

Пышинский А. В.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОДХОДОВ К ДЕСТРУКЦИИ ДОКСОРУБИЦИНА И ЭПИРУБИЦИНА

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

Кафедра фармацевтической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Доксорубицин и эпирубицин – цитостатические препараты широкого спектра цитостатического действия. Растворы этих веществ, использованные в учреждениях здравоохранения не в полном объеме, долгое время хранятся перед термической утилизацией, тем самым увеличивая вероятность контактов персонала учреждений здравоохранения с ними и проявления таким серьезных побочных эффектов как гематотоксичность, кардиотоксичность, ослабление иммунитета. Актуальна разработка бюджетного, простого и быстрого способа деструкции доксорубицина.

Цель: предложить несколько способов деструкции вышеперечисленных цитостатиков и сравнить их между собой по критериям: время полной деструкции, количество примесей и их гидрофильность, простота и экономичность метода.

Материалы и методы. Раствор доксорубицина для приготовления инфузий с концентрацией 2 мг/мл; раствор эпирубицина для приготовления инфузий с концентрацией 2 мг/мл агенты деструкции: раствор гипохлорита кальция 5,5%, реактив Фентона (0,02 г FeSO_4 / 10 мл H_2O_2 30%), H_2O_2 30%; жидкостной хроматографе UltiMate3000; семена кресс-салата для проведения исследований экотоксичности.

Результаты и их обсуждение. Приготовлены растворы доксорубицина и эпирубицина с разведениями 1:80 и растворы этих цитостатиков с агентами деструкции также в разведении 1:80. Для деструкции эпирубицина использовали растворы гипохлорита кальция и реактив Фентона, для раствора доксорубицина – все вышеперечисленные реагенты деструкции. Контроль деструкции проведен с помощью жидкостного хроматографа UltiMate3000 со спектрофотометрическим детектором. Основные параметры – площади пика доксорубицина и продуктов деструкции, а также время их удерживания (чем меньше время удерживания, тем более гидрофильные продукты). Получали хроматограммы в течении 4 месяцев с временными интервалами 1 день, 7 дней, 14 дней, 28 дней, 2 месяца, 4 месяца (для доксорубицина) и с интервалами 1 день, 7 дней для эпирубицина. Во всех случаях при деструкции образовывалось меньшее количество продуктов, которые были менее токсины по сравнению с исходными веществами. Уменьшение токсичности доказано *in silico* в программе *Toxicity Estimation Software Tool* (у продуктов увеличилась полуметодическая доза для крыс при пероральном приеме).

Как в случае с раствором доксорубицина, так и в случае с раствором эпирубицина произошла полная деструкция цитостатиков с образованием менее токсичных побочных продуктов. С течением времени также уменьшалось и количество образующихся продуктов, что говорит и более глубоком протекании деструкции с течением времени. Наиболее удобным методом оказалась фотодеструкция с использованием дневного излучения, она не требует множества реактивов и манипуляций.

Выводы. Все предложенные способы приводят к тотальной деструкции доксорубицина и эпирубицина, а затем и продуктов. Наиболее быстрый и экологичный способ деструкции – химическая деструкция с реактивом Фентона, он же приводит к образованию меньшего количества продуктов, наиболее бюджетный и воспроизводимый – фотодеструкция при дневном излучении (для доксорубицина).