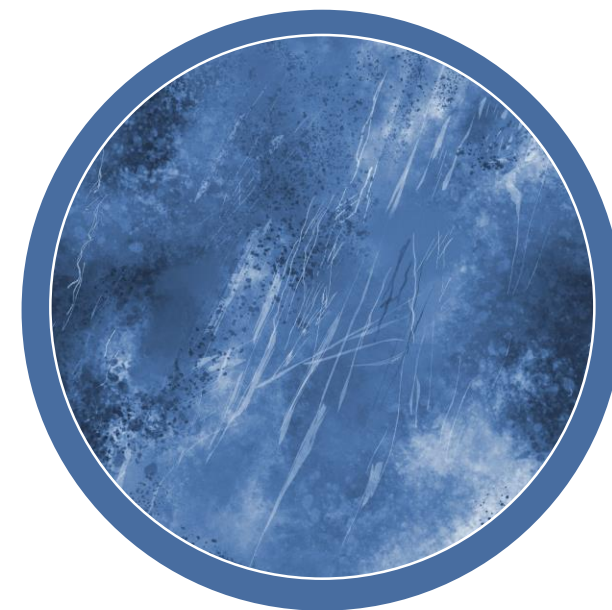


ВЭЖХ анализ продуктов деструкции фторурацила



Мельников А.С., Лукашов Р.И.
Кафедра фармацевтической химии с курсов ПКип
УО «Белорусский государственный медицинский
университет»



Актуальность

В последние годы остро стоит вопрос об утилизации биомедицинских отходов, ведь многие из них обладают мутагенными, тератогенными или канцерогенными свойствами. Согласно действующему законодательству в области обращения с медицинскими и фармацевтическими отходами утилизация фармацевтических отходов группы цитостатиков производится путем высокотемпературной термической обработки. Однако остатки этих лекарственных препаратов хранятся продолжительное время до момента возможности их рентабельной утилизации, тем самым нанося вред персоналу учреждений здравоохранения. Одним из возможных решений данной проблемы может стать снижение токсичности путем химической деструкции.

Цель работы

Разработка методов химической деструкции фторурацила.

Материалы и методы

Объект исследования: раствор фторурацила для приготовления инфузий с концентрацией 50 мг/мл (Фторурацил-Белмед, Республика Беларусь).

Проведены реакции:

- ❖ с 33 % раствором перекиси водорода в комбинации с 10 % раствором сульфата железа (II);
- ❖ с 33 % раствором перекиси водорода в щелочной среде;
- ❖ с 40 % раствором гидроксида натрия при нагревании до 90 °С в течение 1 часа;
- ❖ с 5 % раствором пероксодисульфата калия в щелочной среде;
- ❖ с 13,7 % раствором гипохлорида натрия марки А;
- ❖ с 5 % раствором дихромата калия в концентрированной серной кислоте;
- ❖ с 1 % раствором калия перманганата в кислой среде.

Материалы и методы

Метод детекции: обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (жидкостный хроматограф Ultimate 3000 с диодно-матричным детектором).

Колонка Hypersil GOLD™ C18 Selectivity, 4,6 × 250 мм, 5 мкм.

Подвижная фаза вода : ацетонитрил в соотношении 90 : 10 (% об.).

Температура термостата – 25° С.

Объём пробы – 10 мкл.

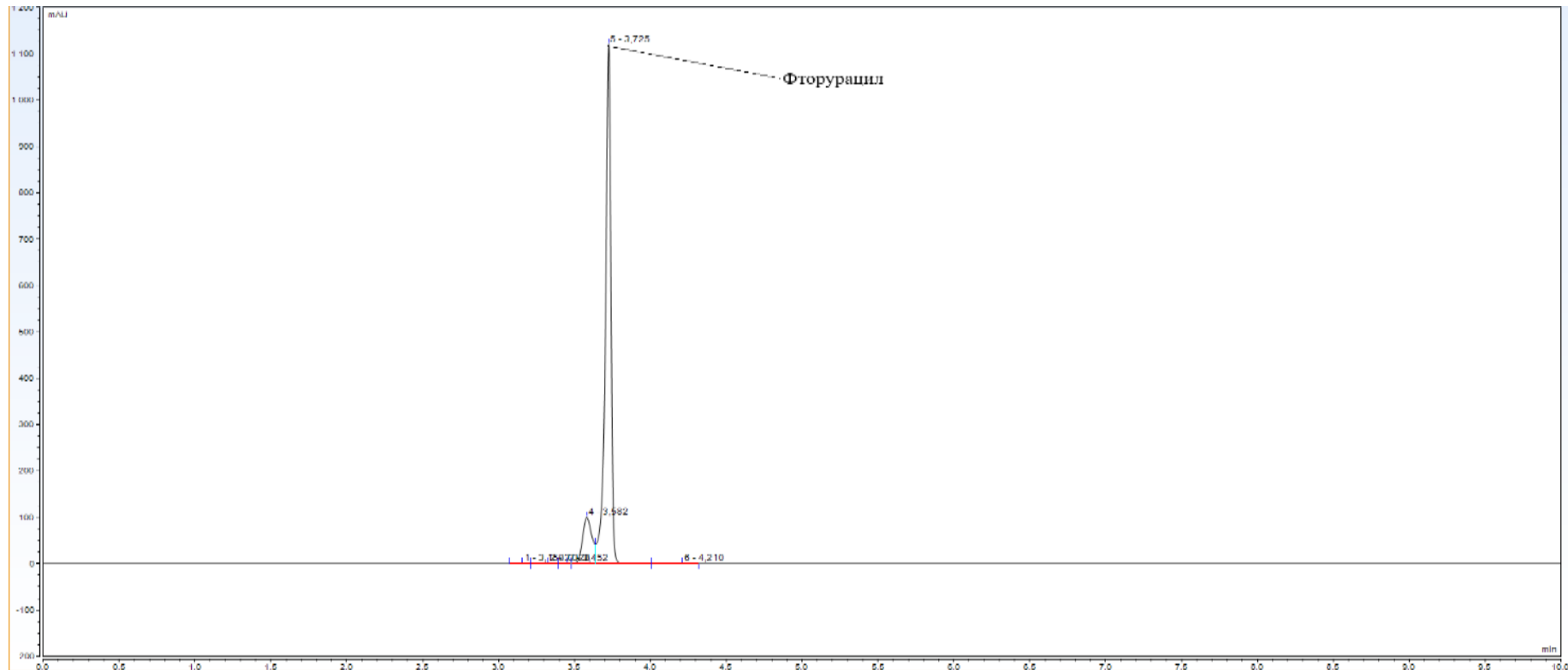
Скорость потока – 1 мл/мин.

Длина волны детектирования – 265 нм .

Результаты и их обсуждение

После проведения всех выше указанных реакций химической деструкции фторурацила на хроматограммах было обнаружено уменьшение площади пика, соответствующего фторурацилу (время удержания 3,745 мин) в диапазоне от 0,1740 до 18,0719, что подтверждает его деструкцию.

Значения площадей пиков контрольного и опытных образцов фторурацила указаны в таблице на следующем слайде.



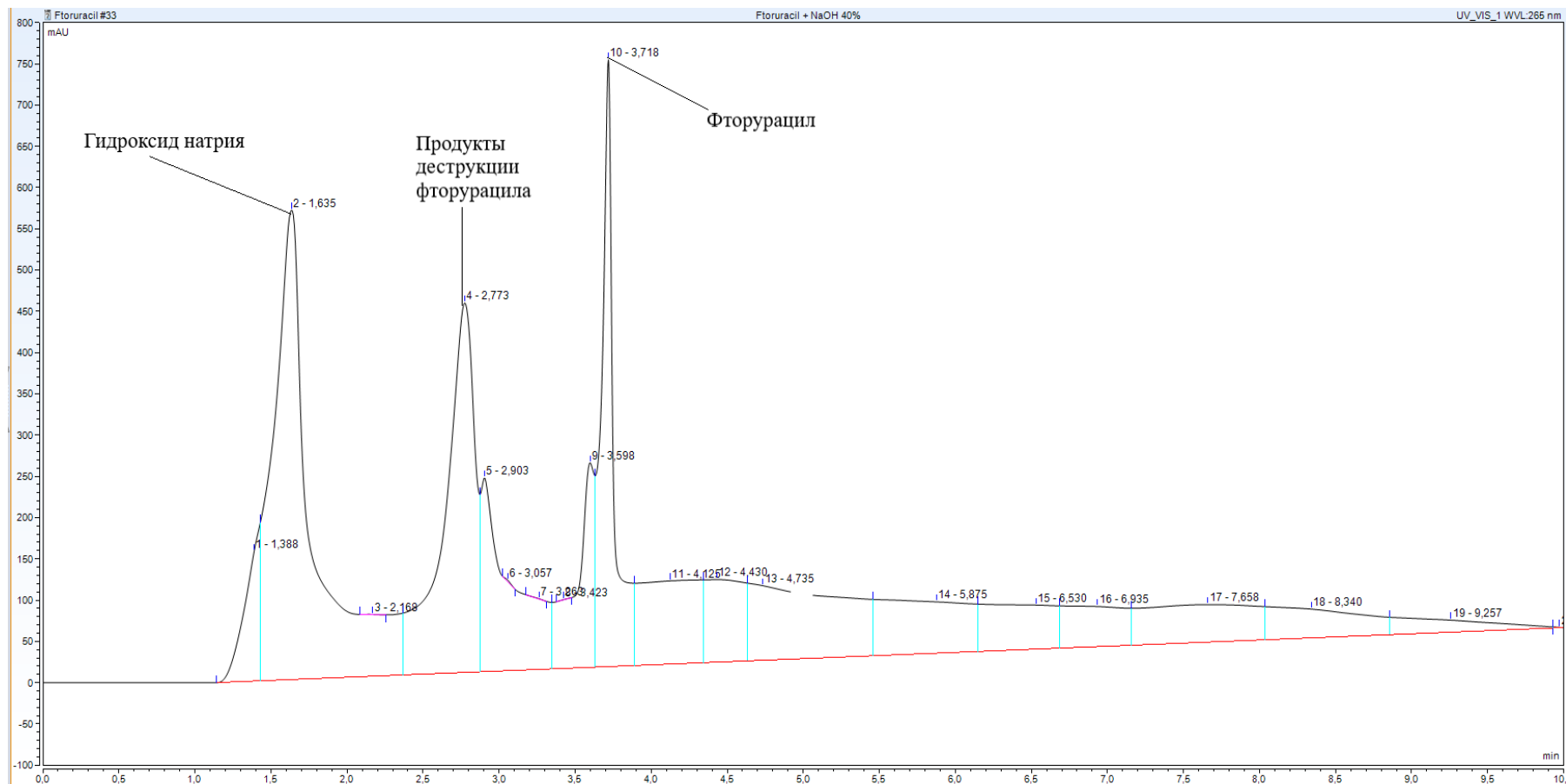
Хроматограмма контрольного образца фторурацила

Результаты и их обсуждение

Наименование пробы	Площадь пика фторурацила, mAU×min
Раствор фторурацила с концентрацией 0,1 мг/мл	44,9792
Фторурацил с 33% раствором перекиси водорода в комбинации с 10% раствором сульфата железа (II)	0,1740
Фторурацил с 33% раствором перекиси водорода в щелочной среде	14,5139
Фторурацил с 40% раствором гидроксида натрия при нагревании до 90 °С в течение 1 часа	Не определяется
Фторурацил с 5 % раствором пероксодисульфата калия в щелочной среде	1,8170
Фторурацил с 13,7% раствором гипохлорида натрия марки А	2,7644
Фторурацил с 5% раствором дихромата калия в концентрированной серной кислоте	Не определяется
Фторурацил с 1% раствором калия перманганата в кислой среде	2,8711

Результаты и их обсуждение

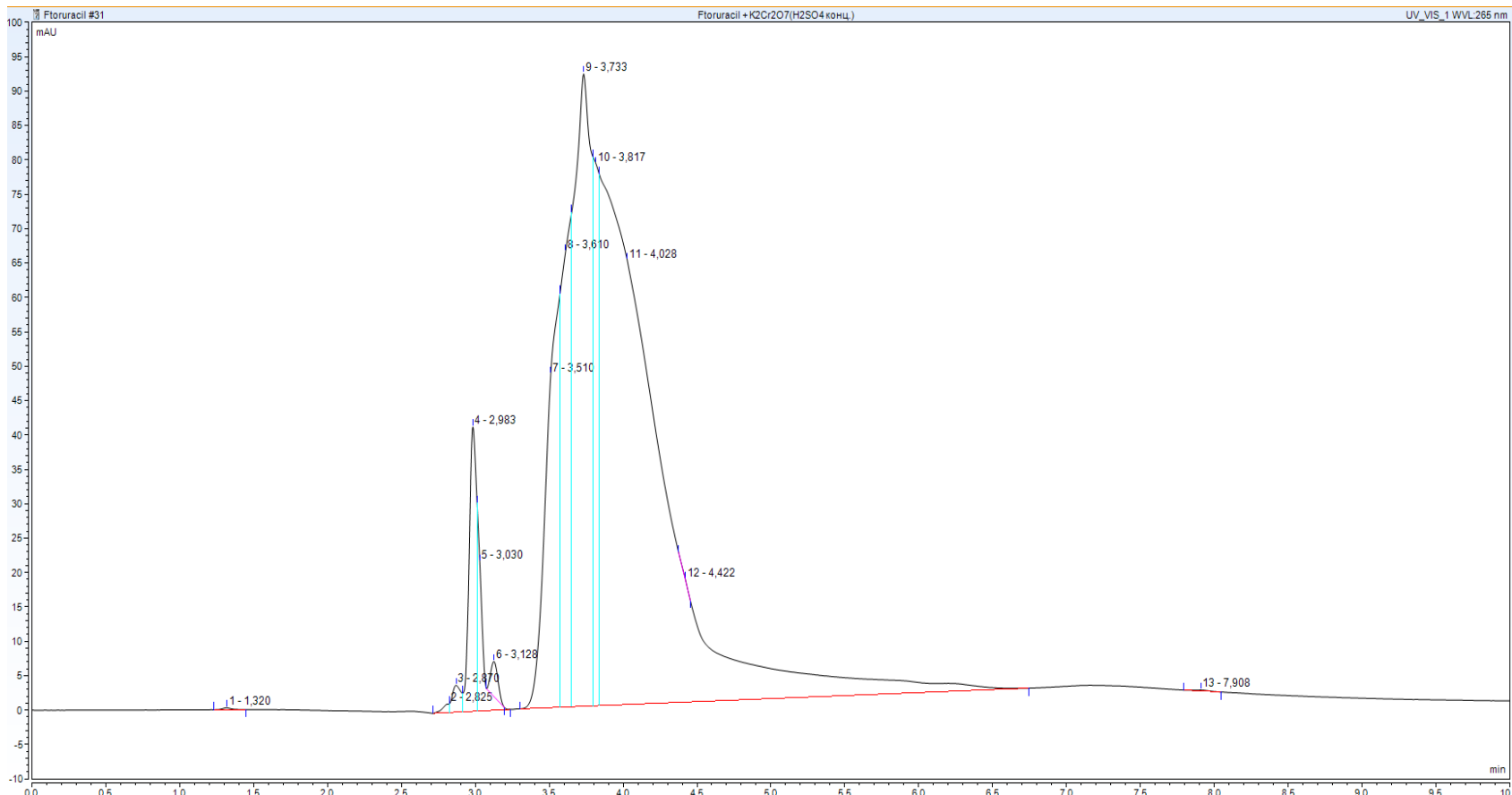
На хроматограмме продуктов реакции фторурацила с 40% раствором гидроксида натрия при нагревании до 90 °С в течение 1 часа наблюдается 2 пика соответствующих, продуктам гидролиза лекарственного средства и 1 пик соответствующий гидроксиду натрия.



Хроматограмма фторурацила после реакции с 40% раствором гидроксида натрия при нагревании до 90 °С в течение 1 часа

Результаты и их обсуждение

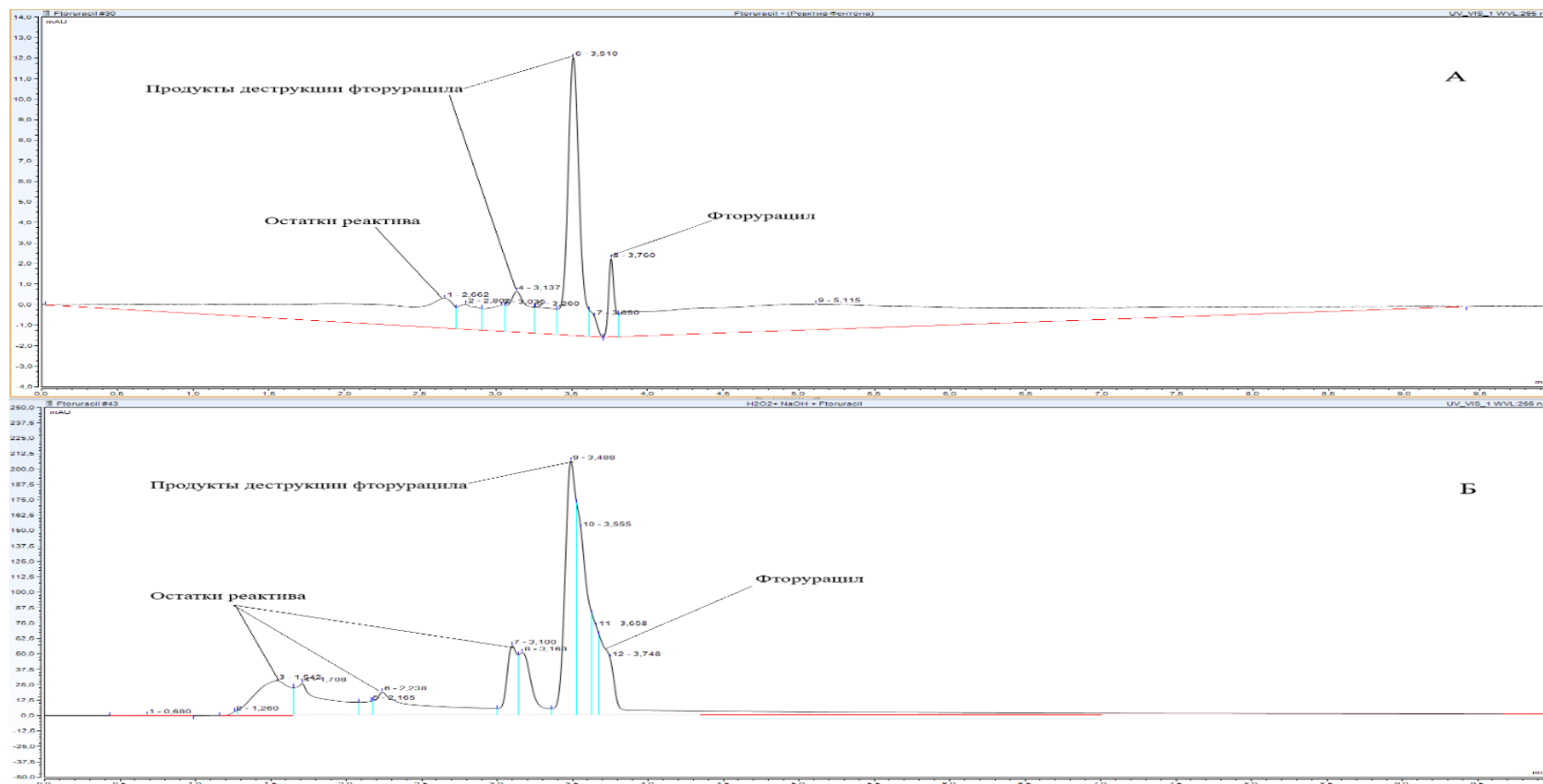
При реакции фторурацила с 5 % раствором дихромата калия в серной кислоте наблюдается незначительное уменьшение пика фторурацила (из-за плохого разделения пика не удалось определить степень снижения площади пика, продуктов деструкции и реагента, которые плохо разделились в указанных выше хроматографических условиях). Хроматограмма представлена ниже.



Хроматограмма фторурацила после реакции с 5% раствором дихромата калия в концентрированной серной кислоте

Результаты и их обсуждение

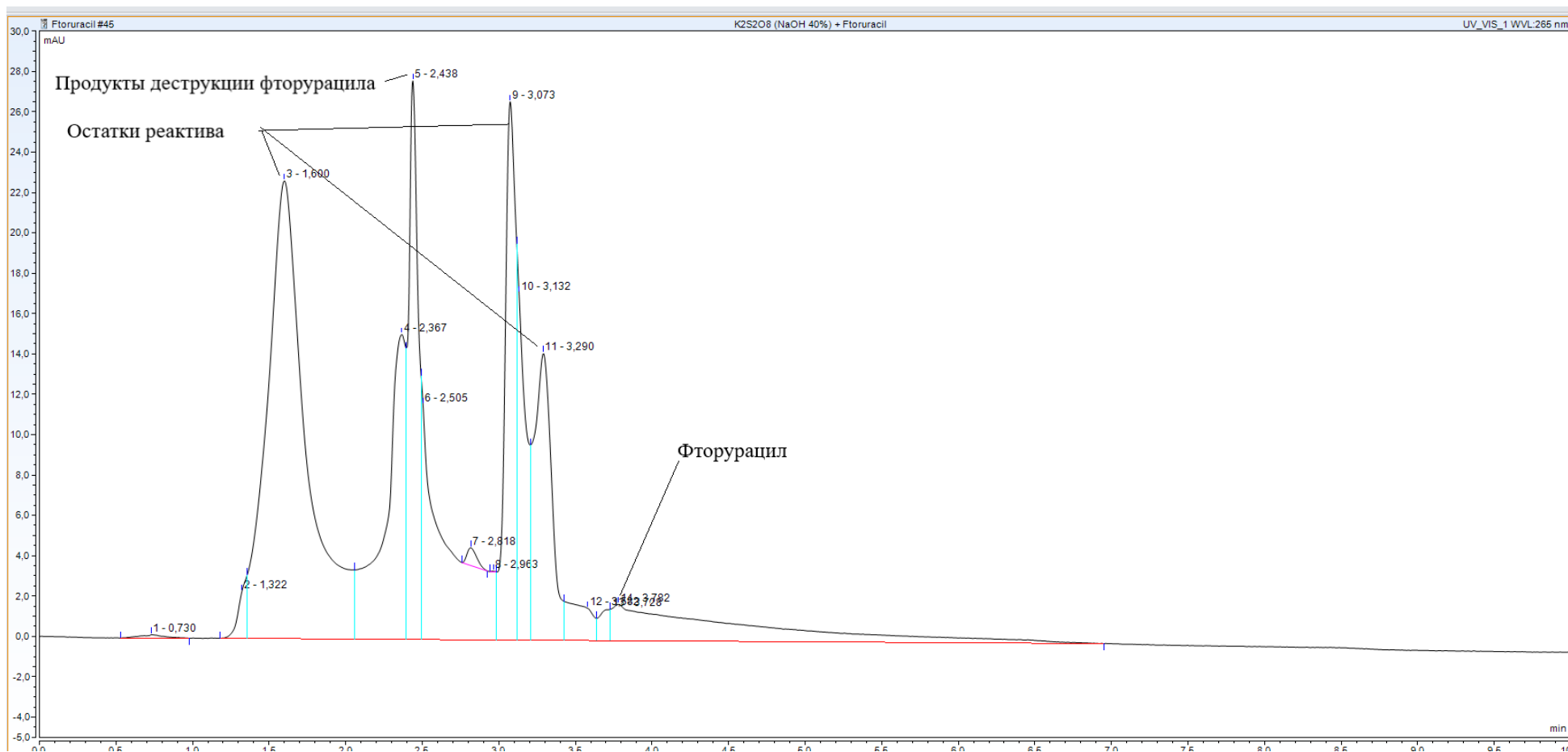
После деструкции фторурацила с 33% раствором перекиси водорода в комбинации с 10% раствором сульфата железа (II) и 33% раствором перекиси водорода в щелочной среде обнаружены пик, соответствующий остаткам перекиси водорода, небольшой пик фторурацила (площадь уменьшилась в 258,5 и 3,09 раза, соответственно) и пики продуктов реакции.



Хроматограмма фторурацила после реакции с 33% раствором перекиси водорода в комбинации с 10% раствором сульфата железа (II) (А) и с 33% раствором перекиси водорода в щелочной среде (Б)

Результаты и их обсуждение

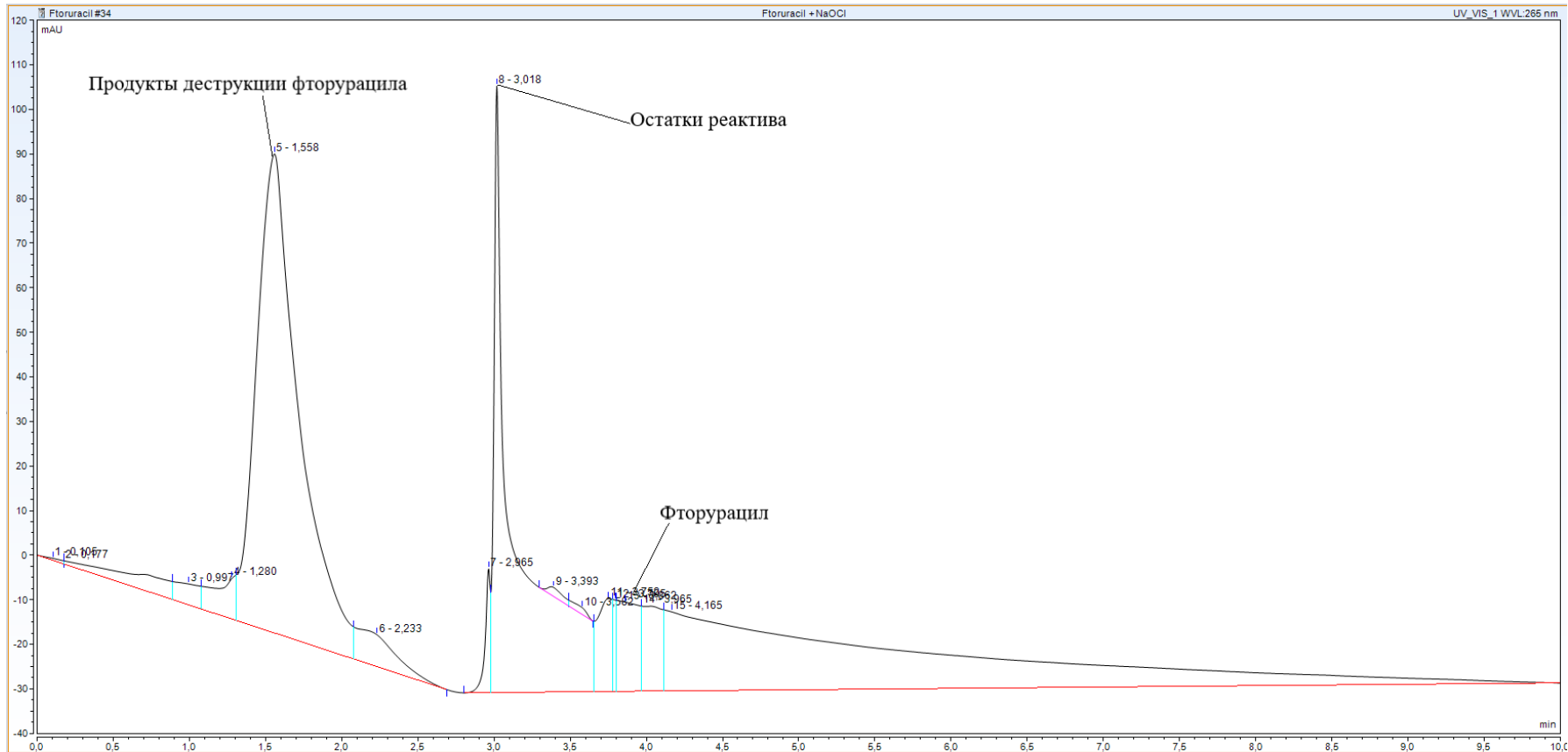
После реакции фторурацила с 5 % раствором пероксодисульфата калия в щелочной среде видны пики продуктов окисления цитостатика, небольшой пик фторурацила (площадь уменьшилась в 24,75 раза) и пики, соответствующие реактиву.



Хроматограмма фторурацила после реакции с 5 % раствором пероксодисульфата калия в щелочной среде

Результаты и их обсуждение

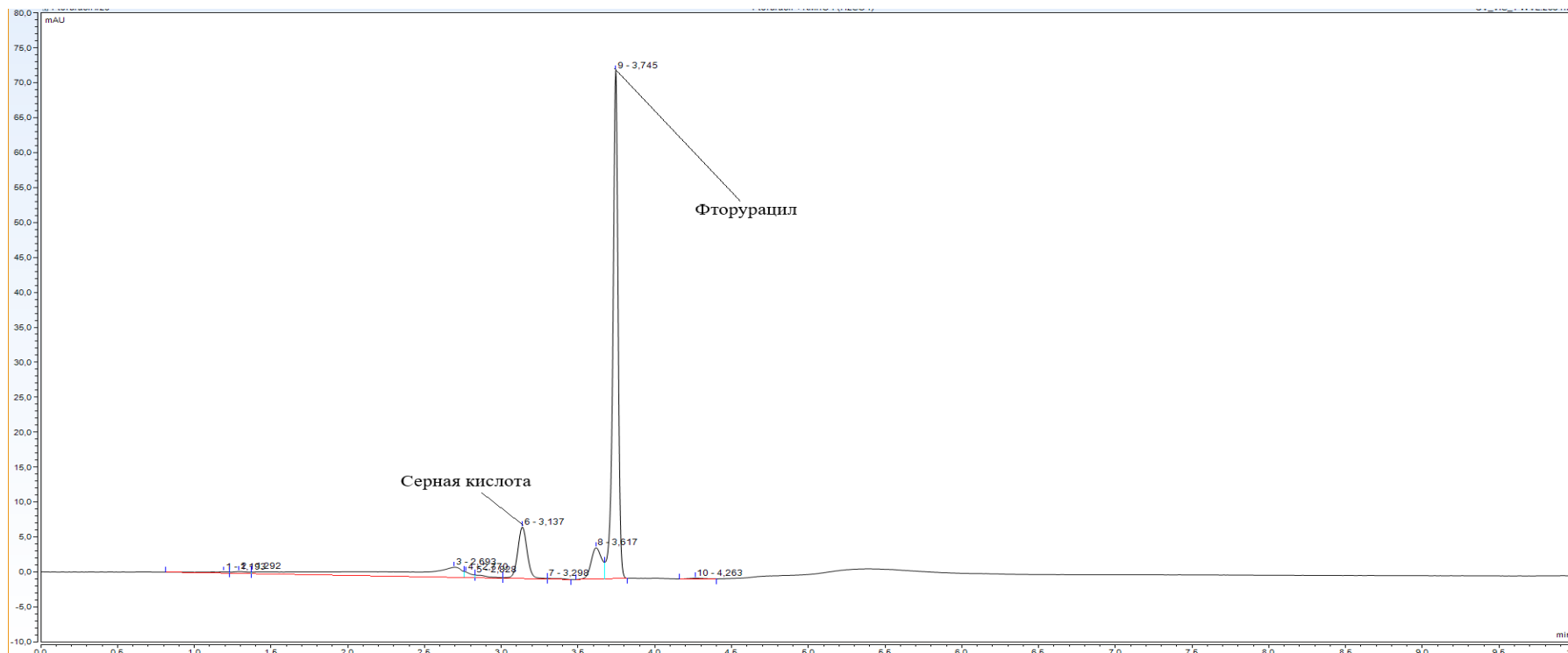
После деструкции фторурацила с 13,7 % раствором гипохлорида натрия марки А на хроматограмме наблюдают пик фторурацила (площадь уменьшилась в 16,27 раза), пики продуктов его окисления и пик, соответствующий реагенту.



Хроматограмма фторурацила после реакции с 13,7% раствором гипохлорита натрия марки А

Результаты и их обсуждение

В случае химической деструкции фторурацила с 1% раствором калия перманганата в кислой среде наблюдается существенное уменьшение содержания цитостатика (в 15,67 раза, на 93,62 %). Отсутствие пиков, соответствующих продуктам реакции, можно объяснить тем, что продукты реакции оказались газообразными, сам реактив после протекания реакции перешёл в плохо растворимое соединение и был удален из раствора фильтрованием, пик (время удерживания 3,137 мин) предположительно принадлежит остаткам серной кислоты, входящей в состав реактива.



Хроматограмма фторурацила после реакции с 1% раствором калия перманганата в кислой среде

Выводы

На основании эксперимента по химической деструкции раствора фторурацила для приготовления инфузий с концентрацией 50 мг/мл Фторурацил-Белмед, было установлено, что использование реакций химической деструкции фторурацила с 33% раствором перекиси водорода в комбинации с 10 % раствором сульфата железа (II), 33% раствором перекиси водорода в щелочной среде, 5 % раствором пероксодисульфата калия в щелочной среде, 13,7 % раствором гипохлорида натрия марки А и 1% раствором калия перманганата в кислой среде возможно для снижения концентрации препаратов, обладающих цитостатическим действием.

Обнаружено, что 5 % раствор дихромата калия в концентрированной серной кислоте не эффективен, а условия высокоэффективной жидкостной хроматографии для идентификации образующихся соединений требуют доработки. Продукты реакции фторурацила с 40 % раствором натрия гидроксида требуют дальнейшего изучения, так как они могут быть результатом таутомерных переходов фторурацила.

По результатам экспериментов самыми эффективным вариантом деструкции фторурацила оказалась реакции с 33% раствором перекиси водорода в комбинации с 10% раствором сульфата железа (II).



**Спасибо за
внимание!**

