

Toxicol. 2024;7(Art 100183). doi: 10.1016/j.crttox.2024.100183

13. Dikusar EA, Pushkarchuk AL, Akishina EA, Bez'iazynchaia TV, Soldatov AG, Kuten' SA, i dr. Quantum-chemical modeling of the three-component system carboplatin-aminolevulinic acid-fullerenol. Zhurnal prikladnoi spektroskopii. 2025;92(6):777–83. (In Russ.)

14. Kanzhigalina ZK, Kasenova RK, Oradova ASH. The biological role and importance of trace elements in human life. Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta. 2013;(5):88–90. (In Russ.)

15. Stopnitskii AA, Akalaev RN, Khadzhibayev AM. Features of the clinical course, diagnosis and intensive care of acute barium poisoning. Neot-

lozhnaia meditsinskaia pomoshch'. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. 2021;10(4):818–23. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-818-823. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Сурганова, 13.

ГНУ «Институт физико-органической химии
Национальной академии наук Беларуси»,
лаборатория химии гетероциклических
соединений,
тел. раб. 8(0-17)-379-16-00,
e-mail: digusar@ifoch.bas-net.by,
Дикусар Е. А.

Поступила 22.12.2025 г.

УДК 615.21/.26:544.42

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.4.66>

А. С. Мельников, Р. И. Лукашов, Н. И. Михайлова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ФТОРУРАЦИЛА

**Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь**

В статье рассматривается проблема обезвреживания отходов цитостатических лекарственных средств. Для обезвреживания таких соединений предлагается использование химической деструкции. Объектом исследования выбран широко применяемый в онкологии фторурацил.

Цель работы – на основании хроматографического анализа сравнить методы окислительной деструкции фторурацила.

В качестве основных методов деструкции применяли окисление калия перманганатом и реактивом Фентона. Процесс деструкции контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Полная деструкция фторурацила достигается при окислении калия перманганатом при нагревании. Фторурацил полностью разрушается при окислении 1% раствором калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течение 1, 2 и 3 ч после смешивания. При использовании калия перманганата сохраняются два хроматографически детектируемых продукта деструкции.

Окисление фторурацила реактивом Фентона при комнатной температуре и нагревании до 65 °С в течение 1 и 3 ч значительно снижает содержание действующего вещества. Полное разрушение фторурацила происходит в течение одной недели без нагревания и в течение одного месяца при нагревании. Продукты окисления фторурацила реактивом Фентона хроматографически не обнаруживаются.

Ключевые слова: *цитостатические лекарственные средства, фторурацил, химическая деструкция, высокоэффективная жидкостная хроматография, окисление, калия перманганат, реактив Фентона.*

ВВЕДЕНИЕ

Противоопухолевые лекарственные препараты (ЛП) широко используются в

терапии рака, и в последние десятилетия их потребление неуклонно растет по мере увеличения числа онкологических больных во всем мире [1–3]. Большая часть ис-

пользуемых противоопухолевых ЛП вместе с выделениями человека в исходном виде, а также в виде метаболитов попадает в сточные воды больниц и затем в поверхностные воды [4–8].

В качестве объекта исследования выбран 5-фторурацил (2,4-диоксо-5-фторпиримидин; 5-ФУ) [1], который включен в клинические протоколы Республики Беларусь для лечения рака толстой кишки, прямой кишки, желудка и молочной железы [9], выпускается отечественным фармацевтическим предприятием РУП «Белмедпрепараты» [10] и определяется в сточных водах больниц в количествах до нескольких сотен $\text{мкг}\cdot\text{л}^{-1}$ [11]. Только 30% фторурацила удаляется при биологической очистке сточных вод [11, 12]. Остаточные количества данного лекарственного средства в сточных водах попадают в водную среду [1, 13]. Средняя эффективная концентрация фторурацила, которая вызывает замедление роста *Daphnia magna*, составляет от 5,2 до 45 $\text{мкг}\cdot\text{л}^{-1}$ [14], что ниже концентраций в сточных водах, и определяет экологические риски нахождения 5-фторурацила в водных системах.

Согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь № 137/44 от 2 сентября 2024 г. «О порядке обращения с медицинскими отходами» [15], отходы цитостатических лекарственных препаратов (ЦЛП) обезвреживаются с использованием высокотемпературных технологий методом пиролизического сжигания или микроволнового пиролиза при температуре не менее 1200 °С. Однако данный метод не решает ряд проблем: не используется для очистки сточных вод; является только конечным методом обезвреживания (отходы цитостатических ЛП могут храниться в больницах до 6 мес. до сжигания); не используется для обезвреживания значительных объемов жидких фармацевтических отходов (особенно в условиях фармацевтического производства); требует наличия специальных аппаратов для сжигания, зарегистрированных согласно действующему законодательству, и необходим постоянный контроль безопасности выбросов в атмосферный воздух и оценка безопасности получаемого про-

дукта сжигания.

Следует отметить, что ряд нежелательных реакций, свойственных фторурацилу (анемия, нейтропения, покраснение, отек, боль и шелушение кожи на ладонях рук и замедленное заживление ран), выявлено у медицинского персонала не только при несоблюдении техники безопасности при работе, но и в ходе длительного хранения (до 6 мес.) отходов фторурацила до проведения основного обезвреживания путем сжигания [16].

Ряд обозначенных выше недостатков сжигания решает химическое обезвреживание, поскольку обеспечивает возможность управления реакционными процессами и мониторинг состава продуктов деструкции, применимо для больших объемов жидких сред (в т. ч. сточных вод), не требует специальных аппаратов и за счет разрушения основного фармакофора может снижать вредное воздействие фармацевтических отходов при их хранении до основного обезвреживания согласно действующему законодательству.

Попытки химической деструкции фторурацила с использованием окисления перманганатом калия и реактивом Фентона предприняты учеными из Китая и Португалии соответственно [17, 18]. Изучена кинетика этих реакций и токсичность продуктов окисления фторурацила после взаимодействия с реактивом Фентона в условиях фотоокисления по отношению к *Vibrio fischeri*. Результаты данных исследований указывают на перспективу использования обоих реактивов для окислительной деструкции сточных вод, содержащих фторурацил. Однако до конца не понятно, за какой промежуток времени полностью разрушается фторурацил или его концентрация резко снижается в водных средах и образуются ли детектируемые продукты деструкции.

Цель работы – на основании хроматографического анализа сравнить методы окислительной деструкции фторурацила.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлся концентрат для приготовления раствора для инфузий «ФТОРУРАЦИЛ-БЕЛМЕД» с концентрацией 50 мг/мл (далее – исходный образец).

Учитывая, что фторурацил является производным пиримидина, разрушение фармакофорной части (пиримидиндиона) рационально провести с использованием реакций окисления. В качестве основных методов выбраны окисление со свободно-радикальным механизмом (реактив Фентона) и окисление в кислой среде калия перманганатом. Окисление реактивом Фентона (33% раствор пероксида водорода с 5% раствором железа (II) сульфата в соотношении 1 : 2 по объему) проводили при комнатной температуре и нагревании на водяной бане до 65 °С в течении 1 и 3 ч при соотношении испытуемого образца и реактива 1 : 9 по объему и 1% раствором калия перманганата в кислой среде (соотношение 1% раствора калия перманганата и 20% раствора серной кислоты 1 : 8 по объему) при нагревании на водяной бане до 80 °С в течении 1, 2 и 3 ч при соотношении испытуемого образца и реактива 1 : 9 по объему.

Исследование степени эффективности протекания химической деструкции фторурацила проводили с использованием обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В работе использовали жидкостный хроматограф Ultimate 3000 с диодно-матричным и флуоресцентным детектором. Хроматографическое разделение выполнено на хроматографической колонке Hypersil GOLD™ C₁₈ Selectivity, 4,6 × 250 мм, 5 мкм. В качестве подвижной фазы использовали смесь воды и ацетонитрила 90 : 10 (% , об/об) в изократическом режиме элюирования. Скорость потока – 1 мл/мин. Детектирование проводили при длине волн 265 нм. Температура колонки – 25 °С. Скорость потока – 1 мл/мин. Объем инжестируемой пробы – 10 мкл [19]. Обработку и анализ хроматограмм и спектров поглощения, записанных от 200 нм до 800 нм, проводили в программе Chromeleon 7.0 Chromatography Data System (CDS) Software. Анализировали времена удерживания, площади хроматографических пиков и спектры поглощения фторурацила, продуктов его деструкции и реагентов без добавления фторурацила (контрольный опыт). Хроматографирование проводили для исходного образца и реакционных смесей сразу после смешения и через трое суток, одну

неделю и один месяц.

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. Все исследования выполняли три раза ($n = 3$; $P = 95\%$). Результаты представлены в виде среднего значения и полуширины его доверительного интервала. Статистическую обработку выполнили в программе «Microsoft Excel 2016» (пакет «Анализ данных»).

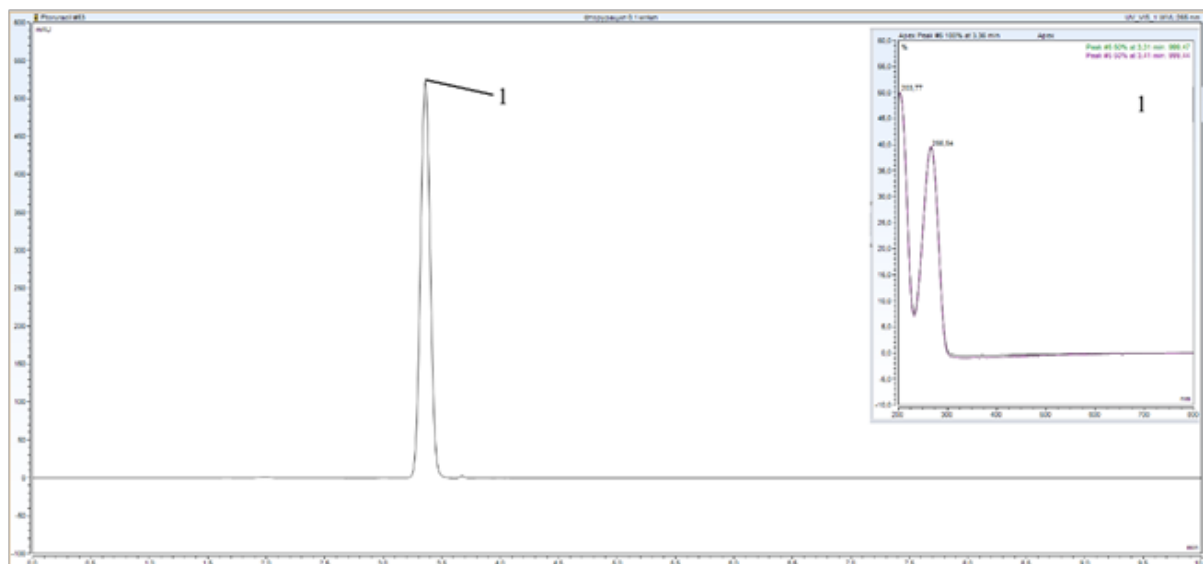
Критериями выбора метода окислительной деструкции фторурацила являлись отсутствие хроматографического пика фторурацила или его минимальная площадь; минимальная длительность протекания процессов деструкции и отсутствие или небольшое число детектируемых продуктов деструкции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Время удерживания фторурацила составило 3,4 мин, площадь пика $508\ 795 \pm 44\ \text{mAU} \cdot \text{min}$, в спектре поглощения обнаружены максимумы при длинах волн 203 и 266 нм (рисунок 1).

Использование окисления калия перманганатом в кислой среде при нагревании до 80 °С приводило к эффективной химической деструкции фторурацила сразу после смешивания реактивов и нагревания в течение всех изученных промежутков времени (таблица 1), так как фторурацил отсутствовал во всех испытуемых образцах при последующем выдерживании реакционных смесей сроком до одного месяца.

На хроматограммах реакционных смесей фторурацила с 1% раствором калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течение 1, 2 и 3 ч после смешения (рисунок 2) отсутствовал хроматографический пик фторурацила. Обнаружены хроматографические пики продуктов окисления фторурацила со временами удерживания от 2,1 до 2,2 мин и серной кислоты со временем удерживания 2,5 мин (рисунок 3). В спектре продуктов окисления отсутствуют характерные для фторурацила максимумы поглощения при длинах волн 203 и 266 нм, но появляются при 215 и 277 нм (продукт 1) и 211 нм (продукт 2).



1 – фторурацил

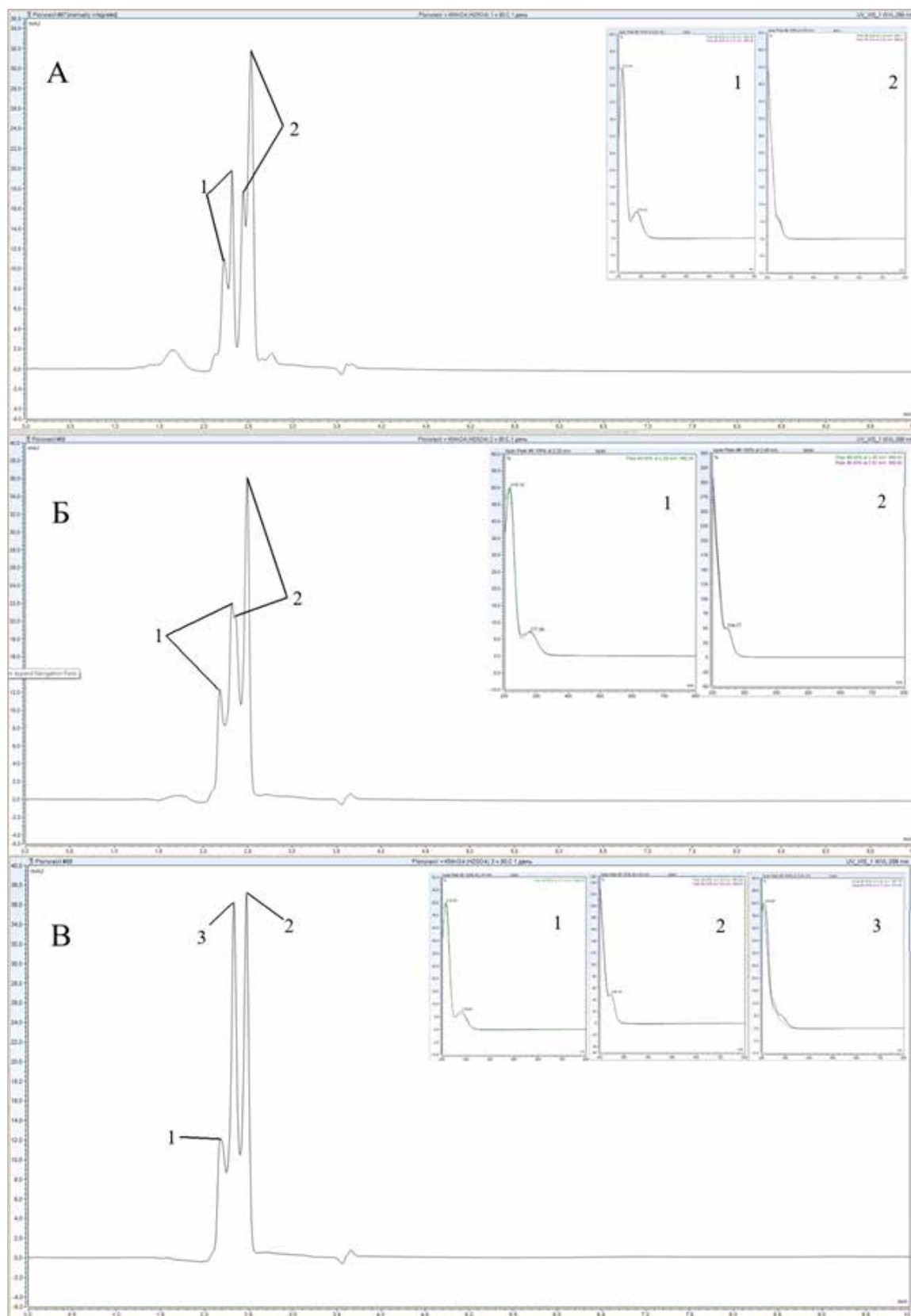
Рисунок 1. – Хроматограмма и спектр поглощения исходного образца раствора фторурацила

Таблица 1. – Динамика площади хроматографического пика фторурацила в ходе химической деструкции реактивом Фентона и калия перманганатом

Площадь пика фторурацила, mAU*min				
Реакционная смесь	Сразу после смешивания	Трое суток	Одна неделя	Один месяц
Испытуемый образец + реактив Фентона при комнатной температуре	212 820 ± 6	3 582 ± 1	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик
Испытуемый образец + реактив Фентона при 65 °С 1 ч	113 146 ± 3	58 422 ± 2	58 070 ± 2	Отсутствует хроматографический пик
Испытуемый образец + реактив Фентона при 65 °С 3 ч	64 479 ± 3	59 100 ± 4	41 435 ± 4	Отсутствует хроматографический пик
Испытуемый образец + 1% раствор перманганата калия в кислой среде при 80 °С 1 ч	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик
Испытуемый образец + 1% раствор перманганата калия в кислой среде при 80 °С 2 ч	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик
Испытуемый образец + 1% раствор перманганата калия в кислой среде при 80 °С 3 ч	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик	Отсутствует хроматографический пик

Хроматограммы растворов 1% калия перманганата в 20% серной кислоте после нагревания в течение 1, 2 и 3 ч и реактива Фентона при комнатной температуре и после нагревания в течение 1 и 3 ч (контрольные опыты) аналогичны рисунку 3.

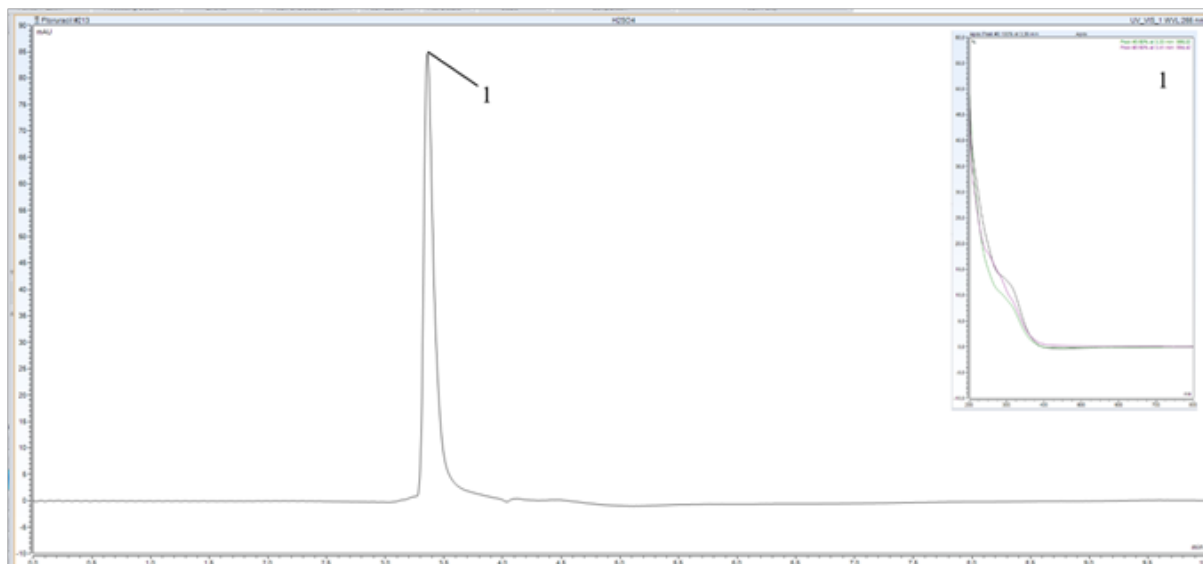
Через один месяц во всех испытуемых образцах выявлены два хроматографических пика, один из которых принадлежит тому же продукту деструкции фторурацила (рисунок 4 пик 1), который выявлен сразу после смешивания реактивов (рисунок 2 пик 1).



А – 1 ч; Б – 2 ч; В – 3 ч

1 – продукт деструкции 1; 2 – серная кислота; 3 – продукт деструкции 2

Рисунок 2. – Хроматограммы реакционных смесей исходного образца и 1% раствора калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течение 1, 2 и 3 ч после смешивания



1 – серная кислота

Рисунок 3. – Хроматограмма 20% раствора серной кислоты

Серная кислота, обнаруженная на хроматограмме сразу после реакции фторурацила с калия перманганатом, реагировала с оксидом марганца (IV), который образовался в результате восстановления избытка калия перманганата, о чем можно судить по отсутствию пика серной кислоты на хроматограммах реакционных смесей фторурацила и 1% раствора калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течение 1, 2 и 3 ч после выдерживания в течение одного месяца (рисунок 4).

Окисление реактивом Фентона при комнатной температуре снижало содержание фторурацила сразу после смешивания и через трое суток в 2,4 и 142 раза соответственно, через одну неделю фторурацил полностью разрушался; нагревание до 65 °С в течение 1 ч приводило к снижению содержания сразу после смешивания и после одной недели от 4,5 до 8,7 раз; в течение 3 ч – от 7,9 до 11,3 раз. В испытуемых образцах с нагреванием фторурацил разрушался полностью в течение одного месяца (таблица 1). Таким образом, нагревание имело преимущество только при анализе реакционной смеси сразу после смешивания, что связано с увеличением скорости реакции при повышении температуры. При выдерживании в течение более длительных промежутков времени фторурацил разрушался быстрее в образцах без нагревания, что возможно связано с разложением пероксида водорода.

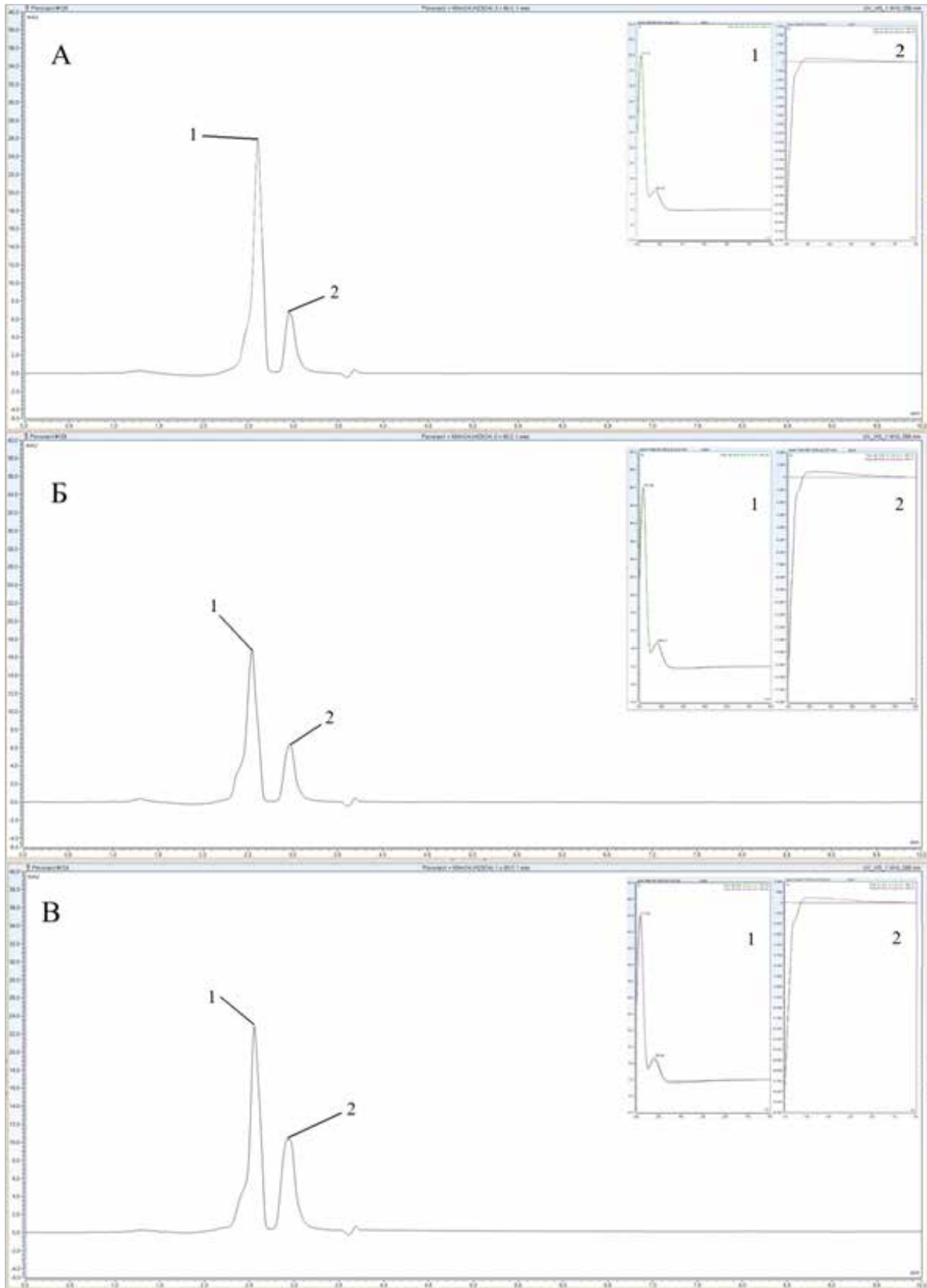
На хроматограммах сразу после сме-

шивания фторурацила с реактивом Фентона при комнатной температуре детектировались хроматографические пики серной кислоты и фторурацила, через месяц – не обнаружено детектируемых пиков (рисунок 5). Следует отметить, что на хроматограмме образцов после одной недели выдерживания выявлены два детектируемых продукта деструкции. Отсутствие серной кислоты после недельного выдерживания на хроматограммах можно объяснить ее взаимодействием с оксидом железа (III), выделяющимся в результате окисления реактивом Фентона.

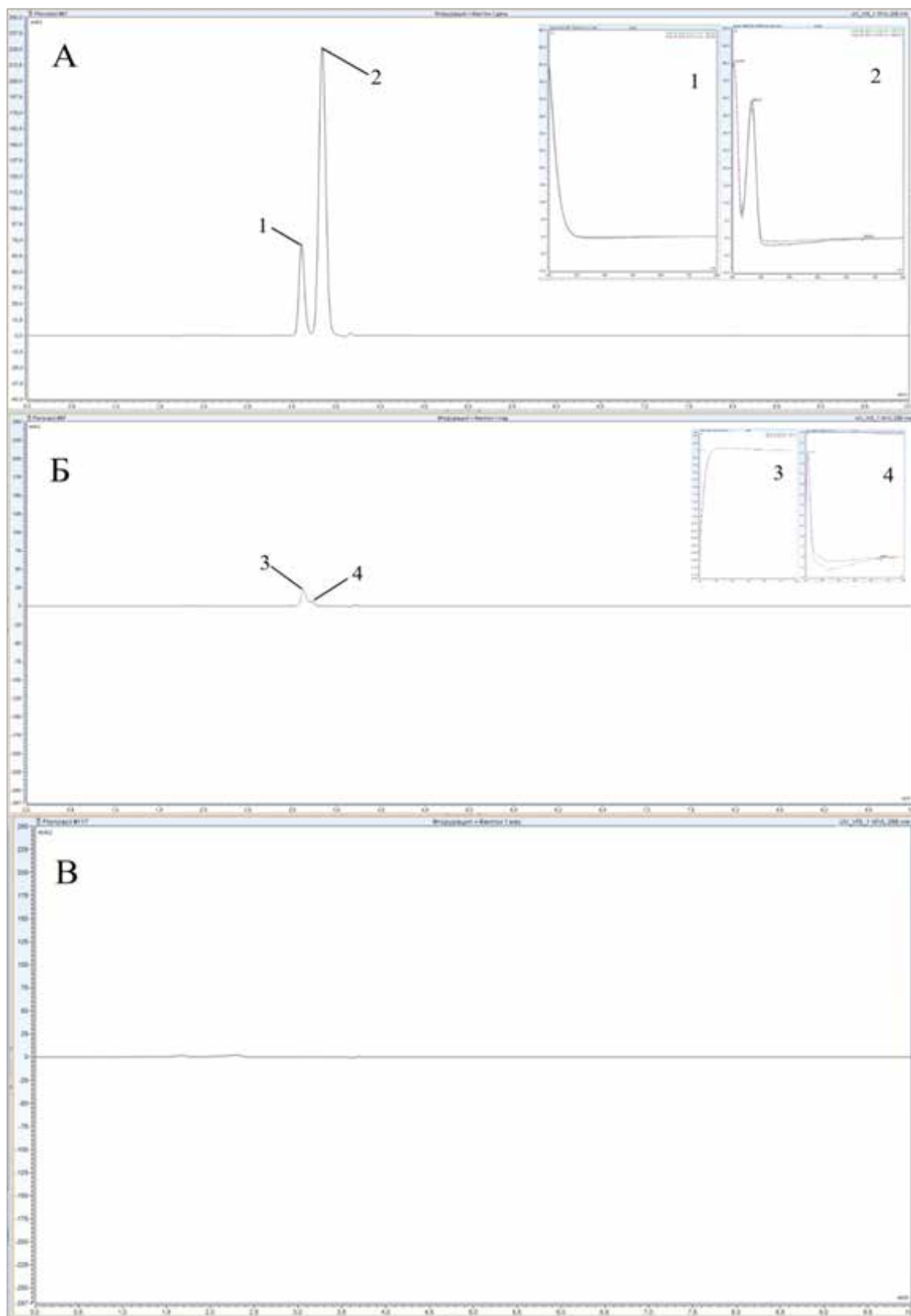
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом ВЭЖХ установлено, что окисление фторурацила 1% раствором калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течении 1, 2 и 3 ч приводит к деструкции исходной молекулы с образованием двух детектируемых продуктов, которые сохраняются при выдерживании в течение одного месяца.

Окисление фторурацила реактивом Фентона при комнатной температуре и нагревании до 65 °С в течении 1 и 3 ч значительно снижает содержание действующего вещества, полное разрушение происходит в течение одной недели без нагревания и одного месяца при нагревании с образованием двух детектируемых продуктов деструкции, которые разрушаются в течение одного месяца.



А – 1 ч; Б – 2 ч; В – 3 ч.
1 – продукт деструкции 1; 2 – продукт деструкции 2
Рисунок 4. – Хроматограммы реакционных смесей исходного образца и 1% раствора калия перманганата в кислой среде при нагревании до 80 °С в течение 1, 2 и 3 ч после выдерживания в течение одного месяца



А – сразу после смешения; Б – через одну неделю; В – через один месяц
 1 – серная кислота; 2 – фторурацил; 3 и 4 – продукты деструкции
 Рисунок 5. – Хроматограммы реакционных смесей исходного образца и реактива Фентона при комнатной температуре сразу после смешивания, через одну неделю и один месяц

С точки зрения быстроты деструкции фторурацила рационально термическое окисление калия перманганатом, которое требует дополнительной оценки токсичности двух образовавшихся продуктов. С точки зрения эффективности деструкции без образования детектируемых продуктов целесообразен более длительный нетемпературный метод – окисление реактивом Фентона.

Работа выполнена в рамках задания «Провести сравнительный анализ и разработать методы экохимического обезвреживания отходов химиотерапевтических лекарственных средств» государственной программы научных исследований 2 «Химические процессы и технологии» подпрограммы 2.2 «Биологически активные субстанции и материалы».

SUMMARY

A. S. Melnikov, R. I. Lukashou,
N. I. Mikhailava

COMPARATIVE ANALYSIS OF FLUOROURACIL OXIDATIVE DESTRUCTION METHODS

This study considers the issue of decontaminating wastes of cytostatic pharmaceuticals. The use of chemical destruction is proposed for decontamination of such compounds. Fluorouracil, widely used in oncology, is chosen as the object of the research.

The aim of the research was to compare fluorouracil oxidative destruction methods based on chromatographic analysis.

Potassium permanganate oxidation and Fenton's reagent were used as the main destruction methods. The destruction process was controlled by high-performance liquid chromatography.

Complete fluorouracil destruction is achieved by potassium permanganate oxidation under heated conditions. Fluorouracil is fully destroyed during oxidation with a 1% potassium permanganate solution in acidic medium while heating up to 80 °C for 1, 2 and 3 h after mixing. With the use of potassium permanganate two chromatographically detectable destruction products are remained.

Fluorouracil oxidation with Fenton's reagent at room temperature and at heating up to 65 °C for 1 and 3 h resulted reduces greatly the content of the active substance. Complete fluorouracil destruction occurs within one

week without heating and within one month under heating. No oxidation products of fluorouracil formed after treatment with the Fenton's reagent are detected.

Keywords: cytostatic drugs, fluorouracil, chemical destruction, high-performance liquid chromatography, oxidation, potassium permanganate, Fenton's reagent.

ЛИТЕРАТУРА

1. Besse, J. P. Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs? / J. P. Besse, J. F. Latour, J. Garric // *Environment international*. – 2012. – Vol. 39, N 1. – P. 73–86. – DOI: 10.1016/j.envint.2011.10.002.

2. Prioritising anticancer drugs for environmental monitoring and risk assessment purposes / V. Booker, C. Halsall, N. Llewellyn [et al.] // *The Science of the total environment*. – 2014. – Vol. 473/474. – P. 159–170. – Doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.145.

3. Antineoplastic compounds in the environment-substances of special concern / K. Kümmerer, A. Haiß, A. Schuster [et al.] // *Environmental science and pollution research international*. – 2014. – Vol. 23, N 15. – P. 1–14. – DOI: 10.1007/s11356-014-3902-8.

4. A preliminary study on the occurrence of cytostatic drugs in hospital effluents in Beijing, China / J. Yin, B. Shao, J. Zhang, K. Li // *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. – 2010. – Vol. 84, N 1. – P. 39–45. – DOI: 10.1007/s00128-009-9884-4.

5. Negreira, N. Cytostatic drugs and metabolites in municipal and hospital wastewaters in Spain: filtration, occurrence, and environmental risk / N. Negreira, M. L. D. Alda, D. Barceló // *The Science of the total environment*. – 2014. – Vol. 497/498. – P. 68–77. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2014.07.101.

6. Ferrando-Climent, L. Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: from hospital effluents through urban wastewater to natural environment / L. Ferrando-Climent, S. Rodriguez-Mozaz, D. Barceló // *Environmental pollution*. – 2014. – Vol. 193. – P. 216–223. – DOI: 10.1016/j.envpol.2014.07.002.

7. Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface waters / I. Buerge, H. Buser, T. Poiger, M. D. Müller // *Environmental science & technology*. – 2006. – Vol. 40, N 23. – P. 7242–7250. – DOI: 10.1021/es0609405.

8. Predicting concentrations of cytostatic drugs in sewage effluents and surface waters of Catalonia (NE Spain) / H. Franquet-Griell, C. Gómez-Canela, F. Ventura, S. Lacorte //

Environmental research. – 2015. – Vol. 138. – P. 161–172. – DOI: 10.1016/j.envres.2015.02.015.

9. Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 6 июля 2018 г. № 60 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833500p> (дата обращения: 12.12.2025).

10. Фармацевтический информационно-производственный портал РУП «Белмедпрепараты» / Республиканское унитарное производственное предприятие «Белмедпрепараты». – URL: https://belmedpreparaty.com/produksiya/all/?PAGEN_1=29 (дата обращения: 11.12.2025).

11. Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bio-reactor system / S. Mahnik, K. Lenz, N. Weissenbache [et al.] // Chemosphere. – 2007. – Vol. 66, N 1. – P. 30–37. – DOI: 10.1016/j.chemosphere.2006.05.051.

12. Occurrence and ecotoxicological risk assessment of 14 cytostatic drugs in wastewater / J. Martín, D. Camacho-Muñoz, J. Luis Santos [et al.] // Water, air and soil pollution. – 2014. – Vol. 225, N 3. – P. 1896. – DOI: 10.1007/s11270-014-1896-y.

13. Kosjek, T. Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment / T. Kosjek, E. Heath // Trends in analytical chemistry : TRAC. – 2011. – Vol. 30, N 7. – P. 1065–1087. – DOI: 10.1016/j.trac.2011.04.007.

14. Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytotoxic antineoplastic drugs and their metabolites / R. Zoukova, L. Kovalova, L. Blaha, W. Dott // Chemosphere. – 2010. – Vol. 81, N 2. – P. 253–260. – DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.06.029.

15. О порядке обращения с медицинскими отходами : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь и М-ва природных ресурсов и охраны окружающей среды Респ. Беларусь от 2 сент. 2024 г. № 137/44 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22442235> (дата обращения: 12.12.2025).

16. Соленова, Л. Г. Химиотерапия: возможные риски при обращении с противоопухолевыми препаратами / Л. Г. Соленова, М. Г. Якубовская // Успехи молекулярной онкологии. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 10–20. – DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-10-20.

17. Oxidative degradation of the antineoplastic drugs 5-fluorouracil and cytarabine in aqueous solution by potassium permanganate / P. Cheng, F. Sun, W. Wang [et al.] // Desalination

and water treatment. – 2017. – Vol. 70. – P. 339–346. – DOI: 10.5004/dwt.2017.20240.

18. Degradation of the cytostatic 5-Fluorouracil in water by Fenton and photo-assisted oxidation processes / M. Governo, M. S. F. Santos, A. Alves, L. M. Madeira // Environmental science and pollution research international. – 2016. – Vol. 24, N 1. – P. 844–854. – DOI: 10.1007/s11356-016-7827-2.

19. Изучение депротонирования 5-фторурацила / С. П. Иванов, Г. С. Абдрахимова, И. Ф. Даутова [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2010. – Т. 17, № 1. – С. 42–45.

REFERENCES

1. Besse JP, Latour JF, Garric J. Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs? Environ Int. 2012;39(1):73–86. doi: 10.1016/j.envint.2011.10.002

2. Booker V, Halsall C, Llewellyn N, Johnson A, Williams R. Prioritising anticancer drugs for environmental monitoring and risk assessment purposes. Sci Total Environ. 2014;473–474:159–70. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.145

3. Kümmerer K, Haiß A, Schuster A, Hein A, Ebert I. Antineoplastic compounds in the environment-substances of special concern. Environ Sci Pollut Res Int. 2014;23(15):1–14. doi: 10.1007/s11356-014-3902-8

4. Yin J, Shao B, Zhang J, Li K. A preliminary study on the occurrence of cytostatic drugs in hospital effluents in Beijing, China. Bull Environ Contam Toxicol. 2010;84(1):39–45. doi: 10.1007/s00128-009-9884-4

5. Negreira N, Alda MLD, Barceló D. Cytostatic drugs and metabolites in municipal and hospital wastewaters in Spain: filtration, occurrence, and environmental risk. Sci Total Environ. 2014;497–498:68–77. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.07.101

6. Ferrando-Climent L, Rodriguez-Mozaz S, Barceló D. Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: from hospital effluents through urban wastewater to natural environment. Environ Pollut. 2014;193:216–23. doi: 10.1016/j.envpol.2014.07.002

7. Buerge I, Buser H, Poiger T, Müller MD. Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface waters. Environ Sci Technol. 2006;40(23):7242–50. doi: 10.1021/es0609405

8. Franquet-Griell H, Gómez-Canela C, Ventura F, Lacorte S. Predicting concentrations of cytostatic drugs in sewage effluents and surface waters of Catalonia (NE Spain). Environ Res. 2015;138:161–72. doi: 10.1016/j.envres.2015.02.015

9. On approval of the clinical protocol "Al-

gorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms": postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 6 iuliia 2018 g № 60. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833500p> (data obrashcheniia: 12.12.2025). (In Russ.)

10. Respublikanskoe unitarnoe proizvodstvennoe predpriiatie «Belmedpreparaty». Pharmaceutical information and production portal of the RUE "Belmedpreparaty". URL: https://belmedpreparaty.com/produkt-siya/all/?PAGEN_1=29 (data obrashcheniia: 11.12.2025). (In Russ.)

11. Mahnik S, Lenz K, Weissenbache N, Mader RM, Fuerhacker M. Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bioreactor system. *Chemosphere*. 2007;66(1):30–7. doi: 10.1016/j.chemosphere.2006.05.051

12. Martín J, Camacho-Muñoz D, Luis Santos J, Aparicio I, Alonso E. Occurrence and ecotoxicological risk assessment of 14 cytostatic drugs in wastewater. *Water Air Soil Pollut*. 2014;225(3):1896. doi: 10.1007/s11270-014-1896-y

13. Kosjek T, Heath E. Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment. *Trends Analyt Chem*. 2011;30(7):1065–87. doi: 10.1016/j.trac.2011.04.007

14. Zoukova R, Kovalova L, Blaha L, Dott W. Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytotoxic antineoplastic drugs and their metabolites. *Chemosphere*. 2010;81(2):253–60. doi: 10.1016/j.chemosphere.2010.06.029

15. On the procedure for handling medical waste: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp. Belarus' i M-va prirodnykh resursov i okhrany okruzhaiushchei sredy Resp Belarus'

ot 2 sent 2024 g. № 137/44. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22442235> (data obrashcheniia: 12.12.2025). (In Russ.)

16. Solenova LG, Iakubovskaia MG. Chemotherapy: Potential Risks of Using Anticancer Drugs. *Uspekhi molekuliarnoi onkologii*. 2017;4(3):10–20. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-10-20. (In Russ.)

17. Cheng P, Sun F, Wang W, Feng J, Hu ZH, Yuan S, et al. Oxidative degradation of the antineoplastic drugs 5-fluorouracil and cytarabine in aqueous solution by potassium permanganate. *Desalination Water Treat*. 2017;70:339–46. doi: 10.5004/dwt.2017.20240

18. Governo M, Santos MSF, Alves A, Madeira LM. Degradation of the cytostatic 5-Fluorouracil in water by Fenton and photo-assisted oxidation processes. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;24(1):844–54. doi: 10.1007/s11356-016-7827-2

19. Ivanov SP, Abdrakhimova GS, Dautova IF, Spirikhin LV, Khursan SL, Murinov IuI. Study of deprotonation of 5-fluorouracil. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal*. 2010;17(1):42–5. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220083, Республика Беларусь,
г. Минск, пр-т Дзержинского, 83,
лабораторный корпус, 15,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра фармацевтической химии
с курсом повышения квалификации
и переподготовки,
тел. 8(033) 6599012,
e-mail: sanco1356@mail.ru,
Мельников А. С.

Поступила 15.12.2025 г.

УДК 615.014.4:543

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.4.76>

В. Б. Климашевич¹, А. И. Жебентяев², Е. А. Янович¹

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА
ПРИ ИССЛЕДОВАНИЯХ СОВМЕСТИМОСТИ КОМПОНЕНТОВ И
СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «РАНОЛАЗИН-НАН, 500 МГ»**

¹Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», г. Минск, Республика Беларусь
²г. Витебск, Республика Беларусь

Описаны результаты оценки совместимости ранолозина со вспомогательными веществами разработанного состава и исследования стабильности лекарственного препарата «Ранолозин-НАН, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболоч-