

УДК 616-006:615.277

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА РЕАКТИВА ДЛЯ ХИМИЧЕСКОГО ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ФТОРУРАЦИЛА

Лукашов Р. И., Мельников А. С., Данченко А. Д.

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

Представленная работа посвящена экспериментальному подбору реактивов из группы окислителей для осуществления полной химической деструкции фторурацила. Методом ВЭЖХ определено, что наиболее значимое и быстрое снижение концентрации фторурацила наблюдается в случае его взаимодействия с 1 %-ным раствором перманганата калия в кислой среде при нагревании на водяной бане до 80 °C в течении 1, 2 и 3 и с 5 %-ным раствором пероксидисульфата калия в щелочной среде при нагревании на водяной бане до 65 °C, 80 °C и 95 °C в течении 1 ч. В обоих случаях фторурацил разрушался полностью сразу после проведения реакции. При использовании реактива Фентона при комнатной температуре деструкция полностью протекает за одну неделю, при нагревании до 65 °C в течении 1 и 3 ч – за один месяц. Таким образом, все указанные реактивы полностью разрушали фторурацил, однако перманганат калия и пероксидисульфат калия приводили к деструкции быстро, реактив Фентона вызывал более длительный процесс разрушения. Все реактивы можно рекомендовать для деструкции химической структуры фторурацила.

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

Введение. В настоящее время актуален в аспекте минимизации экологических рисков вопрос эффективной и безопасной утилизации медицинских отходов, в том числе фармацевтических отходов, 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 г., до сих пор эти факты имеют место [1; 2], что указывает на необходимость поиска новых методов утилизации лекарственных средств.

Лекарственные средства, детектируемые в природе, можно отнести к новому классу экополлютантов ввиду их всеобщего использования, кумулятивной способности и высокой биологической активности. Данные о последствиях воздействий часто используемых лекарственных средств на организмы разного уровня (от бактерий до человека) представляют фундаментальный интерес и имеют большое практическое значение. Меры, направленные на снижение количества лекарственных средств, бесконтрольно попадающих в окружающую среду, способствуют улучшению экологической обстановки и стабильности в биологических популяциях [3; 4].

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

цинских работников, подвергающихся профессиональному риску при хранении данной группы отходов до термической утилизации. С 1970-х гг. в многочисленных отчетах из разных стран задокументировано загрязнение рабочих мест цитостатическими лекарственными препаратами и наличие этих препаратов и/или их метаболитов в моче или крови медицинских работников, что указывает на целесообразность разработки новых методов их обезвреживания [5].

К наиболее частым побочным явлениям, характерным для фторурацила, относят: инфекции, миелосупрессию,нейтропению, тромбоцитопению, лейкопению, агранулоцитоз, анемию, панцитопению, бронхоспазм, иммуносупрессию с повышенным риском инфицирования, гиперурикемию, ишемические изменения на ЭКГ, мукозит (стоматит, эзофагит, фарингит, проктит), анорексию, диарею, тошноту, рвоту, алопецию, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (при длительной непрерывной инфузии высоких доз), замедленное заживление ран, носовые кровотечения, усталость, общую слабость, недостаток энергии [6].

Важным аспектом химической деструкции является создание безопасных, энергоэффективных и экономичных технологий, способных обеспечить полное разрушение активных веществ без образования вредных побочных продуктов, интеграция этих техноло-



гий в системы утилизации фармацевтических отходов.

Цель работы – экспериментально подобрать реагент для химического обезвреживания 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 подходы:

- с реагентом Фентона (33 %-ный раствор перекиси водорода в комбинации с 5 %-ным 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 реагента 1 : 9;
- с 5 %-ным раствором пероксодисульфата калия в щелочной среде (соотношение 5 %-го раствора пероксодисульфата калия и 40 %-го раствора гидроксида натрия 1 : 45) при нагревании на водяной бане до 65 °C, 80 °C и 95 °C в течении 1 ч при соотношении испытуемого образца и реагента 1 : 9;
- с 1 %-ным раствором калия перманганата в кислой среде (соотношение 1 %-го раствора калия перманганата и 20 %-го 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 реагента 1 : 9.

Исследование степени протекания химической деструкции фторурацила проводили с использованием обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В работе использовали высокоэффективный 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 [7].

Образцы для хроматографирования разводили по следующей схеме: 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 и продуктов его деструкции.

Уменьшение площади хроматографического пика рассчитывали для хроматограмм с образцами, где сохранялся хроматографический пик фторурацила, и выражали в процентах. Расчет производили по формуле:

$$\Delta S = (S_0 - S) / S_0^*,$$

где ΔS – уменьшение площади, %; S_0 – площадь исходного хроматографического пика фторурацила; S – площадь хроматографического пика фторурацила после деструкции.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета «Анализ данных» программы Microsoft Excel 2016. Результаты исследования представляли в виде среднего значения и полуширины его доверительного интервала ($p = 95\%$; $n = 3$).

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма исходного образца раствора фторурацила представлена на рис. 1. Площадь пика $50,8795 \pm 0,044 \text{ mAU}_{\cdot}\text{min}$ при времени удерживания, равном 3,4 мин.

Результаты изменения площади пика фторурацила в динамике: сразу после проведения реакции, через три дня, через одну неделю, через один месяц и через два месяца представлены в таблице.

Из табл. 1 видно, что при использовании реагента Фентона как деструктирующего агента при используемых условиях проведения реакции сразу после ее проведения уменьшение площади хроматографического пика происходило в диапазоне от 58 до 87 %; на третий день – от 88 до 99 %; через одну неделю от 88 до 92 % и через месяц хроматографический пик полностью исчезал. Наибольшая деструкция наблюдалась при комнатной температуре.

На хроматограмме смеси исходного образца с реагентом Фентона при комнатной температуре сразу после проведения реакции (рис. 2) можно обнаружить хроматографические пики, соответствующие фторурацилу и серной кислоте (время удерживания – 3,4 и 3,1 мин соответственно).

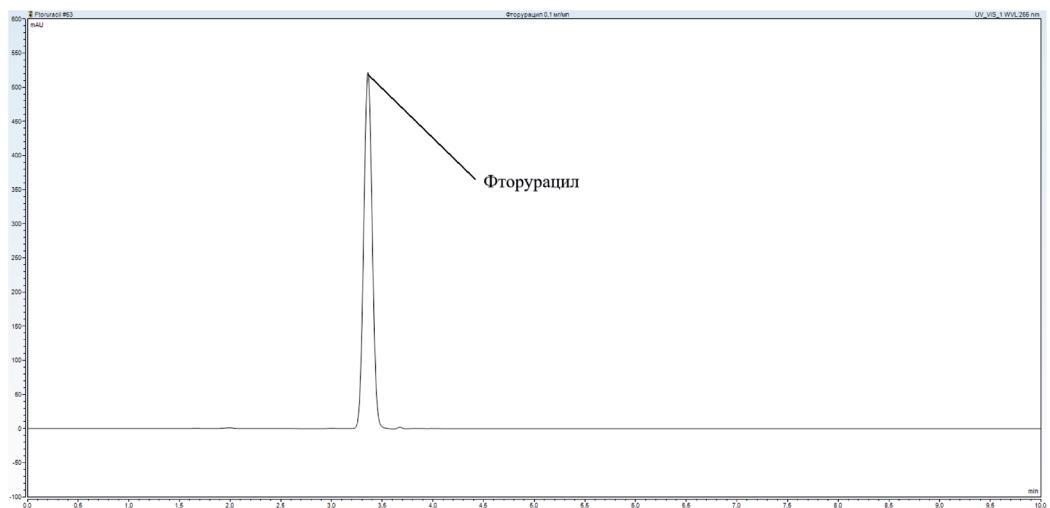


Рис. 1. Хроматограмма исходного образца раствора фторурацила

Таблица – Динамика площади хроматографического пика при химической деструкции фторурацила

Площадь пика фторурацила, mAU*min				
	Сразу после реакции	Через три дня	Через одну неделю	Через один месяц
Испытуемый образец + реагент Фентона при комнатной температуре	21,2820 ± 0,006	0,3582 ± 0,001	Нет пика	Нет пика
Испытуемый образец + реагент Фентона при 65 °C 1 ч	11,3146 ± 0,0003	5,8422 ± 0,0002	5,8070 ± 0,0002	Нет пика
Испытуемый образец + реагент Фентона при 65 °C 3 ч	6,4479 ± 0,0003	5,9100 ± 0,0004	4,1435 ± 0,0004	Нет пика
Испытуемый образец + 1 %-ный раствор перманганата калия в кислой среде при 80 °C 1 ч	Нет пика	Нет пика	Нет пика	Нет пика
Испытуемый образец + 1 %-ный раствор перманганата калия в кислой среде при 80 °C 2 ч	Нет пика	Нет пика	Нет пика	Нет пика
Испытуемый образец + 1 %-ный раствор перманганата калия в кислой среде при 80 °C 3 ч	Нет пика	Нет пика	Нет пика	Нет пика
Испытуемый образец + 5 %-ный раствор пероксидисульфата калия в щелочной среде при 65 °C 1 ч	Нет пика	Нет пика	Нет пика	Нет пика
Испытуемый образец + 5 %-ный раствор пероксидисульфата калия в щелочной среде при 80°C 1 ч	Нет пика	Нет пика	Нет пика	Нет пика
Испытуемый образец + 5 %-ный раствор пероксидисульфата калия в щелочной среде при 95°C 1 ч	Нет пика	Нет пика	Нет пика	Нет пика

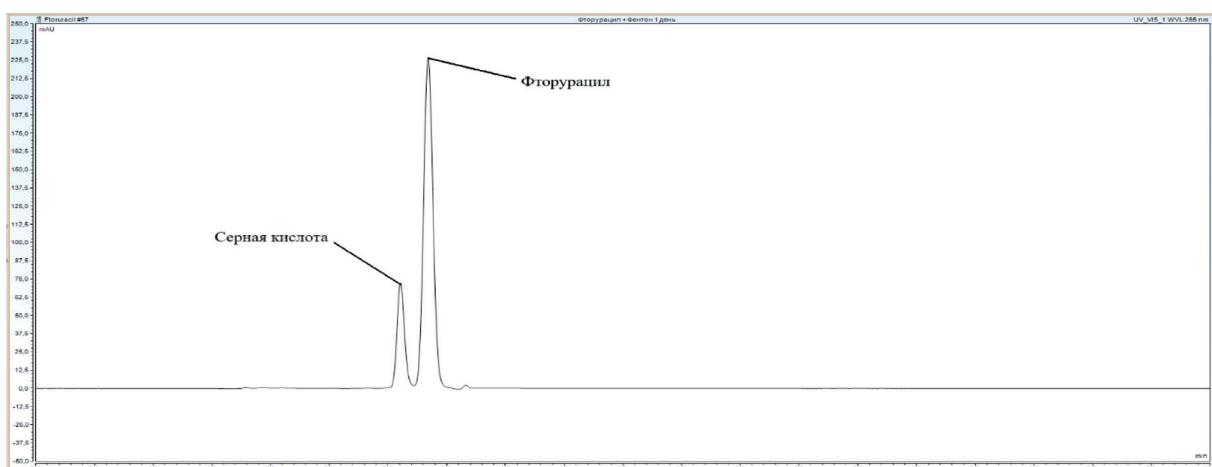


Рис. 2. Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и реагента Фентона при комнатной температуре сразу после выполнения реакции

Через один месяц после проведения реакции с реагентом Фентона при комнатной температуре наблюдается отсутствие хроматографических пиков серной кислоты и фторурацила (рис. 3).

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

Через месяц после проведения реакции с реагентом Фентона при нагревании до 65 °C в течение 1 ч наблюдается только хроматографический пик серной кислоты и отсутствует

хроматографический пик, соответствующий фторурацилу (рис. 5).

На хроматограмме смеси исходного образца с реагентом Фентона при нагревании до 65 °C в течение 3 ч сразу после реакции (рис. 6) можно обнаружить хроматографические пики, соответствующие фторурацилу (время удерживания – 3,4 мин) и серной кислоте (время удерживания – 3,1 мин.).

Через месяц после проведения реакции с реагентом Фентона при нагревании до 65 °C в течение 3 ч наблюдается пик серной кислоты и отсутствие пика, соответствующего исходному образцу (рис. 7).

На хроматограммах смеси исходного образца с 1 %-ным раствором перманганата

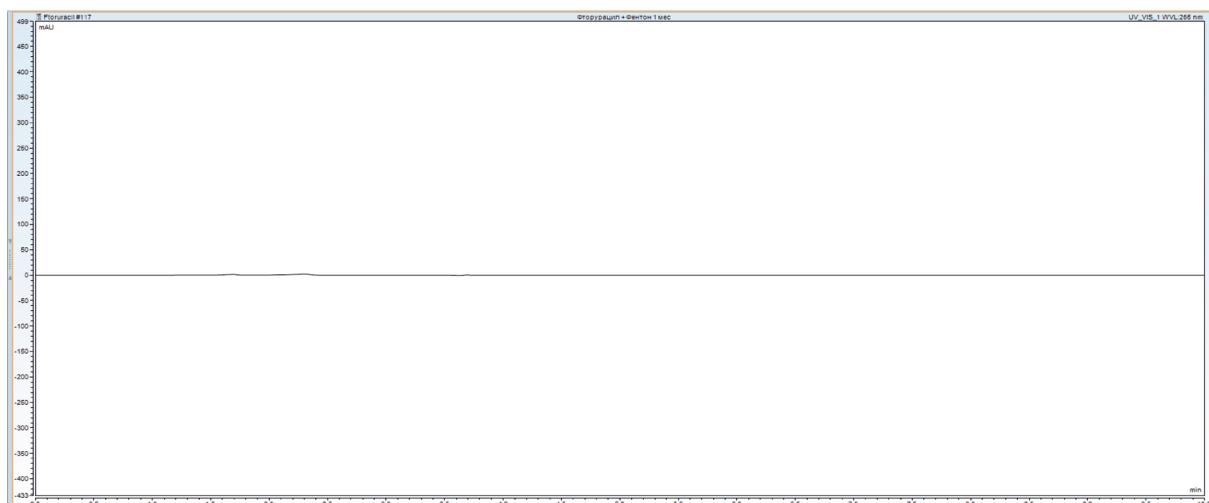


Рис. 3. Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и реагента Фентона при комнатной температуре через один месяц после выполнения реакции

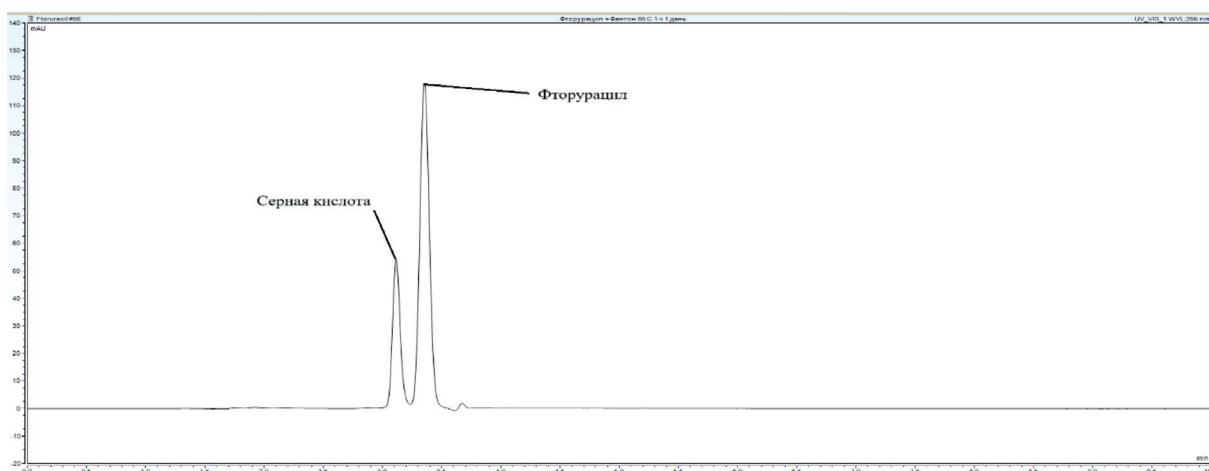


Рис. 4. Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и реагента Фентона при нагревании до 65 °C в течении 1 ч сразу после выполнения реакции

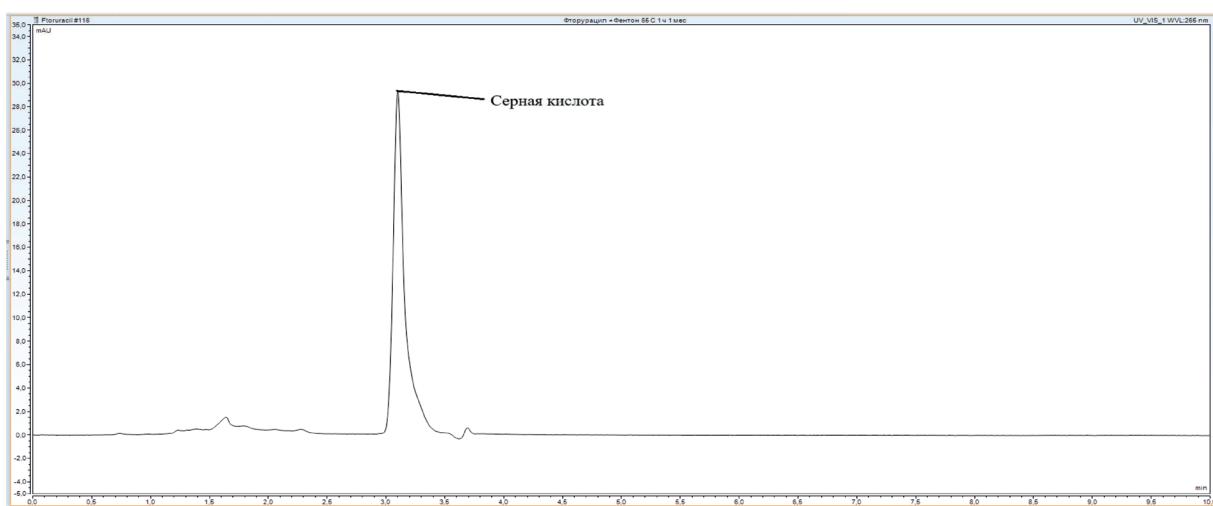


Рис. 5. Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и реактива Фентона при нагревании до 65 °C в течении 1 ч через один месяц после выполнения реакции

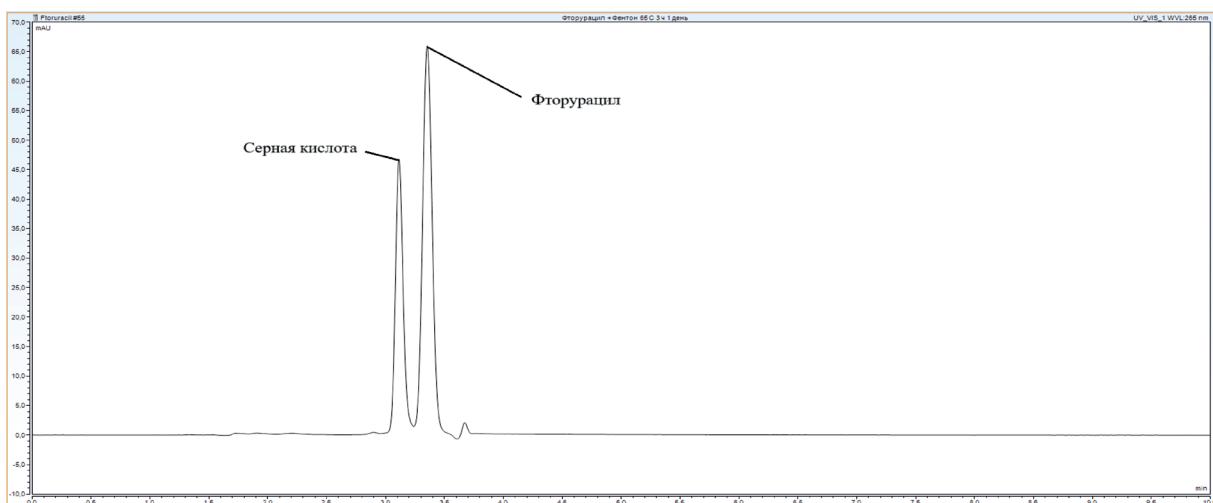


Рис. 6. Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и реактива Фентона при нагревании до 65 °C в течении 3 ч сразу после выполнения реакции

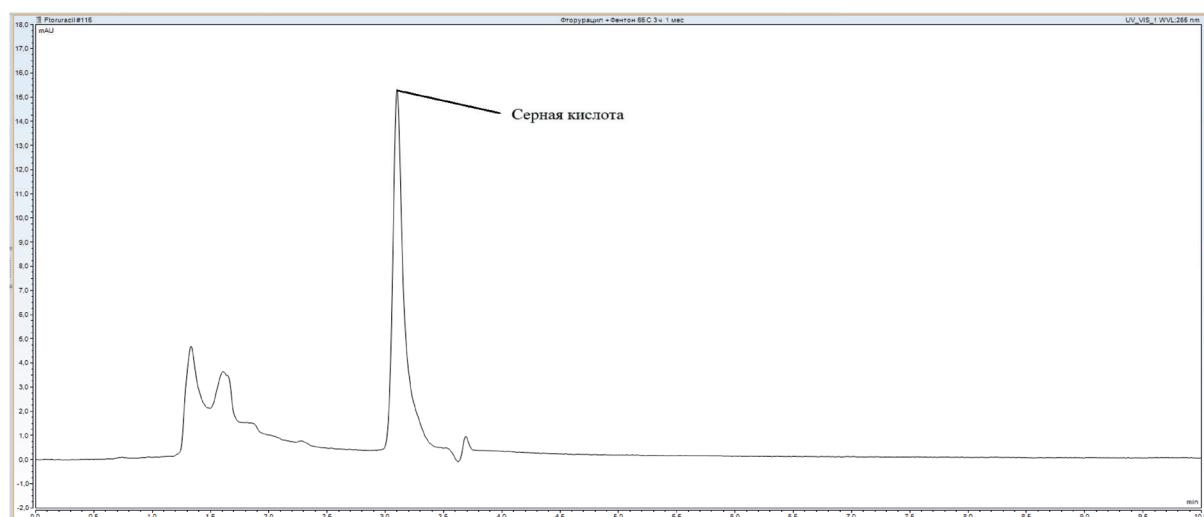


Рис. 7. Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и реактива Фентона при нагревании до 65 °C в течении 3 ч через один месяц после выполнения реакции

калия в кислой среде при нагревании до 80 °C в течении 1, 2 и 3 ч сразу после реакции (рис. 8, 9 и 10) 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 месяц во всех испытуемых образцах можно заметить два хроматографических пика со временем удерживания 2,6 и 3,0 мин. (рис. 11, 12 и 13).

Хроматографический пик 1 предположительно принадлежит серной кислоте, хроматографический пик 2 продукту окисления фто-

рурила, что подтверждается спектром его поглощения (рис. 14).

На хроматограммах смеси исходного образца с 5 %-ным раствором пероксидисульфата калия в щелочной среде при нагревании до 65 °C, 80 °C и 95 °C в течении 1 ч сразу после выполнения реакции отсутствовали хроматографические пики, соответствующие фторурацилу. Так же отсутствовали продукты окисления фторурацила. Хроматограммы смеси через месяц после проведения деструкции исходного образца с 5 %-ным раствором пероксидисульфата калия в щелочной среде при нагревании до 65 °C, 80 °C и 95 °C в течении 1 ч,

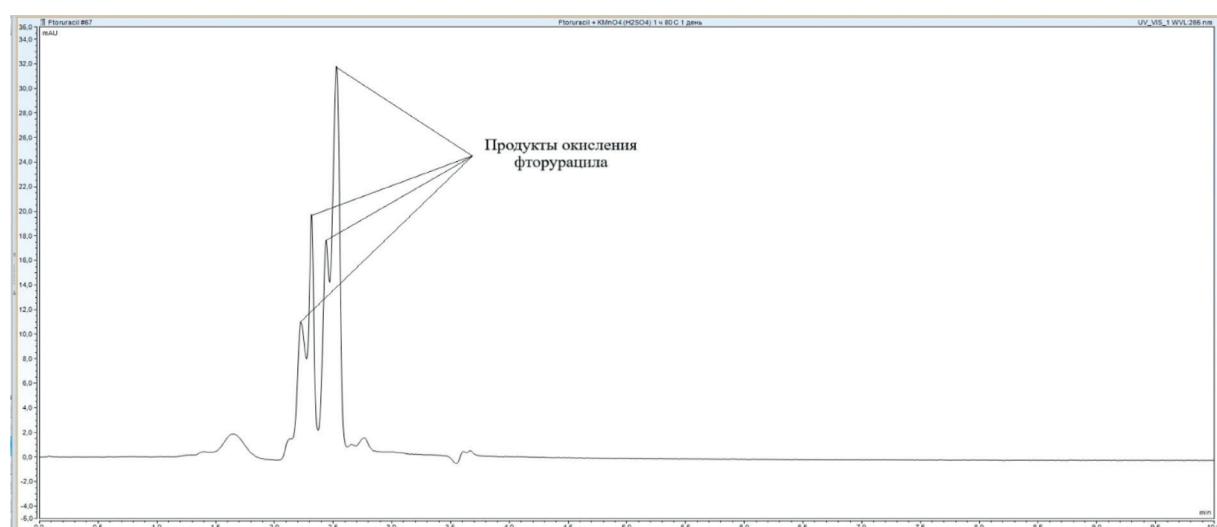


Рис. 8. Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и 1 %-го раствора перманганата калия в кислой среде при нагревании до 80 °C в течении 1 ч сразу после выполнения реакции

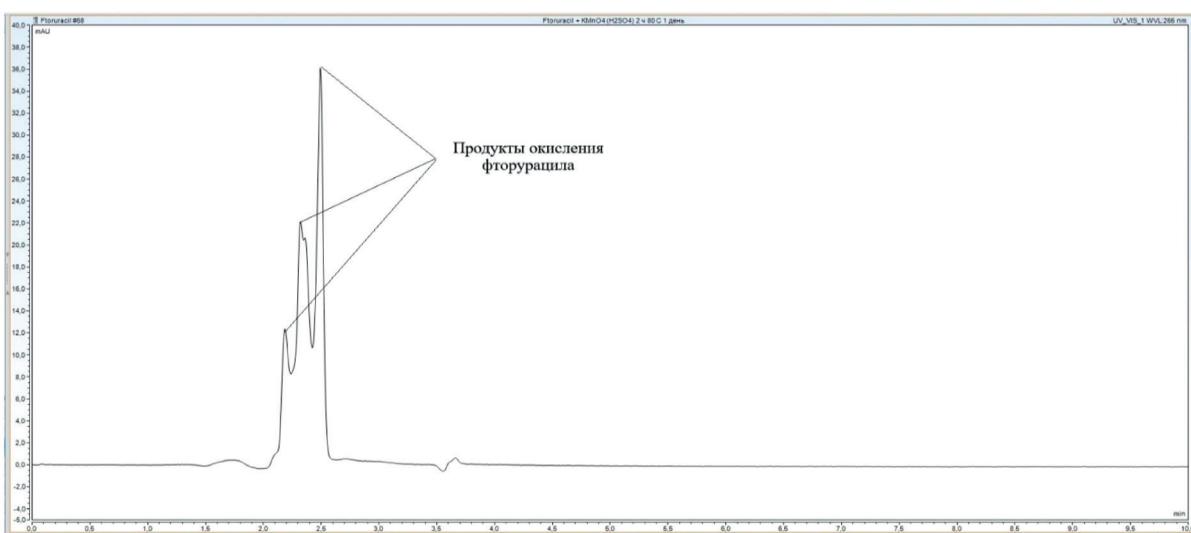


Рис. 9. Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и 1 %-го раствора перманганата калия в кислой среде при нагревании до 80 °C в течении 2 ч сразу после выполнения реакции

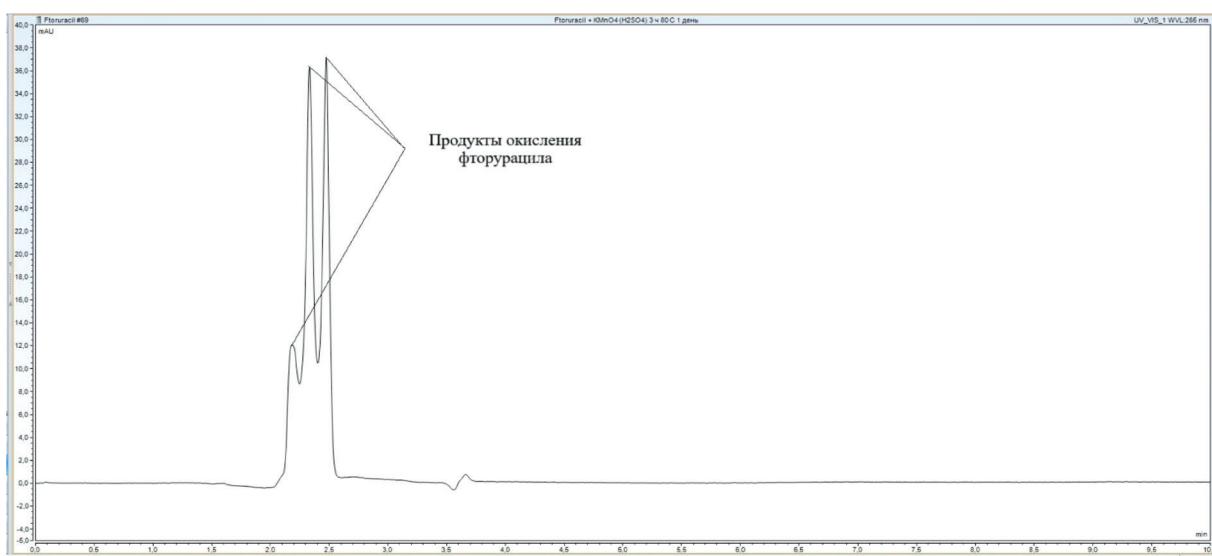


Рис. 10. Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и 1 %-го раствора перманганата калия в кислой среде при нагревании до 80 °C в течении 3 ч сразу после выполнения реакции

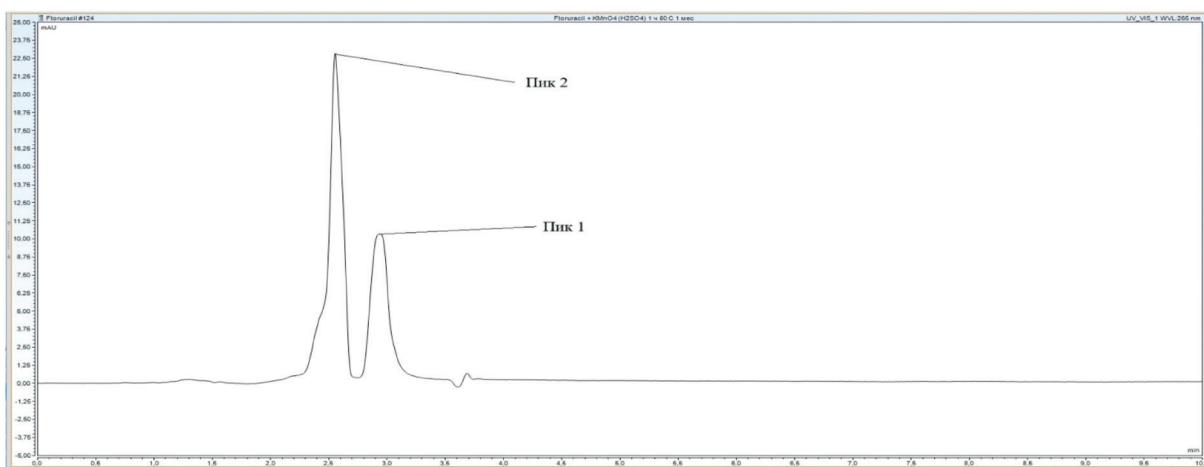


Рис. 11. Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и 1 %-го раствора перманганата калия в кислой среде при нагревании до 80 °C в течении 1 ч через один месяц

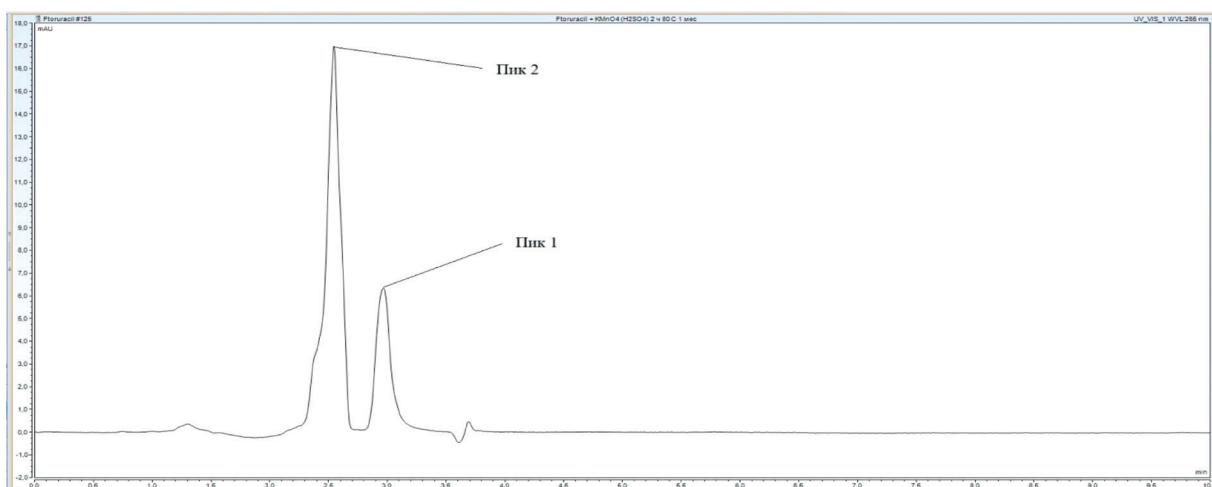


Рис. 12. Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и 1 %-го раствора перманганата калия в кислой среде при нагревании до 80 °C в течении 2 ч через один месяц

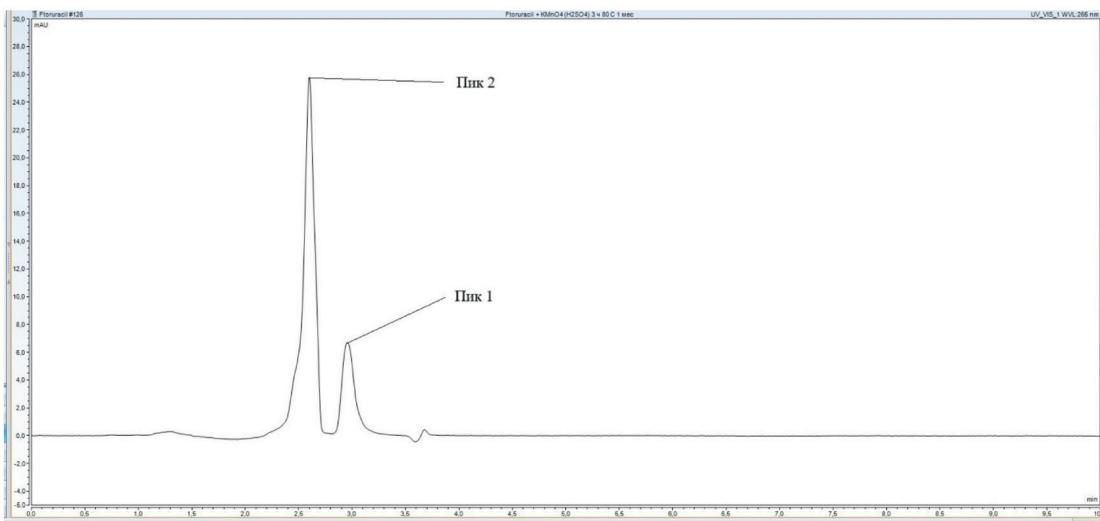


Рис. 13. Хроматограмма реакционной смеси исходного образца и 1 %-го раствора перманганата калия в кислой среде при нагревании до 80 °C в течении 3 ч через один месяц

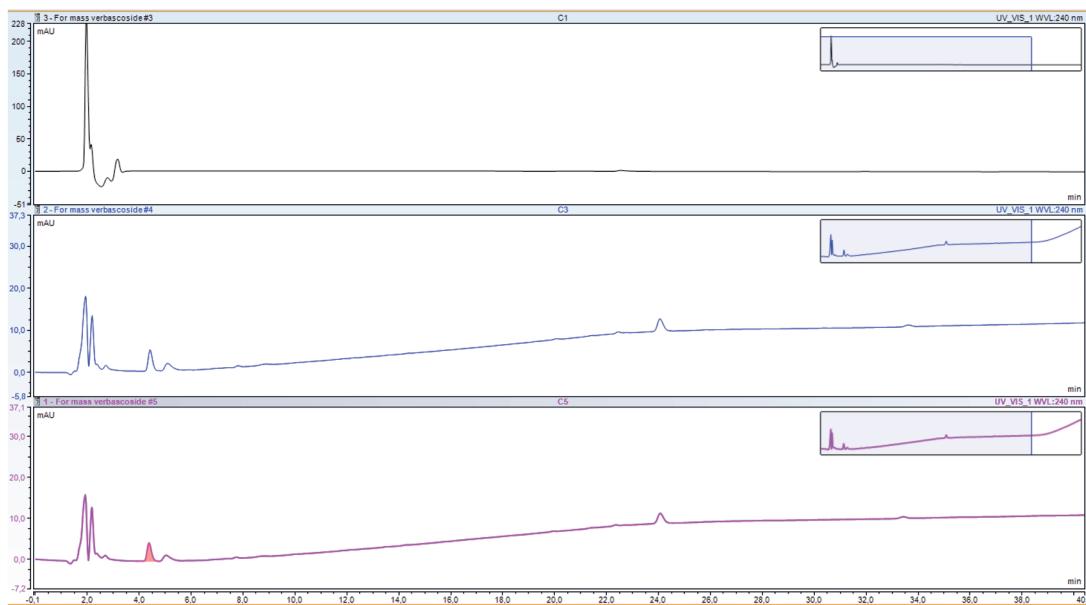


Рис. 14. Спектры поглощения фторурацила (А) и продукта его окисления (Б)

показали, что с течением времени отсутствовали новые хроматографические пики, что указывает на отсутствие новых продуктов реакции.

Заключение. Методом ВЭЖХ определено, что наиболее значимое и быстрое снижение концентрации фторурацила наблюдали в случае его взаимодействия с 1 %-ным раствором перманганата калия в кислой среде при нагревании до 80 °C в течении 1, 2 и 3 ч и с 5 %-ным раствором пероксидисульфата калия в щелочной среде при нагревании на водянной бане до 65 °C, 80 °C и 95 °C в течении 1 ч. В обоих случаях фторурацил не обнаружен сразу по-

сле выполнения реакции. При использовании реагента Фентона при комнатной температуре и нагревании до 65 °C в течении 1 и 3 ч происходит снижение содержание фторурацила, при комнатной температуре деструкция полностью протекают за одну неделю, при нагревании до 65 °C в течении 1 и 3 ч – за один месяц. Соответственно, перечисленные реагенты можно использовать для химической деструкции фторурацила. Для быстрой деструкции преимущественно использовать перманганат калия и пероксидисульфат калия, для более длительной – реагент Фентона.

Список цитированных источников

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: 02.04.2025.
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. Фармацевтические соединения на основе азотсодержащих гетероциклов - новый класс загрязнителей окружающей среды (обзор) / А.Н. Мухутдинова, М.И. Рычкова, Е.А. Тюмина, Е.В. Вихарева // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2015. – № 1. – С. 65–76.
4. Pharmaceuticals and their metabolites in the marine environment: sources, analytical methods and occurrence / L.M. Madikizela [et al.] // Trends in Environmental Analytical Chemistry. – 2020. – V. 28. – P. 1–79.
5. 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.
6. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс] / УП Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении. – Минск, 1998–2025. – Режим доступа: <http://www.rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 28.04.2025.
7. Изучение депротонирования 5-фторурацила / С. П. Иванов [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2010. – № 1. – С. 42–45.

EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF A REAGENT FOR THE CHEMICAL NEUTRALIZATION OF FLUOROURACIL

Lukashou R.I., Melnikov A.S., Danchenko A.D.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The presented work is devoted to the experimental selection of reagents from the oxidizing group for the complete chemical destruction of fluorouracil. Using the HPLC method, it was determined that the most significant and rapid decrease in the concentration of fluorouracil is observed in the case of its interaction with a 1% solution of potassium permanganate in an acidic medium when heating in a water bath to 80 °C for 1, 2 and 3 and with a 5% solution of potassium peroxydisulfate in an alkaline medium when heating in a water bath to 65 °C, 80 °C and 95 °C for 1 hour. When using Fenton's reagent at room temperature, destruction occurs completely within one week, when heating to 65 °C for 1 and 3 hours - within one month. Thus, all the indicated reagents completely destroyed fluorouracil, however, potassium permanganate and potassium peroxydisulfate led to destruction quickly, Fenton's reagent caused a longer process of destruction. All the indicated reagents can be recommended for the destruction of the chemical structure of fluorouracil.

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