

ХИМИЧЕСКИЙ СПОСОБ ИНАКТИВАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОТХОДОВ АТОРВАСТАТИНА

Одинцова В. С., Авсейко М. В., Яранцева Н. Д.

*Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра фармацевтической химии, г. Минск*

Ключевые слова: фармацевтические отходы, гигантское комбинационное рассеяние, фармакофор, утилизация.

Резюме: статья посвящена разработке химического способа обезвреживания фармацевтических отходов, обеспечивающего эффективность и экологическую безопасность. Доказано соответствие структур прогнозируемых и фактически полученных разрушенных образцов посредством снятия спектра гигантского комбинационного рассеяния, рассчитана токсичность и способность к биоаккумуляции образующихся продуктов инактивации.

Resume: the article is devoted to the development of a chemical method for the disposal of pharmaceutical waste, ensuring efficiency and environmental safety. The conformities of the structures of the predicted and actually obtained destroyed samples are proved by measuring the spectrum of surface enhanced Raman scattering, the toxicity and bioaccumulation ability of the resulting inactivation products are calculated.

Актуальность. Проблемы загрязнения окружающей среды в настоящее время являются как никогда значимы и активно обсуждаются на международном уровне. Большую роль в масштабе образующегося загрязнения играют и отходы от производства и применения лекарственных средств (ЛС) [2]. К неблагоприятным последствиям приводит рост потребления ЛС, несоблюдение правил их применения и неправильная утилизация. Исследования влияния ЛС на природные экосистемы заставляют задуматься о необходимости минимизации образования подобных отходов и уменьшения негативного влияния лекарственных средств на окружающую среду. Существуют определённые трудности при разработке подходов к утилизации лекарственных средств и закреплению их на законодательном уровне, так как на данный момент единого механизма обезвреживания отходов не существует [9]. 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.

Цель: разработка химического способа утилизации пришедших в негодность лекарственных средств и обоснование применения спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния для подтверждения эффективности обезвреживания.

Задачи: 1. Инактивировать фармакофор лекарственного средства, используя доступные реактивы и несложные методики; 2. Подтвердить эффективность обезвреживания фармацевтических отходов с использованием спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния; 3. Рассчитать токсичность и способность к биоаккумуляции исходных образцов и полученных продуктов разрушения для доказательства уменьшения неблагоприятного влияния на окружающую среду.

Материал и методы. Образцом для разработки метода химической деградации послужила субстанция лекарственного средства группы статинов –

аторвастатин. Согласно экологической классификации лекарственных препаратов данное соединение является потенциально стойким и медленно разрушающимся, что обуславливает его устойчивость в окружающей среде и способность к биоаккумуляции.

Взаимодействие с активным центром фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазой, катализирующим реакцию синтеза мевалоновой кислоты – скорость лимитирующую при синтезе холестерина, обеспечивает химическая структура молекул статинов [3], представленная на рисунке 1. (рисунок 1)

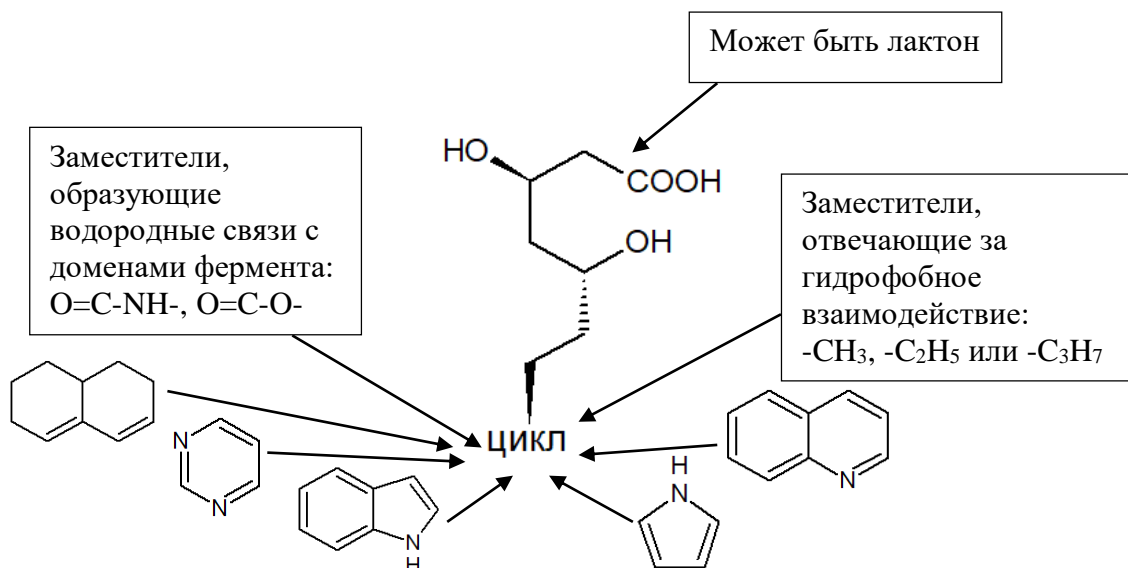


Рис. 1 – Фармакофор статинов

Для получения продукта деградации аторвастатина использовалась реакция декарбоксилирования 50% раствором H_2SO_4 с нагреванием до $100^\circ C$ (рисунок 2) [5].

Методика: в колбу из термостабильного стекла поместить 10,0 мг субстанции статина, добавить 20,0 мл 50 % серной кислоты и нагреть на плитке при $100^\circ C$ в течение 15 мин.

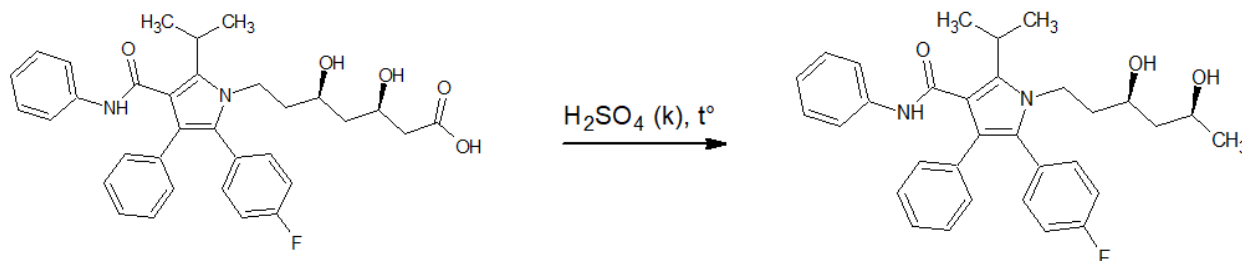
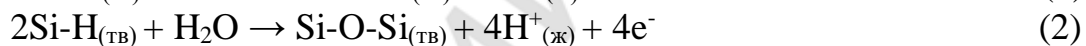
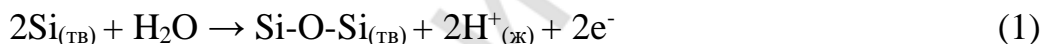


Рис. 2 – Реакция декарбоксилирования аторвастатина

С целью установления структуры полученного продукта инаktivации регистрировался спектр гигантского комбинационного рассеяния (ГКР) исходного и разрушенного образцов субстанции аторвастатина на 3D-сканирующем

конфокальном рамановском люминесцентном микроскопе Confotec NR500 со спектрометром Nanofinder S. В конфокальном лазерном микроскопе образец облучается поточно и так же поточно измеряется результат взаимодействия лазерного излучения с облучаемой областью образца.

Эффект поверхностного комбинационного рассеяния (SERS) наблюдается в благородных металлических структурах (SERS-активные субстраты) с наноразмерной шероховатостью (10–150 нм). Зазоры между наночастицами должны составлять около 2–10 нм, чтобы создать число локальных участков с чрезвычайно высоким электромагнитным полем, так называемые горячие точки [4, 6]. Использовать данный метод в Республике Беларусь позволило совместное изобретение ученых Института физики Национальной академии наук и Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники твердых подложек BelSERS на основе наноструктур серебра и пористого кремния. Покрытие пористого кремния серебром осуществлялось с помощью иммерсионного осаждения. Во время погружения подложки в раствор соли металла атомы металла осаждаются в результате окислительно-восстановительных реакций (1-3):



В 10,0 мл раствора исследуемого образца продукта деградации аторвастатина, полученного в результате химической реакции, вымачивали подложки BelSERS в течение 2 часов, затем промывали дистиллированной водой, высушивали на воздухе при комнатной температуре и осуществляли снятие спектра. Контрольным образцом являлся водный раствор исходной субстанции аторвастатина.

В исследовании использовали программное обеспечение Nano SP. Перед снятием спектров образцов необходимо охладить детектор до -20°C , провести калибровку лазера с определенной длиной волны по кремнию. Для регистрации спектра субстанции аторвастатина и продукта его деградации использовалась длина волны возбуждающего лазерного излучения 473 нм и микрообъектив с увеличением 40х. Для построения графиков спектров по массиву точечных значений использовали компьютерную программу Microsoft Office Excel 2016 (пакет «Анализ данных»).

Токсичность аторвастатина и продукта его деградации определялась на основании расчета полулетальной дозы (LD_{50}) для крыс при пероральном применении с использованием компьютерного моделирования GUSAR Rat acute toxicity [7].

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

Результаты и их обсуждение. На спектре гигантского комбинационного рассеяния исходного образца субстанции аторвастатина максимумы пиков

регистрируются при следующих частотах: 391 см⁻¹, 515 см⁻¹, 637 см⁻¹, 1110 см⁻¹, 1291 см⁻¹, 1544 см⁻¹, 2346 см⁻¹, 2801 см⁻¹ (рисунок 3) [8].

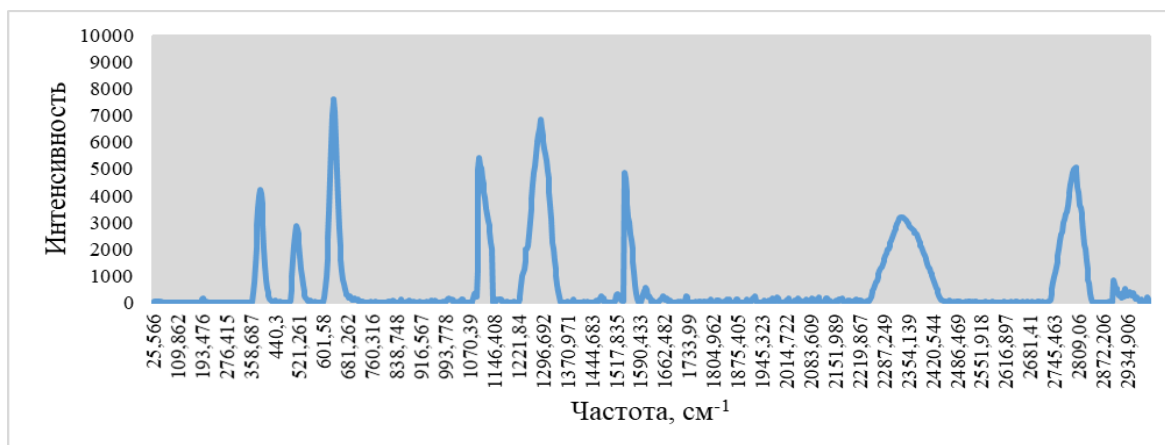


Рис. 3 – Спектр ГКР исходного образца субстанции аторвастатина

На спектре ГКР продукта инактивации аторвастатина отсутствуют характеристических для карбоксильной группы пики на частотах 1291 см⁻¹ и 2346 см⁻¹ (рисунок 4).

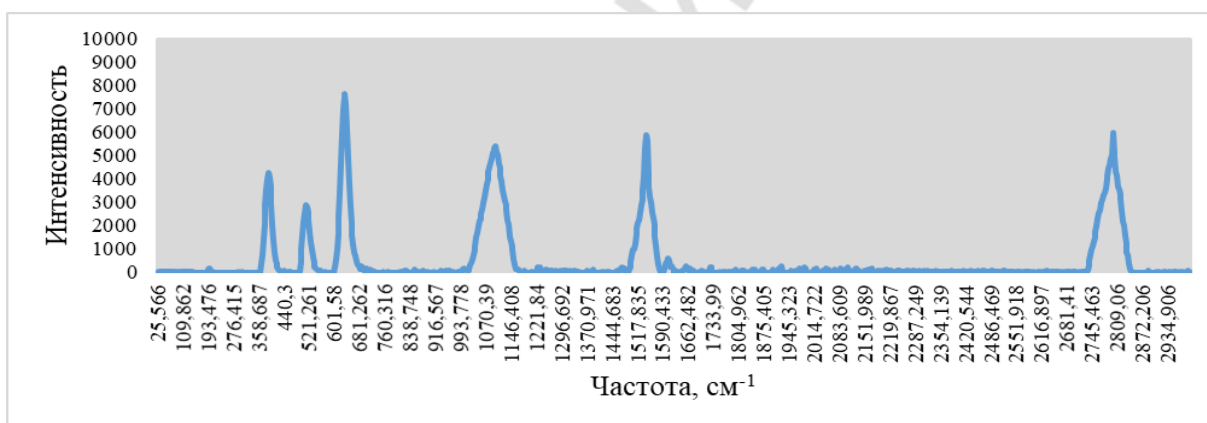


Рис. 4 – Поверхностно-усиленный спектр разрушенного образца субстанции периндоприла

Значения полулетальной дозы (LD₅₀) для крыс при пероральном применении и коэффициент распределения в системе октанол-вода (logP_{ow}) представлены в таблице 1.

Табл. 1 – Показатели токсичности и способности к биоаккумуляции для аторвастатина и продукта его инактивации

| Вещество | Rat Oral LD50 | | logP _{ow} |
|-----------------------------------|-------------------|---------|--------------------|
| | log 10 (ммоль/кг) | мг/кг | |
| Аторвастатин | 0,128 | 416,000 | 5,34 |
| Продукт инактивации аторвастатина | 0,193 | 823,900 | 4,58 |

Показатель LD_{50} для продукта инактивации аторвастатина (0,128 ммоль/кг) больше LD_{50} для аторвастатина (0,193 ммоль/кг), $\log P_{ow}$ исходного образца (5,34) превышает $\log P_{ow}$ разрушенного (4,58). Это свидетельствует о снижении токсичности, липофильности и, как следствие, уменьшении способности к аккумулярованию в биологических системах полученного продукта деградации аторвастатина.

Выводы: 1. полученные результаты исследования подтверждают возможность утилизации непригодных лекарственных средств с помощью химического метода; 2. Достоинствами данного способа являются: доступность используемых реактивов, простота методик утилизации, образование прогнозируемых продуктов инактивации, обладающих низкой токсичностью, стойкостью и способностью к аккумуляции в биологических системах; 3. Доказана возможность применения спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния в качестве инновационного способа контроля эффективности химического обезвреживания фармацевтических отходов. Основными преимуществами данного способа являются: универсальность, бесконтактность, возможность сохранения испытуемого образца в неразрушенном виде, отсутствие сложной пробоподготовки, детектирование вплоть до фемптомольных концентраций.

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. Очеретянная // Сотрудничество для решения проблем с отходами: тез. докл. конф. с междунар. участием. – Х., 2009. – С. 221-229.
3. Exploration of Virtual Candidates for Human HMG-CoA Reductase Inhibitors Using Pharmacophore Modeling and Molecular Dynamics Simulations / M. Son, A. Baek, H. S. Sakkiahl et al. // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8, iss. 12. – P. 67-74.
4. Formation Regularities of Plasmonic Silver Nanostructures on Porous Silicon for Effective Surface-Enhanced Raman Scattering / H. V. Bandarenka, K. V. Girel, V. P. Bondarenko et al. // Nanoscale Research Letters. – 2016. – №. 262. – P. 1-11.
5. Molecular modeling studies of atorvastatin analogues as HMGR inhibitors using 3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics simulations / Z. Wang, L. Cheng, Z. Kai et al. // Bioorganic & Medical Chemistry Letters. – 2014. – Vol. 24, iss. 16. – P. 3869-3876.
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. QSAR моделирование острой оральной токсичности млекопитающих / О. А. Раевский, В. Ю. Григорьев, А. В. Ярков и др. // Biomedical Chemistry: Research and Methods. – 2018. – Vol. 1. – №. 3. – P. 1-3.
8. Socrates, G. Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts / G. Socrates. – England: John Wiley & Sons Ltd, 2001. – 362 p.
9. Thomas, F. Фармацевтические отходы в окружающей среде: взгляд с позиций культуры / F. Thomas // Панорама общественного здравоохранения. – 2017. – №1. – С. 133-139.