

На правах рукописи

Устинова Мария Николаевна

**ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ДЕСТРУКЦИЯ
КАК СПОСОБ ИНАКТИВАЦИИ ЭКОПОЛЛЮТАНТОВ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

03.02.08 – Экология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2012

Работа выполнена на кафедре общей химии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Научный руководитель

Доктор химических наук, профессор Лебедева Ольга Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Лейкин Юрий Алексеевич, доктор химических наук, профессор, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, профессор кафедры проблем устойчивого развития

Голубина Елена Владимировна, кандидат химических наук, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, доцент кафедры физической химии

Ведущая организация

Ивановский государственный химико-технологический университет

Защита состоится «17» мая 2012 г. в 11.00 на заседании диссертационного совета Д 212.204.14 при Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева по адресу:
125047, Россия, г. Москва, Миусская пл., д. 9, ауд. 344 .

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ имени Д.И. Менделеева.

Автореферат разослан «16 » апреля 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук, профессор



Ю.В. Сметанников

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последнее десятилетие одной из серьезных экологических проблем стал рост содержания различных фармацевтических препаратов в подземных и поверхностных водах. Число сообщений о негативном воздействии медикаментов на гидробионтов и среду их обитания непрерывно возрастает, более того – некоторые персистирующие медикаменты способны перемещаться непосредственно через воду или по трофическим цепям к птицам, млекопитающим и человеку. При этом биологическое разложение фармацевтических продуктов часто затруднено их токсичностью по отношению к микроорганизмам, особенно в высоких концентрациях; лишь немногие лекарственные препараты в окружающей среде сравнительно легко подвергаются биodeградации. Альтернативой биodeградации может стать химическая деструкция, особенно ведущая к полной минерализации загрязнителей. В связи с этим значительное внимание уделяется так называемым Advanced Oxidative Processes (AOPs – передовым окислительным процессам), однако практическое применение окислительно-деструктивных процессов в водоочистке сдерживается эмпирическим характером существующих в этой области представлений. Определение параметров окисления отдельных классов и групп загрязнителей представляется своевременным и актуальным.

Работа выполнена при поддержке государственных контрактов № ПЗ97 и П153 в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы.

Цель работы – определение параметров окисления фармацевтических препаратов пероксидом водорода в присутствии ионов переходных металлов и оценка потенциальной возможности применения этого способа для снижения содержания фармацевтических препаратов в местах их высокого скопления или в случаях их залповых выбросов при авариях.

В связи с поставленной целью в задачи работы входило:

- выбор наиболее эффективной окислительной системы;
- исследование кинетики окисления фармацевтических препаратов в гомогенных условиях и определение оптимальных соотношений концентраций реагентов для каждого препарата;
- установление взаимосвязи строения препаратов и их реакционной способности в процессе окислительной деструкции;
- выявление взаимного влияния субстратов при окислении их смеси;
- оценка влияния продуктов деструкции некоторых препаратов на гематологические показатели крыс.

Научная новизна. Впервые выполнено систематическое исследование кинетики разложения 12 фармацевтических препаратов реактивом Фентона в широком диапазоне варьирования соотношений концентраций реагентов и установлены оптимальные условия деструкции. Для фармацевтических препаратов - производных фенола с различной степенью замещения установлена взаимосвязь строения молекулы с реакционной способностью препарата. Выявлено взаимное влияние окисляемых субстратов в смесях в ходе окисления.

Практическая значимость. Доказана применимость окислительной деструкции реактивом Фентона для широкого круга фармацевтических препаратов. Данный подход может быть использован для очистки сточных вод медицинских учреждений и фармацевтических предприятий от медикаментов на локальных очистных сооружениях, инактивации просроченных препаратов и для других мероприя-

тий, направленных на снижение загрязнения окружающей среды в местах высокого содержания фармацевтических препаратов и в случае их аварийных выбросов. Разработанная методика прошла испытание в ООО "ЛАБХИМ" (г. Белгород).

Вклад автора. Экспериментальные исследования, освоение методик и подбор оптимальных условий эксперимента проведены лично автором. Планирование эксперимента, обработка и обсуждение результатов выполнены под руководством д.х.н., профессора Лебедевой О.Е.

Апробация работы. Результаты, изложенные в диссертационной работе, докладывались и обсуждались на: XVII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2007), международном форуме «Актуальные проблемы современной науки» (Самара, 2007), международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов 2008» (Москва, 2008), 10th International Symposium on Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation (ADHOC 10, Венеция, Италия, 2008), XII Всероссийской научной конференции по химии органических и элементоорганических пероксидов «ПЕРОКСИДЫ-2009» (Уфа, 2009), 6th European Conference on Pesticides and Related Organic Micropollutants in the Environment (Матера, Италия, 2010), the 9th, 10th and 11th European Meetings on Environmental Chemistry (ЕМЕС9, Испания, Жирона, 2008; ЕМЕС10, Франция, Лимож, 2009 и ЕМЕС11, Словения, Порторож, 2010), X-ой международной научно-практической конференции «Проблемы рационального использования природных ресурсов и охраны окружающей среды (экологические и правовые аспекты)» (Махачкала, 2010), молодежной конференции «Международный год химии» (Казань, 2011).

Публикации. Основное содержание диссертации опубликовано в 15 работах, в том числе - в 3 статьях в журналах из списка ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Работа изложена на 131 странице машинописного текста, включает 34 рисунка, 22 таблицы и 4 приложения. Библиография содержит 171 наименование.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** обосновывается актуальность исследования, сформулированы цель и задачи работы.

Глава 1 представляет собой обзор литературы об источниках попадания фармацевтических препаратов в окружающую среду, их влиянии на живые организмы, различных способах инактивации медицинских отходов. Представлены имеющиеся в литературе сведения об окислении органических веществ различного строения, в том числе - окислительной деструкции фармацевтических препаратов. Описано влияние соотношения реагентов, природы субстрата, воздействия ультрафиолетового/видимого излучения, рН среды на эффективность окисления органических веществ фентоноподобными системами.

В главе 2 приведены характеристики используемых реактивов и приборов, изложены экспериментальные методики.

Окислительную деструкцию фармацевтических препаратов осуществляли при $23 \pm 1^\circ\text{C}$ в водных растворах объемом 25 мл. В исследуемый раствор добавляли рассчитанные количества раствора пероксида водорода и раствора соли переходного металла.

Измерение рН проводилось на рН-метре Mettler Toledo.

Расчет ХПК изучаемых веществ проводили, исходя из количества атомов элементов N_I (N_H , N_C , N_N), стехиометрии окисления элемента (K_I) и молекулярной массы вещества.

За изменением концентрации фармацевтического препарата в растворе следили спектрофотометрическим методом по изменению интенсивности поглощения. Максимум поглощения определяли для каждого субстрата. Регистрацию спектров проводили на спектрофотометре Specord Plus 210.

За изменением удельной электропроводности наблюдали с помощью кондуктометра «Анион-7020».

Концентрацию фенола определяли на анализаторе «ФЛЮОРАТ®-02-АБЛФ-Т», используя метод «флуоресценция по конечной точке по стандартам и холостой пробе по реагенту».

Деструкцию поверхностно-активных веществ изучали тензометрическим методом. Поверхностное натяжение растворов измеряли методом отрыва кольца на тензиометре Krüss Л-60007. В эксперименте использовали раствор Неонола АФ 9-10 с концентрацией $6,7 \cdot 10^{-5}$ моль/л, что ниже критической концентрации мицеллообразования.

В смесях двух субстратов параллельно изучали деструкцию обоих субстратов, методы наблюдения за окислительными процессами варьировали в зависимости от природы субстратов.

Начальную скорость окисления субстратов рассчитывали путем аппроксимации кинетических кривых уравнениями полиномов и вычисления производной данной функции при $t=0$.

Изучение продуктов окислительной деструкции нитрофенолов проводили методом ПМР-спектроскопии. Для исключения влияния на спектр протонов растворителя растворы готовили в тяжелой воде. Спектры регистрировали на приборе TESLA BS 567A (с рабочей частотой 100 МГц) при температуре 20°C. В качестве стандарта использовали ДСС.

Для оценки воздействия продуктов окислительной деструкции субстратов на живые организмы раствор субстрата подвергали окислительной деструкции реактивом Фентона в течение 6 суток. Начальная концентрация пероксида водорода составляла 16 ммоль/л, концентрация ионов Fe^{2+} – 0,25 ммоль/л. Эксперимент¹ проводился на самцах лабораторных белых крыс. Животные были разделены на контрольную и экспериментальную группы, крысам второй группы ежедневно в течение 6 дней интрагастрально вводили раствор продуктов деструкции (1 мл). Забор крови осуществляли путем декапитации наркотизированных животных. В цельной крови подсчитывали количество эритроцитов и лейкоцитов, содержание гемоглобина и лейкоцитарную формулу по стандартным методикам.

В главе 3 представлены результаты работы и их обсуждение.

Окисление модельных систем

Для выбора наиболее эффективной окислительной системы в качестве субстратов использовали модели - органические вещества ароматической природы с простой структурой: фенол и 2,4-динитрофенол. В составе окислительного реагента были апробированы катионы переходных металлов Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+} , Mn^{2+} .

¹ Автор благодарит заведующую кафедрой анатомии и физиологии живых организмов ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» д.х.н., проф. Федорову М.З. за помощь в постановке эксперимента.

Оказалось, что катионы металлов обладают различной способностью к генерированию свободных радикалов из пероксида водорода. Генерация свободных радикалов ионами меди осуществляется за более длительный период по сравнению с ионами железа, что, возможно, связано с комплексообразующими свойствами меди (II). Ионы других исследуемых металлов в условиях эксперимента менее эффективны, продолжение их изучения было признано нецелесообразным. Ионы железа (II) являются наиболее эффективным катализатором радикального распада пероксида водорода (рис. 1, 2), данный состав окислительного реагента (называемый реактивом Фентона) был выбран для дальнейшего окисления субстратов.

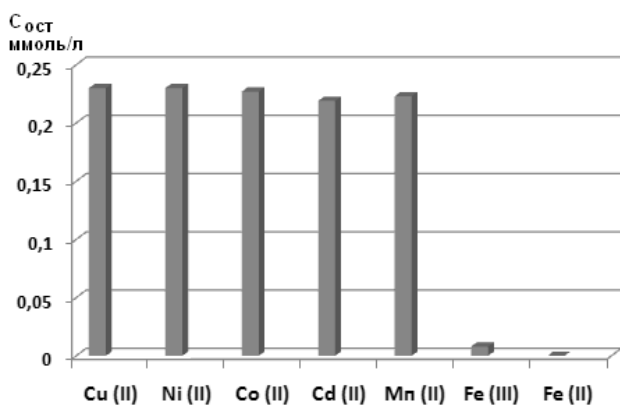


Рис. 1. Сравнение остаточной концентрации фенола при окислении пероксидом водорода в течение 10 минут в присутствии ионов металлов

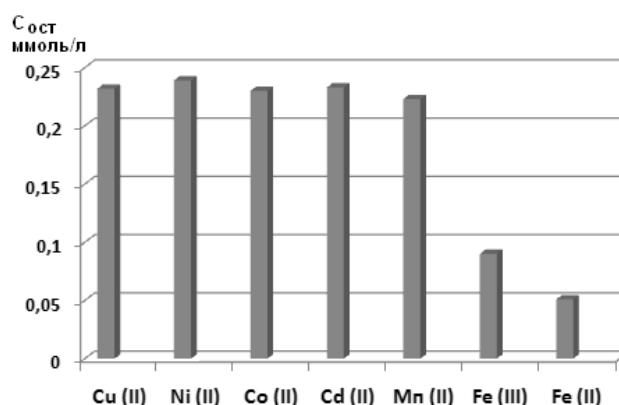


Рис. 2. Сравнение остаточной концентрации 2,4-динитрофенола при окислении пероксидом водорода в течение часа в присутствии ионов металлов

Необходимо отметить, что использование реактива Фентона обеспечивает глубокое окисление фенола и нитрофенолов в концентрациях, на 4-5 порядков превышающих ПДК для этих субстратов (табл. 1).

Таблица 1

Используемые в эксперименте и предельно допустимые концентрации субстратов

Субстрат	фенол	4-НФ	2,4-ДНФ
C_0 , ммоль/л		0,25	
C_0 , мг/л	19,50	34,75	46,00
C_t (t=1 час), мг/л	0	4,2	5,5
ПДК, мг/л	0,001	0,02	0,0001

Устойчивость изученных субстратов к окислительной деструкции различна. Так, глубокое окисление фенола протекает в течение первых 10 минут. Наличие в фенольном кольце нитрогрупп сказывается на устойчивости молекулы, что можно зафиксировать по изменению величины начальной скорости деструкции для различных моно- и динитрофенолов (табл. 2). По этому параметру исследуемые субстраты образуют ряд:

фенол > 3-нитрофенол \approx 4- нитрофенол > 2,4-динитрофенол \approx 2,6-динитрофенол.

Наблюдается закономерность, согласно которой введение в структуру фенола существенно влияет на устойчивость молекулы к окислительно-деструктивным превращениям.

Измерение удельной электропроводности смеси, содержащей 4-нитрофенол, пероксид водорода и соль железа (II), показало, что с течением времени электропроводность раствора растет, достигая некоторого постоянного значения (рис.3). Рост электропроводности связан с появлением и накоплением в растворе продуктов деструкции – карбонат-анионов, нитрат-анионов, либо органических соединений – «осколков» нитрофенолов.

Таблица 2

Начальные скорости окислительной деструкции субстратов

Субстрат	фенол	3-НФ	4-НФ	2,4-ДНФ	2,6-ДНФ
[S]:[H ₂ O ₂]:[Fe ²⁺]	1:4:0,5	1:32:1			
W ₀ , ммоль/л·с	0,002	0,001	0,001	0,0003	0,0003
pH реакции	3,00	2,65	2,80	3,00	3,00

Однако при окислении фенола изменение электропроводности практически не происходит: основной процесс окисления фенола протекает в течение первых минут, как и процесс образования ионов в системе (рис.3).

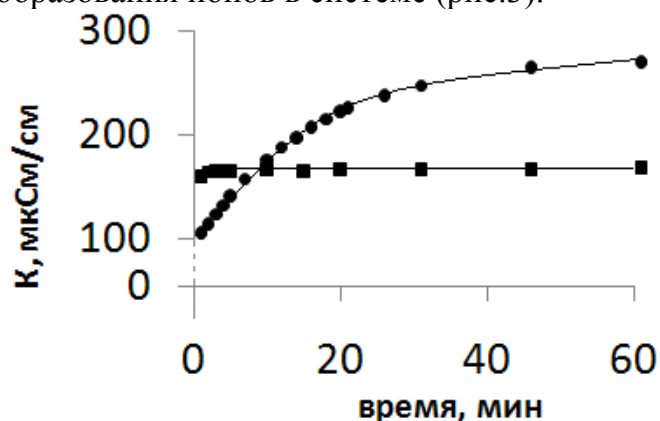


Рис. 3. Кондуктометрическая кривая разложения:

- (●) – [4-нитрофенол]=0,25 ммоль/л; [H₂O₂]=8,0 ммоль/л; [Fe²⁺]=0,25 ммоль/л;
- (■) – [фенол]=0,25 ммоль/л; [H₂O₂]=1,0 ммоль/л; [Fe²⁺]=0,125 ммоль/л

Продукты окисления 4-нитрофенола также были изучены методом спектроскопии ПМР. В спектре реакционной смеси сигналы ароматических протонов не обнаружены, отсутствовали и другие сигналы от органических протонов. Увеличение электропроводности реакционной смеси в ходе процесса окисления вызвано накоплением заряженных частиц, не содержащих протоны, – наиболее вероятно, нитрат-ионов.

Принципиальным стало заключение о том, что изучаемый процесс можно рассматривать как необратимую реакцию полной минерализации субстратов.

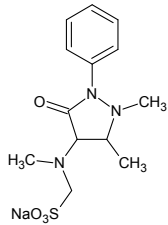
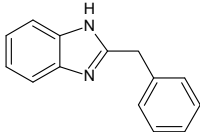
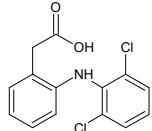
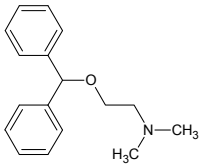
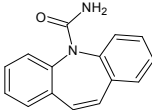
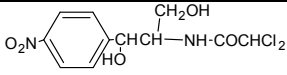
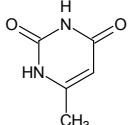
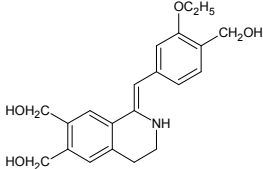
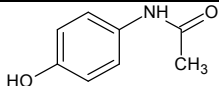
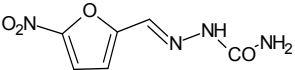
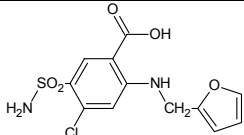
Окислительная деструкция фармацевтических препаратов

В дальнейших исследованиях проводили окисление фармацевтических препаратов, восемь из которых включали ароматический 6-членный цикл, остальные имели в структуре гетероциклы (табл. 3).

Предварительно было проведено исследование влияния вспомогательных веществ на окисляемость фармацевтических препаратов. Установлено, что глубина деструкции анальгина незначительно зависит от лекарственной формы окисляемого препарата (раствор для инъекций или таблетки), то есть вспомогательные органические вещества (крахмал, сахар, стеарат кальция), входящие в состав таблеток, практически не влияют на окислительную деструкцию действующего вещества.

Таблица 3

Изучаемые фармацевтические препараты

№	Название фармацевтического препарата	Химическое название действующего вещества, брутто-формула	Группа по результатам 6-суточного окисления	Структурная формула
1	Анальгин	1-фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон -5-N-метансульфонат натрия, $C_{13}H_{16}N_3O_4SNa$	трудноокисляемый	
2	Дибазол	2-фенилметил-1H-бензимидазол, $C_{14}H_{12}N_2$	трудноокисляемый	
3	Диклофенак	2-(2,6-дихлорфенил)аминобензолуксусная кислота, $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$	трудноокисляемый	
4	Димедрол	2-(дифенилметокси)-N,N-диметиламин, $C_{17}H_{21}NO$	трудноокисляемый	
5	Карбамазепин	5Н-дибенз(b,f)азепин-5-карбоксамид, $C_{15}H_{12}N_2O$	легкоокисляемый	
6	Левомецетин	2,2-дихлор-2-гидрокси-1-гидроксиметил-2-(4-нитрофенил)этилацетамид, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$	легкоокисляемый	
7	Метилурацил	2,4-диокси-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин, $C_5H_6N_2O_2$	легкоокисляемый	
8	Но-шпа	1-(3,4-изэтоксифенилметил)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, $C_{24}H_{31}NO_4$	трудноокисляемый	
9	Парацетамол	N-(4-гидроксифенил)ацетамид, $C_8H_9NO_2$	трудноокисляемый	
10	Эффералган УПСА			
11	Фурацилин	2-(5-нитро-2-фуранилметил)гидразин карбоксамид, $C_6H_6N_4O_4$	легкоокисляемый	
12	Фуросемид	5-аминосульфонил-4-хлор-2-(2-фуранилметил)аминобензойная кислота, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$	легкоокисляемый	

В состав препарата «Эффералган УПСА» входит аскорбиновая кислота (до 50 мас. %). Для исключения влияния вспомогательных веществ на результаты экспериментов из последующих опытов исключили медикаменты, в состав которых вспомогательные вещества входят в значительных количествах и обладают выраженными восстановительными свойствами.

Тенденции, наблюдаемые для препаратов ароматической структуры, аналогичны закономерностям, зафиксированным для модельных соединений, и позволяют говорить о взаимосвязи строения препаратов и их реакционной способности в процессе окислительной деструкции

Так, действующее вещество парацетамола – N-(4-гидроксифенил)ацетамид – является производным фенола. Показано, что ацетамид-замещенный фенол подвергается деструкции значительно труднее, чем фенол и нитрофенол: в течение часа он разлагается на 30% при оптимальных соотношениях реагентов, и только через 6 суток – на 80% (рис. 4). В данной молекуле оба заместителя являются ориентантами первого рода и, вероятно, оказывают стабилизирующее влияние на бензольное кольцо, уменьшая при этом реакционную способность молекулы. Такой набор заместителей реально проявляет стабилизирующий эффект и по сравнению с фенолом, и даже по сравнению с 4-нитрофенолом, содержащим заместитель – ориентант второго рода – нитрогруппу.

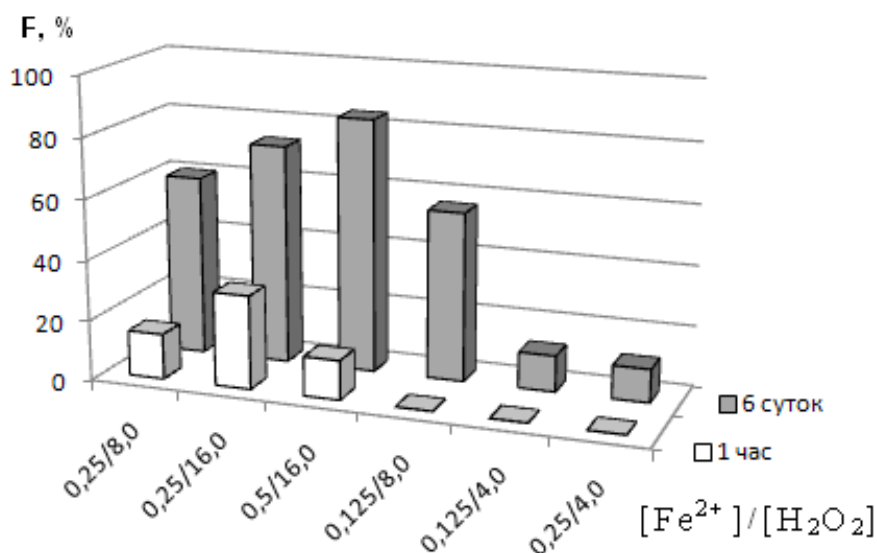


Рис. 4. Степень деструкции N-(4-гидроксифенил) ацетамида при различных соотношениях окислительных реагентов

Представлялось логичным завершить сравнение изучением еще одного замещенного бензола – действующего вещества левомецетина. Данное вещество содержит нитрогруппу и еще один заместитель довольно сложной структуры в параположении.

Вполне ожидаемо, скорость и глубина деструкции левомецетина выше (рис. 5), чем у парацетамола. Если учесть, что объемный заместитель у левомецетина требует, очевидно, и несколько большего расхода окислителей, эффект становится еще выраженной.

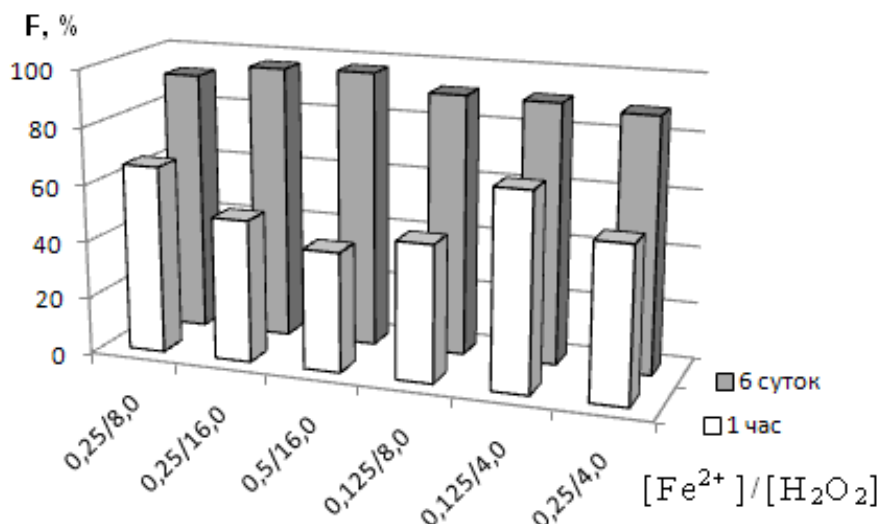


Рис. 5. Степень деструкции 2,2-дихлор-2-гидрокси-1-гидроксиэтил-2-(4-нитрофенил) этилацетамида при различных соотношениях окислительных реагентов

Таким образом, выстраивается следующий ряд реакционной способности в окислительно-деструктивных процессах:
 фенол > монозамещенный фенол > дизамещенный фенол (ориентант II-го рода) > дизамещенный фенол (ориентант I-го рода).

Как и для модельных систем, для парацетамола и левомецетина провели эксперименты по наблюдению за изменением удельной электропроводности смесей, содержащих субстрат, пероксид водорода и ионы железа (II). Заметное увеличение электропроводности в ходе окисления вновь наблюдается при деструкции нитрозамещенного соединения.

Данные, полученные для относительно простых структур, имеют прогностическое значение и позволяют делать предварительные оценки устойчивости замещенных бензолов к окислительной деструкции. Для огромного разнообразия лекарственных препаратов невозможно составить единый алгоритм, однако разработанный подход может быть весьма эффективен для сравнения пар и отдельных групп субстратов с близкими элементами структуры.

Так, структура действующего вещества фуросемида включает бензольное кольцо с четырьмя заместителями. В полном соответствии с выявленной закономерностью, для этого фармацевтического препарата окислительный процесс имеет высокую начальную скорость деструкции, а также высокую степень деструкции даже в течение первого часа – 70-80%.

С другой стороны, в структуру фуросемида входит фурил, что позволяет сравнивать его с действующим веществом фурацилина, являющимся дизамещенным фураном. Начальные скорости окисления фурацилина и фуросемида сходны, наибольшая начальная скорость достигается при максимальном соотношении реагентов (табл. 4). Окисление структуры, из кислородсодержащего гетероцикла протекает в большей степени, чем структуры, состоящей из того же кислородсодержащего гетероцикла и бензола.

Обращает на себя внимание поведение карбамазепина: начальный участок кинетической кривой его деструкции практически горизонтален. Особенность сохра-

няется при любых изученных концентрациях окислительных реагентов. Тем не менее, через 6 суток именно карбамазепин достигает одной из самых высоких степеней превращения (рис. 6), что связано с особенностями строения его молекулы: это вещество, единственное из всех изученных, имеет в своей основе 7-членный гетероцикл гептатриенового типа.

Таблица 4

Начальные скорости и степень окислительной деструкции субстратов

Соотношение реагентов	Действующее вещество фуросемида			Действующее вещество фурацилина		
	V ₀ , мкмоль/л·с	C _{ост} , ммоль/л		V ₀ , мкмоль/л·с	C _{ост} , ммоль/л	
		1 час	6 суток		1 час	6 суток
[Fe ²⁺]=0,25 ммоль/л, [H ₂ O ₂]=8,0 ммоль/л	0,017	0,097	0,04	0,017	0,097	0,0025
[Fe ²⁺]=0,25 ммоль/л, [H ₂ O ₂]=16,0 ммоль/л	0,017	0,075	0,04	0,12	0,08	0,006
[Fe ²⁺]=0,5 ммоль/л, [H ₂ O ₂]=16,0 ммоль/л	0,17	0,155	0,055	0,18	0,066	0,010
[Fe ²⁺]=0,125 ммоль/л, [H ₂ O ₂]=8,0 ммоль/л	0,083	0,09	0,027	0,05	0,167	0,0025
[Fe ²⁺]=0,125 ммоль/л, [H ₂ O ₂]=4,0 ммоль/л.	0,008	0,032	0,03	0,033	0,192	0
[Fe ²⁺]=0,25 ммоль/л, [H ₂ O ₂]=4,0 ммоль/л	0,067	0,066	0,042	0,067	0,147	0

Изучение метилурацила, 6-членного гетероцикла с двумя атомами азота, также показало незначительное снижение содержания субстрата в течение часа, однако высокую степень деструкции через 6 суток – до 92%.

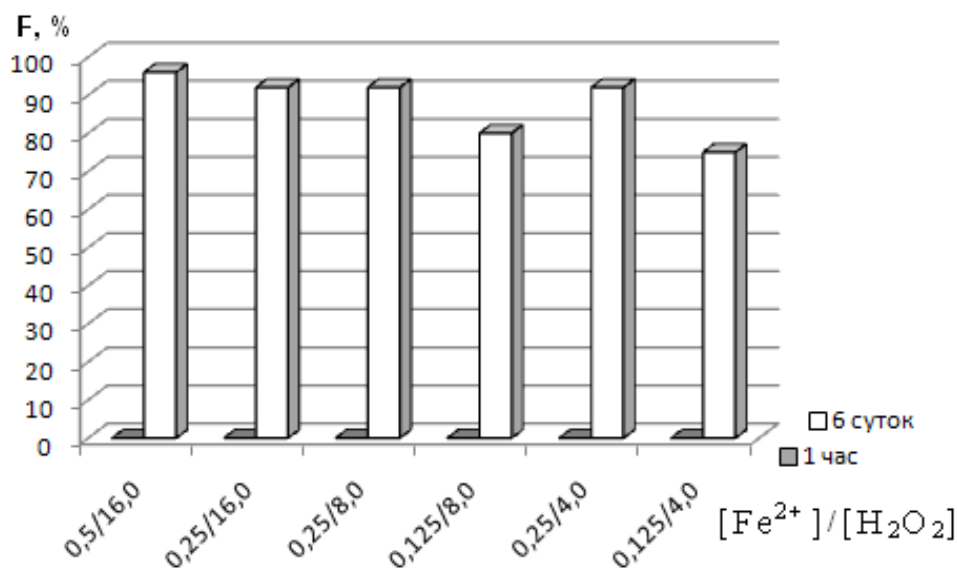


Рис. 6. Степень деструкции 5H-дибенз(b,f)азепин-5-карбоксамид в зависимости от соотношения окислительных реагентов

По степени деструкции за 6 суток исследуемые препараты были классифицированы на легко- и трудноокисляемые. К группе легкоокисляемых были отнесены фурацилин, фуросемид, левомецетин, метилурацил и карбамазепин. Глубина деструкции остальных субстратов в гораздо большей степени зависит от концентрации окислительных реагентов; добиться более глубокой деструкции можно, повышая

как концентрацию пероксида водорода, так и ионов железа, что продемонстрировано на рис. 6 на примере карбамазепина.

Оптимальные соотношения окислительных реагентов, при которых была достигнута максимальная степень деструкции препаратов через 6 суток, представлены в таблице 5.

Таблица 5

Оптимальные условия окислительной деструкции препаратов

№	Название фармацевтического препарата	Оптимальное соотношение реагентов, ммоль/л	F _{max} , %	XПК _{вещ}
1	Фурацилин	[Fe ²⁺]=0,125; [H ₂ O ₂]=4,0	99,9	0,8
2	Левомецетин	[Fe ²⁺]=0,5; [H ₂ O ₂]=16,0	97,0	1,1
3	Карбамазепин	[Fe ²⁺]=0,5; [H ₂ O ₂]=16,0	96,0	2,4
4	Метилурацил	[Fe ²⁺]=0,25; [H ₂ O ₂]=16,0	92,0	1,4
5	Фуросемид	[Fe ²⁺]=0,125; [H ₂ O ₂]=8,0	89,0	1,3
6	Анальгин	[Fe ²⁺]=0,5; [H ₂ O ₂]=16,0	88,0	1,6
7	Парацетамол	[Fe ²⁺]=0,5; [H ₂ O ₂]=16,0	83,5	2,0
8	Диклофенак	[Fe ²⁺]=0,5; [H ₂ O ₂]=16,0	73,2	1,7
9	Эффералган УПСА	[Fe ²⁺]=0,5; [H ₂ O ₂]=16,0	72,0	-
10	Но-шпа	[Fe ²⁺]=0,25; [H ₂ O ₂]=16,0	72,0	2,4
11	Дибазол	[Fe ²⁺]=0,5; [H ₂ O ₂]=16,0	64,0	2,6
12	Димедрол	[Fe ²⁺]=0,5; [H ₂ O ₂]=16,0	51,2	2,7

В таблице 5 также приведена максимальная степень деструкции фармацевтических препаратов, достигнутая в оптимальных условиях. Как и следовало ожидать, не наблюдается полной корреляции между максимальной степенью деструкции и расчетной величиной XПК. Сопоставление этих величин дает дополнительную информацию об устойчивости субстратов к радикальному окислению: из общей закономерности «выпадают» либо малоустойчивые к окислению вещества (например, карбамазепин), либо, напротив, персистентные (диклофенак).

Проведенные исследования продемонстрировали принципиальную возможность окислительной деструкции фармацевтических препаратов нескольких различных групп реактивом Фентона.

Окислительная деструкция смесей ксенобиотиков

Радикальный распад пероксида водорода под действием ионов железа протекает с образованием гидроксильного радикала, который является неселективным активным центром и обладает способностью одинаково успешно атаковать другую сложную молекулу по различным связям. Тем не менее, известно, что введение в систему Фентона помимо окисляемого субстрата дополнительного реагента влияет на эффективность процесса, причем возможно как ингибирование процесса антиоксидантами, так и усиление окислительной активности.

В связи с этим было проведено изучение окисления фармацевтических препаратов в смесях с другими потенциальными загрязнителями для выявления независимых процессов окисления в смесях, либо взаимного влияния субстратов при их совместном окислении. Для детального изучения из фармацевтических препаратов был выбран анальгин. Его окисление изучали в смесях с двумя различными веществами: с 4-нитрофенолом и с поверхностно-активным веществом оксиэтилированным изононилфенолом (Неонолом АФ 9-10). При совместном присутствии суб-

стратов в растворе можно было ожидать, что два окислительных процесса будут протекать параллельно, либо один из субстратов проявит свойства ингибитора / катализатора окислительного процесса другого субстрата.

Окисление взятого отдельно 4-нитрофенола протекает с большей скоростью, чем деструкция анальгина. При окислении смеси анальгина с 4-нитрофенолом (табл. 6) соотношение окислительных реагентов было постоянным и соответствовало $[\text{H}_2\text{O}_2]:[\text{Fe}^{2+}]=32:1$.

Таблица 6

Сравнение степени деструкции анальгина и 4-нитрофенола в смесях

Соотношение реагентов [анальгин]:[4-нитрофенол]	F (анальгина), %		F (4-нитрофенола), %	
	за час, %	за сутки, %	за час, %	за сутки, %
0,25:0	15,0	60,0	-	-
0,25:0,25	45,5	62,4	67,5	79,2
0,25:0,125	45,0	53,6	54,5	64,0
0,125:0,25	41,0	53,6	68,0	72,0
0,5:0,125	40,7	64,1	64,0	64,3
0,125:0,5	52,0	54,2	82,0	82,8
0:0,25	-	-	78,0	99,9

Из полученных данных видно, что 4-нитрофенол в смеси с анальгином имеет более высокую степень деструкции, чем анальгин. Более того, 4-нитрофенол легче окисляется при любых изученных соотношениях субстратов, даже взятый в концентрации, четырехкратно превосходящей содержание анальгина.

Снижение эффективности деструкции нитрофенола в смеси с анальгином по сравнению с чистым нитрофенолом связано с протеканием конкурирующего процесса. Однако в смеси анальгин имеет более высокую степень деструкции, нежели при окислении в индивидуальном растворе. Особенно это заметно при малых временах превращения (1 час в табл. 6). Однозначной зависимости степени деструкции анальгина от концентрации 4-нитрофенола при этом не прослеживается. Подтверждается промотирующее влияние 4-нитрофенола на окислительную деструкцию анальгина.

Окисление смеси Неонола 9-10 с анальгином проводили при концентрациях 0,067 и 0,25 ммоль/л соответственно.

Глубина деструкции поверхностно-активного вещества в случае смеси выше, чем в индивидуальном растворе: об этом свидетельствует конечное значение поверхностного натяжения. Вновь проявляется эффект промотирования окисления одного из компонентов смеси другим, в качестве промотора выступает анальгин.

Степень деструкции анальгина в большинстве экспериментов невелика. Относительно высоких значений она достигает только при максимальных концентрациях окислительных реагентов.

Таким образом, в смеси двух реагентов в ходе окисления подтверждается их взаимное влияние. При этом в различных смесях один и тот же субстрат (в данном случае – анальгин) может выступать как промотируемым веществом, так и промотором.

Результаты деструкции при изучении смеси Неонола 9-10 и 4-нитрофенола представлены на рисунках 7 и 8.

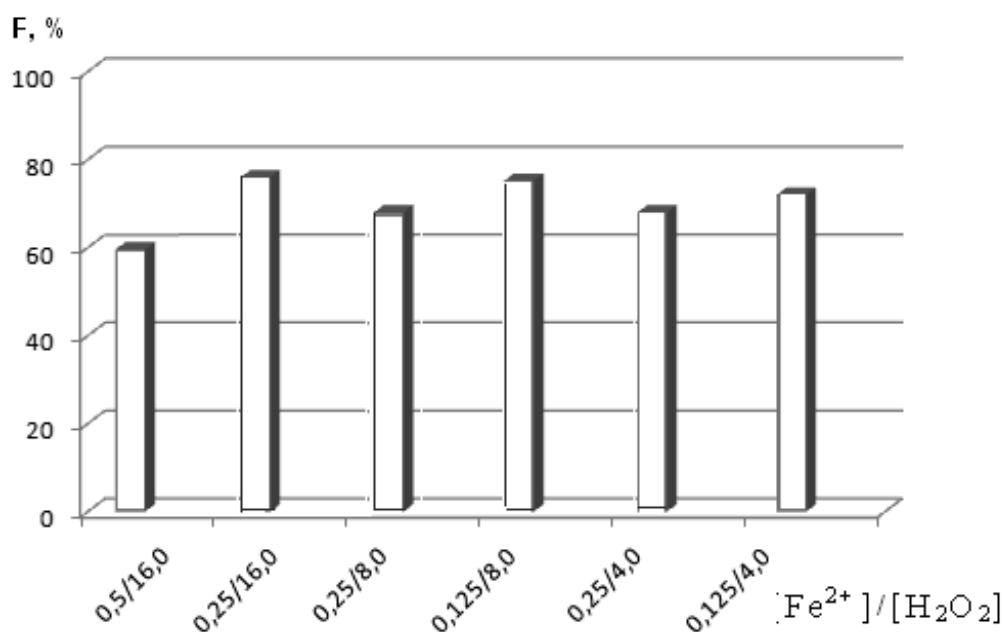


Рис. 7. Степень деструкции 4-нитрофенола в смеси с Неонолом 9-10 за сутки

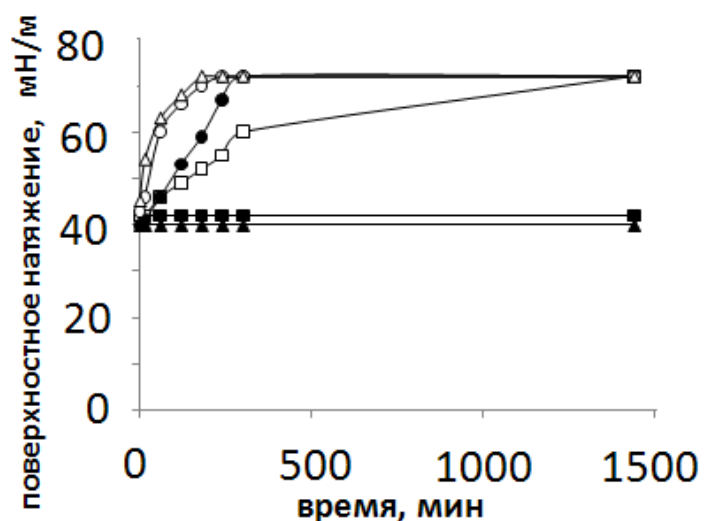


Рис. 8. Изменение поверхностного натяжения Неонола 9-10 в смеси с 4-нитрофенолом за сутки при:

- ▲ – $[Fe^{2+}] = 0,125$ ммоль/л, $[H_2O_2] = 4,0$ ммоль/л
- – $[Fe^{2+}] = 0,125$ ммоль/л, $[H_2O_2] = 8,0$ ммоль/л
- – $[Fe^{2+}] = 0,25$ ммоль/л, $[H_2O_2] = 4,0$ ммоль/л
- – $[Fe^{2+}] = 0,25$ ммоль/л, $[H_2O_2] = 8,0$ ммоль/л
- – $[Fe^{2+}] = 0,25$ ммоль/л, $[H_2O_2] = 16,0$ ммоль/л
- △ – $[Fe^{2+}] = 0,5$ ммоль/л, $[H_2O_2] = 16,0$ ммоль/л

Анализ приведенных результатов показывает, что окислительная деструкция 4-нитрофенола в присутствии Неонола АФ 9-10 становится несколько менее эффективной, тогда как начальная скорость деструкции Неонола заметно возрастает (при высоких концентрациях окислителя). Этот эффект более ярко выражен, чем в случае смеси Неонола АФ 9-10 с аналгином.

Обладают промотирующим эффектом по отношению к Неонолу и динитрофенолы.

В нашем случае, эффект активации молекулы субстрата ионами железа в результате комплексообразования не является главной причиной повышения эффективности окисления. Спектрофотометрическое изучение системы, содержащей аналгин и соль железа, показало, что не наблюдается ни образования новых максимумов, ни сдвига существующих полос поглощения. Не обнаружено свидетельств образования комплексов с ионами железа и для Неонола АФ 9-10, 4-нитрофенола, 2,4- и 2,6-динитрофенолов. Однако не исключена возможность образования комплексов в изучаемых системах в присутствии пероксида водорода, как одной из промежуточных стадий процесса окисления.

Рост эффективности окислительной системы связан с появлением новых активных промежуточных частиц. Известно, что в зависимости от свойств субстратов и вводимых реагентов в окислительно-деструктивных превращениях фентонopodobного типа могут образовываться различные интермедиаты (субстратные радикалы, ионы, пероксо- и металлсодержащие комплексы), способные изменять механизм реакции. Суммарная скорость превращения зависит, в том числе, и от различной реакционной способности радикальных частиц, образующихся в окислительном процессе в результате взаимодействия с субстратом первичных радикалов, генерированных из пероксида водорода.

Оценка воздействия продуктов окислительной деструкции на живые организмы

С целью оценки токсичности продуктов деструкции была выполнена оценка их воздействия на гематологические и морфофизиологические показатели теплокровных животных (крыс). Для детального изучения были выбраны продукты деструкции аналгина. Параллельно был выполнен аналогичный эксперимент для оценки воздействия продуктов деструкции Неонола АФ 9-10.

В обоих случаях отмечается тенденция снижения содержания гемоглобина (при сохранении количества эритроцитов). Изменение других гематологических показателей находится в пределах статистической погрешности.

На морфофизиологические параметры лимфоцитов крови крыс гораздо более существенное влияние оказывает интрагастральное введение соли Мора, чем воздействие продуктов деструкции аналгина или Неонола: это проявляется в изменении формы клеток и в снижении жесткости клеточной мембраны.

Таким образом, воздействие продуктов деструкции аналгина и Неонола АФ 9-10 на гематологические показатели крыс не является патологическим, а на морфофизиологические параметры лимфоцитов воздействие можно признать малосущественным.

ВЫВОДЫ

1. На основании исследования окислительной деструкции фенола и 2,4-динитрофенола пероксидом водорода в присутствии катионов различных металлов – железа (II), железа (III), меди (II), никеля (II), кобальта (II), кадмия (II), марганца (II) – показано, что эффективность смеси, содержащей ионы железа (II), превышает эффективность остальных изученных окислительных систем в 7-10 раз при pH=3.

2. Исследовано окисление реактивом Фентона 12 фармацевтических препаратов различного строения; выбраны оптимальные соотношения реагентов для каждого препарата. Предложена классификация фармацевтических препаратов на легко- и трудноокисляемые по степени деструкции реактивом Фентона.

Установлено, что по начальной скорости деструкции легкоокисляемые препараты располагаются в следующем ряду: фурацилин > фуросемид > левомицетин > метилурацил > карбамазепин.

В группе трудноокисляемых препаратов начальная скорость окисления снижается в ряду: анальгин \approx дибазол > парацетамол > диклофенак > но-шпа \approx димедрол.

3. Для фармацевтических препаратов - производных фенола установлена взаимосвязь строения молекулы с реакционной способностью препарата: фенол окисляется реактивом Фентона легче монозамещенного фенола, который, в свою очередь, окисляется легче дизамещенных фенолов, причем окисляемость дизамещенных фенолов зависит от рода заместителей.

4. Выявлено взаимное влияние окисляемых субстратов в смеси в ходе окисления. Показано, что окисление анальгина прототируется 4-нитрофенолом, и, напротив, анальгин способен прототировать окислительную деструкцию оксиэтилированного изонилфенола: прототирующий эффект обусловлен более высокой реакционной способностью интермедиатов, образующихся в смесях, по сравнению с окислением индивидуальных субстратов.

5. Установлено, что воздействие продуктов окислительной деструкции анальгина и оксиэтилированного изонилфенола реактивом Фентона на гематологические показатели крыс не является патологическим.

6. Гомогенное окисление фармацевтических препаратов реактивом Фентона может быть использовано для их инактивации, обезвреживания и снижения нагрузки на окружающую среду в местах их высокого скопления, а также в случае аварийных выбросов высоких концентраций препаратов в окружающую среду.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Соловьева А.А., Немченко (Устинова) М.Н., Лебедева О.Е. Каталитическое окисление динитрофенолов пероксидом водорода в присутствии ионов железа (II) и (III) // Бултеровские сообщения. 2006. Т.9. № 5. С. 27-32.

2. Немченко (Устинова) М.Н. Кондуктометрическое исследование процессов окисления нитрофенолов реактивом Фентона // Тезисы докладов XVII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург, 2007. С. 119-120.

3. Немченко (Устинова) М.Н., Лебедева О.Е. Окислительная инактивация динитрофенолов // Материалы Международного форума «Актуальные проблемы современной науки». Самара, 2007. С. 20-23.

4. Немченко (Устинова) М.Н., Соловьева А.А., Лебедева О.Е. Кондуктометрическое исследование окисления нитрофенолов пероксидом водорода в присутствии ионов железа (II) // Известия высших учебных заведений, химия и химическая технология. 2008. Т.51. № 5. С. 34-36.

5. Немченко (Устинова) М.Н. Окислительная деструкция динитрофенолов // Тезисы XV Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов 2008». М., 2008. С. 489.

6. Lebedeva O.E., Kozyreva Yu.N., Solovyeva A.A., Nemchenko (Ustinova) M.N., Svistunov A.Yu.. Oxidative degradation of phenol by hydrogen peroxide in the presence of iron salts // 10th International Symposium «Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation». Isola di San Servolo, Venezia, 2008. P.93.

7. Nemchenko (Ustinova) M., Lebedeva O. Oxidative degradation of 2,4- and 2,6-dinitrophenols with various oxidative systems // 9th. European Meeting on Environmental Chemistry. Girona, Catalonia, Spain. 2008, P. 93.

8. Немченко (Устинова) М.Н., Лебедева О.Е. Радикальный распад пероксида водорода под действием катионов металлов // Тезисы XII Всероссийской научной конференции по химии органических и элементоорганических пероксидов «Пероксиды-2009». Уфа, 2009. С. 47-48.

9. Nemchenko (Ustinova) M., Lebedeva O. Position of some antibiotic drugs on scale of chemical degradability // 10th. European Meeting on Environmental Chemistry. France, Limoges, 2009. P. 32.

10. Немченко (Устинова) М.Н., Лебедева О.Е. Окислительная деструкция метамизола натрия // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Проблемы рационального использования природных ресурсов и охраны окружающей среды (экологические и правовые аспекты)». Махачкала, 2010. С. 423-425.

11. Nemchenko (Ustinova) M., Lebedeva O. Oxidative degradation of group of substituted aromatic ecopollutants // 6th European Conference on Pesticides and Related Italy, Matera, 2010. P. 406-410.

12. Немченко (Устинова) М.Н., Лебедева О.Е. Окислительная инактивация анальгина // Научные ведомости БелГУ. 2010. № 15 (86). Вып. 12. С. 134-139.

13. Nemchenko (Ustinova) M., Lebedeva O. Specific features of chemical degradation of pharmaceuticals in the presence of surfactants // 11th. European Meeting on Environmental Chemistry. Slovenia, Portoroz, 2010. P. 211.

14. Немченко (Устинова) М.Н., Лебедева О.Е. Окислительная деструкция лекарственных веществ // Вода: химия и экология. 2011. № 6. С. 30-34.

15. Козырева Ю.Н., Немченко (Устинова) М.Н., Глухарева Н.А., Лебедева О.Е. Окислительная деструкция смеси веществ реактивом Фентона // Сборник материалов Молодежной конференции «Международный год химии». Казань, 2011. С. 65-66.

Подписано в печать 03.04.2012. Формат 60x84/16.
Гарнитура Times. Усл. п. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ 88.
Оригинал-макет подготовлен и тиражирован в ИПК НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85