

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
(Н И У « Б е л Г У »)

ИНСТИТУТ ИНЖЕНЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

КАФЕДРА ОБЩЕЙ ХИМИИ

**ФОТОДЕСТРУКЦИЯ НЕКОТОРЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ**

Выпускная квалификационная работа
обучающегося по направлению подготовки 04.03.01 Химия
очной формы обучения, группы 07001417
Алехиной Татьяны Васильевны

Научный руководитель
д.х.н., профессор
Лебедева О.Е.

Консультант
ст.пр., к.х.н.
Соловьева А.А.

БЕЛГОРОД 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	5
1.1 Загрязнение сточных вод органическими веществами и лекарственными препаратами.....	5
1.2 Применение различных фотоокислительных процессов для деструкции органических соединений.....	7
1.2.1 Гомогенные каталитические процессы.....	7
1.2.2 Применение твердых катализаторов.....	9
1.3 Фотодеструкция лекарственных препаратов.....	12
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	15
2.1 Объекты исследования.....	15
2.2 Методика приготовления растворов.....	17
2.3 Методика проведения фотолиза.....	19
2.4 Методика определения квантового выхода.....	23
2.5 Методика определения коэффициента экстинкции.....	23
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	25
3.1 Фотодеструкция некоторых фармацевтических препаратов.....	25
3.2 Фотодеструктивные превращения веществ различного класса при совместном присутствии.....	30
Заключение.....	36
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	37
ПРИЛОЖЕНИЕ	42

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время фармацевтическая промышленность является очень важной, быстро развивающейся и прибыльной отраслью экономики. Загрязнение окружающей среды лекарственными препаратами становится большой проблемой. Только один пример: в Индии и других странах Южной Азии за последние 15 лет погибло несколько тысяч грифов. Причиной стало попадание в их организмы ветеринарного противовоспалительного препарата на основе диклофенака. Три вида азиатских грифов находятся на пороге исчезновения. Также диклофенак токсичен и для рыб, вызывая нарушение нормальной работы почек.

Лекарственные препараты поступают в окружающую среду различными способами, например с промышленными или бытовыми сточными водами, с бытовым мусором или с отходами жизнедеятельности людей, так как большинство лекарств плохо подвергаются метаболизму и выводятся из организма в неизменном виде. Значительный вклад создают ветеринарные препараты. В связи с этим в последние годы все большее внимание уделяется развитию методов очистки промышленных и бытовых сточных вод от фармацевтических отходов.

Поиск новых экономически более эффективных и выгодных, и экологически чистых методов очистки сточных вод, которые позволяют полностью разрушать токсичные органические соединения или переводить их к безвредным веществам, является наиболее актуальной темой в решении современных проблем экологии и технологии очистки воды.

В настоящее время применяют физико-химические методы очистки, такие как флотационные, сорбционные, ионообменные и термическая обработка, но данные методы имеют недостатки и они не обеспечивают глубокой степени удаления загрязнителей. По этому в настоящее время рассматривают такой метод как УФ-облучение. Данный метод в настоящее

время является очень перспективным и на данный момент применяется в странах Европы, США и Канады в качестве первичной водоподготовки.

Целью настоящей работы является изучение процесса разложения некоторых лекарственных препаратов под действием УФ-излучения, а также фотодеструктивных превращений веществ различного класса при совместном присутствии.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

- 1) провести фотодеструкцию некоторых фармацевтических препаратов;
- 2) изучить влияние совместного присутствия веществ различного класса на степень их деструктивного превращения;
- 3) определить квантовый выход изучаемых фотореакций.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Загрязнение сточных вод органическими веществами и лекарственными препаратами

В настоящее время лекарства являются неперенным спутником и, в какой-то степени, важным фактором развития человека и формирования всех цивилизационных периодов. Разработка новых лекарств и их производство превратились в мощную отрасль науки и промышленности [1]. Содержание различных фармацевтических препаратов в сточных водах, в подземных и поверхностных, оказывает негативное воздействие на экосистему и здоровье человека. Доказано, что различные фармацевтические препараты, которые встречаются в сточных водах нарушают микрофлору [2]. Среди наиболее возможных и крупных источников загрязнения можно выделить само производство (при недостаточной очистке стоков, при аварийных ситуациях и др.), медицинские и аптечные учреждения (при неправильной утилизации медицинских отходов), исследовательские центры, где создаются и изучаются новые лекарства, сельское хозяйство как активный потребитель лекарств для животноводства и птицеводства. Наконец, сам человек вносит свой вклад в лекарственное загрязнение окружающей среды при выводе части лекарств и их метаболитов из организма, выбрасывании просроченных лекарств, использованных шприцов, ампул и т.д [3]. Так же различные органические вещества являются загрязнителями сточных вод. Основными источниками таких веществ в основном являются промышленность (вещества, выделяемые и используемые в процессе производства) и сельское хозяйство (различные яды, удобрения и др.). К числу опасных загрязнителей окружающей среды относят микрозагрязнители. К ним относятся:

- 1) продукты, разрушающие эндокринную систему:
 - фармацевтически активные вещества (гормоны, антибиотики и пр. лекарства);
 - продукты личной гигиены.

- 2) пестициды и гербициды. Ряд пестицидов относится к веществам, разрушающим эндокринную систему, другие обладают токсичными, мутагенными или канцерогенными свойствами;
- 3) устойчивые антропогенные загрязнения;
- 4) вещества, обуславливающие неприятные запахи;
- 5) микроцистины водорослей.

В связи с этим в настоящее время является актуальным создание и разработка новых методов очистки сточных вод.

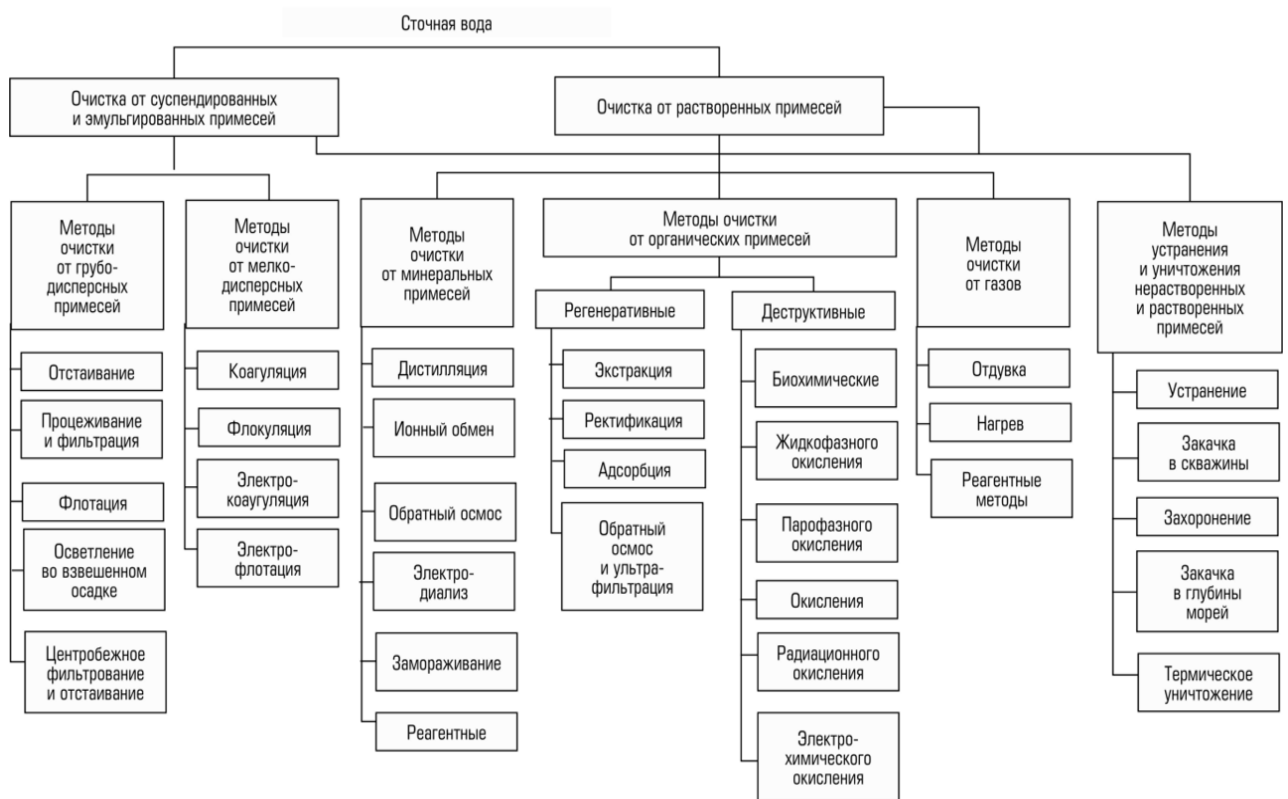


Рис.1.1. Классификация методов очистки сточных вод (А.И. Родионов) [4]

1.2 Применение различных фотоокислительных процессов для деструкции органических соединений

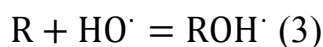
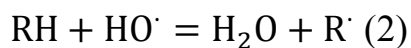
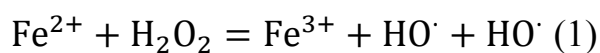
1.2.1 Гомогенные каталитические процессы

Сегодня самым перспективным методом очистки сточных вод от органических соединений являются активированные окислительные процессы (АОП). Данный метод подразумевает совместное использование химических окислителей (озон, пероксид водорода) или фотокатализаторов (TiO_2), и ультрафиолетового излучения и применяется с целью разложения различных загрязняющих веществ.

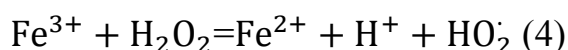
В основе АОП лежат два процесса: прямой фотолиз и окисление радикалами $\cdot\text{OH}$, которые образуются в воде в результате фотолиза окислителей. В результате, с помощью процессов АОП, могут разрушаться соединения, которые устойчивы к обычному озонированию или окислению перекисью водорода. Характерной особенностью процессов АОП является возможность разложения веществ, присутствующих в малых количествах (нг/л) и поэтому недоступных для других методов очистки.

Другие примеры перспективных окислительных процессов включают комбинированное воздействие H_2O_2 –УФ; систему Фентона ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$); фото- и электро-Фентон системы; хелатообразующие вещества, содействующие протеканию Фентон и фото-Фентон процессам; гетерогенное фотоокисление, использующее диоксид титана (TiO_2); γ -радиолиз и сонолиз. В работе [5] говорится, что наиболее эффективными являются процессы окисления пероксидом водорода в присутствии металлов с переменной степенью окисления (Fe^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} и др.). Так же эффективными процессами окисления являются системы Фентона и Раффа.

Система Фентона основана на использовании реагента, представляющего собой смесь $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$. Разложение H_2O_2 в присутствии ионов железа дает реакционно-способные $\cdot\text{OH}$ частицы:



Частицы Fe^{2+} способствует увеличению скорости разложения H_2O_2 , в результате образования ионов Fe^{3+} , так же и ионы трехвалентного железа могут катализировать H_2O_2 [6,7]:



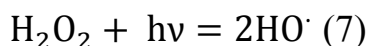
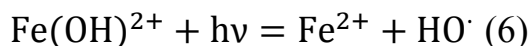
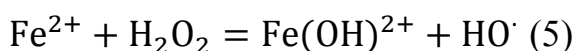
В реакции (4) образуется гидропероксильный радикал, который менее чувствительный, чем гидроксильный, но он так же может атаковать органические загрязнители.

Основными параметрами, определяющими протекание процесса Фентона, являются pH, концентрация ионов Fe^{2+} и H_2O_2 , исходное содержание загрязняющих веществ и сопутствующих ионов. Оптимальным является значение pH от 2,8 до 4,0. При pH выше 4,0 ионы Fe^{2+} окисляются, образуя комплексные соединения с гидроксил-ионами. В щелочной среде также снижается окислительная активность H_2O_2 . В этой связи для проведения процесса Фентона требуется регулировка pH и соответствующий расход реагентов. Повышение концентрации H_2O_2 и Fe^{2+} увеличивает скорость деградации органических веществ [8]. Так же в работе [9] было доказано, что при росте концентрации ионов железа в системе улучшается разрушение органических соединений.

Окислительную систему, содержащую ионы трехзарядного железа в сочетании с пероксидом водорода $\text{Fe}^{3+} - \text{H}_2\text{O}_2 - \text{H}_2\text{O}$, принято называть системой Раффа. В связи с тем, что свойства систем Раффа и Фентона во многом сходны, в литературе различия между ними часто не учитываются и для них используется одно название – «фентоноподобные системы» [10]. Для системы Раффа, эффективно работающей при $\text{pH} \leq 3$, при условии

[H_2O_2] \gg [Fe^{3+}] принят радикально-цепной механизм диспропорционирования пероксида водорода [11].

Так же в последнее время растущий интерес наблюдается в практическом использовании системы фото-Фентон в обработки воды. В этом случае гомогенная фотокаталитическая система основана на выделении гидроксильных радикалов реактивом Фентона с помощью электромагнитного излучения. В этом случае протекает фотолиз ионов железа (III), которые позволяют регенерировать ионы Fe^{2+} , в результате чего наблюдается протекание Фентон-реакций, в следствии взаимодействия с пероксидом водорода.



Преимуществами данной системы являются [12]:

- возможность использования солнечного излучения, которое значительно снижает затраты, особенно когда данный процесс применяется для обработки больших объемов сточных вод;
- низкая стоимость оборудования;
- простота операций;
- использование безопасных реагентов, которые не угрожают окружающей среде.

Не смотря на все преимущества данного метода, главным недостатком является сильная зависимость от рН раствора и концентрации пероксида водорода. Данный метод наиболее часто применяется для удаления низкомолекулярных органических соединений, которые обычно плохо удаляются традиционными методами.

1.2.2 Применение твердых фотокатализаторов

Для проведения фотокаталитических реакций, которые применяются как методы очистки сточных вод, необходимы вещества которые будут

ускорять данные реакции. Такие вещества называются фотокатализаторами. В различных окислительных процессах, в том числе и фотокаталитических реакциях, применяют в качестве фотокатализаторов оксиды металлов, таких как, TiO_2 , ZnO , Fe_2O_3 , WO_3 , CdS и др. Однако рассматривая такие свойства как токсичность, доступность, фотокоррозионная устойчивость, каталитическая эффективность и стоимость, то наиболее доступным является оксид титана (IV) [13]. Среди полупроводниковых материалов фотокатализатор оксид титана (IV) в процессах гетерогенного фотокатализа получил наибольшее распространение.

TiO_2 - являясь активным фотокатализатором, существует в двух кристаллических структурах, таких как рутил и анатаз. Обе кристаллические структуры оксида титана (IV) широко используются в качестве фотокатализаторов. Но в большинстве реакций анатаз проявляет более высокую фотокаталитическую активность, которая, скорее всего, связана с его несколько более высоким уровнем Ферми. Анатаз – является метастабильной модификацией и превращается в термодинамическое стабильное состояние, рутил, при нагревании. Фазовое превращение анатаз – рутил уменьшает площадь поверхности частиц, что может привести к ингибированию фотокаталитической способности TiO_2 . Следовательно, увеличение диапазона температур стабильности фазы анатаза имеет важное значение для повышения фотокаталитических способностей данной модификации. На данный момент существует предположение, что при легировании оксида титана (IV) соединениями фосфора замедляется фазовый переход анатаз - рутил, тем самым увеличивая площадь поверхности частиц и усиливая фотокаталитическую активность [13].

Так как оксид титана (IV) является полупроводниковым соединением, то ему соответствует принцип действия, который называется "электрон-дырка". Согласно современным представлениям, в таких соединениях электроны могут находиться в двух состояниях: свободном и связанном. В первом состоянии электроны движутся по кристаллической решетке,

образованной катионами Ti^{4+} и анионами кислорода O_2 во втором состоянии — в основном, электроны связаны с каким-либо ионом кристаллической решетки и участвуют в образовании химической связи. Для перевода электрона из «связанного» состояния в «свободное» необходимо затратить энергию. Эта энергия может быть доставлена квантами света. Таким образом, при поглощении света в объеме частицы TiO_2 рождаются свободный электрон и электронная вакансия (дырка). Электрон и дырка — достаточно подвижные образования, и, двигаясь в частице полупроводника, часть из них рекомбинирует, а часть выходит на поверхность и захватывается ею. Например, электрон — это, вероятно, Ti^{3+} на поверхности, а дырка локализуется на решетчатом поверхностном кислороде, образуя O' . Они чрезвычайно реакционноспособны. Электрон способен реагировать с кислородом, рождая последовательность реакций:

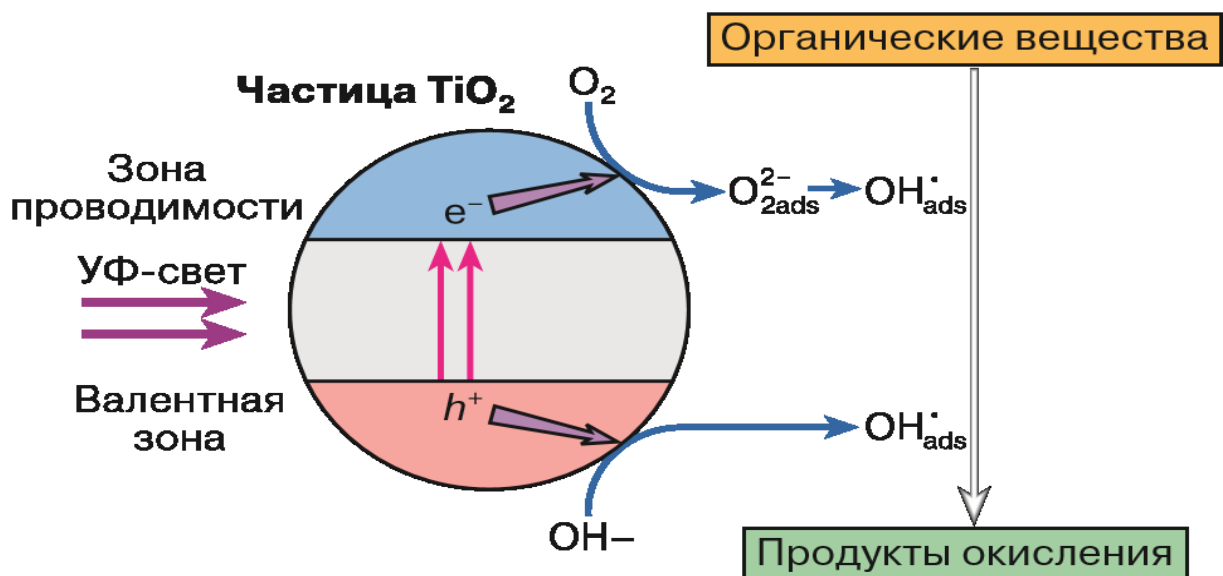
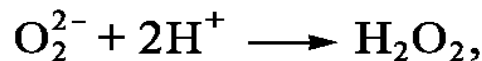
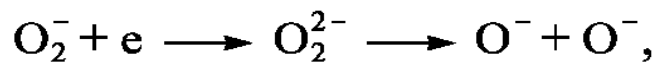
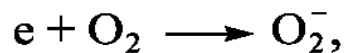
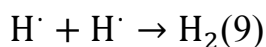
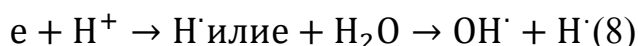


Рис.1.2. Схема процессов, идущих на полупроводнике [14]

При этом могут образовываться такие мощные окислители, как O^{\cdot} и OH^{\cdot} -радикал. Вторым возможным маршрутом реакций электрона являются:



Но второй маршрут реализуется только в водных растворах и при низких концентрациях кислорода. Основным же каналом исчезновения электрона являются реакции с кислородом. Дырка реагирует либо с водой, либо с любым адсорбированным органическим соединением.



OH^{\cdot} радикал или O^{\cdot} также способны окислить любое органическое соединение. И таким образом, поверхность TiO_2 под светом становится сильнейшим окислителем [15].

1.3 Фотодеструкция лекарственных препаратов

В последние годы все большее внимание уделяется проблемам загрязнения окружающей среды различными лекарственными препаратами. В связи с этим ученые ищут и разрабатывают новые методы борьбы с такими загрязнениями. Относительно новыми методами являются применение фотоокислительных процессов и особенно большое внимание уделяется процессу разложения лекарственных препаратов под действием ультрафиолетового света (фотодеструкция), для того чтобы внедрить его в системы по водоочистке.

Фотоокислительные процессы - это процессы, в которых применяется окислитель (пероксид водорода, озон и др.) и УФ - излучение. К таким процессам можно отнести системы которые называются фото-Фентон и все фентоноподобные системы. Фотодеструкция – процесс разложения веществ по действием УФ-излучения. Данный процесс может протекать как в присутствии катализатора, так и без него. Фотодеструкции подвергаются

лекарственные препараты различного класса. В работе [15] изучался процесс фотодеструкции лекарственных препаратов, таких как фуросемид и репаглинид. Оба этих лекарства являются производными бензойной кислоты и являются одними из загрязнителей окружающей среды. Процесс фотодеструкции этих препаратов проводился как в присутствии окислителя, причем разных концентраций, так и без него. В результате работы было выяснено, что лекарство Фуросемид сильнее подвергается процессу фотодеструкции, чем репаглинид, а добавление окислителя незначительно повышает процесс фотодеструкции. Фотодеструкции подвергались лекарственные препараты другого класса, например антигистаминные препараты. В работе [16] был изучен процесс фотодеструкции лекарств, таких как Тавегил, диазолин и супрастин. Процесс разложения данных препаратов проводился так же в присутствии окислителя. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что процессу разложения подвергаются все лекарственные вещества, но наибольшая степень деструкции наблюдается для вещества Тавегил.

Исходя из изученных работ, можно сделать вывод, что метод УФ-облучения может быть использован для деструкции лекарственных препаратов. Для повышения эффективности процесса возможно применение комбинированного воздействия – сочетания фотолиза с химическим окислением. Однако необходимо учитывать, что существуют устойчивые молекулы сложного состава, которые слабо подвергаются фотодеструкции и комбинированному воздействию.

Существует теория о том, что некоторые фармацевтические вещества способны подвергаться фотодеструкции при их совместном присутствии. В работе [17] был изучен процесс фотодеструкции препарата метронидазол и его аналога тинидазола при их совместном присутствии, и процесс фоторазложения метронидазола и двух лекарственных препаратов фуразолидана и амоксицилина, которые не являются аналогами метронидазола, при их совместном присутствии. Процесс фотодеструкции в

обоих случаях проводили при разных начальных концентрациях исследуемых веществ и при естественном ультрафиолетовом облучении (солнечный свет). Время эксперимента составило 6 часов. В результате эксперимента были получены результаты, по которым были сделаны следующие выводы:

- 1) препарат тинидазол имеет спектр и fotocувствительную группу аналогичные препарату метронидазол. По этому в процессе эксперимента концентрация метронидазола увеличивается и лекарство тинидазол оказывает ингибирующее действие на процесс фотодеструкции.
- 2) препарат фуразолидан не является аналогичным метронидазолу, но имеет такой же спектр как у него. Поэтому процесс фотодеструкции так же замедляется как и в случае с тинидазолом.
- 3) лекарство амоксициклин имеет отличный спектр поглощения от метронидазола и эксперимент показал, что данное вещество не влияет на процесс фоторазложения метронидазола.

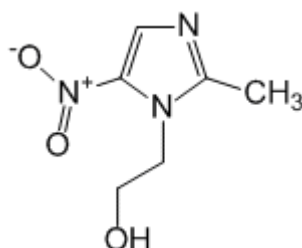
Таким образом исследование показало, что сосуществующие фармацевтические препараты, как аналоговые, так и не аналоговые, могут ингибировать фотодеструкцию, и ингибирование было большим с увеличением начальной концентрации сосуществующих фармацевтических препаратов.

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Объекты исследования

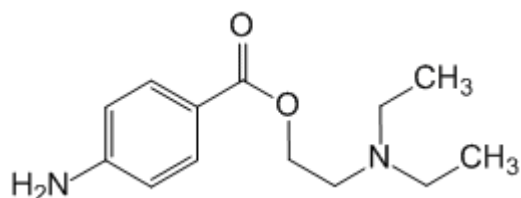
Для изучения процесса фотодеструкции некоторых фармацевтических препаратов, а так же фотодеструктивных превращений веществ разного класса при их совместном присутствии были выбраны следующие вещества:

- 1) Метронидазол. Действующее вещество – 2-метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-этанол.



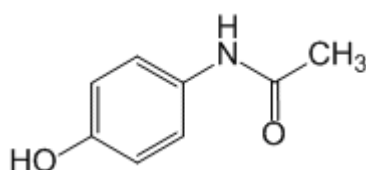
Метронидазол обладает бактерицидным и протистоцидным действием. До 80% метронидазола выводится из организма. Период полувыведения составляет 6-10 часов [18].

- 2) Новокаин. Действующее вещество – 2-(Диэтиламино)этил-4-аминобензоат (в виде гидрохлорида) (прокаин).



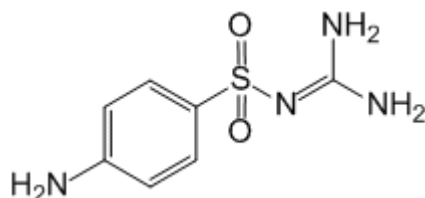
Оказывает местноанестезирующее действие, обладает широким терапевтическим действием и умеренной анестезирующей активностью [19].

- 3) Парацетомол. Действующее вещество – N-(4-Гидроксифенил)ацетамид.



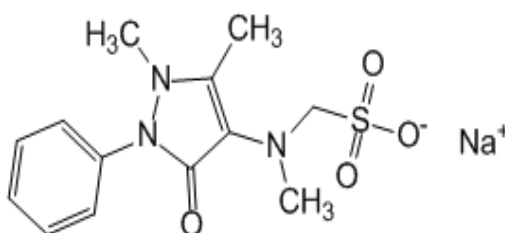
Обладает жаропонижающим, обезболивающим и противовоспалительным действием [20,21].

- 4) Сульгин. Действующее вещество – сульфатуанидин или 4-Амино-N-(аминоиминометил) бензолсульфонамид.



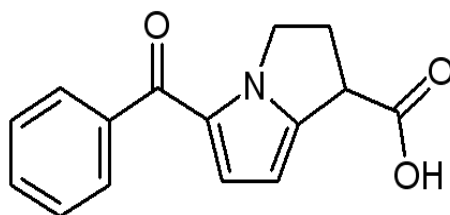
Данный препарат оказывает противодиарейное и антибактериальное действие, оно проявляет высокую активность в отношении возбудителей кишечных инфекций [22].

- 5) Спазмалгон. Действующее вещество – метамизол натрия, натриевая соль [(2,3-дигидро-1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1H-пиразол-4-ил)метиламино] метансульфоновой кислоты.



Данный препарат проявляет обезболивающий и спазмолитический эффект [23].

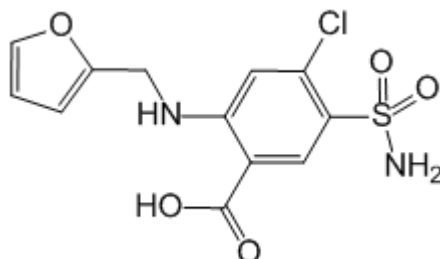
- 6) Кетанов. Действующее вещество – кеторолак трометамин, (±)-5-бензоил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-1-карбоновая кислота.



Кетанов оказывает обезболивающее, противовоспалительное и умеренный жаропонижающий эффект. Лекарство выводится из организма естественным

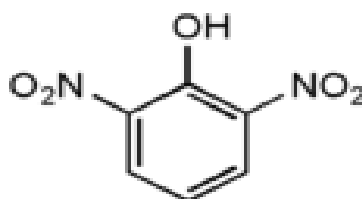
путем. Период полувыведения препарата в среднем составляет от 5 до 6 часов [24].

- 7) Фуросемид. Действующее вещество – 5-(Аминосульфонил)-4-хлор-2[(2-фуранилметил)] аминобензойная кислота.



Активный компонент этого препарата оказывает мочегонное действие, что приводит к выведению большого количества воды из организма, а вместе с ней и ионов кальция и магния [25].

- 8) 2,6-динитрофенол – производное фенола, которое широко используется в синтезе красок, пестицидов [26].



2.2 Методика приготовления растворов

Для приготовления раствора лекарственного препарата – метронидазол с концентрацией 0,125 ммоль/л, брали 3 (1 таблетка 250 мг) таблетки данного препарата, растирали их в фарфоровой ступке, затем отбирали навеску 0,055 г. Далее навеску растворяли в 100 мл воды. Затем полученный раствор отфильтровывали на складчатом фильтре. От фильтрата отбирали 1,25 мл, переносили в мерную колбу на 25 мл и доводили до метки дистиллированной водой. Далее мы будем называть полученные растворы по наименованию лекарственного препарата, подразумевая, что в растворе могут присутствовать также вспомогательные вещества.

Для приготовления 0,125 ммоль/л раствора новокаина необходимо три ампулы данного лекарства. Из трех ампул (1 ампула 5 мл) отбирали 11,9 мл и растворяли в мерной колбе на 100 мл. Затем из полученного раствора отбирали 1,25 мл, переносили в мерную колбу на 25 мл и доводили до метки дистиллированной водой.

Для приготовления раствора парацетамола с концентрацией 0,125 ммоль/л, брали одну таблетку 500 мг, растирали ее в фарфоровой ступке и отбирали навеску 0,038 г. Затем навеску растворяли в мерной колбе на 100 мл. Далее раствор отфильтровывали на складчатом фильтре. От фильтрата отобрали 1,25 мл, переносили в мерную колбу на 25 мл и доводили до метки дистиллированной водой.

Для приготовления раствора сульгина с концентрацией 0,125 ммоль/л брали две таблетки (1 таблетка 600 мг), растирали их в фарфоровой ступке, затем отбирали навеску 0,064 г и растворяли ее в мерной колбе на 100 мл. Затем раствор отфильтровывали на складчатом фильтре. От фильтрата отбирали 1,25 мл, переносили в мерную колбу на 25 мл и доводили до метки дистиллированной водой.

Для приготовления раствора спазмалгона брали одну ампулу 2 мл, отбирали объем 0,17 мл и растворяли в мерной колбе на 100 мл. Затем из полученного раствора отбирали 1,25 мл, переносили в мерную колбу на 25 мл и доводили до метки дистиллированной водой.

Для приготовления раствора кетанова брали 3 ампулы (1 ампула 1 мл), из них отбирали 2,12 мл вещества и растворяли в мерной колбе на 100 мл. Затем из полученного раствора отбирали 1,25 мл, переносили в мерную колбу на 25 мл и доводили до метки дистиллированной водой.

Для приготовления 0,125 моль/л раствора фуросемида брали 4 ампулы данного препарата (1 ампула 2 мл) и растворяли в мерной колбе на 100 мл. Далее из полученного раствора отбирали 1,3 мл, переносили в мерную колбу на 25 мл и доводили до метки дистиллированной водой.

2.3 Методика проведения фотолиза

Фотодеструкцию всех исследуемых растворов веществ проводили в фотолизной камере Вольта ФК – 12 м со следующими характеристиками: мощность ртутной лампы 1000 Вт, поток излучения которой лежит в области 240-320 нм. Для этого 25 мл исследуемого вещества помещали в специальную кювету, устанавливали кювету в камеру, камеру закрывали крышкой. Далее на таймере устанавливали необходимое для облучения время (10-15 мин). После истечения времени доставали кювету с образцом и давали ему остыть. После остывания раствора регистрировали УФ-спектр. После регистрации спектра, раствор возвращали в кювету и повторяли процесс фотолиза. Фотодеструкцию проводили в течении 60 минут.

За изменением содержания выбранных субстратов следили спектрофотометрическим способом, для этого использовали спектрофотометр Specord 50. Спектры поглощения водных растворов препаратов представлены на рисунках 2.1. – 2.7. В таблице 2.1. представлены длины волн изучаемых субстратов, на которых производили оценку степени фотодеструкции.

Таблица 2.1.

Аналитические длины волн для изучаемых препаратов.

Название препарата	Длина волны, нм
Метронидазол	320
Новокаин	292
Парацетамол	244
Сульгин	259
Спазмалгон	228
Кетанов	320
Фуросемид	331

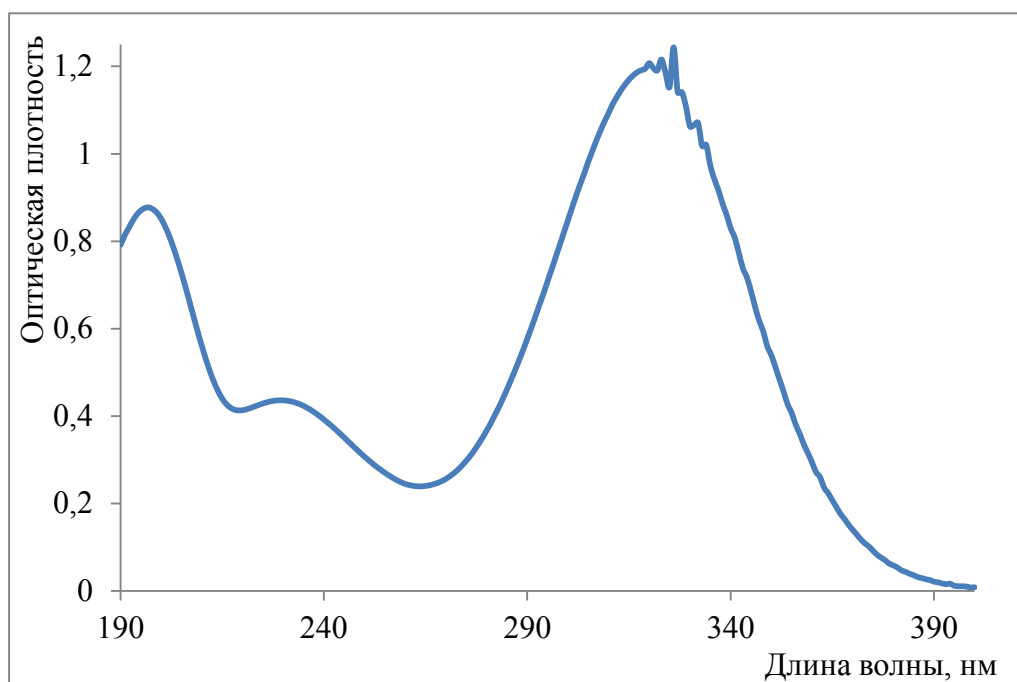


Рис.2.1. Спектр поглощения метронидазола ($C=0,125$ ммоль/л)

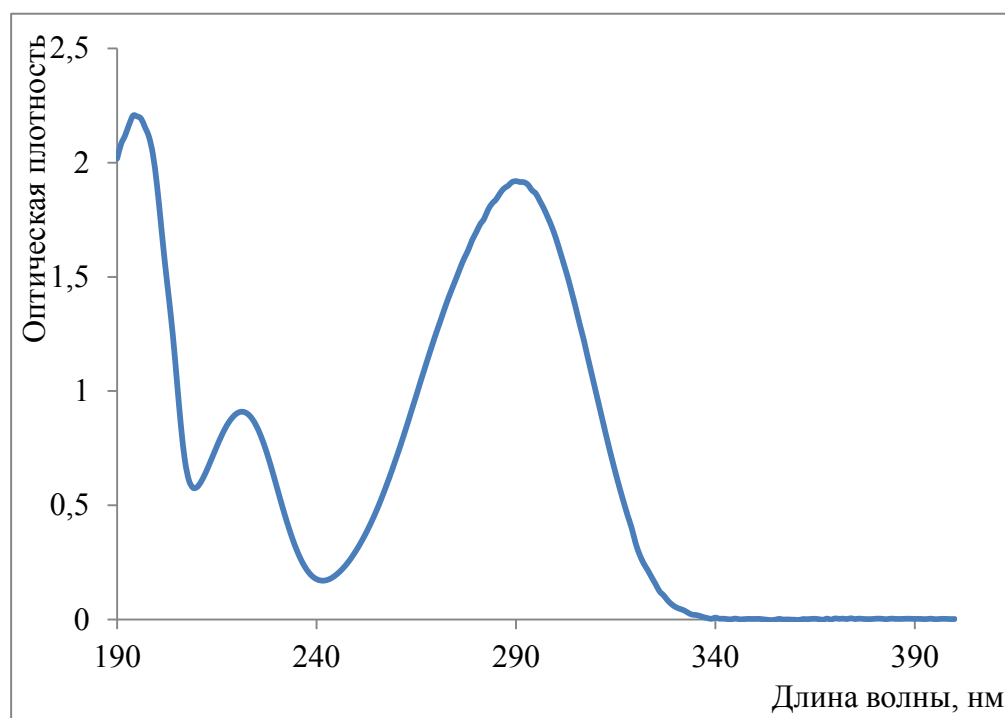


Рис.2.3. Спектр поглощения новокаина ($C=0,125$ ммоль/л)

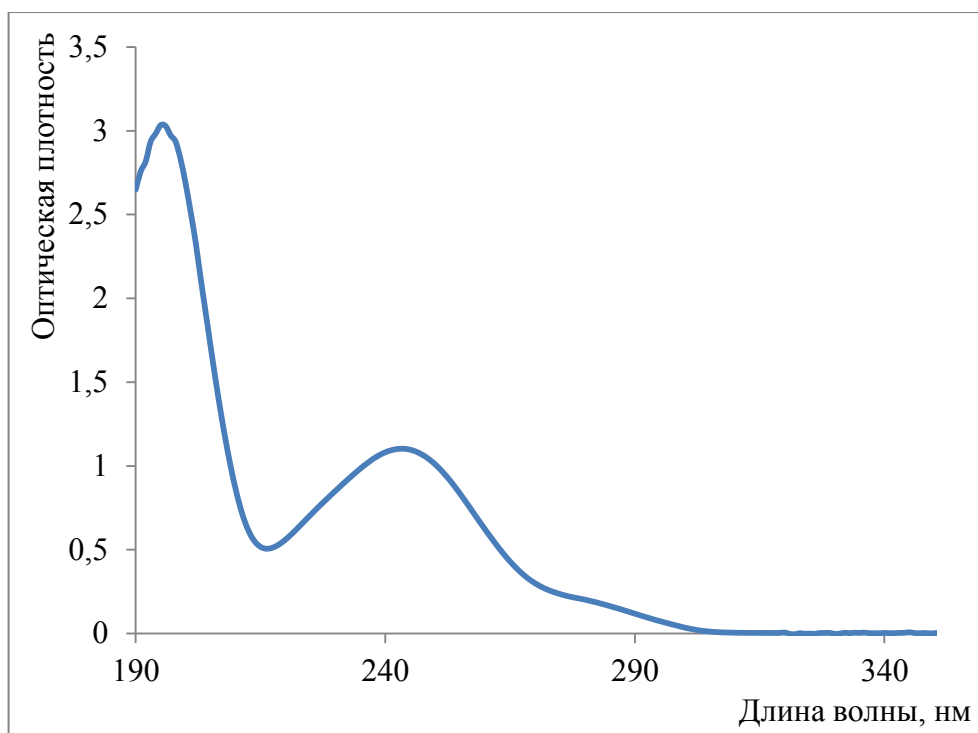


Рис.2.4. Спектр поглощения парацетомола ($C=0,125$ ммоль/л)

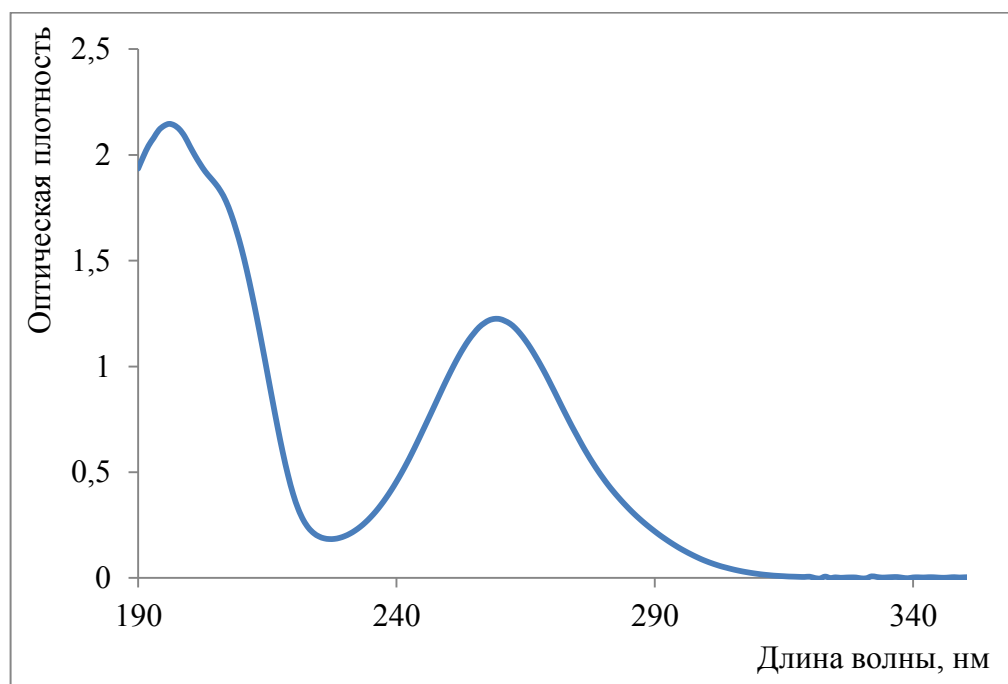


Рис.2.5. Спектр поглощения сульфгина ($C=0,125$ ммоль/л)

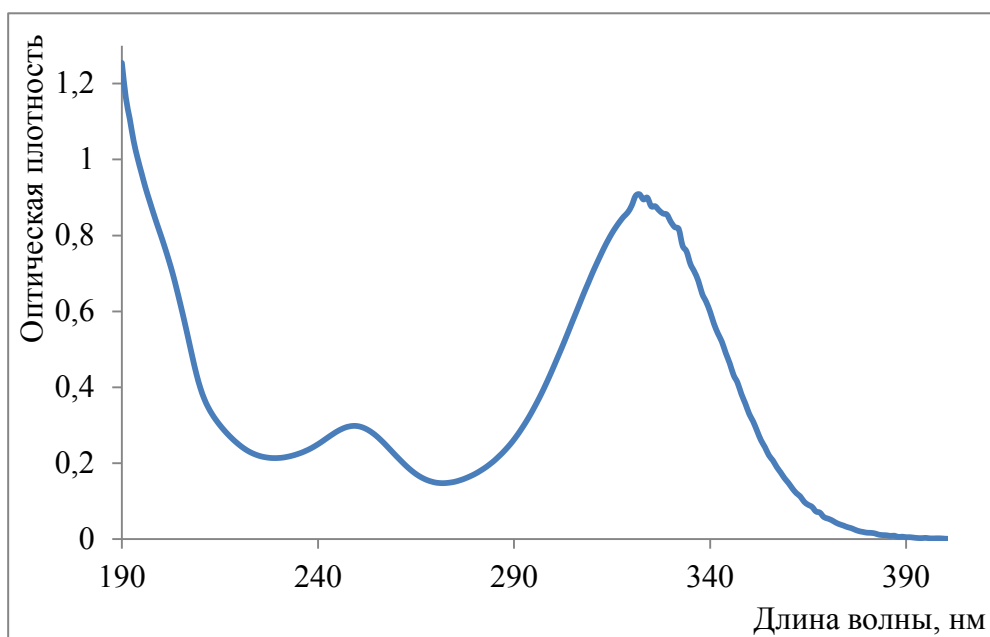


Рис.2.6. Спектр поглощения кетанова ($C=0,125$ ммоль/л)

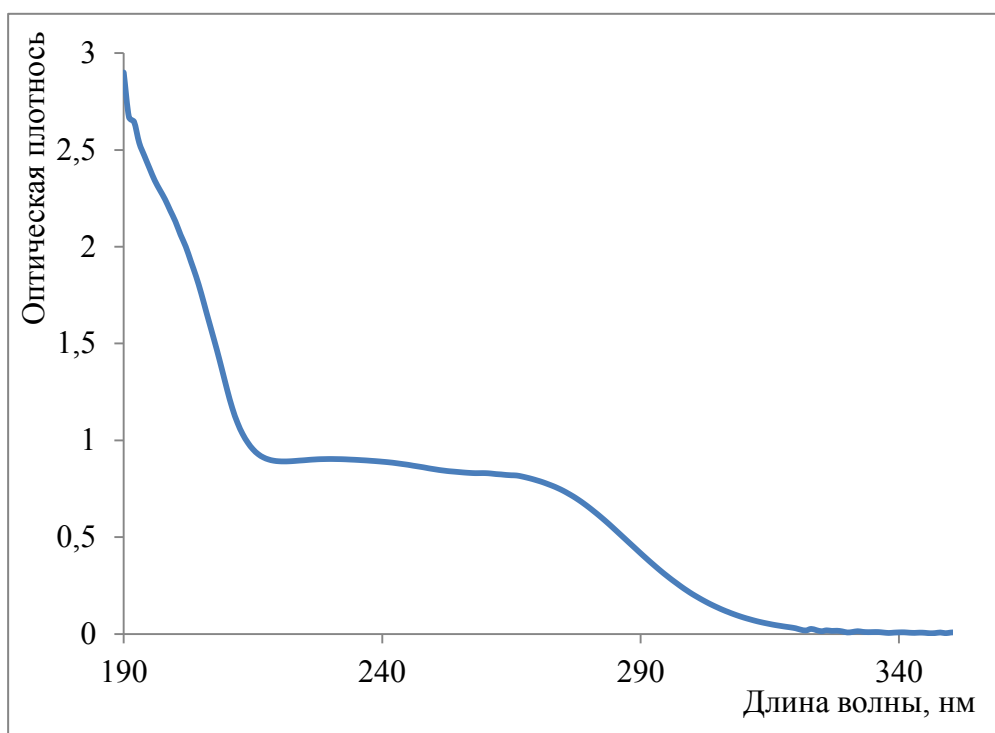


Рис.2.6. Спектр поглощения спазмалгона ($C=0,125$ ммоль/л)

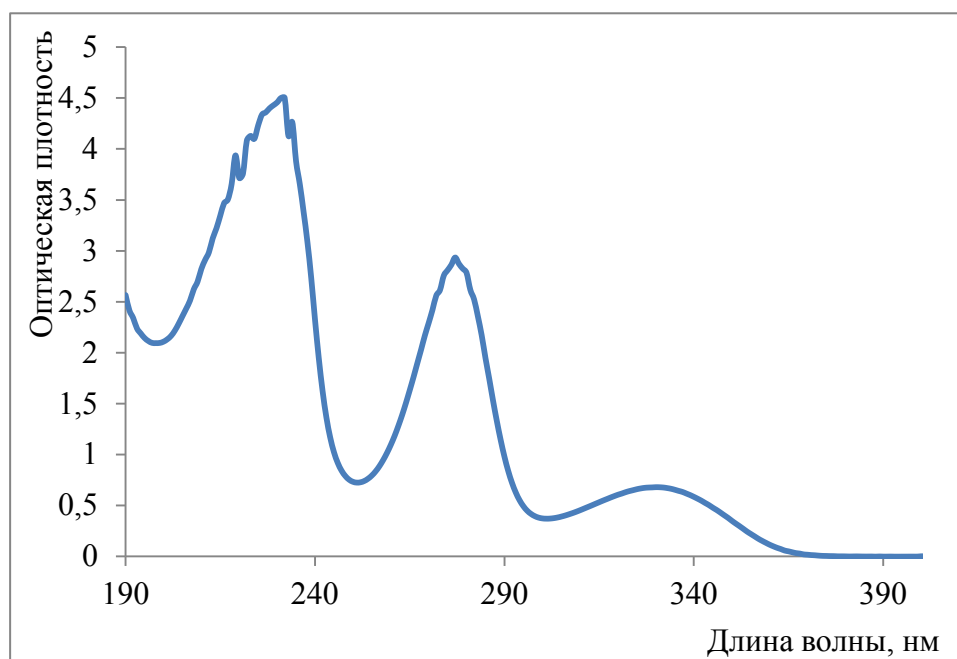


Рис.2.7. Спектр поглощения фуросемида ($C=0,125$ ммоль/л)

2.4 Методика определения квантового выхода

Квантовый выход рассчитывали по формуле:

$$\Phi = \frac{\Delta D_t}{\varepsilon \cdot l \cdot t \cdot (1 - 10^{-D}) \cdot I_0} \cdot 10^{-3}, \quad (2.1)$$

где ΔD_t – изменение оптической плотности исследуемого субстрата за время облучения t на аналитической длине волны; ε – коэффициент экстинкции исследуемого вещества; l – длина кюветы, см; t – время облучения, с; D – оптическая плотность исследуемого субстрата на длине волны облучения; I_0 – интенсивность света, прошедшего через кювету с растворителем. I_0 было определено с помощью ферриоксалатного актинометра и составило $0,5114 \cdot 10^{-7}$ энштейн \cdot с $^{-1}$.

2.5 Методика определения коэффициента экстинкции

Коэффициент экстинкции исследуемых субстратов определяли графическим методом. Для этого строили зависимость в координатах $D=f(C)$, ммоль/л, зависимости представлены в приложении. Рассчитанные значения коэффициентов экстинкции приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.3.

Значение коэффициентов экстинкции исследуемых препаратов

Препарат	ϵ (л/ммоль*см ⁻¹)
Метронидазол	11,80
Новокаин	14,94
Парацетамол	8,93
Сульгин	10,06
Спазмалгон	6,96
Кетанов	6,90
Фуросемид	20,29

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1 Фотодеструкция некоторых фармацевтических препаратов

В ходе реакций фоторазложения были получены спектры исследуемых субстратов за время облучения 30 минут, они представлены на рисунках 3.1. – 3.5.

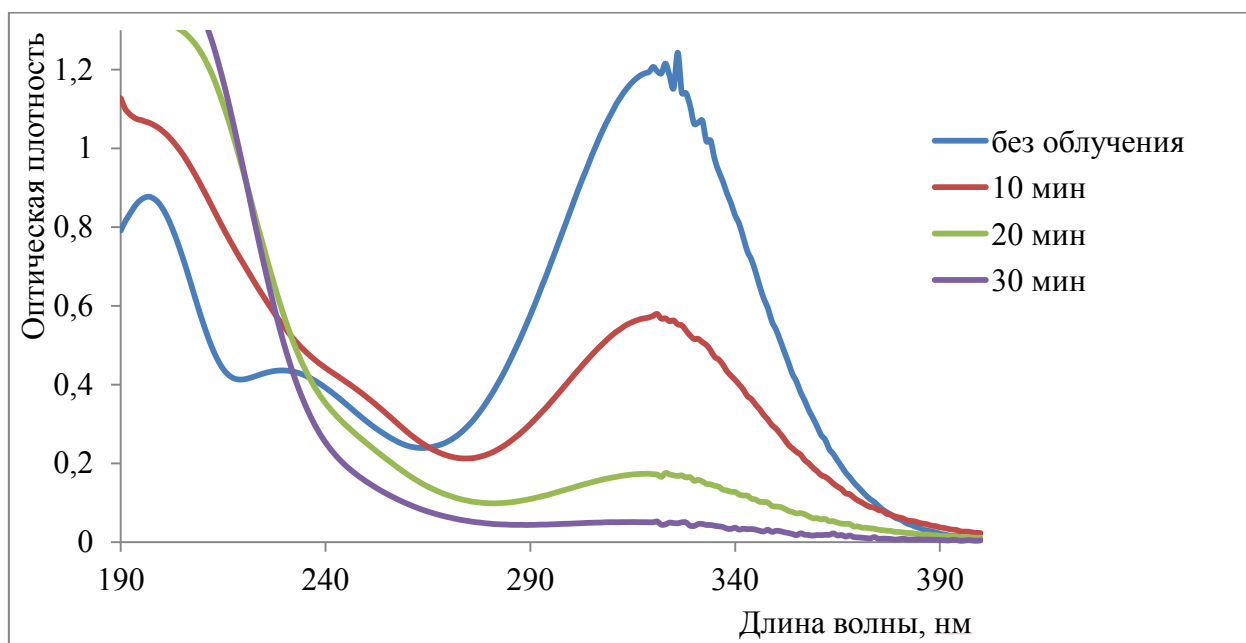


Рис.3.1. Спектры поглощения метронидазола за различное время облучения

Спектр поглощения метронидазола представлен на рисунке 3.1. На рисунке видно, что в ходе фотолитиза в течение 30 минут наблюдается значительное уменьшение интенсивности поглощения в области примерно 320 нм, а, следовательно, происходит уменьшение содержания препарата в водном растворе.

Новокаин оказался более устойчив к УФ-воздействию. Наблюдается незначительное уменьшение оптической плотности в максимумах поглощения. Это говорит о том, что данное лекарственное средство практически не подвергается фотолитизу.

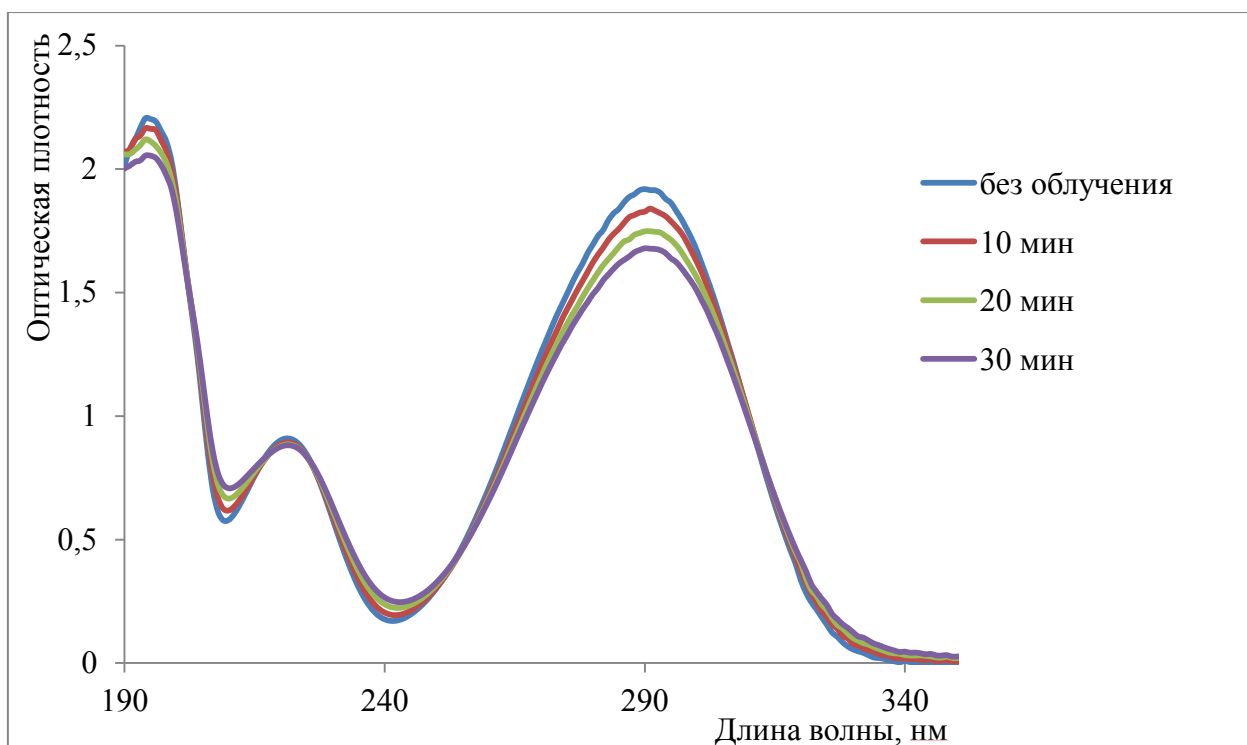


Рис.3.2. Спектры поглощения новокаина за различное время облучения

Для препаратов парацетамол, сульгин, спазмалгон, кетанов и фуросемид получены зависимости УФ спектров от времени облучения, подобные случаю метронидазола (рис. 3.3. – 3.7.).

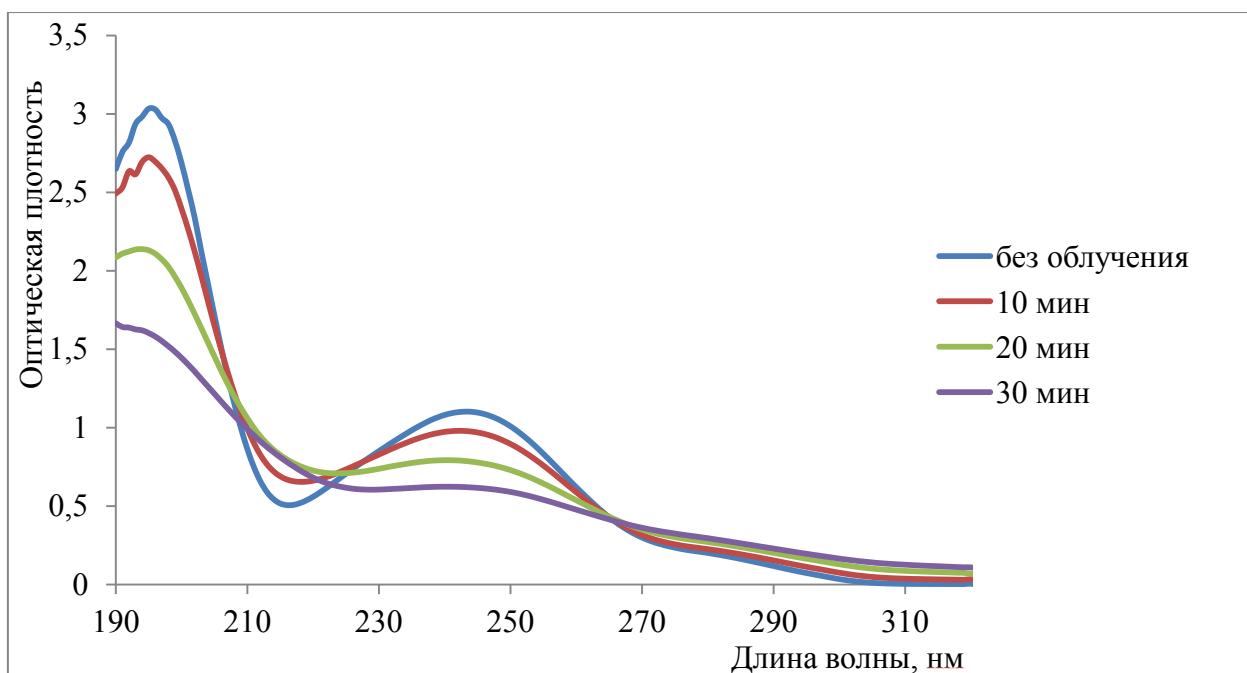


Рис.3.3. Спектры поглощения парацетамола за различное время облучения

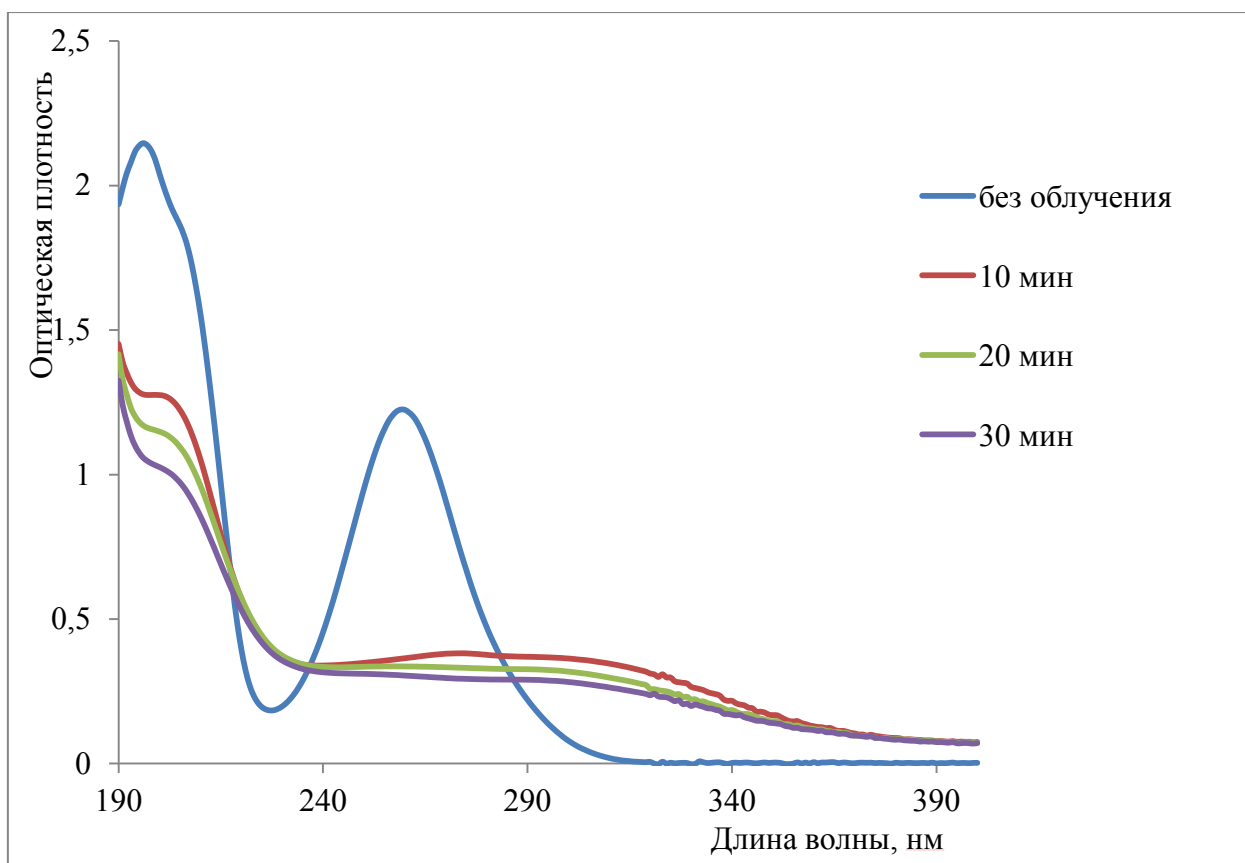


Рис.3.4. Спектры поглощения сульгина за различное время облучения

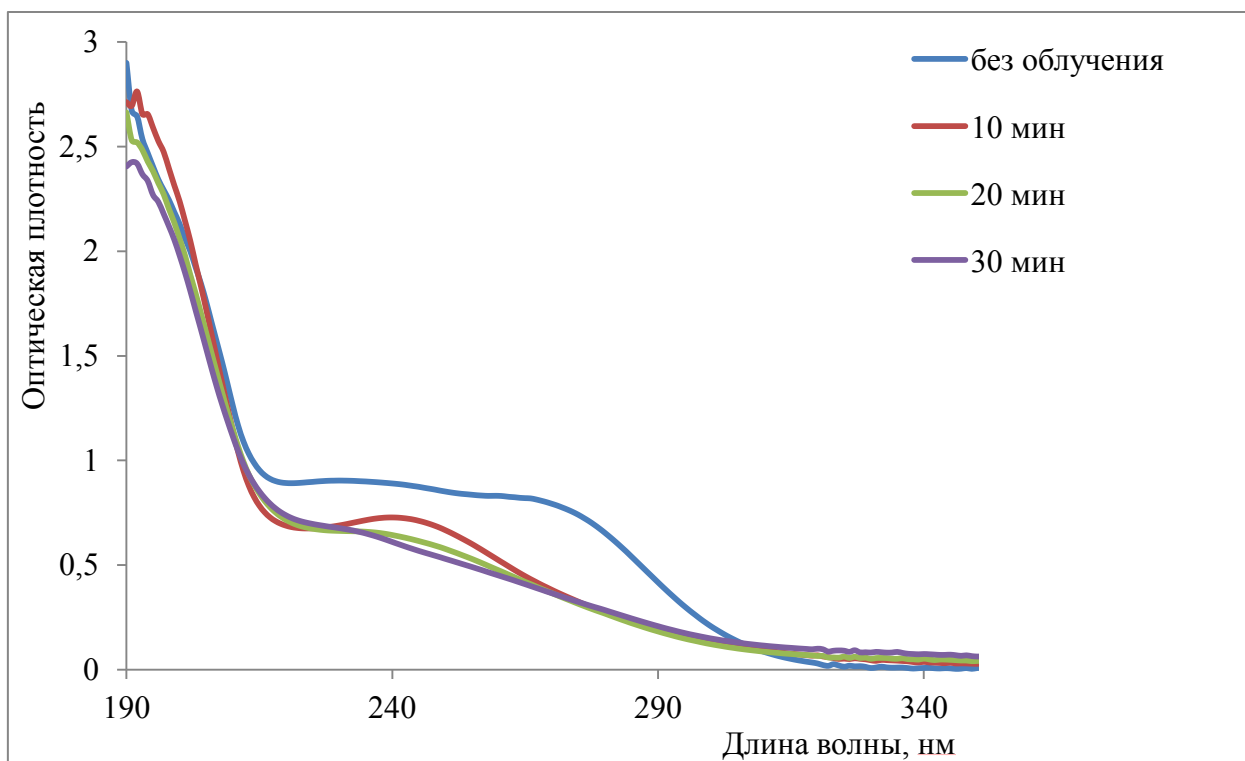


Рис.3.5. Спектры поглощения спазмалгона за различное время облучения

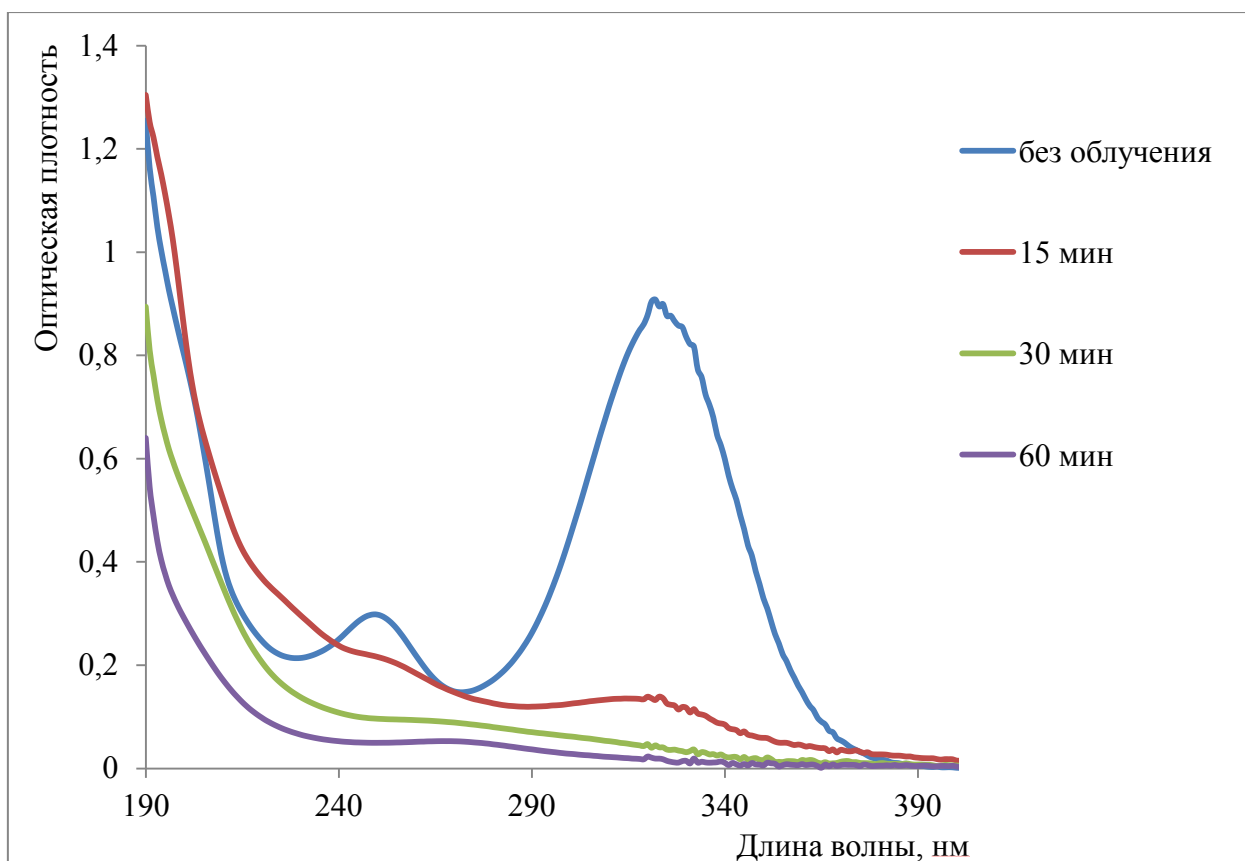


Рис.3.6. Спектры поглощения кетанова за различное время облучения

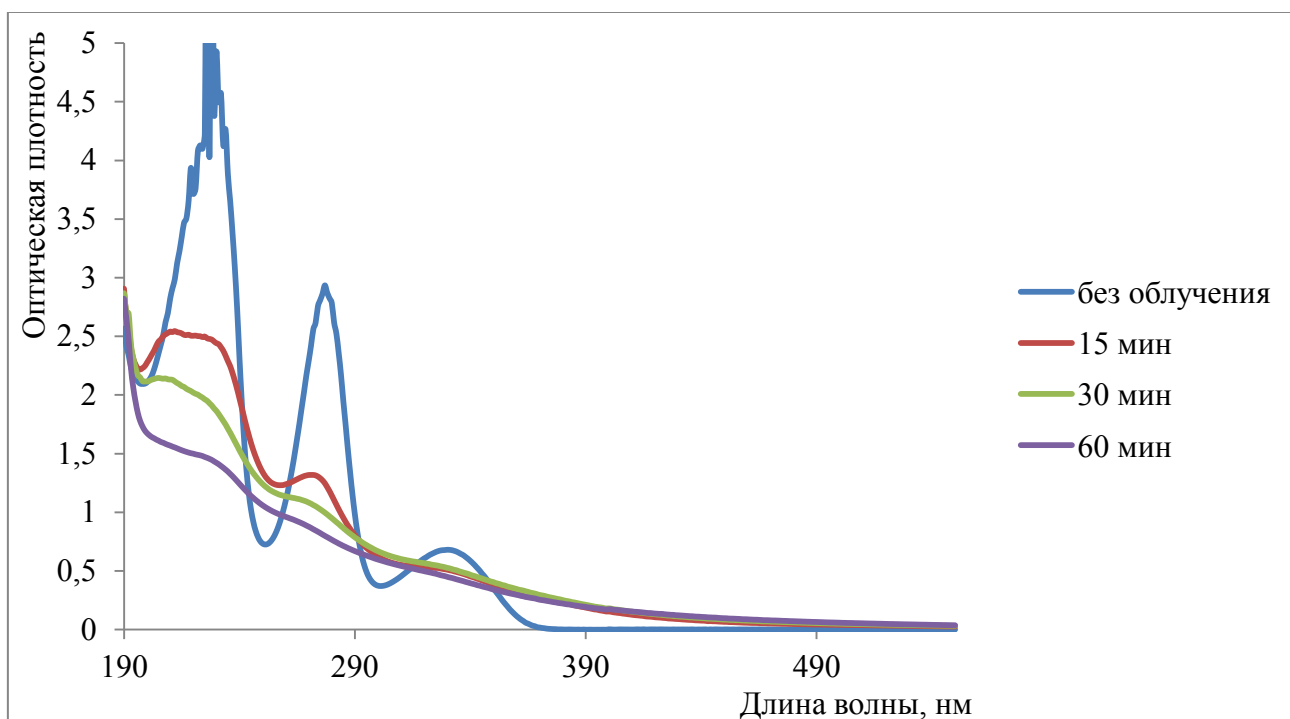


Рис.3.7. Спектры поглощения фуросемида за различное время облучения

Для всех этих препаратов наблюдается различная степень деструкции. Значения степени деструкции за 30 минут для исследуемых субстратов приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

Степень разложения препаратов за 30 минут

Препарат	Концентрация, ммоль/л	Степень деструкции, %
Метронидазол	0,125	96
Новокаин	0,125	12
Парацетамол	0,125	44
Сульгин	0,125	75
Спазмалгон	0,125	24
Кетанов	0,125	95
Фуросемид	0,125	23

По величине степени деструкции изучаемые препараты можно расположить в следующий ряд:

метронидазол>кетанов> сульгин >

парацетомол>спазмалгон≈ фуросемид > новокаин

Из данной таблицы видно, что для некоторых лекарственных препаратов УФ-излучения недостаточно, чтобы данное вещество подверглось разложению.

Интересной особенностью фотолиза спазмалгона было появление нового максимума при длине волны порядка 241 нм через 10 минут фотолиза. Затем этот максимум исчез. По всей вероятности, в этом случае удастся наблюдать образование промежуточного продукта, в дальнейшем подвергающегося деструкции.

Важнейшей характеристикой фотохимических реакций является квантовый выход. Значения квантового выхода и для фотолиза изученных

субстратов, рассчитанного для времени облучения 30 минут, приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2.

Квантовый выход реакций фотодеструкции

Препарат	Квантовый выход, моль/эйнштейн
Метронидазол	1,13
Новокаин	0,18
Парацетамол	0,64
Сульгин	1,06
Спазмалгон	0,39
Кетанов	1,51
Фуросемид	0,11

3.2 Фотодеструктивные превращения веществ различного класса при совместном присутствии

Для изучения влияния присутствия в растворе второго вещества на процесс фотодеструкции лекарственных препаратов было выбрано вещество 2,6-динитрофенол. Данное вещество является производным фенола и используется в синтезе красок и пестицидов.

С учетом свободно-радикального механизма фотодеструкции можно было ожидать, что присутствие двух веществ в растворе в ходе фотолиза способно оказывать взаимное влияние на характер деструкции каждого из них.

Для экспериментов были выбраны препараты, фотолиз которых протекал с наибольшим (кетанов) и с наименьшим (фуросемид) квантовым выходом. В результате проведенных реакций фоторазложения были получены спектры исследуемых веществ при их отдельном и при совместном облучении. Данные спектры приведены на рисунках 3.8. – 3.13. На рисунках 3.8-3.9 представлены спектры поглощения отдельных веществ -

2,6-динитрофенола и кетанова. Из рисунков видно, что уменьшение поглощения за 30 минут для динитрофенола не столь значительно как кетанова.

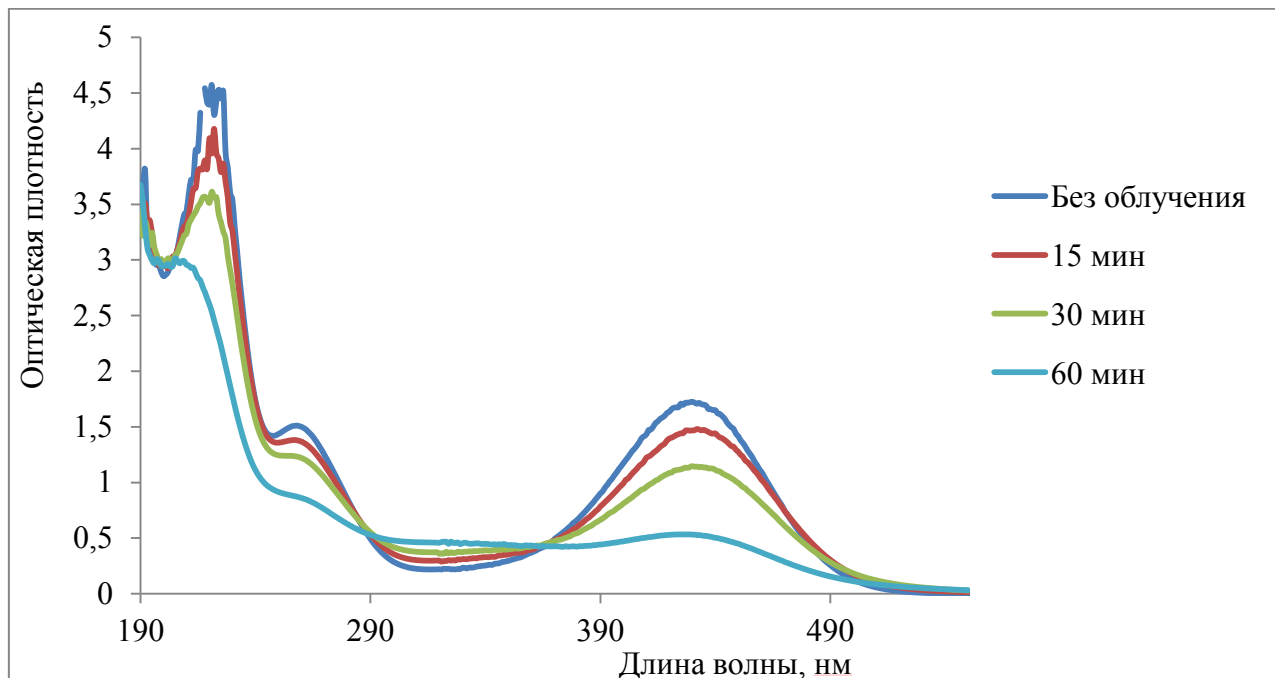


Рис.3.8. Спектры поглощения 2,6-динитрофенола ($C=0,25$ ммоль/л) за различное время облучения

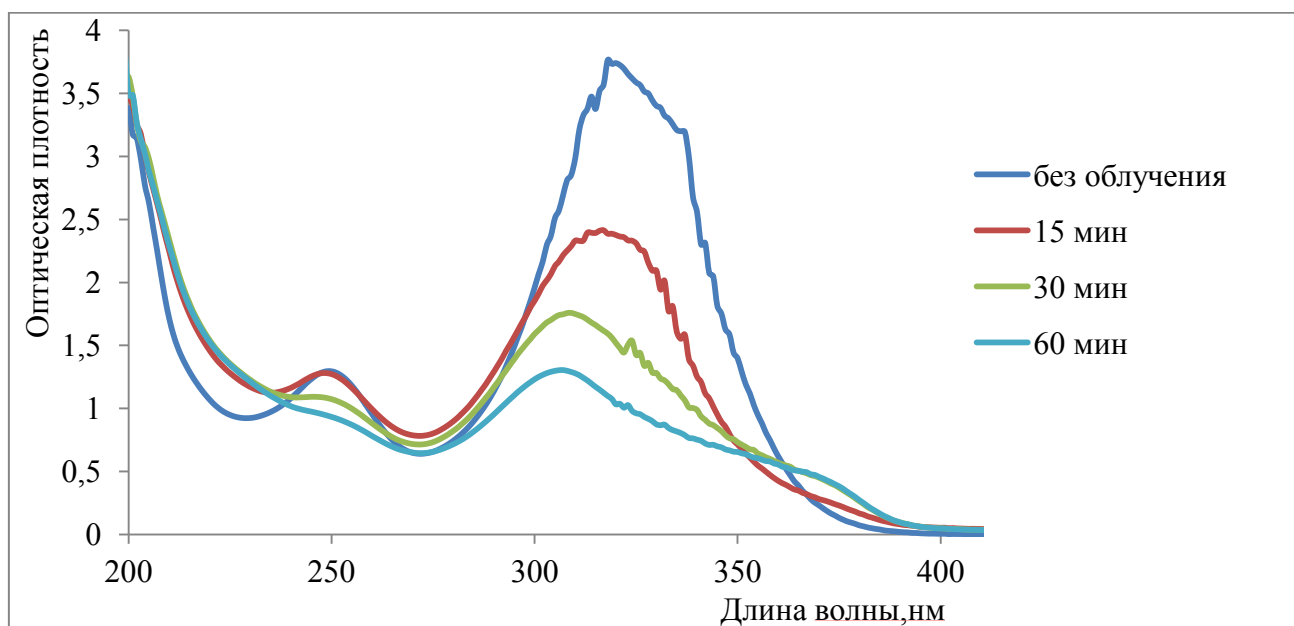


Рис.3.9. Спектры поглощения кетанова ($C=0,25$ ммоль/л) за различное время облучения

На рисунке 3.10. представлены спектры поглощения смеси 2,6-динитрофенола и кетанова в ходе фотолиза. Начальную концентрацию веществ выбирали так, чтобы их суммарное содержание не превышало их содержания при индивидуальном фотолизе. Из рисунка видно, что концентрации обоих компонентов снижаются, но в меньшей степени, чем для отдельных веществ. Расчетные данные представлены в таблице 3.3.

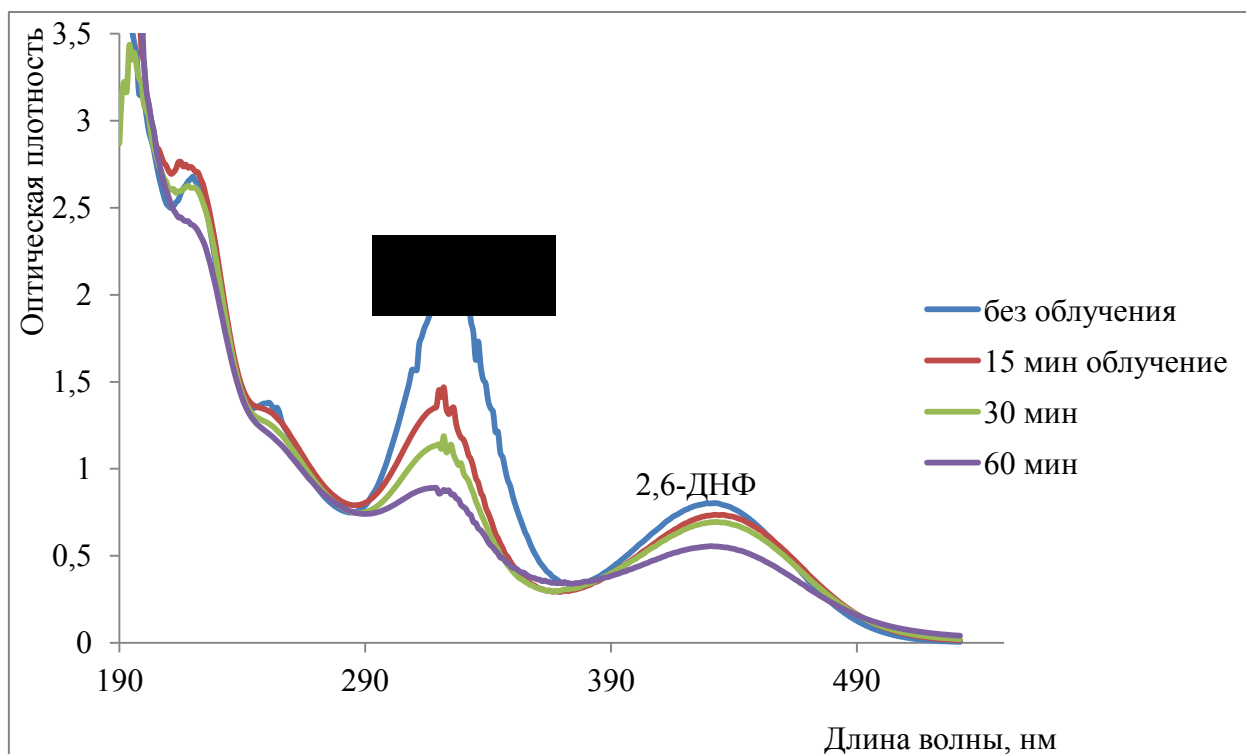


Рис.3.10. Спектры поглощения веществ 2,6-динитрофенола ($C=0,125$ ммоль/л) и кетанова ($C=0,125$ ммоль/л) при совместном присутствии за различное время облучения

Аналогичный эксперимент был проведен для фуросемида и 2,6-динитрофенола. Спектры представлены на рисунках 3.11. – 3.13.

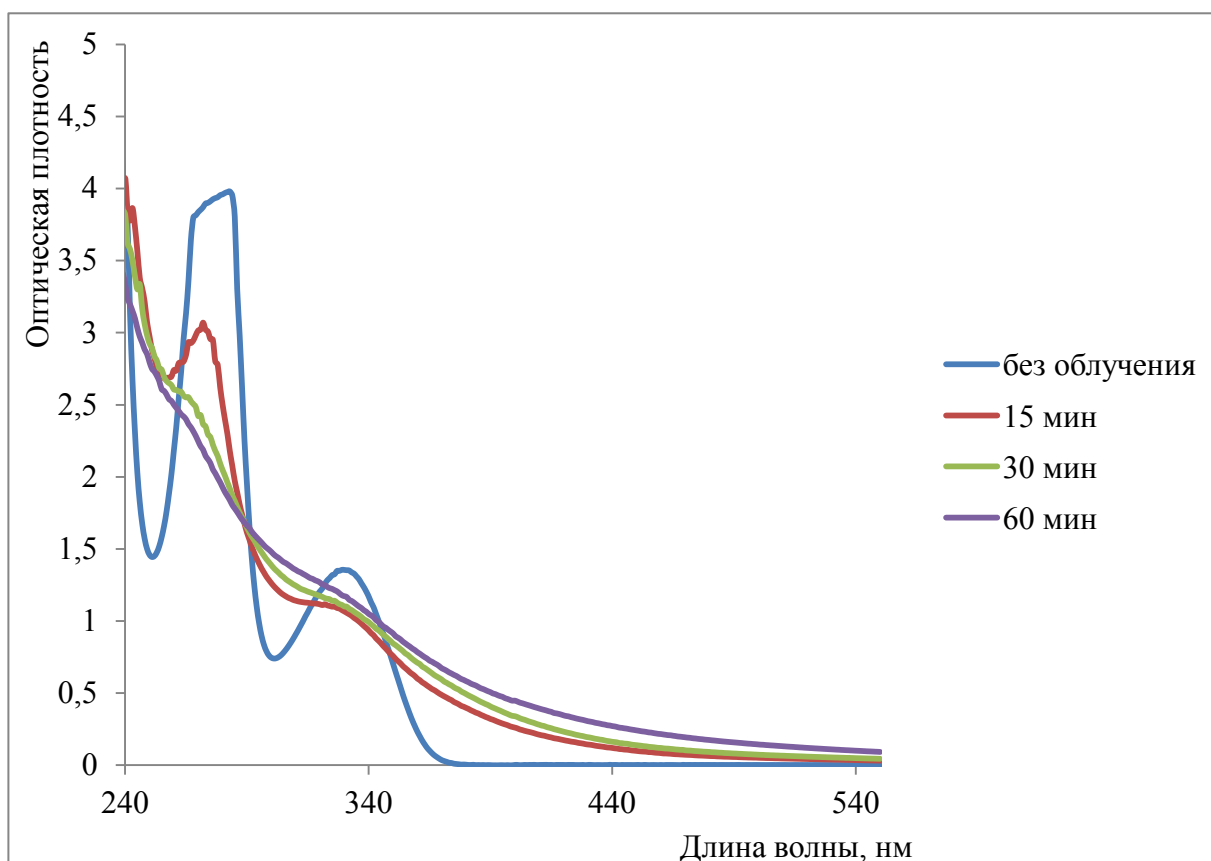


Рис.3.11. Спектры поглощения фуросемида ($C=0,25$ ммоль/л) за различное время облучения

На рисунке 3.11. представлены спектры поглощения фуросемида. При сравнении со спектрами поглощения 2,6-динитрофенола за 30 минут облучения при аналогичном содержании (рис. 3.8.) видно, что уменьшение поглощения для динитрофенола значительно больше, чем для фуросемида, что подтверждается рассчитанными значениями степени деструкции (таблица 3.3.).

На рисунке 3.12 представлены спектры поглощения 2,6-динитрофенола и фуросемида при совместной фотодеструкции. Из рисунка видно, что концентрация лекарственного средства уменьшается, а концентрация 2,6-динитрофенола мало изменяется. Наблюдаемый эффект можно описать как ингибирование лекарственным средством процесса фотодеструкции органического соединения. Значения степени деструкции за 30 минут для исследуемых субстратов приведены в таблице 3.3.

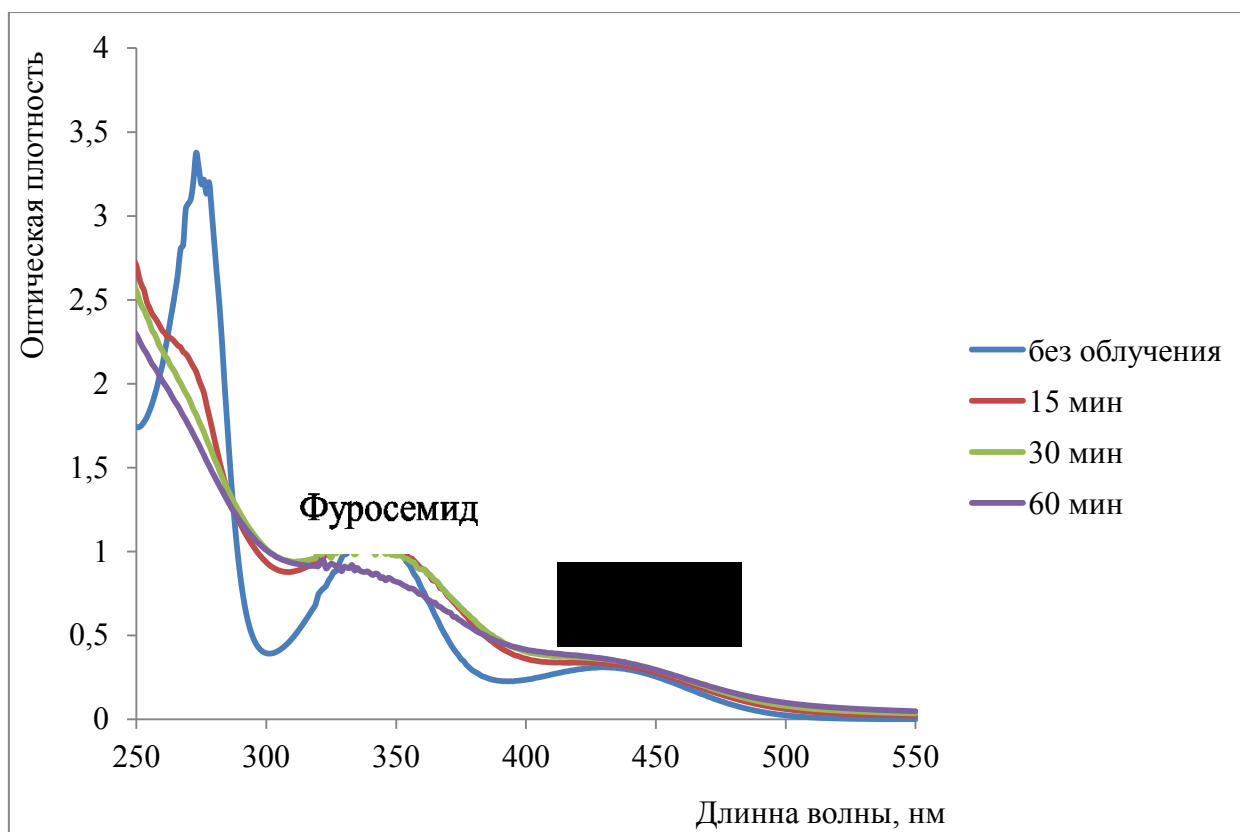


Рис.3.12. Спектры поглощения 2,6-динитрофенола ($C=0,125$ ммоль/л) и фуросемида ($C=0,125$ ммоль/л) при совместном присутствии за различное время облучения

Таблица 3.3.

Значение степени деструкции для изучаемых веществ за 30 минут облучения

Вещество		Концентрация, ммоль/л	Степень деструкции, %
2,6-ДНФ		0,25	35
Кетанов		0,25	56
Смесь	2,6-ДНФ	0,125	14
	Кетанов	0,125	42
2,6-ДНФ		0,25	35
Фуросемид		0,25	18
Смесь	2,6-ДНФ	0,125	0
	Фуросемид	0,125	9,4

Из данных таблицы видно, что степень разложения для компонентов в смеси ниже, чем для отдельных веществ. Особенно данная зависимость выражена для 2,6-динитрофенола, а в присутствии фуросемида динитрофенол совсем не разлагается.

Подобный эффект ингибирования процесса фотодеструкции лекарственных препаратов при совместном присутствии описан в работе [17]. Исследование авторов показало, что ингибирование наблюдается для веществ, имеющих сходный спектр поглощения, и степень негативного влияния зависит от степени перекрытия спектров веществ, присутствующих в смеси. Причем степень ингибирования возрастает с увеличением начального содержания веществ в растворе, что вполне объясняется недостатком квантов действующего света, используемого источника облучения на возрастающее число реагирующих частиц.

В нашем случае вещества, присутствующие в растворе – 2,6-динитрофенол и кетанов, 2,6-динитрофенол и фуросемид, имеют различающиеся спектры, по крайней мере, в одном из максимумов поглощения. И начальную концентрацию веществ выбирали так, чтобы их суммарное содержание не превышало их содержания при индивидуальном фотолизе.

Не исключено, что наблюдаемый эффект «стабильности» динитрофенола – кажущийся. При внимательном рассмотрении можно отметить, что при фотолизе фуросемида в спектре появляется поглощение в диапазоне 360-500 нм, отсутствовавшее у исходного вещества. Суперпозиция этого поглощения продуктов деструкции фуросемида и динитрофенола создает эффект постоянства значения оптической плотности при аналитической длине волны динитрофенола.

Заключение

Разложение веществ под действием УФ-излучения является достаточно эффективным, однако не универсальным методом разрушения некоторых устойчивых загрязнителей фармацевтического происхождения. Из 7 исследованных препаратов значительному разложению подвергаются только 3 препарата, еще два вещества разлагаются незначительно и один препарат практически не подвергается разложению.

При совместном фотолизе смесей загрязнителей возможно снижение степени деструкции отдельных компонентов. Подобный эффект взаимного негативного влияния компонентов смеси при фотолизе описан в литературе, однако на современном этапе прогнозировать проявление этого эффекта невозможно, требуются экспериментальные исследования.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баренбойм Г.М., Чиганова М.А и др. Загрязнение поверхностных и сточных вод лекарственными препаратами // Вода: химия и экология. 2012. №10. С. 40–46.
2. Batueva A.M, Diagelev M.Y, Nepogodin A.M. The analysis of the content and methods of urban wastewater from pharmaceuticals [Электронный ресурс] // Сайт «ИжГТУ имени М.Т. Калашникова» URL: http://tt.istu.ru/docs/Abwasserreinigung_Batueva_ru.doc. (дата обращения: 22.02.2018)
3. Чиганова М.А. Лекарства – новая угроза для окружающей среды в XXI в: Автореф. дисс.... канд. географ. наук – Москва, 2013. – 22 с.
4. Родионов А.И., Клушин В.Н., Систер В.Г. Охрана окружающей среды: процессы и аппараты защиты гидросферы. М.: Изд-во Юрайт, 2018. 283. с.
5. Емжина В. В., Мирзоева. С. Н., Иванцова. Н. А. Окислительная деструкция модельных сточных вод, содержащих фармацевтические препараты, реактивом Фентона // Успехи в химии и химической технологии. 2014. Т.28. № 5. С.22–25.
6. Ерохин К.С., Лебедева О.Е. О влиянии рН на эффективность окислительной деструкции 3-нитрофенола системами Раффа и Фентона // Научные ведомости БелГУ. 2014. №23. С.133–135.
7. Guus F. Ijpelaar, Danny J.H. Harmsen, Erwin F. Beerendonk, Debbie H. Metz, Antonie H. Knol, Alice Fulmer, Krijnen S. Effective UV/H₂O₂ Treatment of Contaminated Water with LP Lamps 2007. CDROM Proceedings World Congress on Ozone and Ultraviolet Technologies, Los-Angeles, USA (August 27-29, 2007), International Ultraviolet Association.
8. Немченко М.Н., Лебедева О.Е. Окислительная деструкция лекарственных веществ // Вода: химия и экология. 2011. №3. С.30–34.
9. Фаттахова А.М., Кирсанова А.Г., Хангильдин Р.И., Мартяшева В.А. Применение катализаторов в окислительных процессах очистки природных и

сточных вод // Вестник СГАСУ. Градостроительство и архитектура. 2011. №2. С.83–87.

10. Козырева Ю.Н. Химическая деструкция устойчивых ксенобиотиков как альтернатива их биодegradации // «Экотоксикология: современные биоаналитические системы, методы и технологии»: Сборник статей российской школы конференции молодых ученых. – Пущино-Тула, 2006. –С. 103–105.

11. Соложенко Е.Г. Применение каталитической системы $H_2O_2 - Fe^{2+}(Fe^{3+})$ при очистке воды от органических соединений // Хим. технол. воды. 2004. Т.26. №3. С.219–246.

12. Желовицкая А. В., Дресвянников А. Ф., Чудакова О. Г. Применение перспективных окислительных процессов для очистки сточных вод, содержащих фармацевтические препараты (обзор) // Вестник технологического университета. 2015. Т.18. №20. С.73–79.

13. Elghniji K., Hentati O., Mlaik N., Mahfoudh A., Ksibi M. Photocatalytic degradation of 4-chlorophenol under P-modified TiO_2/UV system: Kinetics, intermediates, phytotoxicity and acute toxicity // Journal of Environmental Sciences 2012. V. 24 (3). P. 479–487.

14. Синов Е.Н. Фотокаталитические методы очистки воды и воздуха [Электронный ресурс] // Сайт ООО «Тивейл». URL: http://tiveil.com/images/pdf/938d3b_0c5ee83671714c20b435d63fc08ddb63.pdf. (дата обращения: 05.03. 2018).

15. Устинова М.Н., Лебедева О.Е., Курдупова В.И. Фотодеструктивные превращения бензойной кислоты и ее производных // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2017. Т.7. №4. С.16–23.

16. Устинова М.Н., Лебедева О.Е., Шаронина Е.О. Фотодеструктивные превращения антигистаминных препаратов // Новая наука: Теоретический и практический взгляд. 2016. №9. С.147–149.

17. Bo Wu, Ting Zhang, Jinxia Li, Yong Ye and Huaixia Chen. The photodegradation of metronidazole in the presence of coexisting pharmaceuticals. // Water Science & Technology. 2012. P. 735–740.
18. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента [Электронный ресурс] // Сайт «Регистр лекарственных средств России». URL: <https://www.rlsnet.ru>. (дата обращения: 06.03.2018)
19. Новокаин [Электронный ресурс] // Онлайн справочник лекарств. URL: <https://instruksiya-po-primeneniyu.com/novokain/>. (дата обращения: 07.03.2018)
20. Парацетамол [Электронный ресурс] // Система описания химических формул. URL: <http://charchem.org/ru/subst-ref/?id=2001>. (дата обращения: 07.03.2018)
21. Парацетамол: инструкция по применению [Электронный ресурс] // Медицинский портал «Без болезней. ру». URL: <http://bezboleznej.ru/parasetamol>. (дата обращения: 08.03.2018)
22. Сульгин [Электронный ресурс] // База таблеток. URL: <http://www.bazatabletok.ru/sulgin>. (дата обращения: 08.03.2018)
23. Спазмалгон [Электронный ресурс] // Аптека тяньши: здоровый образ жизни. URL: <https://www.tiensmed.ru/news/spazmalgon-ab1.html>. (дата обращения: 09.03.2018)
24. От чего помогают таблетки Кетанов — инструкция и показания [Электронный ресурс] // Инструкции по применению к лекарственным препаратам. URL: <https://glavvrach.com/ketanov/>. (дата обращения: 09.03.2018)
25. Фуросемид [Электронный ресурс] // Медицинский справочник «НеБолеем.net». URL: <http://www.neboleem.net/furosemid.php/>. (дата обращения: 09.03.2018)
26. Кнунянц И.Л. Химическая энциклопедия. М.: Изд-во Большая Российская Энциклопедия, 1992. 641 с.
27. Meiqin Hu, Yiming Xu. Visible light induced degradation of chlorophenols in the presence of H₂O₂ and iron substituted polyoxotungstate // Chemical Engineering Journal. 2014. № 246. P.299–305.

28. Tanmay K. Ghorai. Photocatalytic Degradation of 4-Chlorophenol by CuMoO₄-Doped TiO₂ Nanoparticles Synthesized by Chemical Route // Open Journal of Physical Chemistry. 2011. № 1. P.28–36.
29. Храменков С.В., Хренов К. Е., Шушкевич Е. В. Активированные окислительные процессы в системах подготовки питьевой воды// Вода: химия и экология. 2012. №5. С. 28–32.
30. Уэйн Р. Основы и применение фотохимии. М.:Мир, 1991. 239 с.
31. Fengyu Wei, Hualing Zenga, Peng Cuia, Shuchuan Pengc, Tianhu Chengc. Various TiO₂ microcrystals: Controlled synthesis and enhanced photocatalytic activities // Chemical Engineering Journal. V. 144. 2008. P. 119–123.
32. Благутина В. Очистка светом // Химия и жизнь. 2003. №9. С. 12–15.
33. Устинова. М.Н. Окислительная деструкция как способ инактивации экополлютантов фармацевтического происхождения: дис. на соискание ученой степени канд. хим. наук. – Москва, 2012. –120 с.
34. Мельников М.Я., Иванов В.Л. Экспериментальные методы химической кинетики. М.: Издательство Московского университета, 2004. 125 с.
35. Беккер Г.О. Введение в фотохимию органических соединений. Л.: Химия, 1976. 384 с.
36. Stasinakis A.S. Use of selected advanced oxidation processes (AOPs) for wastewater treatment. A mini review// Global NEST Journal. 2008 10 (3). 376 – 385.
37. Comninellis C., Kapalka A., Malato S., Parsons S. A., Poulios I., Mantzvinos D. Perspective advanced oxidation processes for water treatment: advances and trends for R&D // Journal of Chemical Technology and Biotechnology. 2008. №83. P. 769–776.
38. Chan S.H.S., Wu T.Y., Juan J.C., Teh C.Y. Recent developments of metal oxide semiconductors as photocatalysts in advanced oxidation processes (AOPs) for treatment of dye wastewater // Journal of Chemical Technology and Biotechnology. 2011. №86. P. 1130–1158.

39. Серпокрылов Н.С., Вильсон Е.В., Гетманцев С.В., Марочкин А.А. Экология очистки сточных вод физико – химическими методами. М.: Изд-во Ассоциации строительных вузов, 2009. 263 с.
40. Панов В.П , Нифонтов Ю.А , Панин А.В. Теоретические основы защиты окружающей среды. М.: Издательский центр «Академия», 2008. 16 с.

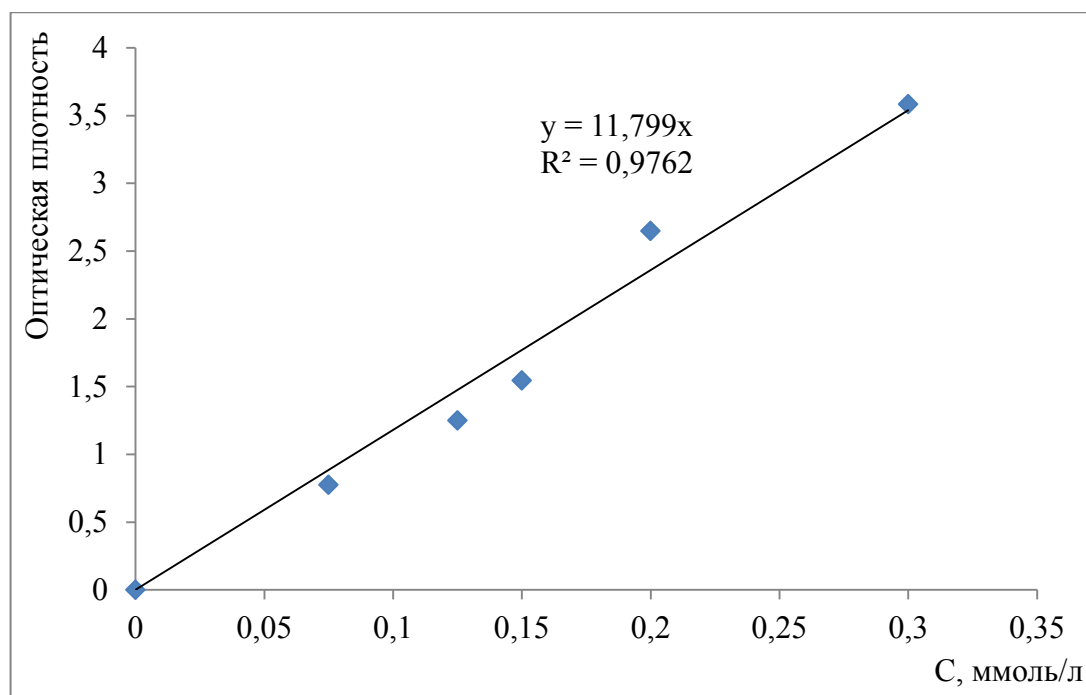
Определение коэффициента экстинкции

Рис.1 Зависимость оптической плотности от концентрации для лекарства
Метронидазол

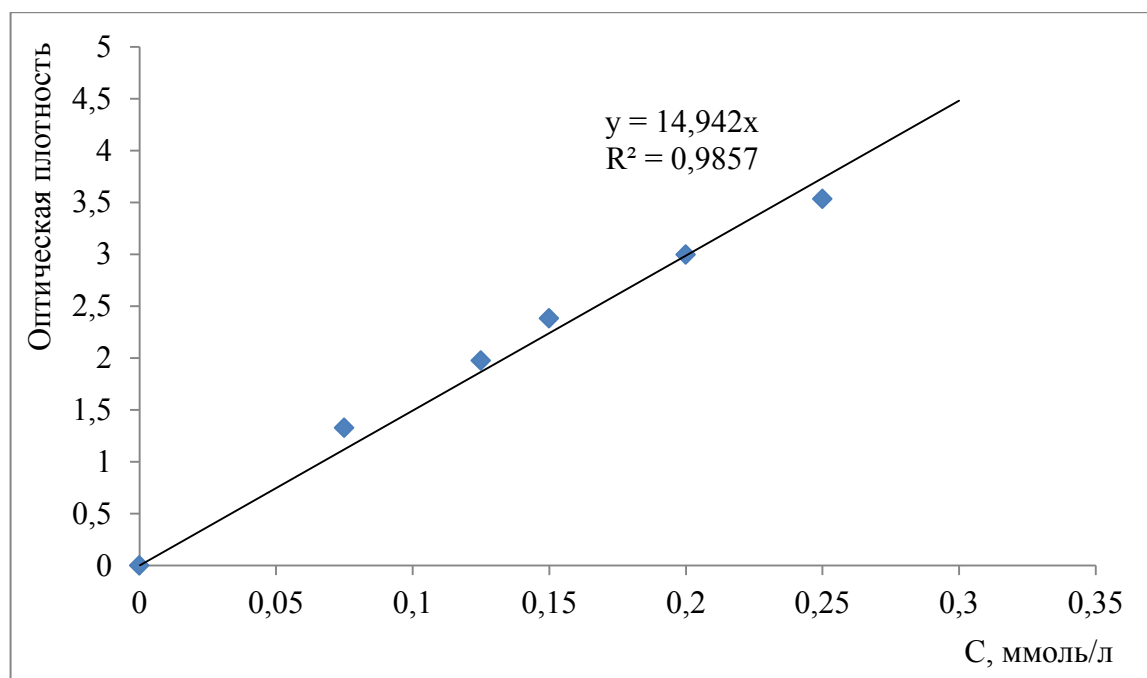


Рис.2 Зависимость оптической плотности от концентрации для лекарства
Новокаин

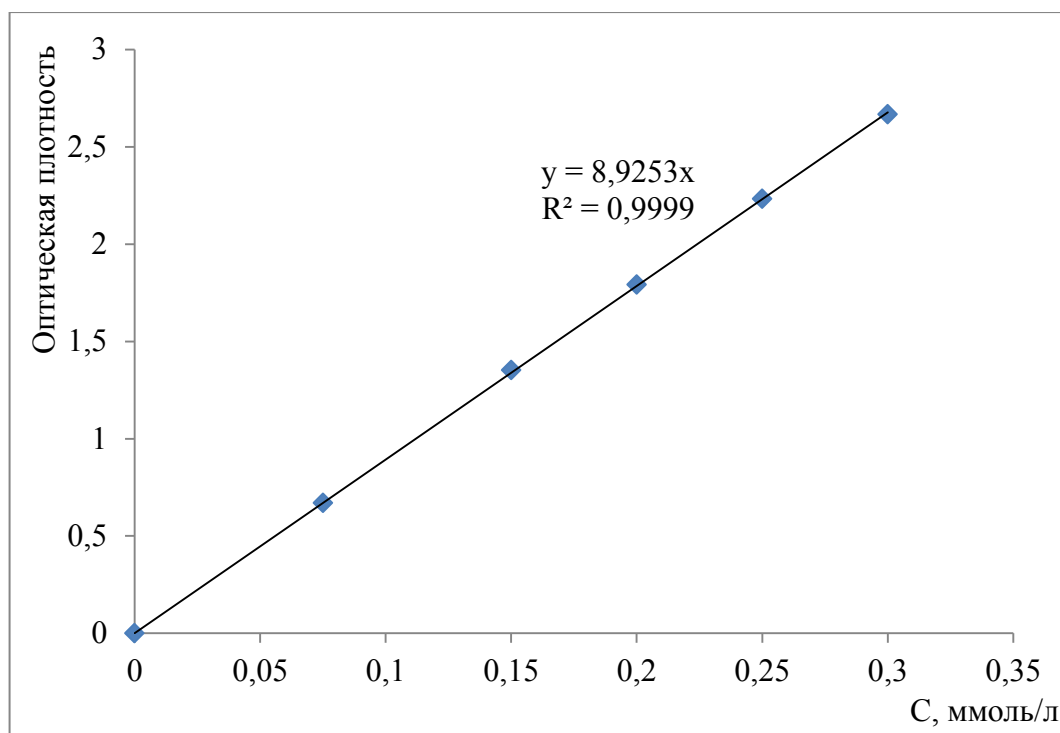


Рис.3 Зависимость оптической плотности от концентрации для лекарства
Парацетомол

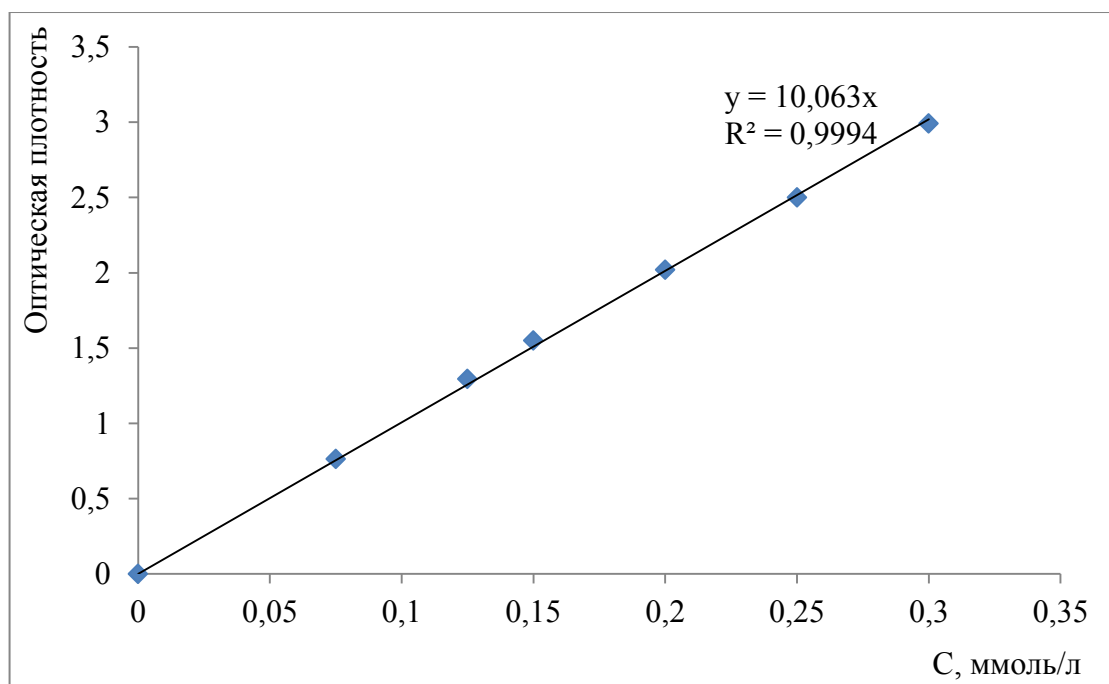


Рис.4 Зависимость оптической плотности от концентрации для лекарства
Сульгин

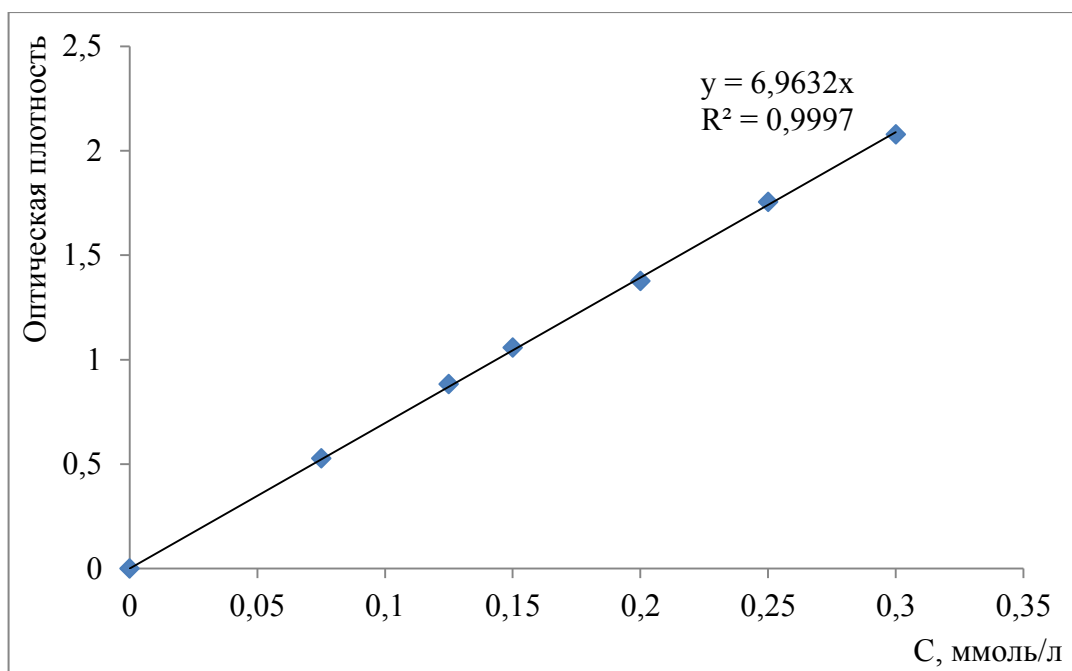


Рис.5 Зависимость оптической плотности от концентрации для лекарства
Спазмалгон

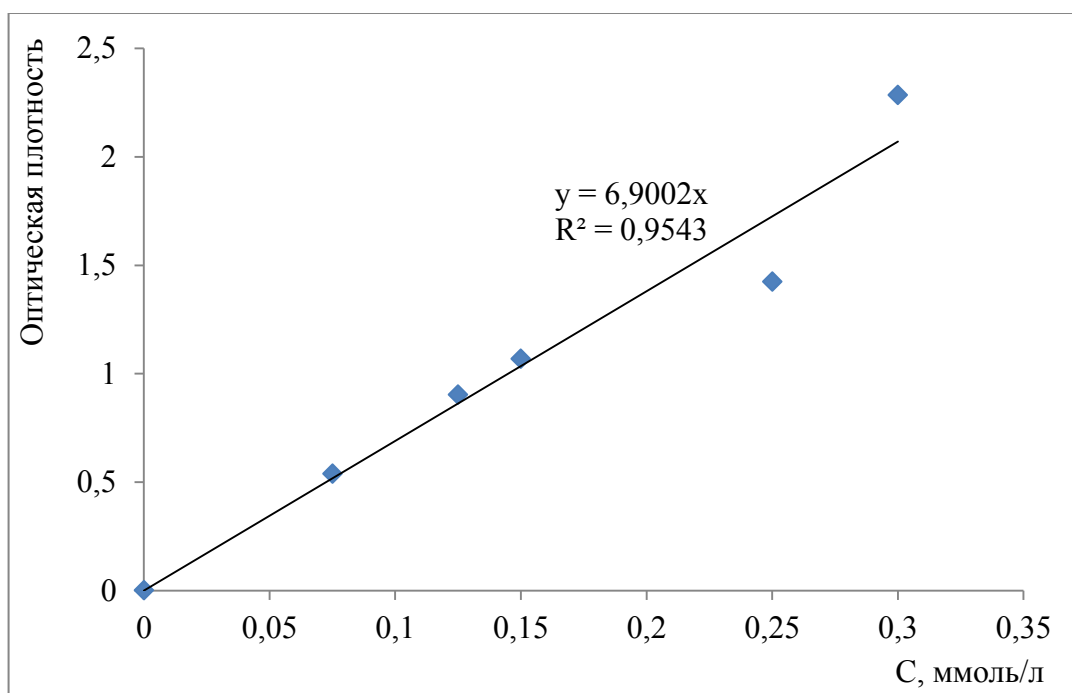


Рис.6 Зависимость оптической плотности от концентрации для лекарства
Кетанов

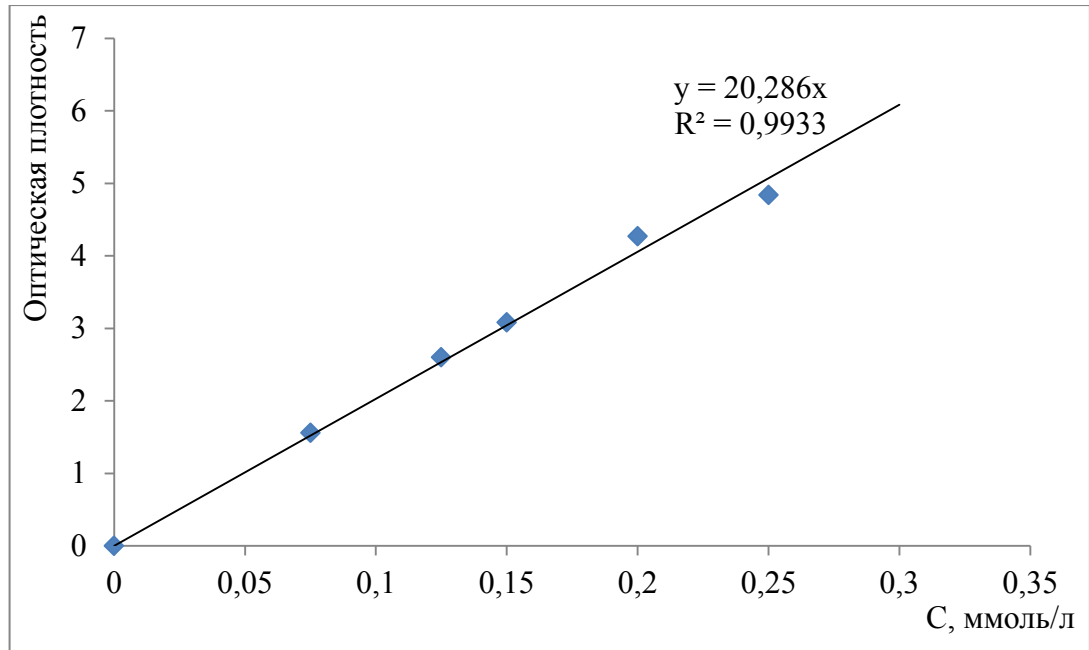


Рис.7 Зависимость оптической плотности от концентрации для лекарства Фуросемид