

М. В. Авсейко, В. С. Одинцова
**ХИМИЧЕСКИЙ СПОСОБ УТИЛИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ОТХОДОВ ГРУППЫ ДИУРЕТИКОВ**

Научный руководитель: канд. фарм. наук, доц. Н. Д. Яранцева
Кафедра фармацевтической химии,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

M. V. Avsejko, V. S. Odintsova
**CHEMICAL METHOD OF UTILIZATION OF PHARMACEUTICAL
WASTE GROUP DIURETICS**

Tutor: associate professor N. D. Yarantseva
Department of Pharmaceutical Chemistry,
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Статья посвящена разработке химического способа обезвреживания фармацевтических отходов, обеспечивающего эффективность и экологическую безопасность. Экспериментально установлены структура, токсичность и способность к биоаккумуляции образующихся метаболитов.

Ключевые слова: фармацевтические отходы, утилизация, экологическая безопасность.

Resume. The article is devoted to the development of a chemical method for the disposal of pharmaceutical waste, ensuring efficiency and environmental safety. The structure, toxicity and ability to bioaccumulate the metabolites formed are experimentally established.

Keywords: pharmaceutical waste, recycling, environmental safety.

Актуальность. В современном мире ежегодно появляются новые возможности для лечения и предупреждения заболеваний, которые ещё недавно относились к неизлечимым. Столь бурное развитие фармацевтической науки и промышленности не лишено своих недостатков: актуальной становится проблема утилизации отходов фармацевтических предприятий, пришедших в негодность лекарственных средств [7]. Единый механизм обезвреживания фармацевтических отходов не разработан. Чаще всего используют такие методы как высоко- и среднетемпературное сжигание, захоронение, слив в канализацию, смешивание с бытовыми отходами. Однако влияние на окружающую среду данных способов утилизации в целом неблагоприятное, например, при захоронении велика вероятность загрязнения почвы и грунтовых вод, сжигание сопровождается образованием диоксинов, способных вызывать онкологические заболевания [2].

Цель: разработка химического метода утилизации пришедших в негодность лекарственных средств, обеспечивающего эффективность обезвреживания и экологическую безопасность.

Задачи:

1. Провести инактивацию фармакофоров лекарственных средств, используя доступные реактивы и несложные методики.
2. Доказать эффективность обезвреживания отходов инструментальным методом анализа–спектроскопией гигантского комбинационного рассеяния.
3. Рассчитать токсичность и способность к биоаккумуляции полученных мета-

болитов для подтверждения уменьшения неблагоприятного влияния на окружающую среду.

Материал и методы. В качестве образцов для разработки метода химической деградации использовались субстанции диуретических лекарственных средств: фуросемид и гидрохлортиазид. Особенности химической структуры данных соединений обуславливают их устойчивость в окружающей среде и способность аккумулироваться в биологических системах.

Для разрушения фармакофора фуросемида, основополагающей структурой которого является карбоксильная группа, была выбрана реакция декарбоксилирования (рисунок 1) с применением 0,4 г/л раствора $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и последующим нагреванием до 300°C [4].

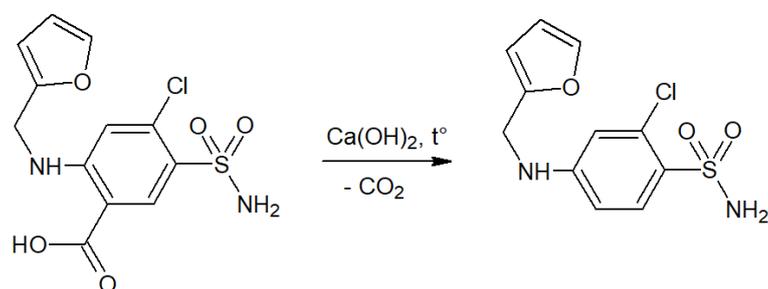


Рис. 1 – Инактивация фармакофора фуросемида реакцией декарбоксилирования

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

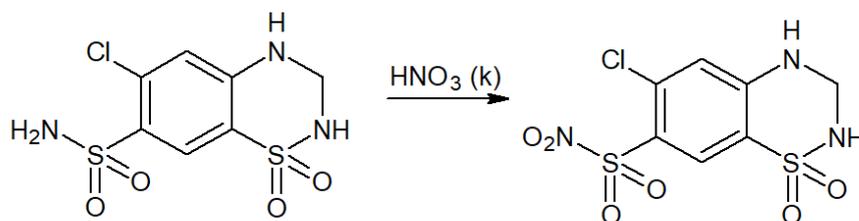


Рис. 2 – Инактивация фармакофора гидрохлортиазида реакцией окисления

С целью установления структур полученных метаболитов регистрировался спектр гигантского комбинационного рассеяния исходных и разрушенных образцов субстанций анализируемых диуретических лекарственных средств. Измерения проводили на 3D-сканирующем конфокальном рамановском микроскопе Confotec NR500. Использовалась длина волны возбуждающего излучения 633 нм. В качестве подложек были использованы BelSERS на основе наноструктур серебра и пористого кремния [6].

Токсичность исходных диуретиков и их метаболитов определялась на основании расчета полулетальной дозы (LD50) для крыс при пероральном применении с использованием компьютерного моделирования GUSAR Rat acute toxicity [3].

Для оценки способности соединений к биоаккумуляции целесообразно установить их липофильность [1]. С использованием программы Molinspiration проводился расчет коэффициента распределения в системе октанол-вода ($\log P_{ow}$), позволяющий коррелировать липофильность соединений со способностью к аккумулярованию в биологических системах.

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

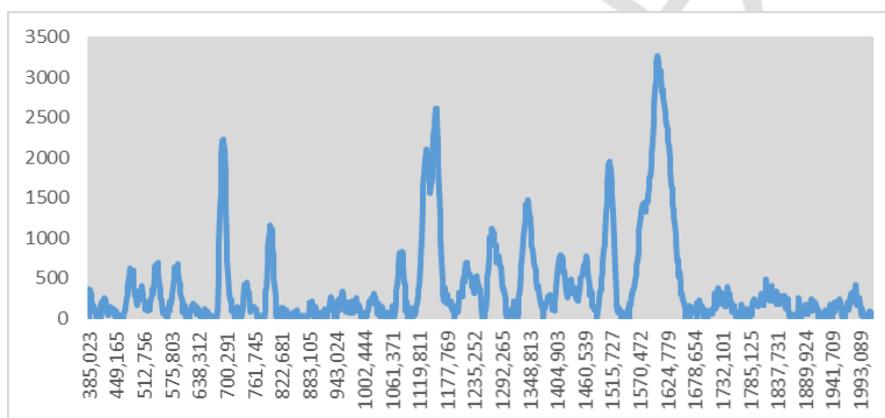


Рис. 4 – Рамановский спектр исходного образца субстанции фуросемида

Рамановский спектр образца разрушенной субстанции фуросемида (рисунок 5) характеризуется отсутствием пика 1154 см^{-1} и уменьшением интенсивности пика 1605 см^{-1} . 1154 см^{-1} является характеристической частотой поглощения карбоксильной группы, пик с частотой 1605 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 [5].

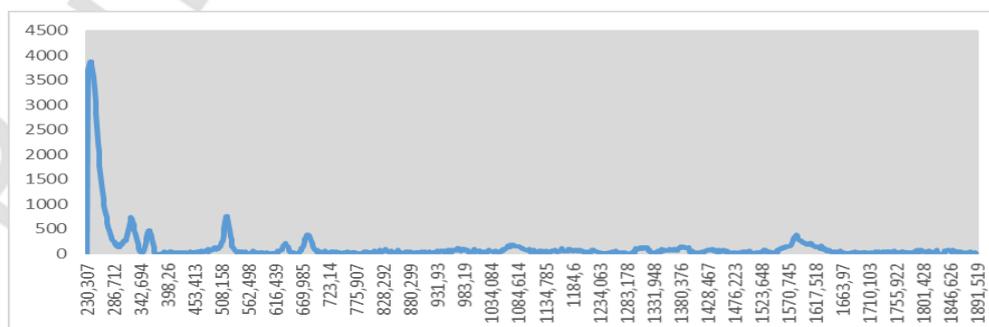


Рис. 5 – Рамановский спектр разрушенного образца субстанции фуросемида

На спектре комбинационного рассеяния исходного образца субстанции гидрохлортиазида (рисунок 6) регистрируются пики на следующих частотах: 265 см^{-1} , 317

cm^{-1} , 713 cm^{-1} , 942 cm^{-1} , 1154 cm^{-1} , 1462 cm^{-1} , 1527 cm^{-1} , 1599 cm^{-1} , 1810 cm^{-1} , 2443 cm^{-1} , 2957 cm^{-1} , 3079 cm^{-1} , 3182 cm^{-1} , 3247 cm^{-1} , 3374 cm^{-1} , 3715 cm^{-1} , 3946 cm^{-1} .

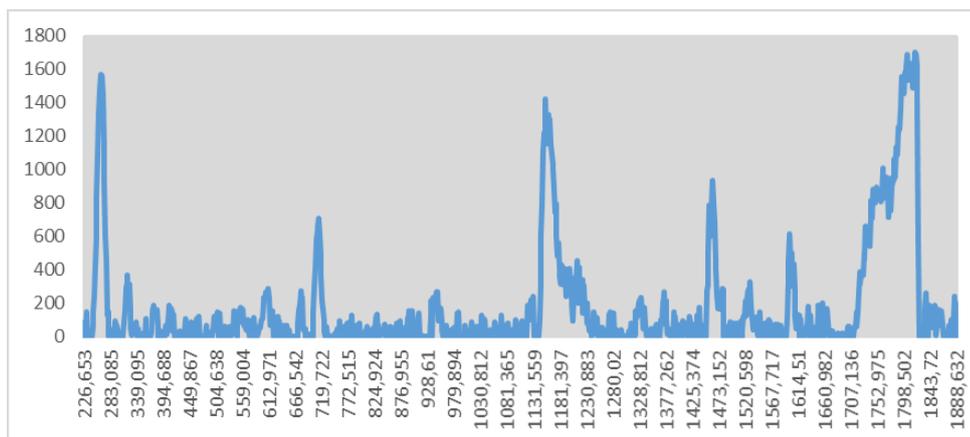


Рис. 6 – Рамановский спектр исходного образца субстанции гидрохлортиазида

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

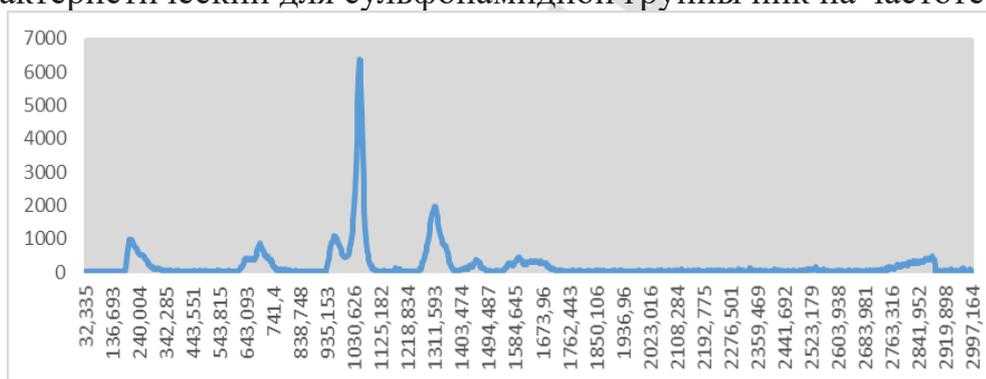


Рис. 7 – Рамановский спектр разрушенного образца субстанции гидрохлортиазида

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 ($\log P_{\text{ow}}$) исходных молекул диуретиков и их метаболитов приведены в таблице 1.

Табл. 1. Показатели токсичности и способности к биоаккумуляции для анализируемых диуретических лекарственных средств и продуктов их инактивации

Вещество	Rat Oral LD_{50}		$\log P_{\text{ow}}$
	$\log 10$ (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

Анализируя данные, приведенные в таблице, необходимо отметить следующие закономерности: значение полулетальной дозы (LD50) для метаболитов 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 аккумулярованию в биологических системах полученных метаболитов.

Выводы:

1 Проведенные исследования доказывают возможность применения химического способа утилизации непригодных лекарственных средств.

2 Достоинствами данного метода является дешевизна и доступность используемых реактивов, простота методик утилизации, образование прогнозируемых метаболитов, обладающих низкой токсичностью, стойкостью и способностью к биоаккумуляции.

3 Спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния является высокочувствительным методом для контроля эффективности обезвреживания фармацевтических отходов.

Литература

1. Андреева, Е. П. Расчет липофильности органических соединений на основе структурного сходства и молекулярных физико-химических дескрипторов [Текст]* / 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 [Текст]* / Н. В. Останина, Е. И. Кузнецова, Н. Н. Очеретянская // Сотрудничество для решения проблем с отходами: тез. докл. конф. с междунар. участием. – X., 2009. – С. 221-229.
3. Раевский, О. А. QSAR моделирование острой оральной токсичности млекопитающих [Текст]* / О. А. Раевский, В. Ю. Григорьев, А. В. Янков и др. // Biomedical Chemistry: Research and Methods. – 2018. – Vol. 1. – №. 3. – P. 1-3.
4. 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.
5. Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts / G. Socrates. – England: John Wiley & Sons Ltd, 2001. – 362 p.
6. Progress in the development of SERS-active substrates based on metal-coated porous silicon / H. V. Bandarenka, K. V. Girel, S. A. Savatski et al. // Materials – 2018. – Vol. 11. – №. 5. – P. 852.
7. Thomas, F. Фармацевтические отходы в окружающей среде: взгляд с позиций культуры [Текст]* / F. Thomas // Панорама общественного здравоохранения. – 2017. – №1. – С. 133-139.