

К.В. Сазоненко

**ХИМИЧЕСКОЕ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОТХОДОВ
ГРУПП БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И
БЛОКАТОРОВ β_1 -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ**

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

Кафедра фармацевтической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

K. V. Sazonenka

**CHEMICAL NEUTRALIZATION OF PHARMACEUTICAL WASTE
FROM GROUPS OF CALCIUM CHANNEL BLOCKERS AND
 β_1 -ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKERS**

Tutor: associate professor R.I. Lukashou

Department of Pharmaceutical Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Результаты работы могут использоваться для разработки новых, более безопасных для человека и окружающей среды методов утилизации фармацевтических отходов групп блокаторов медленных кальциевых каналов и β -адреноблокаторов.

Ключевые слова: фармацевтические отходы, молекулярный докинг, рамановская спектроскопия.

Resume. The results of the work can be used to develop new, safer for humans and the environment methods of disposal of pharmaceutical waste groups of slow calcium channel blockers and beta-blockers.

Keywords: pharmaceutical waste, molecular docking, raman spectroscopy.

Актуальность. По информации ВОЗ около 85% медицинских отходов являются неопасными, однако оставшиеся 15% могут представлять определенную опасность для здоровья человека и окружающей среды [1].

В настоящее время утилизация и обезвреживание фармацевтических отходов и лекарственных средств с истекшим сроком годности проводится сжиганием при температуре не ниже 1200 °С. К недостаткам метода относят выделение ядовитых органических соединений (диоксинов и др.) в окружающую среду [2].

Заболевания сердечно-сосудистой системы по информации ВОЗ являются одной из причин смертности населения в мире, что обуславливает большой объем выпуска лекарственных препаратов, направленных на лечения сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Учитывая, что применение таких препаратов проводится длительно, требует лечения в течение определенных курсов, то высока вероятность образования фармацевтических отходов за счет истечения сроков годности этих лекарственных средств.

Поэтому актуальным и перспективным направлением работы становится поиск новых способов утилизации лекарственных препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, к которым относятся широко применяемые блокаторы кальциевых каналов (БКК) и β_1 -адреноблокаторы.

Цель: обоснование возможности применения методов химической деструкции лекарственных препаратов из групп блокаторов медленных кальциевых каналов и β_1 -

адреноблокаторов с целью получения предположительно менее токсичных и менее фармакологически активных продуктов.

Материал и методы. Для химической деструкции препаратов группы БКК выбраны следующие лекарственные средства: *дилтиазем* (таблетки 60 мг, «Дилтиазем Фармлэнд», СП ООО «Фармлэнд», Республика Беларусь, деструкцию осуществляли 20% раствором натрия гидроксида); *нифедипин* (таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг, «Нифедипин», ЧАО «Технолог», Украина, деструкцию проводили 20% раствором кислоты серной); *верапамил* (таблетки, покрытые оболочкой, 80 мг, «Верапамил-Белмед», РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, деструкцию осуществляли 20% раствором кислоты серной).

Для химической деструкции препаратов β_1 -адреноблокаторов выбраны *атенолол* (таблетки 50 мг, ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь); *бисопролол* (таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг, ООО «Фармтехнология», Республика Беларусь) использовали 1М раствор кислоты серной.

Для химической деструкции неселективных β -адреноблокаторов – *карведилол* (таблетки 25 мг, «Карвелэнд», СП ООО «Фармлэнд», Республика Беларусь) применяли 1М раствор кислоты серной [4].

Спектры комбинационного рассеяния (КР) света для исходных веществ и продуктов деструкции записывали на 3D-сканирующем конфокальном микроскопе Confotec NR500. Для их обработки использовали программу OriginPro V9.1.

Оценку токсичности предполагаемых продуктов реакции проводили при помощи программы Toxicity Estimation Software Tool (T.E.S.T.) V.4.2.1 [5].

Молекулярный докинг осуществляли на сервере DockingServer. Структуры кальциевого канала L-типа (PDB ID: 2VAY) и β_1 -адренорецептора (PDB ID: 4AMJ) взяты из банка данных 3D структур Protein Data Bank. Моделирование образования ферментно-субстратного комплекса осуществляли по «жесткому» типу [6, 7].

Результаты и их обсуждение. При помощи спектров КР света доказано строение продуктов деструкции *дилтиазема* (снижение интенсивности полос поглощения в диапазонах 1089 см^{-1} , 1097 см^{-1} и 1680 см^{-1} по сравнению со спектром исходного вещества, которые характеризуют метоксигруппу, ацетильную группу и вторичный амид соответственно; при этом появились полосы при 1410 см^{-1} и 1693 см^{-1} , характеризующие фенольный гидроксил и соль карбоновой кислоты соответственно), *нифедипина* (снижение интенсивности полос поглощения при 430 см^{-1} и 2872 см^{-1} по сравнению со спектром исходного вещества, что говорит о разрушении сложного эфира), *верапамила* (значительное уменьшение интенсивности при 1250 см^{-1} , 2216 см^{-1} и 2815 см^{-1} , которые характеризуют ароматические простые эфиры, нитрильную группу и метокси-группу соответственно на исходном спектре, при этом появляется полоса при 875 см^{-1} , характеризующая образование карбоксильной группы), *атенолола* (ослабление интенсивности полосы при 1625 см^{-1} , характеризующей амидную группу и появление полосы при 923 см^{-1} , указывающей на карбоксильную группу), *бисопролола* (снижение интенсивности полосы при 1375 см^{-1} , характеризующей наличие простых эфиров в молекуле на исходном спектре и появление на спектре КР света полосы при 1090 см^{-1} , характерной для первичной гидроксильной группы), *карведилола* (значительное уменьшение интенсивности полос поглощения в диапазоне 570 см^{-1} и 1270

см⁻¹, характерных для простых эфиров и арил-алкиловых эфиров соответственно и появление на спектре полосы при 400 см⁻¹ и 1050 см⁻¹, указывающих на наличие фенольного гидроксила и первичной спиртовой группы).

Оценка токсичности и фармакологической активности показала снижение этих параметров у продуктов деструкции по сравнению с исходными активными фармацевтическими ингредиентами: для *дилтиазема* и продукта его деструкции эти показатели уменьшились на 7,7% и 3,6% соответственно, для *нифедипина* на 6,3% и 33,7%, для *верапамила* на 20,7% и 1% соответственно, для *атенолола* на 19,4–24,5% и 30–96,1%, для *бисопролола* на 3,4–87,5% и 66,2–2 и 29,1%, для *карведилола* на 13–127,5% и 37,1–108,4% [6–8].

Заключение. Химическая деструкция изучаемых лекарственных препаратов позволила уменьшить спрогнозированную токсичность и фармакологическую активность, что делает данный метод перспективным для разработки методик утилизации фармацевтических отходов.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 6 статей в сборниках материалов, 4 тезиса докладов, 1 статья в журнале, получено 6 актов внедрения в образовательный процесс (кафедра фармацевтической химии, кафедра фармацевтической технологии, кафедра организации фармации, кафедра биоорганической химии, кафедра клинической фармакологии, кафедра общей гигиены учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»).

Литература

1. Медицинские отходы [Электронный ресурс] / WHO. – Электрон. дан.: Женева, 2015. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>. (дата обращения 25.10.2021).
2. Экологическая классификация лекарственных средств [Электронный ресурс] // Онлайн-журнал ECOIDEA. – Электрон. дан.: Минск, 2021. – Режим доступа: <https://www.ecoidea.by/ru/media/1788>. (дата обращения 26.10.2021).
3. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] / WHO. – Электрон. дан.: Женева, 2017. – Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). (дата обращения 25.10.2021).
4. Реестры УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] / УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – Электрон. дан.: Минск, 1998–2021. – Режим доступа: <https://rceth.by/refbank> (дата обращения: 25.10.2021).
5. Toxicity Estimation Software Tool [Electronic resource] / United States Environmental Protection Agency. – El. Data.: United States, 2021. – Mode of access: <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>. (date of access: 15.10.2021).
6. Biological Macromolecular Structures Enabling Breakthroughs in Research and Education [Electronic resource]: // RCSB PDB. – El. Data.: United States, 2020. – Mode of access: <https://www.rcsb.org>. (date of access: 22.08.2021).
7. DockingServe [Electronic resource] / Virtua Drug. – El. Data.: Hungary, 2020. – Mode of access: <https://www.rcsb.org>. (date of access: 22.08.2021).
8. Socrates, G. Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies Tables and Charts / G. Socrates. – L.: John Wiley & Sons Ltd, Baffins Lane, Chichester, West Sussex PO 19 1UD, England, 2001. – 362 p.