

# 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-

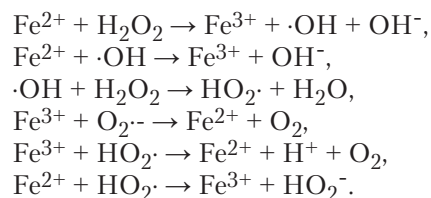
**М.Н. Немченко\***,  
аспирант биологического факультета, Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ)

**О.Е. Лебедева**,  
доктор химических наук, профессор, декан биологического 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](mailto: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  $Fe^{2+}$  – 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  $H_2O_2$ - $Fe^{2+}$ -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 труднорастворимых загрязнителей различного строения – структурными элементами большинства из них служат ароматические кольца, конденсированные ароматические фрагменты либо гетероциклы.

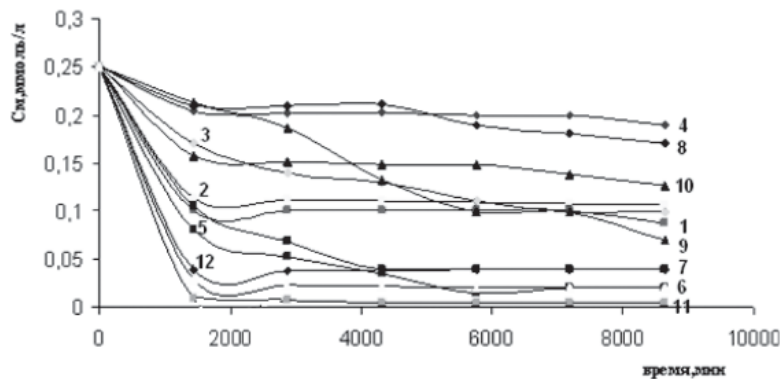
**Таблица 1**

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	$C_{13}H_{16}N_3O_4SNa$
2	Дибазол	2-фенилметилден-1Н бензимидазол	$C_{14}H_{12}N_2$
3	Диклофенак	2-(2,6-дихлорфенил)амино бензолуксусная кислота	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$
4	Димедрол	2-(дифенилметокси)-N,N-диметилэтанамин	$C_{17}H_{21}NO$
5	Карбамазепин	5Н-добенз(b,f)азепин-5-карбоксаимид	$C_{15}H_{12}N_2O$
6	Левомецетин	2,2-дихлор-2-гидрокси-1-гидрокси-метилден-2-(4-нитрофенил)этилацетамид	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$
7	Метилурацил	2,4-диокси-6-метил-1,2,3,4-тетрагидро-пиримидин	$C_5H_6N_2O_2$
8	Но-шпа	1-(3,4-диэтоксифенилметилден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	$C_{24}H_{31}NO_4$
9	Парацетамол	N-(4-гидроксифенил) ацетамид	$C_8H_9NO_2$
10	Эффералган УПСА	N-(4-гидроксифенил) ацетамид	$C_8H_9NO_2$
11	Фурацилин	2-(5-нитро-2-фуранилметилден)гидразин карбоксаимид	$C_6H_6N_4O_4$
12	Фуросемид	5-аминосульфонилен-4-хлор-2-(2-фуранилметил) аминобензойная кислота	$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

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, левомецетин, 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  $[Fe^{2+}] = 0,25$  ммоль/л,  $[H_2O_2] = 8,0$  ммоль/л: 1 – аналгин, 2 – дибазол, 3 – диклофенак, 4 – димедрол, 5 – карбамазепин, 6 – левомецетин, 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-



**Таблица 2**

Сравнение степени деструкции лекарственных веществ в экспериментах с различными начальными концентрациями пероксида водорода и соли железа

№	Название лекарства	Степень деструкции, %, через 6 сут.		
		[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] = 8 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ] = 0,25 ммоль/л	[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] = 16 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ] = 0,25 ммоль/л	[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] = 16 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ] = 0,5 ммоль/л
11	Анальгин	64,8	66,0	88,0
22	Дибазол	57,6	60,0	64,0
33	Диклофенак	60,4	52,0	73,2
44	Димедрол	24,4	36,0	51,2
55	Карбамазепин	92,0	92,0	96,0
66	Левомецетин	92,0	96,4	97,0
17	Метилурацил	84,0	92,0	90,0
18	Но-шпа	32,0	72,0	58,8
19	Парацетамол	60,4	73,0	83,5
110	Эффералган УПСА	49,2	58,0	72,0
111	Фурацилин	99,0	97,5	96,0
112	Фуросемид	84,0	84,0	80,0

тельной деструкции, то есть по наклону начального участка кинетических кривых, легкоокисляемые лекарства располагаются в следующем ряду: фурацилин > фуросемид > левомецетин > метилурацил > карбамазепин.

В группе трудноокисляемых лекарств препараты по своей способности к окислительно-деструктивным превращениям располагаются в следующем ряду: эффералган УПСА > анальгин ≈ дибазол > парацетамол > диклофенак > но-шпа = димедрол. В этой группе изменение концентраций окислительных реагентов позволяет существенным образом регулировать степень превращения лекарственных веществ. Перечень препаратов приводит к достаточно неожиданному выводу: все устойчивые к окислению лекарства являются широко распространенными в отечественной медицинской практике препаратами. Следовательно, можно прогнозировать рост их содержания в сточных водах.

При детальном изучении начального участка кинетических кривых (время деструкции 6 час) обращает на себя внимание поведение карбамазепина – начальный участок практически горизонтален. Интересно, что эта особенность сохраняется при любых изученных концентрациях окислительных реагентов. Тем не менее, через 6 сут именно карбамазепин достигает одной из самых высоких степеней превращения. Возможно, это связано с особенностями строения его молекулы, т.к.

это вещество, единственное из всех изученных, имеет в своей основе 7-членный гетероцикл гептатриенового типа.

## Заключение

Проведенные исследования показали, что многие распространенные лекарственные вещества подвергаются окислительной деструкции под воздействием реактива Фентона при комнатной температуре и атмосферном давлении. Таким образом, окислительная деструкция может рассматриваться как перспективный метод инактивации негодных к применению препаратов, а также как способ локальной очистки сточных вод клиник и фармацевтических производств.

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

## Литература

1. Самаров И. Реки, полные лекарств // Фармацевтический вестник, 2007. № 15. С. 11.
2. Calderon D. Screening of pharmaceuticals and other organic pollutants in agricultural irrigation and their potential crop uptake in

torroella de spain / D. Calderon, C. Jimenez, V. Matamoros // Abstracts of 9th European Meeting on Environmental Chemistry. Spain: Girona, 2008. P. 42.

3. Naiiar N. Oxidation of pharmaceuticals during chlorination and advanced oxidation processes / N. Naiiar, M. Soufan, M. Deborde, P. Jomier // Abstracts of 10th European Meeting on Environmental Chemistry. France: Limoge, 2009. P. 26.

4. Szabo R. Photodegradation of pharmaceutical compounds / R. Szabo, K. Gajda-Schranz, A. Dome // Abstracts of 9th European Meeting on Environmental Chemistry. Spain: Girona, 2008. P. 51.

5. Vulliet E. Occurrence of pharmaceuticals and hormones in influent and effluent of French drinking water treatment plants / E. Vulliet, C. Cren-Olive // Abstracts of 10th European Meeting on Environmental Chemistry. France: Limoge, 2009. P. 68.

6. Сычев А.Я. Каталитические реакции и охрана окружающей среды / А.Я. Сычев, С.О. Травин. Кишинев: Штиница, 1983. 273 с.

7. Нагиев Т.М. Химическое сопряжение: сопряженные реакции окисления пероксида водорода. М.: Наука, 1989. 216 с.

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

9. Лебедева О.Е. Химическая деградация оксигенированного нонилфенола / О.Е. Лебедева, Н.А. Глухарева, Н.Е. Желтякова, Е.Н. Колесникова, Ю.Н. Козырева // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология, 2004. Т. 47. № 8. С. 14-17.

10. Соложенко Е.Г. Применение каталитической системы  $H_2O_2-Fe^{2+}(Fe^{3+})$  при очистке воды от органических соединений / Е.Г. Соложенко, Н.М. Соболева, В.В. Гончарук // Химия и технология воды, 2004. Т. 26. № 3. С. 219-246.



M.N. Nemchenko, O.E. Lebedeva

## PHARMACEUTICALS OXIDATIVE DESTRUCTION

Oxidation process of some pharmaceuticals by hydrogen peroxide in the presence of iron ions (II) has been investigated. Best oxidant ratio has been identified. Initial rates of the

oxidizing process and destruction degree of the substances have been calculated. Oxidation-prone and easily oxidable pharmaceuticals have been marked out.

**Key words:** oxidation, hydrogen peroxide, pharmaceuticals, Fenton reagent