

# ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

**Изучено окисление ряда лекарственных веществ пероксидом водорода в присутствии ионов железа (II). Определены оптимальные соотношения концентраций окислительных реагентов. Рассчитаны начальные скорости процессов и степени деструкции веществ. Выделены группы легко- и трудноокисляемых лекарств.**

## Введение

**В** последнее время наблюдается существенный рост содержания различных лекарственных веществ в сточных водах. Многие фармацевтические вещества не подвергаются метаболизму в организме человека и, покидая его, находятся в биологически активной форме, практически не теряя своих свойств. В результате крупномасштабного фармацевтического производства органические фрагменты лекарственных веществ сбрасываются в сточные воды в качестве отходов. Неиспользуемые лекарства с истекшим сроком годности не утилизируются, а выбрасываются на свалки, где под воздействием естественных факторов попадают в природные воды, влияя на живые организмы, среду их обитания и на экосистему в целом. Фармацевтические препараты становятся распространенными загрязнителями [1, 2].

Несмотря на то, что в литературе в настоящее время описывается множество способов деструкции органических соединений-загрязнителей, пока еще нет универсального, эффективного применительно к веществам любого строения, метода их окислительного разложения и, соответственно, способа обезвреживания загрязнителей в природных объектах [3-5].

Окислительно-деструктивные процессы с участием высокоактивных радикальных частиц рассматривают как перспективное направление детоксикации устойчивых органических загрязнителей, что дает возможность создания технологий очистки воды, в том числе и от лекарственных препаратов. Пероксид водорода занимает особое место среди современных окислителей. Он являет-

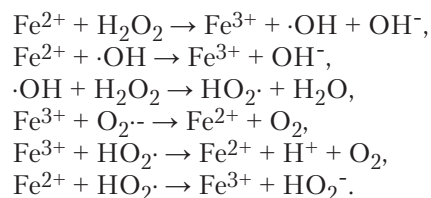
**М.Н. Немченко\***,  
аспирант биолого-химического факультета, Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ)

**О.Е. Лебедева**,  
доктор химических наук, профессор, декан биолого-химического факультета, Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ)



ся одним из наиболее распространенных реагентов при разработке так называемых Передовых Окислительных Процессов. Способам активации пероксида водорода посвящены многочисленные исследования. Однако до настоящего времени наиболее эффективный способ повышения окислительной способности пероксида водорода – его радикальный распад в присутствии ионов железа.

Радикально-цепной механизм, предложенный Габером и Вейсом, позволяет понять все основные особенности реакций разложения  $H_2O_2$  и образования в этих системах радикалов  $\cdot OH$  и  $HO_2\cdot$ , участвующих в окислении различных субстратов [6, 7].



В данной работе изучался процесс минерализации действующего вещества в лекарственных препаратах различного назначения реактивом Фентона – смесью пероксида водорода и двухзарядных ионов железа.

\* Адрес для корреспонденции: nemchenko@bsu.edu.ru

Ранее было показано, что данный подход применим для окислительной деструкции загрязнителей различных классов [8, 9]. Целью настоящего исследования являлась проверка применимости подхода для инактивации фармацевтических средств различного строения.

## Материалы и методы исследования

В работе изучались окислительно-деструктивные превращения 12 лекарств (табл. 1). Окисление всех лекарственных веществ осуществляли в водных растворах с концентрацией действующего вещества 0,25 ммоль/л. Далее будем называть изученные субстраты по названиям соответствующих лекарств, принимая во внимание, что речь идет только об изменении концентрации действующего вещества. Превращения, которые могут претерпевать вспомогательные вещества, в работе не рассматривались.

Во всех экспериментах изучали протекание окисления лекарственных веществ при комнатной температуре в водном растворе объемом 25 мл. В исследуемый раствор добавляли рассчитанное количество раствора пероксида водорода и сульфата железа (II). Концентрация пероксида водорода варьировалась от 4 до 16 ммоль/л, концентрация ионов  $\text{Fe}^{2+}$  – в диапазоне 0,125–0,500 ммоль/л. Во всех экспериментах реакционную смесь выдерживали длительное время

### Ключевые слова:

окисление,  
пероксид водорода,  
фармацевтические  
компоненты,  
реактив Фентона

(6-8 сут.), чтобы исключить влияние случайных факторов.

Оптические спектры растворов лекарственных веществ и реакционных смесей регистрировали на приборе SPECORD-50 в диапазоне волн от 190 до 450 нм с шагом 1 нм. За снижением концентрации реагентов следили по изменению оптического поглощения растворов при длине волны, соответствующей для каждого соединения максимуму поглощения. Концентрацию реагентов определяли по калибровочным графикам в их линейной области.

Исходное значение pH является одним из определяющих параметров при оптимизации процессов в системе  $\text{H}_2\text{O}_2$ – $\text{Fe}^{2+}$ -субстрат. Согласно [10], окисление большинства органических соединений под действием реагента Фентона наиболее эффективно протекает при исходных значениях pH 2,7-3,5. В связи с этим начальное значение pH среды поддерживалось в указанном диапазоне во всех экспериментах.

## Результаты и их обсуждение

Для исследования были выбраны лекарственные вещества из категории потенциальных трудноразлагаемых загрязнителей различного строения – структурными элементами большинства из них служат ароматические кольца, конденсированные ароматические фрагменты либо гетероциклы.

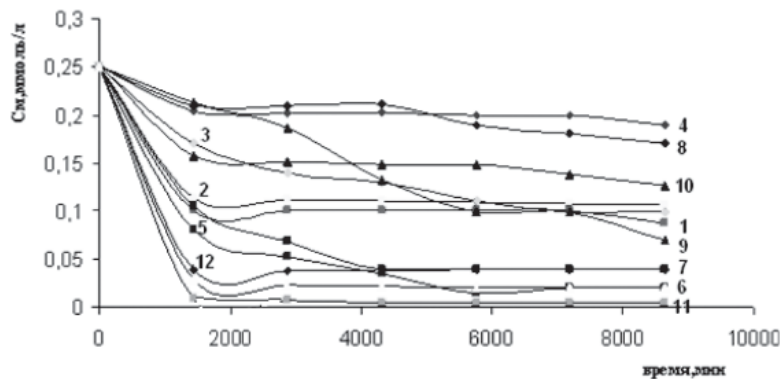
Таблица 1

Перечень исследованных лекарств

№	Название лекарства	Химическое название действующего вещества	Брутто-формула действующего вещества
1	Анальгин	1-фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфонат натрия	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}$
2	Дибазол	2-фенилметил-1Н бензимидазол	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$
3	Диклофенак	2-(2,6-дихлорфенил)амино бензолуксусная кислота	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$
4	Димедрол	2-(дифенилметокси)-N,N-диметилэтанамин	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$
5	Карбамазепин	5Н-добенз(b,f)азепин-5-карбоксаимид	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$
6	Левомецетин	2,2-дихлор-2-гидрокси-1-гидроксиметил-2-(4-нитрофенил)этилацетамид	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$
7	Метилурацил	2,4-диокси-6-метил-1,2,3,4-тетрагидро-пиримидин	$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$
8	Но-шпа	1-(3,4-диэтоксифенилметил)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4$
9	Парацетамол	N-(4-гидроксифенил) ацетамид	$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$
10	Эффералган УПСА	N-(4-гидроксифенил) ацетамид	$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$
11	Фурацилин	2-(5-нитро-2-фурилметил)гидразин карбоксаимид	$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_4$
12	Фуросемид	5-аминосальфонил-4-хлор-2-(2-фурилметил) аминобензойная кислота	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$

Поскольку окисление реактивом Фентона – цепная реакция, установление простых стехиометрических соотношений между окисляемым субстратом и окислительными реагентами в ней невозможно. Тем не менее, известно, что на эффективность деструкции влияют как концентрация пероксида водорода, так и концентрация ионов железа, причем неблагоприятное воздействие могут оказывать и слишком низкие, и слишком высокие концентрации компонентов реактива Фентона. В связи с этим проводили варьирование концентраций окислительных реагентов – выполняли окислительную деструкцию с различными концентрациями пероксида водорода при одинаковой концентрации ионов железа, затем сохраняли концентрацию пероксида водорода постоянной, а содержание ионов железа меняли. Примеры кинетических кривых для одного из сочетаний концентраций окислительных реагентов представлены на *рис. 1*. Из полученных данных рассчитаны степени деструкции лекарственных веществ для различных соотношений концентраций пероксида водорода и соли железа (*табл. 2*).

Можно видеть, что среди исследованных препаратов выделяется группа лекарств с высокой степенью деструкции, практически не зависящей от концентрации окислительных реагентов – фурацилин, левомицетин, карбамазепин. К ним примыкают еще два препарата с несколько меньшей, но все еще значительной степенью превращения – метилурацил и фуросемид. Все эти препараты были отнесены нами к группе легкоокис-



**Рис. 1.** Кинетические кривые разложения лекарственных веществ при  $[Fe^{2+}] = 0,25 \text{ ммоль/л}$ ,  $[H_2O_2] = 8,0 \text{ ммоль/л}$ : 1 – аналгин, 2 – дибазол, 3 – диклофенак, 4 – димедрол, 5 – карбамазепин, 6 – левомицетин, 7 – метилурацил, 8 – но-шпа, 9 – парацетамол, 10 – эффералган УПСА, 11 – фурацилин, 12 – фуросемид.

ляемых. Степень 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. Однозначной зависимости между содержанием в молекуле атомов углерода и необходимым количеством окислителей не наблюдается – в группу трудноокисляемых лекарств вошел и парацетамол ( $C_8$ ), и но-шпа ( $C_{24}$ ).

На начальном этапе окислительной деструкции изученные препараты различаются наиболее значительно. Это хорошо заметно на рисунке. По начальной скорости окисли-

