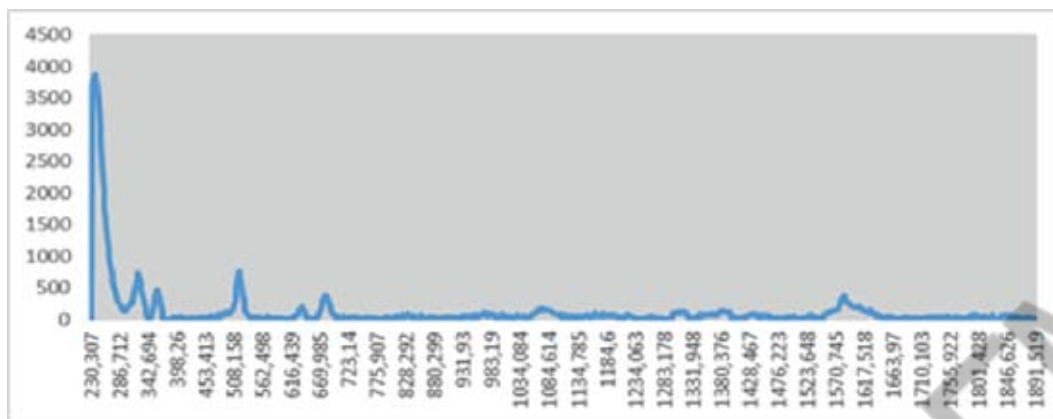


Рисунок 5 — Рамановский спектр разрушенного образца субстанции фуросемида

На спектре комбинационного рассеяния исходного образца субстанции гидрохлортиазида (рисунок 6) были зарегистрированы пики на следующих частотах: 265  $\text{cm}^{-1}$ , 317  $\text{cm}^{-1}$ , 713  $\text{cm}^{-1}$ , 942  $\text{cm}^{-1}$ , 1154  $\text{cm}^{-1}$ , 1462  $\text{cm}^{-1}$ , 1527  $\text{cm}^{-1}$ , 1599  $\text{cm}^{-1}$ , 1810  $\text{cm}^{-1}$ , 2443  $\text{cm}^{-1}$ , 2957  $\text{cm}^{-1}$ , 3079  $\text{cm}^{-1}$ , 3182  $\text{cm}^{-1}$ , 3247  $\text{cm}^{-1}$ , 3374  $\text{cm}^{-1}$ , 3715  $\text{cm}^{-1}$ , 3946  $\text{cm}^{-1}$ .

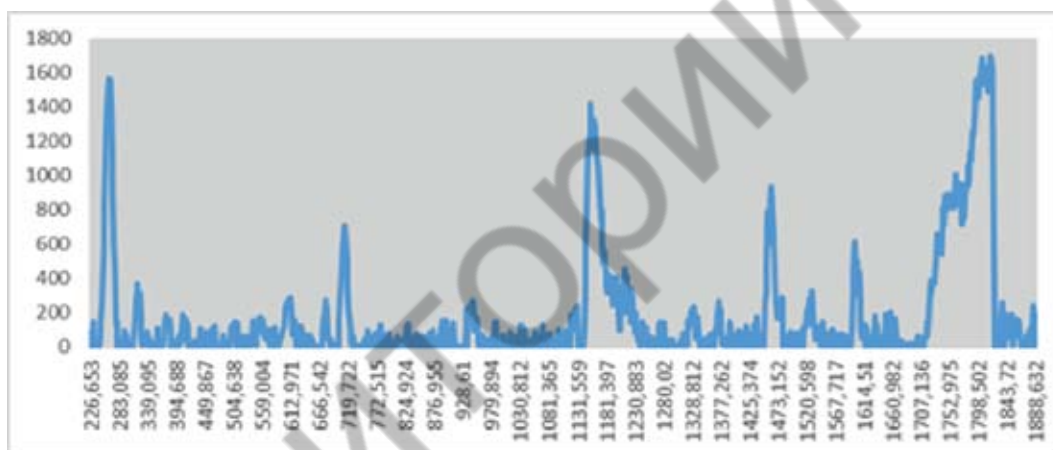


Рисунок 6 — Рамановский спектр исходного образца субстанции гидрохлортиазида

Спектр образца разрушенной субстанции гидрохлортиазида (рисунок 7) не содержит характерный для сульфонамидной группы пик на частоте 1810  $\text{cm}^{-1}$ .

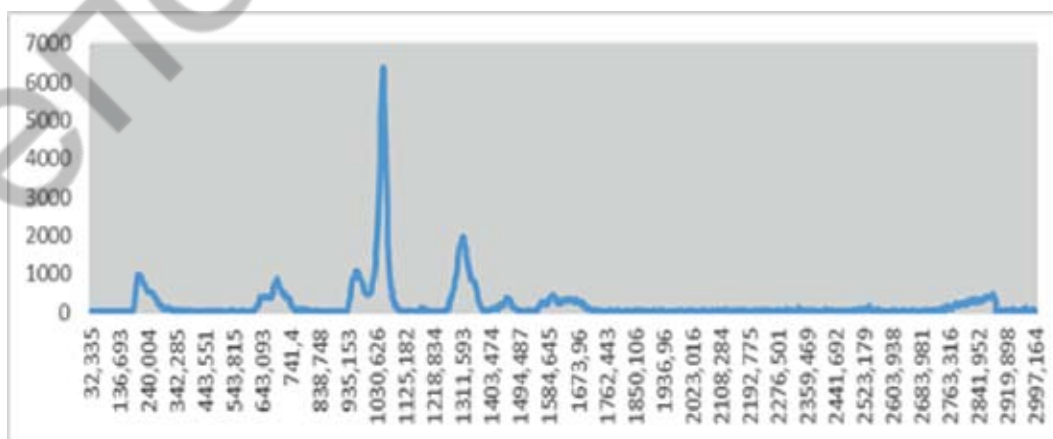


Рисунок 7 — Рамановский спектр разрушенного образца субстанции гидрохлортиазида

Положение максимумов характеристических групп фармакофора спиронолактона отмечается при  $1675\text{ см}^{-1}$  и  $660\text{ см}^{-1}$ . Пики при данных частотах регистрируются на спектре комбинационного рассеяния исходного образца субстанции спиронолактона (рисунок 8).

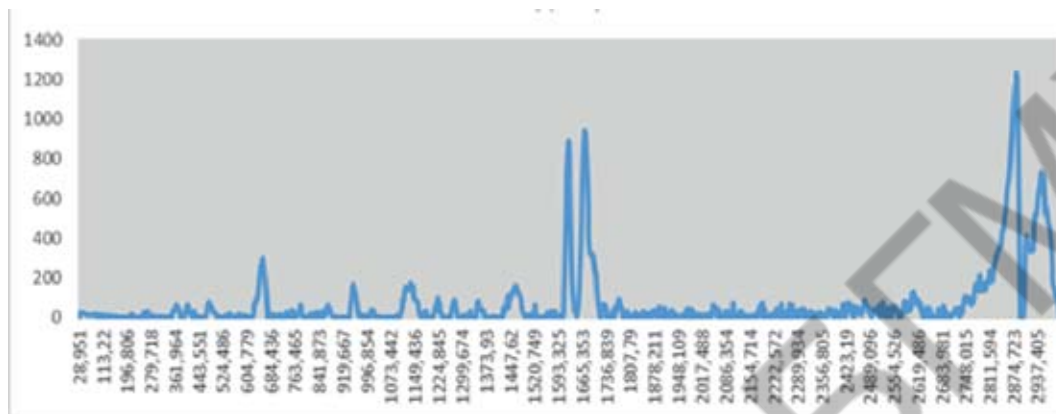


Рисунок 8 — Рамановский спектр исходного образца субстанции спиронолактона

Спектр образца спиронолактона после инактивации характеризуется значительным уменьшением интенсивности пика на частоте  $1675\text{ см}^{-1}$  и отсутствием при  $660\text{ см}^{-1}$  (рисунок 9).

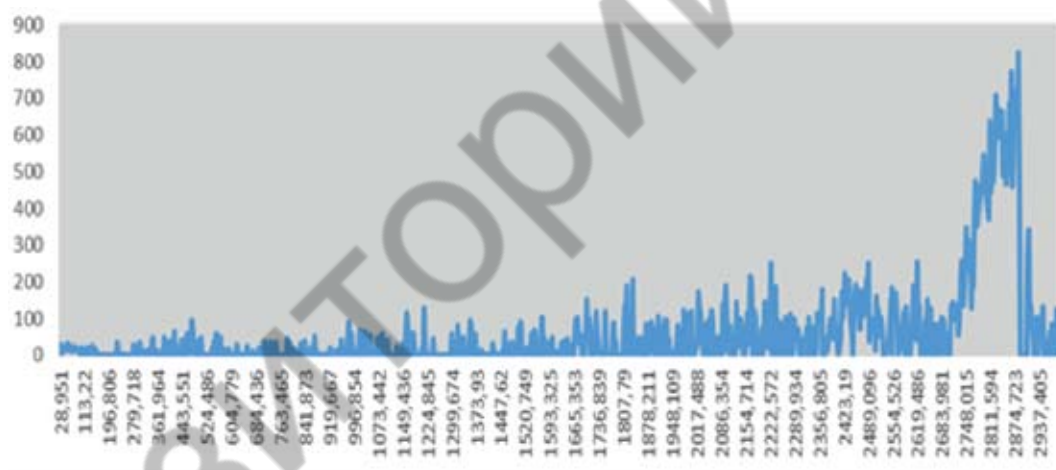


Рисунок 9 — Рамановский спектр разрушенного образца субстанции спиронолактона

Спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния является высокочувствительным методом идентификации соединений и позволяет подтвердить эффективность химического способа обезвреживания фармацевтических отходов.

Значения полулетальной дозы ( $LD_{50}$ ) для крыс при пероральном применении и коэффициент распределения в системе октанол-вода ( $\log P_{ow}$ ) исходных молекул диуретиков и их метаболитов приведены в таблице 1.

Анализируя данные, приведенные в таблице, необходимо отметить следующие закономерности: значение полулетальной дозы ( $LD_{50}$ ) разрушенных образцов исследуемых диуретических лекарственных средств увеличивается по сравнению с исходными молекулами, коэффициент распределения в системе октанол-вода ( $\log P_{ow}$ ) уменьшается. Это свидетельствует о снижении токсичности, липофильности и, как следствие, уменьшении способности к аккумуляции в биологических системах полученных метаболитов.

**Заключение.** Проведенные исследования доказывают возможность применения химического способа для утилизации фармацевтических отходов группы диуретических лекарственных средств. Достоинствами данного метода является дешевизна и доступность используемых реактивов, простота методик утилизации, образование прогнозируемых метаболитов, обладающих низкой токсичнос-

тью, стойкостью и способностью к биоаккумуляции. Спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния является высокочувствительным методом для контроля эффективности обезвреживания фармацевтических отходов.

Таблица 1 — Показатели токсичности и способности к биоаккумуляции для анализируемых диуретических лекарственных средств и продуктов их инактивации

Вещество	Rat Oral LD <sub>50</sub>		logP <sub>ow</sub>
	log 10 (ммоль/кг)	мг/кг	
Фуросемид	0,907	2668,000	1,77
Продукт инактивации фуросемида	1,103	3634,000	1,75
Гидрохлортиазид	1,128	3947,000	0,31
Продукт инактивации гидрохлортиазида	1,136	4425,000	-0,06
Спиронолактон	0,543	1454,000	3,03
Продукт инактивации спиронолактона	0,605	1839,000	2,94

### Литература

1. Андреева Е. П., Раевский О. А. Расчет липофильности органических соединений на основе структурного сходства и молекулярных физико-химических дескрипторов / Е. П. Андреева, О. А. Раевский // Химико-фармацевтический журнал. — 2009. — Т. 43. — № 5. — С. 28–32.
2. Останина, Н. В. Проблемы, связанные с уничтожением некачественных лекарственных препаратов / Н. В. Останина, Е. И. Кузнецова, Н. Н. Очеретянна // Сотрудничество для решения проблем с отходами : тез. докл. конф. с междунар. участием. — X., 2009. — С. 221–229.
3. Drug Repositioning and Pharmacophore Identification in the Discovery of Hookworm MIF Inhibitors / Y. Cho, J. Vermeire, J. Merkel [et al.] // Chemistry and Biology — 2011. — № 18. — P. 1089–1101.
4. Progress in the development of SERS-active substrates based on metal-coated porous silicon / Н. V. Vandarenka, K. V. Girel, S. A. Savatski [et al.] // Materials — 2018. — Vol. 11. — № 5. — P. 852.
5. QSAR моделирование острой оральной токсичности млекопитающих / О. А. Раевский, В. Ю. Григорьев, А. В. Ярковидр // Biomedical Chemistry: Research and Methods. — 2018. — Vol. 1. — № 3. — P. 1–3.
6. Socrates, G. Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts / G. Socrates. — England: John Wiley & Sons Ltd, 2001. — 362 p.
7. Spironolactone-related inhibitors of type II 17β-hydroxysteroid dehydrogenase: chemical synthesis, receptor binding affinities, and proliferative/antiproliferative activities / M. Tremblay, V. Luu-The, G. Leblanc [et al.] // Bioorganic & medicinal chemistry. — 1999. — Vol. 7. — № 6. — P. 1013–1023.
8. Thomas, F. Фармацевтические отходы в окружающей среде: взгляд с позиций культуры / F. Thomas // Панорама общественного здравоохранения. — 2017. — № 1. — С. 133–139.

## Disposal of diuretic pharmaceutical waste by chemical method

Yarantseva N. D., Avseiko M. V.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The article deals with the development of a chemical method of pharmaceutical waste disposal, ensuring efficiency and environmental safety. Diuretic drugs' pharmacophores were inactivated. The structure of resulting products was identified using Raman spectroscopy, the instrumental method. Toxicity and bioaccumulation potential were calculated to confirm the reduction of an adverse impact on the environment.

**Keywords:** pharmaceutical waste, disposal, environmental safety.

Поступила 24.09.2019