

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ ФТОРУРАЦИЛА

Мельников А. С., *canco1356@mail.ru*,
Лукашов Р. И., к. ф. н., доцент, *r_lukashov@mail.ru*,
Данченко А. Д., *danchenko.alexandr@tut.by*

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

В последние годы остро стоит вопрос 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 [1]. 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 [2].

В качестве объекта исследования использовался раствор фторурацила для приготовления инфузий с концентрацией 50 мг/мл (ФТОРУРАЦИЛ-БЕЛМЕД, Республика Беларусь).

Проведены реакции:

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

Также проводили хроматографический анализ исходных растворов реактивов методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (жидкостный хроматограф Ultimate 3000 с диодно-матричным детектором). Применялась колонка Hypersil GOLD™ C18 Selectivity, 4,6 мм × 250 мм, 5 мкм. В качестве подвижной фазы использовался элюент состава вода : ацетонитрил в соотношении 90 : 10 (% об.). Скорость потока – 1 мл/мин. Детектирование проводилось при длине волны 265 нм [3].

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 1.

Таблица 1 – Площади пиков контрольного и опытных образцов фторурацила

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

На хроматограмме продуктов реакции фторурацила с раствором гидроксида натрия наблюдается 2 пика, соответствующих продуктам гидролиза лекарственного средства, и 1 пик, соответствующий гидроксиду натрия.

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

После деструкции фторурацила с 33%-м раствором перекиси водорода в комбинации с 10%-м раствором сульфата железа (II) и 33%-м 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 (рисунок 1).

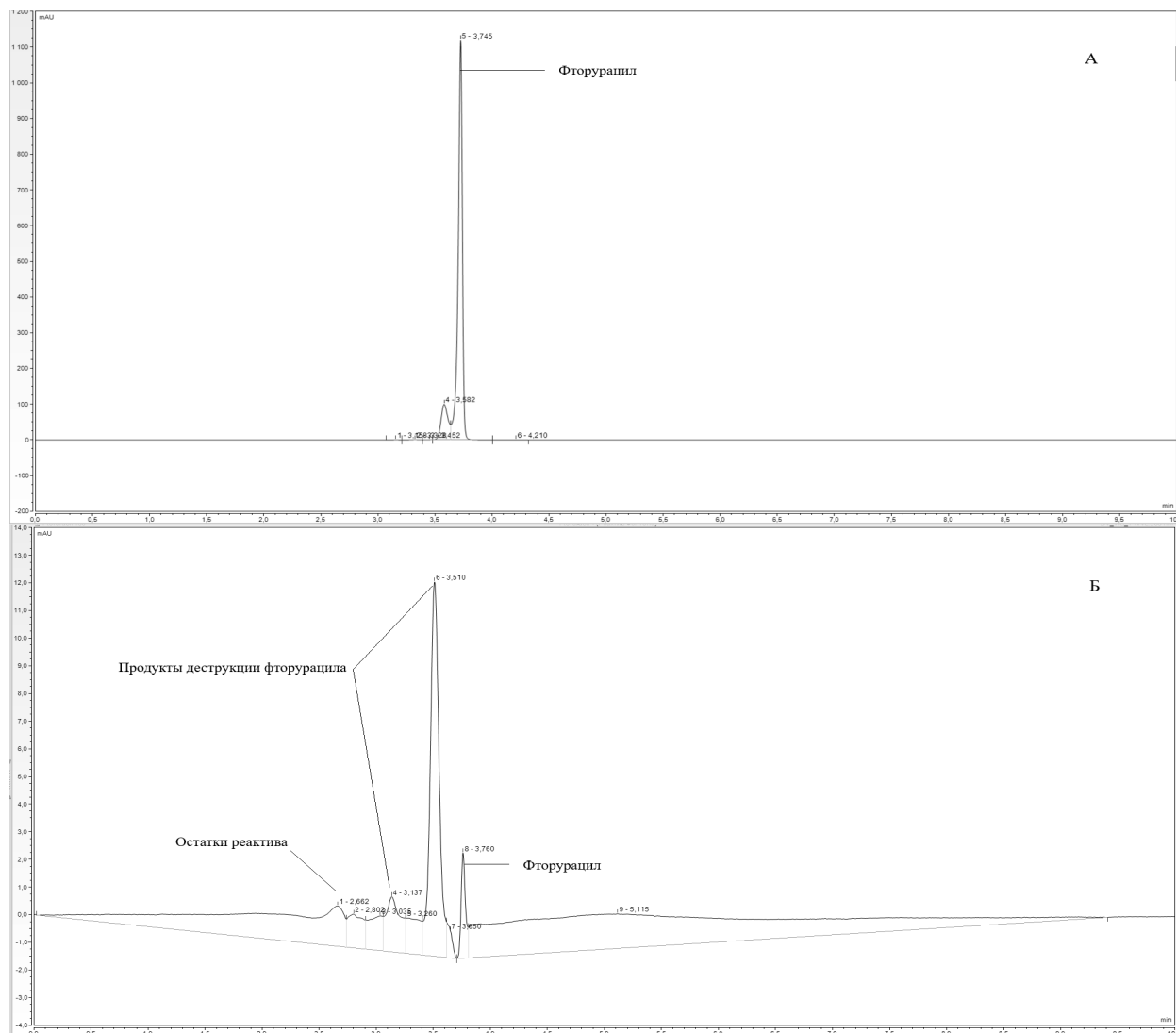


Рисунок 1 – Хроматограмма фторурацила до (А) и после реакции с 33%-м раствором перекиси водорода в комбинации с 10%-м раствором сульфата железа (II) (Б)

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

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

В случае химической деструкции фторурацила с 1%-м 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 реагент после протекания реакции перешел 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 (рисунок 2).

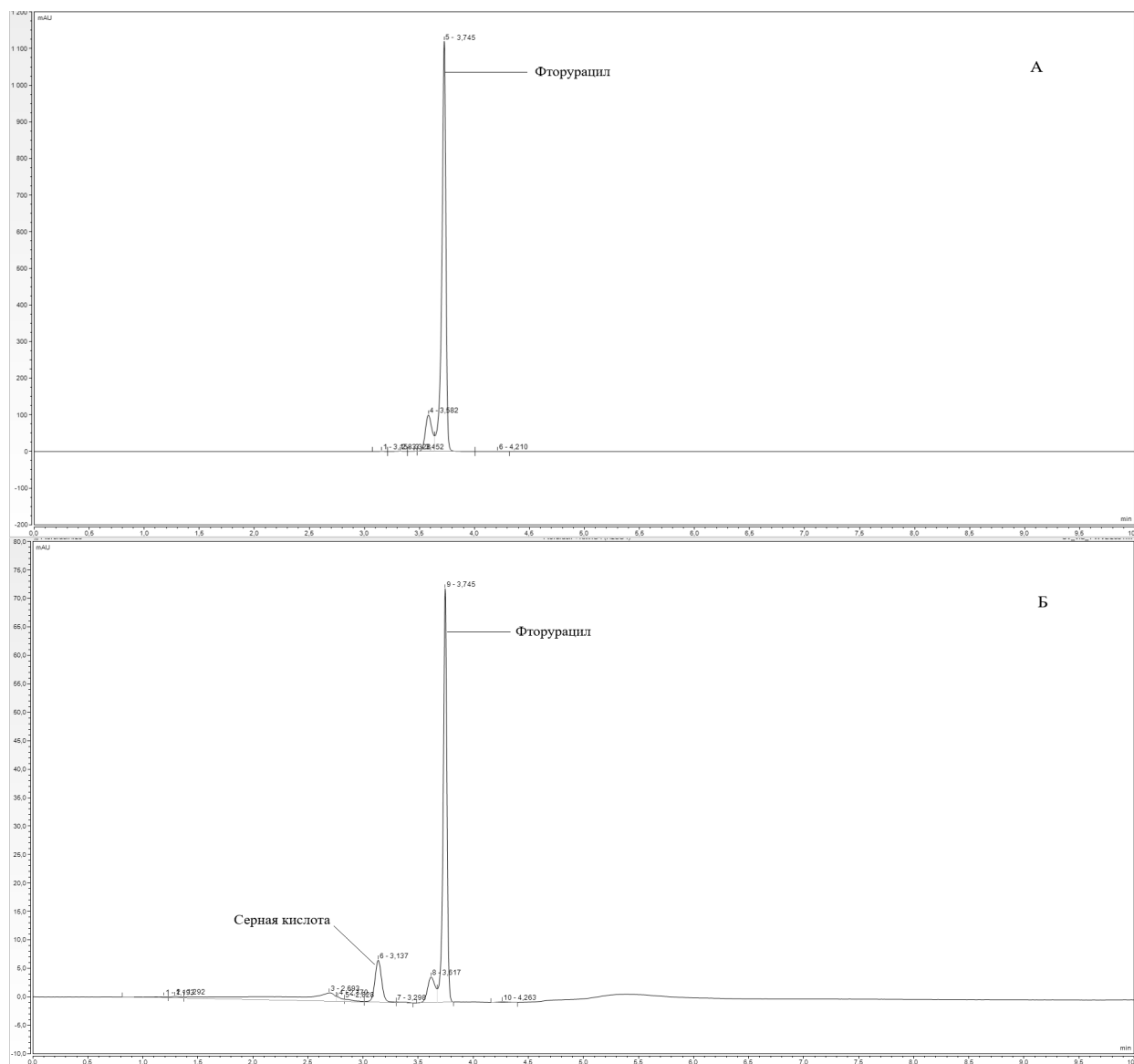


Рисунок 2 – Хроматограмма фторурацила до (А) и после реакции с 1%-м раствором перманганата калия в кислой среде (Б)

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

Таким образом, реакции химической деструкции фторурацила с 33%-м раствором перекиси водорода в комбинации с 10%-м раствором сульфата железа (II), 33%-м раствором перекиси водорода в щелочной среде, 5%-м раствором пероксодисульфата калия в щелочной среде, 13,7%-м раствором гипохлорида натрия марки А и 1%-м раствором калия перманганата в кислой среде можно использовать для снижения концентрации препаратов, обладающих цитостатическим действием. По результатам проведенных исследований установлено, что самым эффективным вариантом деструкции фторурацила оказалась реакция с 33%-м раствором перекиси водорода в комбинации с 10%-м раствором сульфата железа (II).

Литература

1. Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохран. Респ. Беларусь, 07 февр. 2018 г., № 14 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21832833p>. – Дата доступа: 19.01.2024.
2. Лекарственные средства в окружающей среде Республики Беларусь. Обзор ситуации [Электронный ресурс] // онлайн-журнал ECOIDEA. – Режим доступа: <https://ecoidea.by/ru/media/3626>. – Дата доступа: 17.04.2024.
3. Анализ продуктов метилирования 5-фторурацила диметилсульфатом в водных щелочных растворах методами ВЭЖХ И ЯМР-спектроскопии / Р. С. Буранбаева [и др.] // Вестник Башкирского университета. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 48–52.

Поступила 01.10.2024

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГИГИЕНЫ, ТОКСИКОЛОГИИ,
ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ
ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ
И ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ» (НИИ ГТ ЭВМ РЦГЭиОЗ)

ОБЩЕСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
«НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ГИГИЕНИСТОВ»

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ
МЕЖДУНАРОДНОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА»**

5–6 декабря 2024 года, г. Минск

Гомель
Редакция газеты «Гомельская праўда»
2024