

В. С. Одинцова

ИННОВАЦИОННЫЙ СПОСОБ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКОГО ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОТХОДОВ

*Научные руководители: канд. фарм. наук, доц. Н. Д. Яранцева,
ассист. М. В. Авсейко*

Кафедра фармацевтической химии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

V. S. Odintsova

INNOVATIVE METHOD OF CONTROL THE EFFICIENCY OF CHEMICAL DISCONTINUATION OF PHARMACEUTICAL WASTE

Tutors: PhD, associate professor N. D. Yarantseva, assistant M. V. Avsejko

Department of Pharmaceutical Chemistry,

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Статья посвящена обоснованию возможности применения спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния для контроля эффективности утилизации пришедших в негодность лекарственных средств способом химического обезвреживания.

Ключевые слова: гигантское комбинационное рассеяние, обезвреживание, фармакофор.

Resume. The article is devoted to substantiating the possibility of using Surface-enhanced Raman spectroscopy to control the efficiency of the disposal of drugs that have become unusable by the method of chemical neutralization.

Keywords: Surface-enhanced Raman spectroscopy, neutralization, pharmacophore.

Актуальность. По статистическим данным ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире. Количество применяемых ЛС для лечения растёт, что порождает новую проблему: утилизацию отходов фармацевтических предприятий, пришедших в негодность лекарственных средств. Единый механизм обезвреживания фармацевтических отходов не разработан. Чаще всего используют такие методы, как сжигание, пиролиз, захоронение, слив в канализацию, смешивание с бытовыми отходами. Однако влияние на экосистемы данных способов утилизации в целом неблагоприятное. Перспективными является химическое обезвреживание ЛС, основанное на проведении простых реакций доступными реактивами. Тем не менее, отсутствует детальная информация о структуре и экологической безопасности веществ, образующихся в ходе химической деградации.

Цель: обоснование возможности применения спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния для контроля эффективности обезвреживания пришедших в негодность лекарственных средств способом химического обезвреживания.

Материал и методы. В исследовании для получения инактивированных образцов субстанций диуретических ЛС *in vitro* использовались следующие реактивы: 0,4 г/л раствор $\text{Ca}(\text{OH})_2$, 5 % раствор KMnO_4 , 9,8 % раствор H_2SO_4 , 50% раствор H_2SO_4 , концентрированная HNO_3 , 0,1 М раствор HCl . С целью подтверждения эффективности обезвреживания применяли спектроскопию гигантского комбинационного рассеяния. Расчет токсичности и липофильности исходных диуретиков и продуктов их деградации проводили методом компьютерного моделирования с помощью программ GUSAR Rat acute toxity и Molinspiration [1].

В данной статье в качестве образца для химического обезвреживания приведен гидрохлортиазид. Фармакологическую активность гидрохлортиазида в наибольшей степени обеспечивает сульфонамидная группа. Для инактивации данной группы проводилась реакция окисления с концентрированной азотной кислотой (рисунок 1).

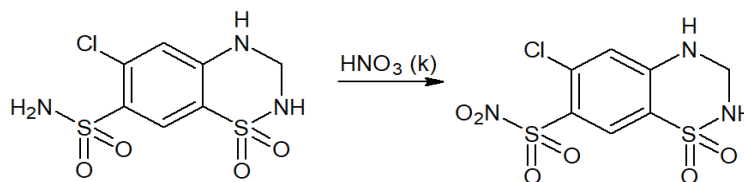


Рис. 1 – Инактивация фармакофора гидрохлортиазида реакцией окисления

Результаты и их обсуждение. На спектре комбинационного рассеяния исходного образца гидрохлортиазида регистрируются пики на следующих частотах: 265 см⁻¹, 713 см⁻¹, 1154 см⁻¹, 1462 см⁻¹, 1810 см⁻¹, 2443 см⁻¹, 3182 см⁻¹ (рисунок 2) [3].

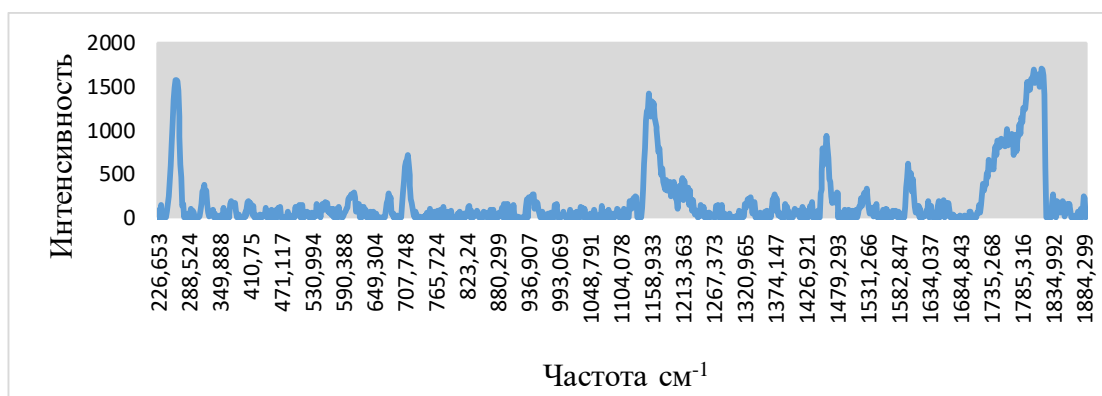


Рис. 2 – Рамановский спектр исходного образца субстанции гидрохлортиазида

Спектр ГКР разрушенного образца гидрохлортиазида не содержит пик, характерный для сульфонамидной группы, на частоте 1810 см⁻¹ (рисунок 3) [2].

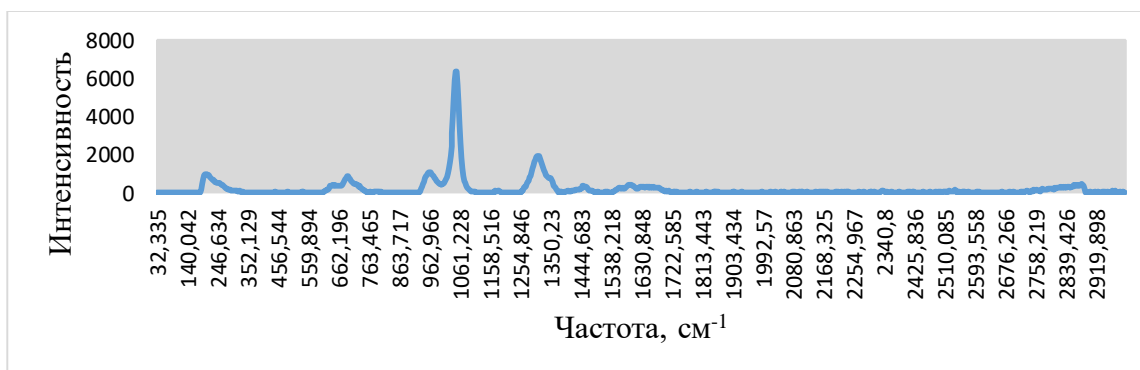


Рис. 3 – Спектр ГКР инактивированного образца субстанции гидрохлортиазида

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

Табл. 1. Показатели токсичности и липофильности для гидрохлортиазида и его метаболита

Вещество	Rat Oral LD50		logP _{ow}
	log 10 (ммоль/кг)	мг/кг	
Гидрохлортиазид	1,128	3947,000	0,31
Продукт инактивации гидрохлортиазида	1,136	4425,000	-0,06

Значение полулетальной дозы (LD₅₀) для продукта инактивации гидрохлортиазида увеличивается по сравнению с исходной молекулой, коэффициент распределения в системе октанол-вода (logP_{ow}) уменьшается. Это свидетельствует о снижении токсичности, липофильности и, как следствие, уменьшении способности к аккумулярованию в биологических системах полученных продуктов деградации.

Заключение. Рассмотрены основные методы, применяющиеся для утилизации фармацевтических отходов. Наиболее перспективной является химическая инактивация благодаря доступным реактивам, простым и быстрым методикам, полноте деградации.

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.

Рассчитана токсичность и способность к биоаккумуляции прогнозируемых продуктов деградации диуретических ЛС. Выявлена положительная тенденция к снижению данных показателей, свидетельствующая об увеличении экологической безопасности.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 4 статьи в сборниках материалов, 1 тезис докладов, получено 9 актов внедрения в образовательный процесс (кафедры фармацевтической химии, организации фармации, медицинской и биологической физики, биоорганической химии, общей гигиены учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»).

Литература

1. Андреева, Е. П. Расчет липофильности органических соединений на основе структурного сходства и молекулярных физико-химических дескрипторов / Е. П. Андреева, О. А. Раевский // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – №. 5. – С. 28-32.
2. Socrates, G. Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts / G. Socrates. – England: John Wiley & Sons Ltd. – 2001. – 362 p.
3. 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. – №. 5. – P. 852.