

Кладиев А.А.

ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИИ МЕТОТРЕКСАТА МЕТОДОМ ВЭЖХ

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

*Кафедра фармацевтической химии с курсом повышения квалификации и переподготовки
Белорусский государственный медицинский университет, Минск*

Актуальность. Метотрексат применяется для лечения различных онкологических заболеваний, тяжелых форм псориаза и ревматоидного артрита. Препарат обладает повышенной токсичностью для человека, что необходимо учитывать при его утилизации. Для утилизации отходов цитостатических лекарственных средств применяют различные подходы: пиролитическое сжигание при температуре не ниже 1200°C или захоронение на специальных полигонах. Оба метода имеют свои недостатки: в первом случае необходимость специального оборудования для создания и поддержания нужной температуры, во втором случае – возможность загрязнения окружающей среды токсичными отходами.

Цель: поиск химических методов деструкции метотрексата, которые будут более доступными и безопасными, чем описанные выше.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования был выбран раствор для инъекции метотрексата 10 мг/мл. Метод деструкции: исследуемый раствор смешивали с выбранным реактивом в соотношении 1:9, разводили до концентрации 0,004% и нагревали на водяной бане в течении одного часа при температуре 80°C. Для химической деструкции метотрексата были использованы следующие реактивы: 0.1 М раствор HCl, 0.1 М раствор NaOH, 30% раствор H₂O₂, смесь 30% раствора H₂O₂ с 0.1 М NaOH, 0.0167 М раствор K₂Cr₂O₇; 0.02 М раствор KMnO₄; реактив Фентона (смесь 5 мл 0.1 М раствора FeSO₄ с 5 мл 30% H₂O₂). Исследование проводилось на основе статьи из американской фармакопеи. Метод детекции: обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография. Прибор: жидкостный хроматограф Ultimate 3000 с диодно-матричным детектором, колонка: 4.6-мм x 25 см, температура 15°C, подвижная фаза состоит из буфера и ацетонитрила, где буфер - это раствор NaH₂PO₄ с концентрацией 3.4 г/л, доведенный до pH 5.8. Соотношение буфера к ацетонитрилу 19:1 в фазе А, соотношение в фазе Б 1:1. Скорость потока 1 мл/мин.

Результаты и их обсуждение. Из полученных хроматограмм следует отметить, что произошло уменьшение площади хроматографического пика метотрексата с реактивами: раствор HCl на 3%, раствор NaOH на 15%, раствор H₂O₂ на 12.5%, смесь раствора H₂O₂ с NaOH на 12.5%, раствор K₂Cr₂O₇ на 45%, раствор KMnO₄ на 91.5%, реактив Фентона на 100%. Исходя из этого можно предположить, что растворы HCl, NaOH и смесь H₂O₂ с NaOH в значимой степени не деструктировали структуру метотрексата, так как существенно не изменилась полученная в результате их взаимодействия хроматограмма. При исследовании влияния раствора KMnO₄ на раствор метотрексата заметна существенная деструкция, однако необходимо подобрать более подходящие условия, чтобы добиться лучшего результата. В случае же взаимодействия раствора метотрексата с растворами K₂Cr₂O₇ и реактива Фентона произошла значимая деструкция структуры исследуемого образца.

Выводы. В ходе проведенной работы по химической деструкции раствора метотрексата было установлено, что оптимальными реактивами для достижения поставленной цели являются 0.02 М раствор KMnO₄ и реактив Фентона (смесь 5 мл 0.1 М раствора FeSO₄ с 5 мл 30% H₂O₂), которые уменьшают концентрацию цитостатического препарата на 91.5 и 100% соответственно. Другие реактивы, использованные в исследовании - 0.1 М раствор HCl, 0.1 М раствор NaOH, 30% раствор H₂O₂, смесь 30% раствора H₂O₂ с 0.1 М NaOH, 0.0167 М раствор K₂Cr₂O₇ - не эффективны для химической деструкции метотрексата, возможно, в некоторых случаях следует изменить условия, либо полностью отказаться от них.