

ABSTRACT

Antineoplastic drugs released into the aquatic environment exhibit a potential threat to normal aquatic life. In present investigation, the biodegradation of three antineoplastic compounds (cyclophosphamide, etoposide and paclitaxel) by white rot fungi *Ganoderma lucidum* (MTCC-1039), *Trametes versicolor* (AH05) and *Phanerochaete chrysosporium* (MTCC-787) were explored. HPLC method development for the detection of these antineoplastic compounds and cytotoxicity on Raw 264.7 cell line was also investigated. Three simple, sensitive, robust and accurate method developed for the detection and quantification of selected antineoplastic compounds using HPLC and validated the same. The retention time for cyclophosphamide, etoposide and paclitaxel were 3:32.3 \pm 0.41, 2:40.1 \pm 0.48 and 3:49.3 \pm 0.28 minutes respectively. In biodegradation, the highest biodegradation rate was achieved in *G. lucidum* mediated treatment. Herein, the biodegradation efficiency for cyclophosphamide, etoposide and paclitaxel was 98.49 %, 71.50 % and 19.54 % respectively achieved. Whereas the total removal efficiency including sorption of these compounds with *G. lucidum* was 75.56, 99.69 and 21.84 % respectively. The degradation kinetics study followed pseudo-first-order reaction for the analysis. The maximum rate constant shown in *G. lucidum* mediated treatment, where $t_{1/2}$ for initial concentration of cyclophosphamide, etoposide and paclitaxel were calculated as 4.43189, 1.27113 and 24.31 days with rate constant (k) 0.5453 day⁻¹, 0.1564 day⁻¹ and 0.0285 day⁻¹ respectively. The inhibitory concentration (IC₅₀) of native form of cyclophosphamide, etoposide, and paclitaxel was determined by the in-vitro cytotoxicity analysis. The cell cytotoxicity of cyclophosphamide, etoposide paclitaxel on Raw 264.7 cells was analysed as 69.58 %, 92.01 % and 88.85 % respectively at concentration 250 μ g.ml⁻¹. In *G. lucidum* mediated treatment, the maximum cell cytotoxicity of transformed products (TPs) of cyclophosphamide, etoposide and paclitaxel was analysed as 2.41 %, 1.57 % and 10.31 %

respectively. In *T. versicolor* and *P. chrysosporium* only etoposide was effectively degraded and the maximum toxicity of their TPs analysed as 2.74 and 8.03 % respectively.

Keywords: Antineoplastic compounds; degradation; TPs; biosorption; kinetics; toxicity

सार

जलीय पर्यावरण में छोड़े गए एंटीनियोप्लास्टिक दवाएं सामान्य जलीय जीवन के लिए संभावित खतरे को प्रदर्शित करती हैं। वर्तमान जांच में, सफेद सड़ांध कवक गैनोडर्मा ल्यूसिडम (एमटीसीसी-1039), ट्रेमेट्स वर्सिकोलेर (एएच05) और फेनेरोकीट क्राइसोस्पोरियम (एमटीसीसी-787) द्वारा तीन एंटीनियोप्लास्टिक यौगिकों (साइक्लोफॉस्फॉमाइड, एटोपोसाइड और पैक्लिटैक्सेल) के जैव निम्नीकरण का पता लगाया गया था। इन एंटीनियोप्लास्टिक यौगिकों की विषाक्तता का पता लगाने के लिए रॉ 264.7 कोशिका लाइन तथा जलीय पर्यावरण में पता लगाने और मात्रा के लिए एचपीएलसी विधि विकास की भी जांच की गई। एचपीएलसी का उपयोग करके चयनित एंटीनियोप्लास्टिक यौगिकों का पता लगाने और मात्रा के अनुमान के लिए सरल, संवेदनशील, मजबूत और सटीक विधियां विकसित की गईं और उन्हीं को मान्य किया गया। साइक्लोफॉस्फेमाइड, एटोपोसाइड और पैक्लिटैक्सेल के लिए प्रतिधारण समय क्रमशः $3:32.3 \pm 0.41$, $2:40.1 \pm 0.48$ और $3:49.3 \pm 0.28$ मिनट था। जैव निम्नीकरण में, गैनोडर्मा ल्यूसिडम मध्यस्थता उपचार में उच्चतम जैव निम्नीकरण दर हासिल की गई थी। इसमें, साइक्लोफॉस्फॉमाइड, एटोपोसाइड और पैक्लिटैक्सेल के लिए जैव निम्नीकरण दक्षता क्रमशः 98.49 %, 71.50 % और 19.54 % प्राप्त की गई थी। जबकि, गैनोडर्मा ल्यूसिडम के साथ इन यौगिकों के जैव-अवशोषण सहित कुल निष्कासन दक्षता क्रमशः 75.56 %, 99.69 % और 21.84 % थी। गिरावट गतिकी अध्ययन ने विश्लेषण के लिए छद्म-प्रथम-क्रम प्रतिक्रिया का पालन किया। गैनोडर्मा ल्यूसिडम मध्यस्थता उपचार में अधिकतम दर स्थिरांक प्राप्त हुआ, जहां साइक्लोफॉस्फॉमाइड, एटोपोसाइड और पैक्लिटैक्सेल की प्रारंभिक मात्रा के लिए हाफ लाइफ (टी_{1/2}) की गणना 4.43189, 1.27113 और 24.31 दिन के साथ-2 दर स्थिर (के) क्रमशः 0.5453, 0.1564 और 0.0285 प्रति दिन थी। कृत्रिम परिवेशीय विषाक्तता विश्लेषण द्वारा साइक्लोफॉस्फेमाइड, एटोपोसाइड और पैक्लिटैक्सेल के मूल रूप का निरोधात्मक मात्रा (आईसी₅₀) निर्धारित किया गया था। रॉ 264.7 कोशिकाओं पर साइक्लोफॉस्फॉमाइड, एटोपोसाइड और पैक्लिटैक्सेल की कोशिका विषाक्तता का विश्लेषण 250 माइक्रोग्राम प्रति मिलीलीटर की मात्रा पर क्रमशः 69.58 %, 92.01 % और 88.85 % के रूप में प्राप्त हुआ था। गैनोडर्मा ल्यूसिडम मध्यस्थता उपचार में, साइक्लोफॉस्फॉमाइड, एटोपोसाइड और पैक्लिटैक्सेल के रूपांतरित उत्पादों की अधिकतम कोशिका विषाक्तता का विश्लेषण क्रमशः 2.41 %, 1.57 % और 10.31% के रूप में प्राप्त हुआ था। ट्रेमेट्स वर्सिकोलेर और फेनेरोकीट क्राइसोस्पोरियम में केवल एटोपोसाइड को प्रभावी रूप से अवक्रमित किया गया था और उनके रूपांतरित उत्पाद की अधिकतम विषाक्तता का विश्लेषण क्रमशः 2.74 % और 8.03% के रूप में प्राप्त हुआ था।

संकेत-शब्द: एंटीनियोप्लास्टिक यौगिक; निम्नीकरण; रूपांतरित उत्पाद; जैव-अवशोषण; गतिकी; विषाक्तता