



## ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ИНАКТИВАЦИЯ АНАЛЬГИНА

**М.Н. Немченко**

**О.Е. Лебедева**

*Белгородский  
государственный  
университет*

*Россия, 308015, г. Белгород,  
ул. Победы, 85*

*E-mail:  
nemchenko@bsu.edu.ru*

Изучена окислительная деструкция метамизола натрия, являющегося действующим веществом анальгина. Деструкция осуществлялась пероксидом водорода в присутствии ионов железа (II). Проведено варьирование концентраций окислительных реагентов. Выполнена оценка биологического воздействия продуктов деструкции анальгина.

Ключевые слова: инактивация, анальгин, реактив Фентона, пероксид водорода.

### Введение

В настоящее время проблема утилизации и обезвреживания медицинских отходов и, в частности, неиспользованных медицинских препаратов чрезвычайно остро стоит во всем мире. Изучению токсичности различных загрязнителей, присутствующих в сточных водах, в том числе – фармацевтических препаратов, уделяется особое внимание, поскольку даже при предельно допустимой концентрации данных веществ, соответствующей норме, вследствие синергических эффектов токсичность загрязнителей может существенно увеличиваться.

Известным реагентом, используемым в практике очистки и обеззараживания городских и промышленных сточных вод, в частности стоков пищевой, лакокрасочной, фармацевтической, фотографической, газовой и других отраслей промышленности, является пероксид водорода [1]. К его основным технологическим преимуществам следует отнести высокую растворимость в воде, стабильность, возможность обработки воды в широком диапазоне температур, простоту аппаратного оформления. Наряду с озоном и кислородом пероксид водорода является экологически чистым окислителем, образующим в качестве продуктов восстановления кислород и воду [2]. Однако при детоксикации сточных вод пероксидом водорода не всегда удается достигнуть требуемой степени очистки, поскольку многие органические соединения, особенно ароматические, устойчивы к его действию. В связи с этим широко применяются окислительные методы, основанные на диспропорционировании пероксида водорода с образованием реакционно-способных гидроксильных радикалов, а именно фотолиз пероксида водорода и его каталитический распад под действием ионов  $Fe^{2+}$  (система Фентона) [3].

Окисление реактивом Фентона, особенно при дополнительном воздействии УФ или солнечного излучения, – один из наиболее перспективных способов очистки сильнозагрязненных стоков [4]. Реактив Фентона окисляет даже устойчивые органические соединения при комнатной температуре и атмосферном давлении благодаря высокой окислительной способности образующихся гидроксильных радикалов. Однако вопросы инактивации лекарственных средств реактивом Фентона в настоящее время мало изучены.

В данной работе была изучена минерализация анальгина реактивом Фентона. Анальгин является традиционным, чрезвычайно распространенным в РФ лекарством. В то же время его считают токсичным, обладающим множеством побочных эффектов препаратом [5].

### Экспериментальная часть

Действующим веществом анальгина является 1-фенил-2,3-диметил-4-метил-аминопиразолон-5-N-метансульфонат натрия (метамизол натрия). В экспериментах



использовали две лекарственных формы анальгина: раствор для инъекций (50% водный раствор действующего вещества) и таблетки, содержащие 0.5 г действующего вещества и вспомогательные вещества – сахар, крахмал, стеарат кальция, тальк. Таблетки растворяли в дистиллированной воде.

Была исследована кинетика разложения анальгина пероксидом водорода в присутствии сульфата железа (II). За ходом процесса следили спектрофотометрическим методом по снижению концентрации действующего вещества. Оптическую плотность растворов регистрировали при длине волны 262 нм на приборе Spereord50. Концентрация пероксида водорода варьировалась от 4.0 до 16.0 ммоль/л, концентрация ионов железа (II) – от 0.125 до 0.5 ммоль/л. Начальная концентрация метамизола натрия во всех экспериментах была постоянной и составляла 0.25 ммоль/л. Далее для удобства будем говорить о концентрации анальгина, имея в виду только его действующее вещество – метамизол натрия.

Для оценки биологического воздействия продуктов деструкции анальгина использовали растворы после окисления анальгина из ампул реактивом Фентона в течение 6 суток. Начальная концентрация пероксида водорода составляла 16 ммоль/л, концентрация ионов  $Fe^{2+}$  – 0.25 ммоль/л. По истечении 6 суток окисления в раствор добавляли порошок диоксида марганца для разложения избытка пероксида водорода. О протекании реакции свидетельствовало выделение пузырьков кислорода. После окончания разложения пероксида водорода раствор отфильтровывали и использовали для воздействия на лабораторных животных.

Эксперимент проводился на самцах лабораторных белых крыс. Животные были разделены на две группы. Первая группа являлась контрольной, крысам второй группы ежедневно в течение 6 дней интрагастрально вводили раствор продуктов деструкции анальгина. Объем вводимого ежедневно раствора составлял 1 мл. Забор крови осуществляли путем декапитации наркотизированных животных: каждый день, начиная с первого дня после окончания воздействия продуктов деструкции на крыс, брали для исследования по одному животному.

В цельной крови подсчитывали количество эритроцитов и лейкоцитов, содержание гемоглобина и лейкоцитарную формулу по стандартным методикам. Статистическую обработку результатов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента: проверяли достоверность различия средних величин для двух выборок (экспериментальной и контрольной групп животных) с доверительной вероятностью 0.95.

### Результаты и обсуждение

Окислительная деструкция анальгина, раствор которого был приготовлен из ампул, была детально изучена в широком диапазоне концентраций окислительных реагентов в течение часа (рис. 1) и 6 суток (рис. 2). На основании полученных данных были рассчитаны начальные скорости деструкции соли по наклону начального участка кривых на графике, а также удобный для практического применения показатель – степень деструкции анальгина (табл. 1).

Таблица 1  
Начальные скорости и степени окислительной деструкции анальгина из ампул

Концентрации окислительных реагентов	Начальная скорость деструкции, ммоль/л·мин	Степень деструкции, %	
		1 час	6 суток
$[Fe^{2+}] = 0.25$ ммоль/л, $[H_2O_2] = 8.0$ ммоль/л	6.0	35.6	64.8
$[Fe^{2+}] = 0.25$ ммоль/л, $[H_2O_2] = 16.0$ ммоль/л	1.0	24.8	66.0
$[Fe^{2+}] = 0.5$ ммоль/л, $[H_2O_2] = 16.0$ ммоль/л	2.6	29.6	88.0
$[Fe^{2+}] = 0.125$ ммоль/л, $[H_2O_2] = 8.0$ ммоль/л	4.0	24.8	72.0
$[Fe^{2+}] = 0.125$ ммоль/л, $[H_2O_2] = 4.0$ ммоль/л	4.2	28.8	73.6
$[Fe^{2+}] = 0.25$ ммоль/л, $[H_2O_2] = 4.0$ ммоль/л	4.6	39.2	72.8

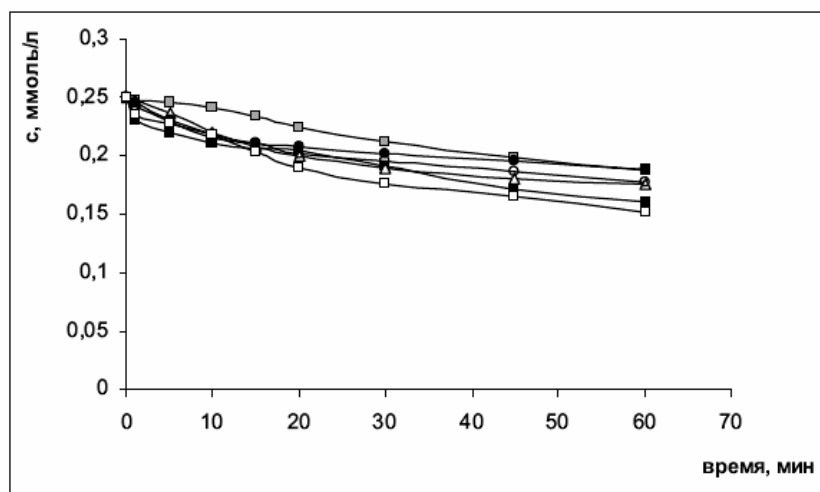


Рис. 1. Кинетические кривые окисления реактивом Фентона аналгина из ампул в течение 1 часа при различных концентрациях окислительных реагентов:

■- $[\text{Fe}^{2+}] = 0.25$  ммоль/л,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 8.0$  ммоль/л; ▣- $[\text{Fe}^{2+}] = 0.25$  ммоль/л,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 16.0$  ммоль/л;  
 △- $[\text{Fe}^{2+}] = 0.5$  ммоль/л,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 16.0$  ммоль/л; ●- $[\text{Fe}^{2+}] = 0.125$  ммоль/л,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 8.0$  ммоль/л;  
 ○- $[\text{Fe}^{2+}] = 0.125$  ммоль/л,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 4.0$  ммоль/л; □- $[\text{Fe}^{2+}] = 0.25$  ммоль/л,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 4.0$  ммоль/л.

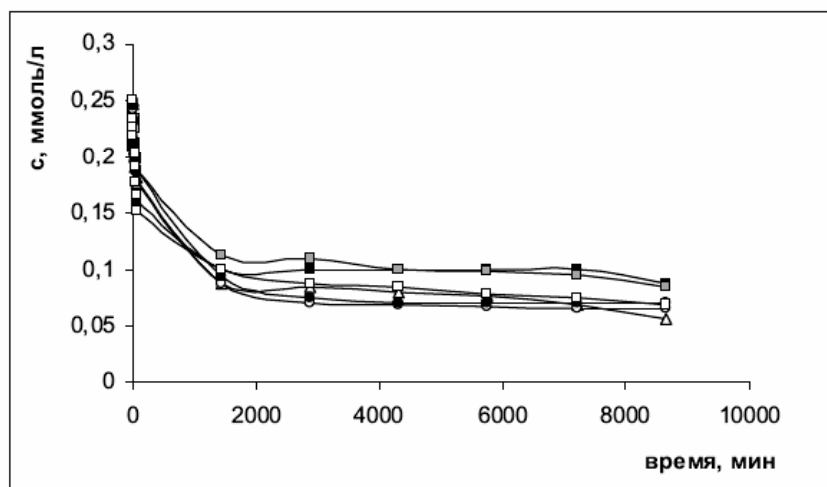


Рис. 2. Кинетические кривые окисления реактивом Фентона аналгина из ампул в течение 6 суток при различных концентрациях окислительных реагентов:

■- $[\text{Fe}^{2+}] = 0.25$  ммоль/л,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 8.0$  ммоль/л; ▣- $[\text{Fe}^{2+}] = 0.25$  ммоль/л,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 16.0$  ммоль/л;  
 △- $[\text{Fe}^{2+}] = 0.5$  ммоль/л,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 16.0$  ммоль/л; ●- $[\text{Fe}^{2+}] = 0.125$  ммоль/л,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 8.0$  ммоль/л;  
 ○- $[\text{Fe}^{2+}] = 0.125$  ммоль/л,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 4.0$  ммоль/л; □- $[\text{Fe}^{2+}] = 0.25$  ммоль/л,  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 4.0$  ммоль/л.

Из данных табл. 1 видно, что система с максимальной начальной скоростью окисления не является наиболее эффективной с точки зрения достижения самой высокой степени деструкции. По этому показателю наилучшей стала система с максимальным в изученном диапазоне содержанием пероксида водорода. Возможно, меньшей концентрации окислителя недостаточно для полного окисления содержащегося в растворе аналгина, и начинавшееся с высокой скоростью разложение прекращается, не достигнув высоких степеней превращения. В то же время простое повышение концентрации пероксида водорода на конечный результат практически не влияет (см. табл. 1). Необходимый эффект достигается только при одновременном повыше-



нии концентрации соли железа в системе. Вероятно, процессы полимеризации гидро-ксокомплексов железа, переводящие его в неактивную форму, в изучаемых растворах довольно сильны, поэтому требуется довольно высокое исходное содержание ионов железа.

Аналогично было изучено окисление анальгина, раствор которого был приготовлен из таблеток; соответствующие кинетические кривые представлены на рис. 3 и 4. Рассчитанные степени деструкции и начальные скорости приведены в табл. 2.

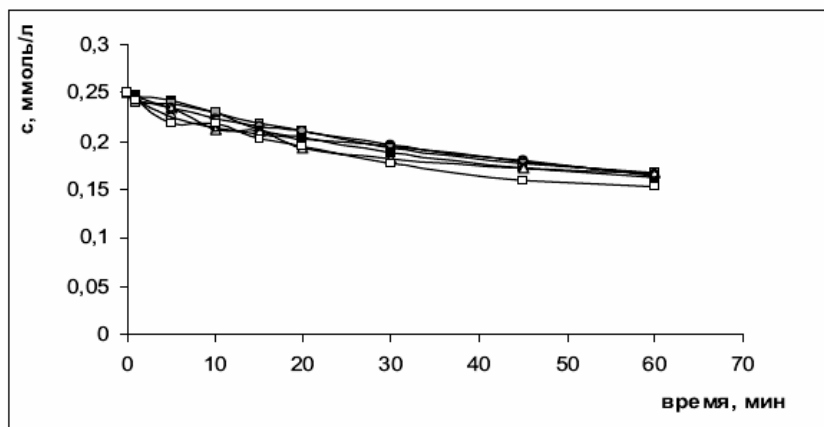


Рис. 3. Кинетические кривые окисления реактивом Фентона анальгина из таблеток в течение 1 часа при различных концентрациях окислительных реагентов:

■ -  $[\text{Fe}^{2+}] = 0.25$  ммоль/л.  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 8.0$  ммоль/л; ▣ -  $[\text{Fe}^{2+}] = 0.25$  ммоль/л.  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 16.0$  ммоль/л;  
 △ -  $[\text{Fe}^{2+}] = 0.5$  ммоль/л.  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 16.0$  ммоль/л; ● -  $[\text{Fe}^{2+}] = 0.125$  ммоль/л.  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 8.0$  ммоль/л;  
 ○ -  $[\text{Fe}^{2+}] = 0.125$  ммоль/л.  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 4.0$  ммоль/л; □ -  $[\text{Fe}^{2+}] = 0.25$  ммоль/л.  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 4.0$  ммоль/л.

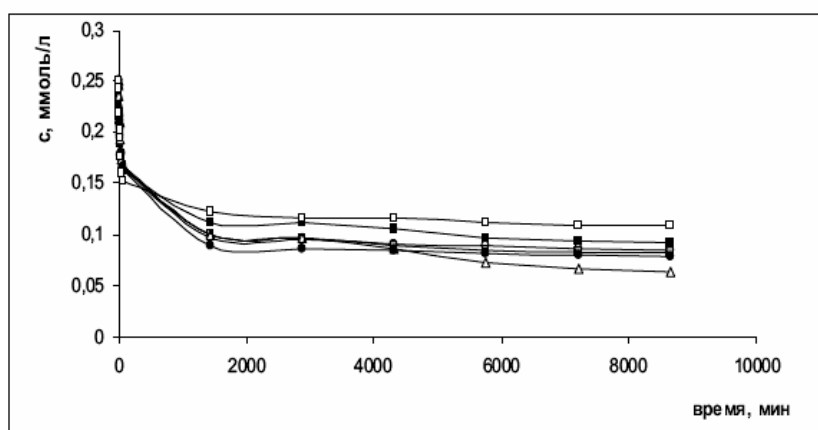


Рис. 4. Кинетические кривые окисления реактивом Фентона анальгина из таблеток в течение 6 суток при различных концентрациях окислительных реагентов:

■ -  $[\text{Fe}^{2+}] = 0.25$  ммоль/л.  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 8.0$  ммоль/л; ▣ -  $[\text{Fe}^{2+}] = 0.25$  ммоль/л.  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 16.0$  ммоль/л;  
 △ -  $[\text{Fe}^{2+}] = 0.5$  ммоль/л.  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 16.0$  ммоль/л; ● -  $[\text{Fe}^{2+}] = 0.125$  ммоль/л.  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 8.0$  ммоль/л;  
 ○ -  $[\text{Fe}^{2+}] = 0.125$  ммоль/л.  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 4.0$  ммоль/л; □ -  $[\text{Fe}^{2+}] = 0.25$  ммоль/л.  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 4.0$  ммоль/л.

Можно отметить, что при окислении анальгина из таблеток максимальная степень деструкции достигается при введении высоких концентраций окислительных реагентов, как и в случае анальгина из ампул. В то же время для значений начальной скорости окисления закономерности несколько иные: максимальную начальную скорость удастся наблюдать при очень низкой концентрации пероксида водорода в растворе.

Из сравнения полученных данных следует, что глубина деструкции анальгина незначительно зависит от лекарственной формы окисляемого препарата. Различия можно объяснить, если принять во внимание, что в состав таблеток входят вспомога-



тельные органические вещества (крахмал, сахар). Окислительные реагенты могут расходоваться не только на деструкцию действующего вещества анальгина, но и, частично, на взаимодействие с дополнительными компонентами.

Таблица 2

**Начальные скорости и степени окислительной деструкции анальгина из таблеток**

Концентрации окислительных реагентов	Начальная скорость деструкции, мкмоль/л·мин	Степень деструкции, %	
		1 час	6 суток
[Fe <sup>2+</sup> ]=0.25ммоль/л, [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=8.0ммоль/л	2.0	34.8	63.2
[Fe <sup>2+</sup> ]=0.25ммоль/л, [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=16.0ммоль/л	2.2	33.2	66.8
[Fe <sup>2+</sup> ]=0.5ммоль/л, [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=16.0ммоль/л	3.0	32.8	74.8
[Fe <sup>2+</sup> ]=0.125ммоль/л, [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=8.0ммоль/л	5.0	34.0	68.4
[Fe <sup>2+</sup> ]=0.125ммоль/л, [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=4.0ммоль/л.	3.2	34.0	66.0
[Fe <sup>2+</sup> ]=0.25ммоль/л, [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=4.0ммоль/л	6.2	38.8	56.8

Результаты экспериментов по окислительной деструкции анальгина реактивом Фентона подтвердили перспективность инактивации анальгина этим методом. Тем не менее, рекомендовать методику к использованию можно, лишь убедившись в отсутствии негативного воздействия на живые организмы. Продукты полной минерализации анальгина – диоксид углерода, вода, азот – нетоксичны, однако нельзя исключать вероятность появления устойчивых интермедиатов с вредными свойствами. В связи с этим была выполнена оценка воздействия продуктов деструкции на теплокровных животных (крыс).

Результаты экспериментов по исследованию биологического действия продуктов деструкции сведены в табл. 3. При сравнении показателей крови экспериментальной и контрольной групп животных можно заметить достоверное снижение содержания гемоглобина, рост количества лейкоцитов, а также снижение содержания различных форм нейтрофилов у животных экспериментальной группы. Изменение других гематологических показателей находится в пределах статистической погрешности.

Таблица 3

**Основные гематологические показатели крыс, подвергшихся воздействию продуктов деструкции анальгина**

Группа	Эритроциты, $\times 10^{12}$ л <sup>-1</sup>	Лейкоциты, $\times 10^9$ л <sup>-1</sup>	Гемоглобин, г/л	Лимфоциты, %	Нейтрофилы		
					юные, %	палочки, %	сегменты, %
Контроль	7,5±0,2	3,6±0,6	145±25	63±3	1,8±0	16,9±2	17,4±2
Эксперимент	6,8±0,2	4,6±0,4	88±3	75±4	2,5±0	10,3±1,8	13,5±2,9
Достоверность различия показателей	неопред.	достоверно	достоверно	неопред.	достоверно	неопред.	достоверно

Необходимо отметить, что зафиксированное изменение содержания различных клеток крови находится в пределах физиологической нормы. Единственный показатель, снижение которого требует отдельного рассмотрения, - содержание гемоглобина в крови экспериментальной группы крыс. Очевидно, что в этом случае необходимы дальнейшие исследования. В первую очередь, следует обратить внимание на тот факт, что катионы железа, являясь одним из компонентов реактива Фентона, после деструкции сохраняются в реакционной смеси. Следовательно, животные экспериментальной группы вместе с продуктами деструкции анальгина получали и оставшиеся в растворе соли железа. Нельзя исключить, что эти соли, наряду с прочими факторами, повлияли на равновесие различных форм железа в организме животных.



### Заключение

Проведенные исследования показали, что анальгин подвергается окислительной деструкции под воздействием реактива Фентона. Этот метод после тщательной проверки биологического действия отработанных растворов может быть рекомендован для обезвреживания и инактивации лекарства, попавшего в сточные воды, а также отходов анальгина и лекарств с истекшим сроком годности.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного контракта № П153 в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 г.г.*

Авторы благодарят заведующую кафедрой анатомии и физиологии живых организмов БелГУ доктора биологических наук, профессора М.З. Федорову за методическую помощь в постановке эксперимента по оценке биологического воздействия продуктов деструкции, а также магистранта биолого-химического факультета БелГУ В.В. Симонова за помощь в проведении эксперимента.

### Список литературы

1. Сычев А.Я., Травин С.О. Каталитические реакции и охрана окружающей среды. – Кишинев: Изд-во «Штиница», 1983. – 216 с.
2. Нагиев Т.М. Химическое сопряжение: сопряженные реакции окисления пероксида водорода. – М.: Наука, 1989. – 216 с.
3. Соложенко Е.Г., Соболева Н.М., Гончарук В.В. Применение каталитической системы  $H_2O_2-Fe^{2+}(Fe^{3+})$  при очистке воды от органических соединений // Химия и технология воды. – 2004. – Т. 26, № 3. – С.219-246.
4. Вахитова Л.Н., Скрыпка А.В., Савёлова В.А., Попов А.Ф., Панченко Б.В. Окисление метилфенилсульфида пероксидом водорода в присутствии гидрокарбонат-аниона // Теоретическая и экспериментальная химия. – 2005. – №2. – С. 60-70.
5. <http://medicalarea.ru/> – Критерии качества лекарственных средств.

## OXIDATIVE INACTIVATION OF ANALGINUM

**M.N. Nemchenko**

**O.E. Lebedeva**

*Belgorod State University  
Pobedy St., 85, Belgorod,  
308015, Russia*

*E-mail:*

*nemchenko-  
maria@yandex.ru*

It was studied the oxidative destruction of sodium metamizole – the active component of analginum. The destruction was carried out by hydrogen peroxide in the presence of iron (II) ions. The variation of oxidative agents' concentration was accomplished. It was made the assessment of biological effect of analginum degradation products.

Key words: inactivation, analginum, Fenton reagent, hydrogen peroxide.