

ФАРМАЦИЯ

КОМБИНИРОВАННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ И D_2O

Т.Н. Бурдейная

ЗАО «Легкая вода»

ул. Малая Юшуньская, 1, корп. 2, Москва, Россия, 117303

О.Ю. Зрелов, Г.И. Мтеи

Медицинский факультет

Российский университет дружбы народов

ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Т.В. Максимова, М.А. Морозова,

Е.В. Успенская, Т.В. Плетенева

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии

Медицинский факультет

Российский университет дружбы народов

ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

А.В. Сыроешкин

Институт прикладной геофизики

ул. Ростокинская, 9, Москва, Россия, 129128

Физико-химический и биофармацевтический анализ вспомогательных веществ не позволяет характеризовать их как инертные компоненты готовых лекарственных форм. Вспомогательные вещества могут проявлять биологическую активность как сами по себе, так и влиять на активность действующего соединения и других компонентов лекарственной формы (антиоксидантов, стабилизаторов, наполнителей и др.). Комбинированная токсичность стабилизатора/антиоксиданта — динатриевой соли этилендиаминтетраацетата ($\text{Na}_2\text{ЭДТА}$) — и воды с разным соотношением изотопов водорода (D/H) изучена на биологической модели Spirotox. Установлено, что с ростом отношения дейтерий/протий в воде наблюдается увеличение токсичности $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$. Вода, обедненная по дейтерию, снижает токсическое действие вспомогательного вещества.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, биофармацевтический анализ, тяжелая вода, Spirotox.

В настоящее время фармакопеи разных государств не регламентируют содержание в воде, применяющейся для изготовления лекарственных средств, изотопов водорода — протия (H) и дейтерия (D). Вода, отвечающая фармакопейным требованиям [1], как и природная питьевая вода, характеризуется определенным изотопным составом: мольная доля тяжелого изотопа водорода — дейтерия ${}^2_1\text{H(D)}$ составляет около 140 ppm [2]. В то же время токсичность вспомогательного веществ-

ва, как это показано на примере широко используемого стабилизатора/антиоксиданта $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$, может резко изменяться даже в интервалах безопасного дефицита и избытка дейтерия. Это соответствует современной оценке вспомогательных веществ как биологически активных, а не инертных компонентов готовых лекарственных форм [3].

В литературе описано влияние дейтерия на структуру и физико-химические свойства воды [3, 4] и изменение вследствие этого лигандно-рецепторных взаимодействий в биологических объектах различного иерархического уровня [5]. В зависимости от содержания дейтерия проявляются «необычные» свойства воды с пониженным или повышенным содержанием дейтерия по отношению к природной воде.

Обедненная по дейтерию вода (deuterium-depleted water — DDW) имеет высокую биологическую активность. Ее используют при лечении ряда заболеваний, в том числе онкологических [6, 7]. Легкая вода увеличивает скорость фотосинтеза, способствует росту растений и водных животных. В США, Японии, Китае, РФ и других странах существуют фирмы, занимающиеся производством обедненной по дейтерию воды с целью ее лечебного применения, причем их деятельность ограничена лишь санитарными правилами и нормами по воде.

Вода с повышенным содержанием дейтерия проявляет токсические свойства [5—7]. Наблюдается снижение активности и появление ряда заболеваний у высших животных (птицы, рыбы и др.). Некоторые водные растения перестают расти и развиваться. При употреблении воды со 100%-м содержанием D_2O высшие организмы, включая млекопитающих, погибают при 50%-м замещении протия на дейтерий.

В отсутствие фармакопейных требований к использованию воды с содержанием тяжелого изотопа водорода, отличающимся от природной воды, чрезвычайную актуальность представляют собой исследования влияния дейтерия на биологическую активность вспомогательных веществ готовых лекарственных форм.

Цель настоящей работы — исследование комбинированной токсичности вспомогательного вещества готовых лекарственных форм — динатриевой соли этилендиаминтетраацетата ($\text{Na}_2\text{ЭДТА}$) и тяжелой воды (D_2O).

Материалы и методы. В работе были использованы реактивы: тяжелая вода (D_2O) с содержанием D 99,9% (Sigma-Aldrich, Канада); вода с пониженным содержанием D — 4 ppm (ЗАО «Легкая вода», Москва); деионизированная вода — бидистиллят (BD) (18 МОм·см при 25 °С; система Milli-Q, «Millipore»); динатриевая соль этилендиаминтетраауксусной кислоты марки ХЧ («Уралхиминвест», Уфа).

В качестве биаиндикатора в тесте на острую токсичность использовали простейших *Spirostomum ambiguum* (Spirotox test). Наблюдения вели с помощью бинокюляра (MBS-10) при постоянной температуре 28 °С (термостат LAUDA ALPHA A6), помещая инфузорий в лунки мультилуночного планшета, заполненные водой с тем или иным соотношением D/H.

Результаты и их обсуждение. Как показали исследования, при смешивании в разных объемных отношениях бидистиллированной воды с водой, обедненной по дейтерию, наблюдается снижение токсичности $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ примерно в три раза (рис. 1А). Время жизни инфузорий изменялось от $(6,9 \pm 1,6)$ мин. до $(21,8 \pm 2,8)$ мин. Напротив, увеличение содержания дейтерия в 1 мМ растворе $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ от 140 ppm

(BD) до 10^6 ppm (D_2O) приводит к снижению продолжительности жизни *Spirostomum ambiguum* от $(6,9 \pm 1,6)$ мин. до $(0,82 \pm 0,25)$ мин., т.е. примерно в 7 раз (рис. 1 В).

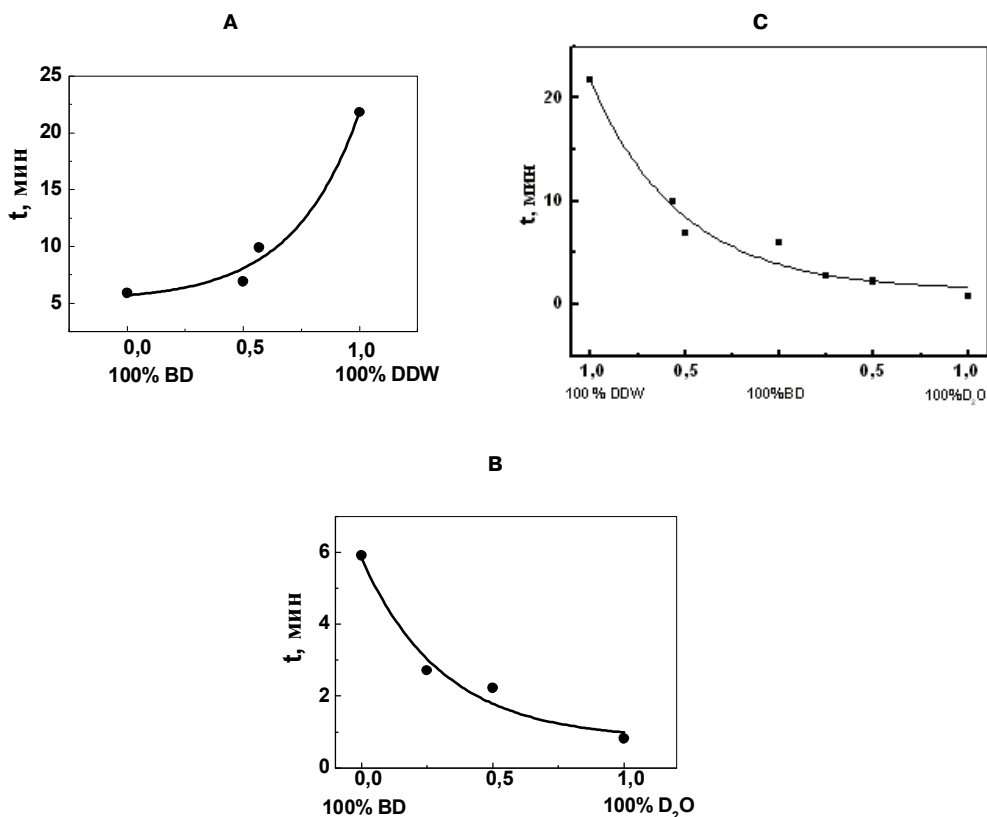


Рис. 1. Зависимость продолжительности жизни *Spirostomum ambiguum* в 1 ммоль/л раствора $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ при различном соотношении D/H в воде:
 А — бидистиллированная вода (BD) с обедненной по дейтерию водой (DDW);
 В — бидистиллированная вода (BD) с тяжелой водой (D_2O);
 С — обобщенная диаграмма « $v_D - t$ »

Обобщенная кривая «время жизни инфузорий — доля дейтерия в воде» имеет вид нисходящей экспоненты (рис. 1С) и демонстрирует, что при объемной/молярной доле D_2O $v_D = 0,25$ в 1 мМ раствора $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ продолжительность жизни инфузорий мало изменяется, асимптотически приближаясь к нулевому значению.

В связи с применением легкой воды в терапевтических целях [5—7] особый интерес представляют результаты, демонстрирующие снижение токсичности $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ по мере обеднения природной воды по дейтерию. Это подтверждает имеющиеся в литературе данные о стимулирующей активности легкой воды, которая может реализоваться через снижение токсичности ксенобиотиков разных химических классов.

Таким образом, исследование комбинированной биологической активности этилендиаминтетраацетата натрия ($\text{Na}_2\text{ЭДТА}$) и воды с разным соотношением изотопов водорода (D/H) на биологической модели *Spirotox* показало, что с ростом от-

ношения дейтерий/протий в воде наблюдается увеличение токсичности $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$, используемого в качестве вспомогательного вещества в готовых лекарственных формах. Вода, обедненная по дейтерию по сравнению с природной, снижает токсическое действие вспомогательного вещества.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] The United States Pharmacopoeia 30-th ed. — Toronto, 2007. — 3539 pp.
- [2] Гончарук В.В., Латшин В.Б., Бурдейная Т.Н., Сыроешкин А.В. и др. Физико-химические свойства и биологическая активность воды, обедненной по тяжелым изотопам // Химия и технология воды. — 2011. — Т. 33. — № 1. — С. 15—25.
- [3] Тенцова А.И., Терёшкина О.И., Рудакова И.П. и др. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ // Фармация — 2012. — № 7. — С. 3—6.
- [4] Plumridge T.H., Waigh R.D. Water structure theory and some implications for drug design // J. Pharmacy and Pharmacology. — 2002. — N 54. — P. 1155—1179.
- [5] Feng Huang, Changgong Meng. Method for Production of Deuterium Depleted Potable Water // Ind. Eng. Chem. Res. — 2011. — N 50. — P. 378—381.
- [6] Seki K., Usui T. Process for promoting growth of agricultural products and aquatic animals, and for treating pancreatic disease, involves using deuterium-depleted water having specific deuterium concentration // Patent JP2005328812-A. — 2005.
- [7] Manolescu N., Balanescu I., Valeca S.C. et al. In vivo determination of efficient concentration of deuterium depleted water for cancer therapy, by administering deuterium depleted water to animals before and after tumor grafting, and monitoring immunological conditions in animals // Patent WO2005017522-A2. — 2005.

COMBINED TOXICITY OF Na_2EDTA AND D_2O

T.N. Burdeinaya

ZAО “Legkaya voda”

Malaya Yushunskaya str., 1/2, Moscow, Russia, 117303

O.Y. Zrelov

Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry

Peoples’ Friendship University of Russia

Miklukho-Maklaya str., 8 Moscow, Russia, 117198

T.V. Maksimova, M.A. Morozova, G.I. Mtei,

E.V. Uspenskaya, T.V. Pleteneva

Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry

Peoples’ Friendship University of Russia

Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

A.V. Syroeshkin

Institute of Applied Geophysics

Rostovskinskaya str., 9, Moscow, Russia, 129128

Physicochemical and biopharmaceutical analysis of excipients doesn’t allow to characterize them as inert components of drug products. Excipients are known to exhibit their own biological activity as well as influence the activity of API and other components of the formulation (antioxidants, stabilizers, fillers, etc.). Combined biological activity of stabilizer/antioxidant — disodium ethylenediaminetetraacetate (Na_2EDTA) — and water with different ratios of hydrogen isotopes (D / H) was studied on biological models of Spirotox. It was found that with the growth of deuterium/protium ratio in water the toxicity of Na_2EDTA increased.

Key words: excipients, biopharmaceutical analysis, heavy water, Spirotox.

REFERENCES

- [1] The United States Pharmacopoeia. 30th ed. — Toronto, 2007. — 3539 p.
- [2] *Goncharuk V.V., Lapshin V.B., Burdeinaya T.N., Syroeshkin A.V. et al.* Physico-chemical properties and biological activity of water, lean on heavy isotope // Chemistry and technology of water. — 2011. — V. 33. — № 1. — P. 15—25.
- [3] *Tentsova A.I., Tereshkina O.I., Rudakov I.P. et al.* Modern biopharmaceutical aspects of excipients // Pharmacy. — 2012. — № 7. — P. 3—6.
- [4] *Plumridge T.H., Waigh R.D.* Water structure theory and some implications for drug design // J. Pharmacy and Pharmacology. — 2002. — N 54. — P. 1155—1179.
- [5] *Feng Huang, Changgong Meng.* Method for Production of Deuterium Depleted Potable Water // Ind. Eng. Chem. Res. — 2011. — N 50. — P. 378—381.
- [6] *Seki K.; Usui T.* Process for promoting growth of agricultural products and aquatic animals, and for treating pancreatic disease, involves using deuterium-depleted water having specific deuterium concentration // Patent JP2005328812-A. — 2005.
- [7] *Manolescu N., Balanescu I., Valeca S.C. et al.* In vivo determination of efficient concentration of deuterium depleted water for cancer therapy, by administering deuterium depleted water to animals before and after tumor grafting, and monitoring immunological conditions in animals // Patent WO2005017522-A2. — 2005.