

# РАЗРАБОТКА МЕТОДА ХИМИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИИ АНТИМЕТАБОЛИТА ФТОРУРАЦИЛА

*Мельников А. С.*

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

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** В статье рассматривается проблема обезвреживания лекарственных средств, в частности антиметаболита фторурацила, который, несмотря на свою эффективность в химиотерапии, представляет угрозу для экосистем.

Цель исследования заключается в разработке метода химического обезвреживания фторурацила с использованием различных реагентов: калия перманганата и реактива Фентона. Экспериментальная часть включает в себя проведение реакции деструкции фторурацила при различных условиях, а также анализ результатов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, что позволяет оценить степень деструкции лекарственного препарата.

**Ключевые слова:** цитостатические лекарственные средства, фторурацил, химическая деструкция, ВЭЖХ, полнота деструкции.

**Актуальность.** В настоящее время актуальным в аспекте минимизации экологических рисков является вопрос эффективного и безопасного обезвреживания медицинских и фармацевтических отходов, в том числе лекарственных препаратов, из-за их негативного воздействия на окружающую среду и человека при некорректном обезвреживании. Сообщения о присутствии лекарственных средств в сточных водах и природных водоемах появились еще в 1977 году, и до сих пор эти факты имеют место [1, 2], что указывает на перспективы поиска новых методов деградации лекарственных средств.

Цитостатические лекарственные препараты не только вызывают серьезные побочные эффекты при медицинском применении, но и представляют угрозу для здоровья медицинских работников,

подвергающихся профессиональному риску при хранении данной группы отходов до термической утилизации.

С 1970-х гг. в многочисленных отчётах из разных стран задокументировано загрязнение рабочих мест цитостатическими лекарственными препаратами и наличие этих лекарственных препаратов и/или их метаболитов в моче или крови медицинских работников, что указывает на целесообразность разработки новых методов их обезвреживания [3].

**Цель:** разработка методов химического обезвреживания фторурацила с использованием различных реагентов: калия перманганата и реактива Фентона.

## **Задачи:**

1. Проанализировать эффективность химической деструкции выбранными реактивами при помощи метода ВЭЖХ.

2. Выявить хроматографические и спектральные характеристики продуктов деструкции антимаболита фторурацила.

**Материалы и методы.** Объект исследования – концентрат для приготовления раствора для инфузий «ФТОРУРАЦИЛ-БЕЛМЕД» с концентрацией 50 мг/мл (далее – испытуемый образец).

Для химической деструкции использованы следующие методы:

- деструкция с реактивом Фентона (33% раствор перекиси водорода в комбинации с 5% раствором сульфата железа (II) в соотношении 1:2) при комнатной температуре и нагревании на водяной бане до 65°C в течении 1 и 3 ч соответственно при соотношении испытуемого образца и реактива 1:9;

- деструкция с 1% раствором калия перманганата в кислой среде (соотношение 1% раствора калия перманганата и 20% раствора серной кислоты 1:8) при нагревании на водяной бане до 80°C в течении 1, 2 и 3 ч при соотношении испытуемого образца и реактива 1:9.

Исследование степени п химической деструкции фторурацила проводили с использованием обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В работе использовали жидкостной хроматограф Ultimate 3000. Обработку и анализ хроматограмм проводили в программе Chromeleon Chromatography Data System (CDS) Software 7.0.

При анализе использовали колонку Hypersil GOLD™ C18 Selectivity, 4,6 × 250 мм, 5 мкм. В качестве подвижной фазы использовался элюент состава вода: ацетонитрил в соотношении 90:10 (% об.) при изократическом элюировании. Детектирование проводили при длине волны 265 нм. Температура колонки – 25°C. Скорость потока – 1 мл/мин. Объем вводимой пробы – 10 мкл [4].

Образцы для хроматографирования разводили по следующей схеме: испытуемый образец разводили водой очищенной в соотношении 1:500, реакционную смесь разводили водой очищенной в соотношении 1:50.

Анализ хроматограмм проводили путем сопоставления площадей и времен удерживания хроматографических пиков фторурацила с продуктами его деструкции.

**Результаты и их обсуждение.** Хроматограмма исходного образца раствора фторурацила представлена на рисунке 1. Площадь пика составила 50,8795±0,044 mAU\*min при времени удерживания, равном 3,4 мин.



Рис. 1 – Хроматограмма исходного образца раствора фторурацила

На хроматограмме смеси исходного образца с реактивом Фентона при комнатной температуре

сразу после проведения реакции можно обнаружить хроматографические пики, соответствующие фторурацилу и серной кислоте (время удерживания – 3,4 и 3,1 мин соответственно).

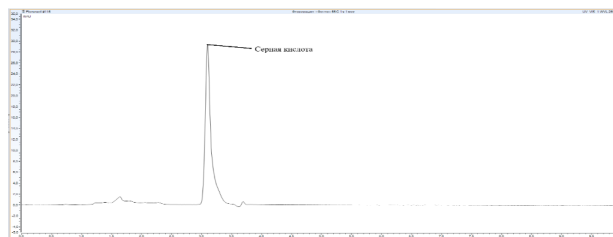
Через один месяц после проведения реакции с реактивом Фентона при комнатной температуре наблюдается отсутствие хроматографических пиков серной кислоты и фторурацила (рисунок 2).



**Рис. 2** – Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и реактива Фентона при комнатной температуре через один месяц после выполнения реакции

На хроматограмме смеси исходного образца с реактивом Фентона при нагревании до 65 °С в течение 1 ч сразу после реакции можно обнаружить хроматографические пики, соответствующие фторурацилу (время удерживания – 3,4 мин) и серной кислоте (время удерживания – 3,1 мин.).

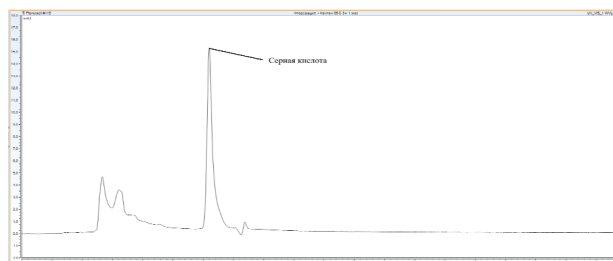
Через один месяц после проведения реакции с реактивом Фентона при нагревании до 65 °С в течение 1 ч наблюдается только хроматографический пик серной кислоты и отсутствует хроматографический пик, соответствующий фторурацилу (рисунок 3).



**Рис. 3** – Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и реактива Фентона при нагревании до 65 °С в течении 1 ч через один месяц после выполнения реакции

На хроматограмме смеси исходного образца с реактивом Фентона при нагревании до 65 °С в течение 3 ч сразу после реакции можно обнаружить хроматографические пики, соответствующие фторурацилу (время удерживания – 3,4 мин) и серной кислоте (время удерживания – 3,1 мин.).

Через один месяц после проведения реакции с реактивом Фентона при нагревании до 65 °С в течение 3 ч наблюдается пик серной кислоты и отсутствие пика, соответствующего исходному образцу (рисунок 4).

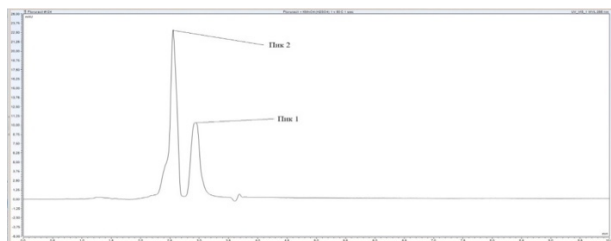


**Рис. 4** – Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и реактива Фентона при нагревании до 65 °С в течении 3 ч через один месяц после выполнения реакции

На хроматограммах смеси исходного образца с 1% раствором калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течении 1, 2 и 3 ч сразу после реакции отсутствовал хроматографический

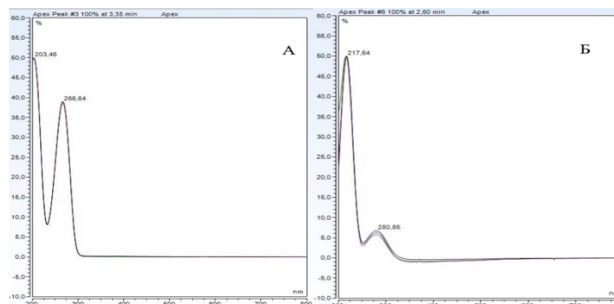
пик, соответствующий фторурацилу. Так же на этих хроматограммах можно обнаружить продукты окисления фторурацила (время удерживания от 2,0 до 2,6 мин.).

Через один месяц во всех испытуемых образцах можно заметить два хроматографических пика со временем удерживания 2,6 и 3,0 мин. Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и 1% раствора калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80°C в течении 1 ч через один месяц представлена на рисунке 5.



**Рис. 5** – Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и 1% раствора перманганата калия в кислой среде при нагревании до 80°C в течении 1 ч через один месяц

Хроматографический пик 1 предположительно принадлежит серной кислоте, хроматографический пик 2 продукту окисления фторурацила, что подтверждается спектром его поглощения (рисунок 6).



**Рис. 6** – Спектры поглощения фторурацила (А) и продукта его окисления (Б)

### Выводы:

1. Методом ВЭЖХ определено, что наиболее значимое и быстрое снижение концентрации фторурацила наблюдается в случае его взаимодействия с 1% раствором калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течении 1, 2 и 3 ч, фторурацил не обнаружен сразу после выполнения реакции.

2. При использовании реактива Фентона при комнатной температуре и нагревании до 65 °С в течении 1 и 3 ч происходит снижение содержание фторурацила, при комнатной температуре деструкция полностью протекают за одну неделю, при нагревании до 65 °С в течении 1 и 3 ч – за один месяц.

### Литература

1. Медицинские отходы [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>. – Дата доступа: 02.08.2025.
2. Caban, M. How to decrease pharmaceuticals in the environment? A review / M. Caban, P. Stepnowski // *Environmental Chemistry Letters*. – 2021. – V. 19. – P. 3115-3138.
3. Cytostatics as hazardous chemicals in healthcare workers' environment. / A. Pałaszewska-Tkacz [et al.] // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. – 2019. – V.32. – №2. – P. 141-159.
4. Изучение депротонирования 5-фторурацила / С. П. Иванов [и др.] // *Башкирский химический журнал*. – 2010. – № 1. – С. 42-45.

# DEVELOPMENT OF A METHOD FOR CHEMICAL DESTRUCTION OF FLUOROURACIL ANTI-METABOLITE

*Melnikov A. S.*

*Tutor: associate professor Lukashou R. I.  
Belarusian State Medical University, Minsk*

**Resume.** This article examines the problem of drug detoxification, specifically the antimetabolite fluorouracil, which, despite its effectiveness in chemotherapy, poses a threat to ecosystems.

The aim of the study is to develop a method for the chemical detoxification of fluorouracil using various reagents: potassium permanganate and Fenton's reagent. The experimental part involves conducting a fluorouracil degradation reaction under various conditions and analyzing the results using high-performance liquid chromatography, which allows for assessing the degree of drug degradation.

**Keywords:** cytostatic drugs, fluorouracil, chemical destruction, HPLC, completeness of destruction.