

Инактивация фармацевтических отходов

М.Н. Устинова, Д.И. Дмитрук

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород

Изучена деструкция фурацилина с различным сроком годности реактивом Фентона, фото-Фентона, а также УФ-облучением и УФ-облучением в присутствии пероксида водорода. Определены оптимальные условия процесса, подобраны эффективные соотношения реагентов, рассчитаны степени деструкции и начальные скорости процессов. Показано, что в просроченном препарате сохраняется качественно и количественно содержание действующего вещества. В системе Фентона деструкция просроченного препарата достигается наиболее полно, 97%, в то время как для годного препарата только 92%. Методами фотолиза, а также в присутствии окислителя пероксида водорода и фото-Фентона способность препарата с истекшим сроком годности к деструктивным процессам усиливается и достигает за час более 95% при самых щадящих условиях деструкции. Препарат годный к применению подвергается фото-деструктивным методам слабее. Процесс идет синхронно для обоих препаратов только в УФ-условиях при высоких концентрациях окислителя – пероксида водорода.

Ключевые слова: фурацилин, пероксид водорода, реактив Фентона, УФ-облучение.

В современном мире в связи с увеличением выпускаемых и не должным образом утилизируемых фармацевтических отходов, страдает почва, вода, воздух, а вместе с тем и все живые организмы экосистемы [1-4].

Число научных работ о катастрофическом воздействии медикаментов на гидробионты возрастает. Фармацевтические загрязнители попадают в окружающую среду несколькими путями: в составе естественных выделений человека, через отходы промышленности и путем сброса на свалки [5-6].

В начале XXI века Европейское агентство по окружающей среде объявила тревогу, в связи с остатками медикаментов способных перемещаться непосредственно через воду или по трофическим цепям к птицам, животным и человеку. Учитывая последние данные о мониторинге 713 лекарственных средств в природе, было выявлено, что концентрация 631 медикаментов была превышена [7]. Проведенные исследования в Германии показали, что каждый год происходит утилизация медикаментов порядка 16000 тонн препаратов, из

медицинских заведений, из которых 60–80% безответственно попадает на свалки [8].

Сейчас существует множество способов борьбы с такими загрязнителями [9-10]. Одним из наиболее перспективных способов инактивации фармацевтических поллютантов является химическая деструкция.

Целью данной работы являлось изучение деструкции действующего вещества фурацилина в препаратах с различным сроком годности различными окислительными системами.

Объект исследования – фурацилин – производное нитрофурана, один из наиболее часто применяемых противомикробных препаратов, широкого спектра действия, ввиду низкой токсичности по сравнению с многими антибиотиками. Тем не менее имеет побочные действия и в случае повышения дозировки они усиливаются, приводя к диспепсическим и нейротоксическим явлениям. Поэтому, накапливаясь в природных объектах, данное вещество будет негативно влиять на микробионтов и биогеоценоз в целом. Представляло интерес изучить препараты, годный к применению и с истекшим сроком годности, выявить изменения состава действующего вещества в качественном и количественном содержании, а также изучить влияние этих изменений на способность к деструктивным процессам. Актуальность данных исследований безусловна в современных реалиях.

В работе были использованы следующие лекарственные препараты: Фурацилин «Авексима» таблетки 20мг с истекшим сроком годности июль 2022 года (07/22) и Фурацилин ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод» таблетки 20 мг со сроком годности апрель 2024 года (04/24). Работа выполнена в 2023 году.

Количественное определение субстратов проводили спектрофотометрическим методом. Регистрацию спектров проводили на спектрофотометре Specord 210. Концентрацию субстратов определяли по калибровочным графикам в их линейной области. Важно отметить что оба препарата имели идентичные спектры поглощения.

Расчет концентрации делали относительно действующего вещества фурацилина (рисунок 1), конечная концентрация в рабочем растворе составляла 0,125 ммоль/л.

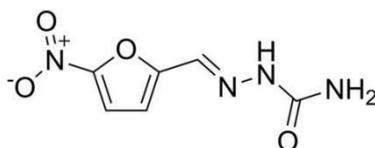


Рис. 1. Структурная формула действующего вещества фурацилина

В экспериментах изучали протекание окисления субстратов реактивом Фентона в водных растворах при температуре 20°C объемом 25 мл.

Для приготовления реактива Фентона применяли пероксид водорода «медицинский» (~38%), точное значение концентрации которого определяли по плотности с помощью ареометра, и, дополнительно, с применением метода окислительно-восстановительного титрования перманганатом калия в кислой среде.

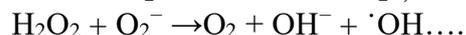
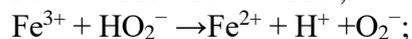
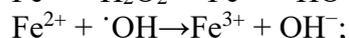
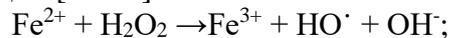
В качестве источников ионов железа (II) в реактиве Фентона была использована соль Мора. Исходный раствор соли готовили в мерной колбе на 25 мл из навески массой 0,125 г. Рабочие растворы готовили путем разбавления исходного раствора.

Рассчитанные количества с определённой концентрацией растворов пероксида водорода и раствора соли Мора добавляли в исследуемые растворы субстратов. Концентрация водных растворов пероксида водорода варьировалась от 4,0 до 32,0 ммоль/л, концентрация ионов железа 0,125 – 0,5 ммоль/л.

Для приготовления раствора лекарственного препарата из таблеток: таблетку предварительно взвешивали на аналитических весах, после взвешивания тщательно растирали в агатовой ступке, добавляли воды и растворяют при подогревании до 70-80° на водяной бане до полного растворения. После охлаждения доводили до метки. Рабочая концентрация субстрата во всех экспериментах составляла 0,125 ммоль/л.

УФ-облучение фурацилина проводили в фотолизной камере Вольта ФК-12М, оснащенной ртутной лампой ДРТ-1000 мощностью 1100 Вт, 50-60 Гц, с лучистым потоком 128 Вт. Поток излучения данной лампы лежит в области спектра 240-320 нм. Брали 25 мл исследуемого водного раствора, помещали в специальную кварцевую пробирку и подвергали облучению в течение определенного времени, до часа. По истечении каждых 5 минут облучения, раствору давали охладиться, отбирали пробу в кювету спектрофотометра и регистрировали спектр поглощения.

Система Фентона – одна из наиболее известных и изученных. Образуемые свободные радикалы гидрокси группы пероксида водорода, в ходе взаимодействия с ионами двухвалентного железа, имеют значительное значение редокс потенциала, а, следовательно, такой радикал способен окислить даже крупную, устойчивую молекулу. Главная стадия механизма образования гидроксильных радикалов в реакции [11-13]:

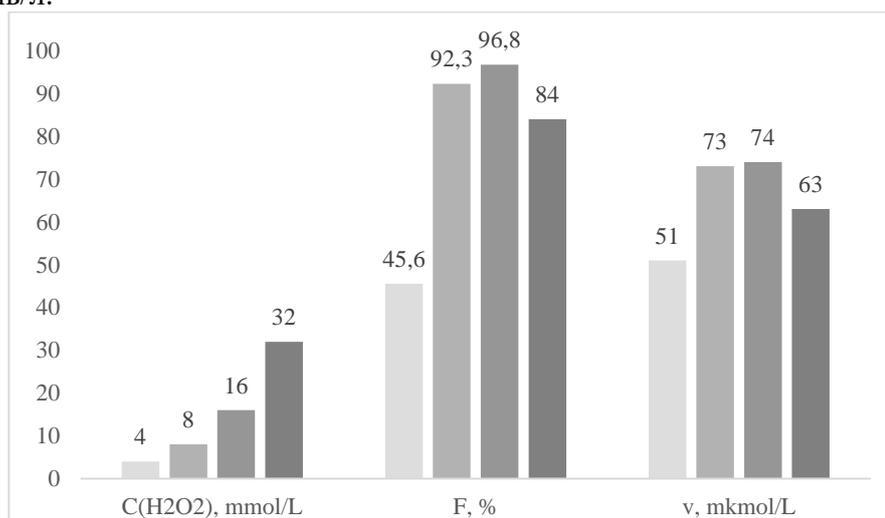


За процессом окисления фурацилина под действием реактива Фентона следили с контролем pH на протяжении всего эксперимента. Это связано с тем, что наиболее эффективно процесс протекает при pH 2,8 – 3,4. pH реакционной смеси близка к 3,0.

Стоит отметить, что оптический вклад пероксида водорода и ионов железа не велики, при длине волны 375 нм, соответствующего второму максимуму поглощения действующего вещества фурацилина. По данному максимуму результат деструкции можно считать наиболее достоверным. Однако в ходе анализа изучали спектры в диапазоне 200-500 нм для исключения процессов комплексообразования и образования фрагментов нитрофураля в системе. Важно отметить при спектральном исследовании в системе не образовывались новые пики поглощения, также как и наблюдалось смещения имеющихся.

В качестве раствора сравнения использовалась дистиллированная вода. Тем не менее в течении времени снимали полные спектры, чтобы исключить появления новых компонентов в системе, являющихся другими формами органических веществ или «осколков» фурацилина.

Окислительную деструкцию препарата фурацилина с истекшим сроком годности (07/22) сначала проводили при различных концентрациях пероксида водорода при постоянной концентрации ионов железа (0,125 ммоль/л). В ходе реакций наблюдалось изменение спектров с последовательным снижением оптической плотности в течение 60 мин. Изменяли концентрацию пероксида водорода от 4,0 ммоль/л до 32,0 ммоль/л.

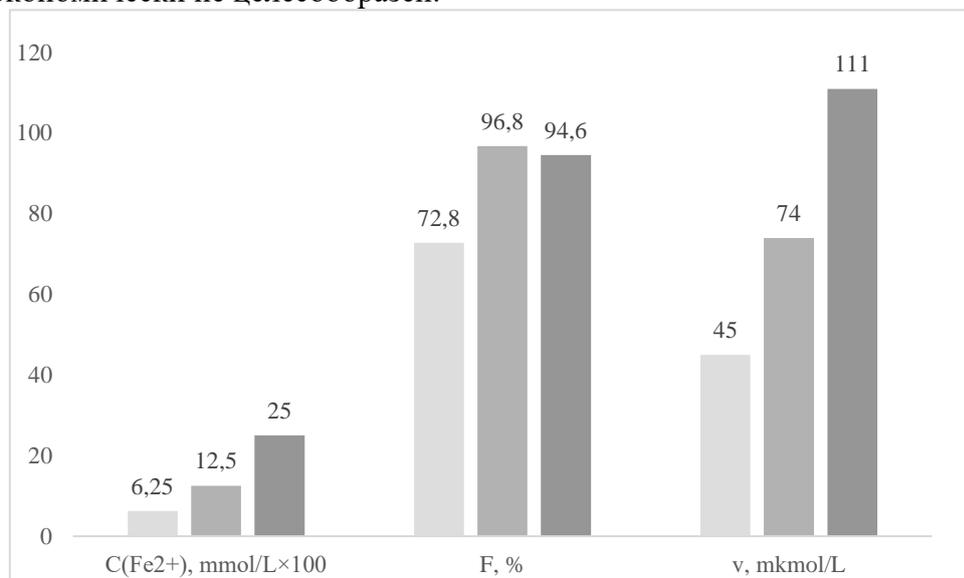


Р и с . 2 . Зависимость степени деструкции фурацилина с истекшим сроком годности (07/22) и начальной скорости процесса от концентрации пероксида водорода

Оптимальной определена концентрация пероксида водорода 16 ммоль/л. Зависимость степени деструкции и начальной скорости процесса от концентрации пероксида водорода представлена на рис. 2.

Далее варьировали концентрацию соли Мора от 0,0625 ммоль/л до 0,25 ммоль/л при постоянной оптимальной концентрации пероксида водорода 16 ммоль/л.

Процесс инактивации окислительной системой активного вещества фурацилина был исследован с использованием широкого ряда сочетаний окислительных реагентов в течение 60 минут (рисунок 3). Более глубокое окисление при 0,125 ммоль/л использовании раствора соли Мора происходит с пероксидом водорода с 16 ммоль/л, степень деструкции составила 96,8%, начальная скорость процесса максимальна для концентрации 0,25 ммоль/л соли Мора, однако степень деструкции при данном соотношении ниже, расход реагента в данном случае экономически не целесообразен.



Р и с . 3 . Зависимость степени деструкции фурацилина с истекшим сроком годности (07/22) и начальной скорости процесса от концентрации ионов железа

Т а б л и ц а 1

Кинетические характеристики деструкции фурацилина с истекшим сроком годности (07/22)

Соотношение реагентов [S] : [Fe ²⁺] : [H ₂ O ₂]	v ₀ , МКМОЛЬ/Л × МИН	F, %
1:1:32	51,0	45,6
1:1:64	73,0	92,3
1:1:128	74,0	96,8
1:1:256	63,0	84,0
1:0,5:128	45,0	72,8
1:2:128	111,0	94,6

Далее проводили деструкцию фурацилина со сроком годности 04/24. Для проведения окислительной деструкции водного раствора фурацилина пероксидом водорода в присутствии соли Мора.

Окислительную деструкцию препарата сначала проводили при различных концентрациях пероксида водорода при постоянной концентрации ионов железа (0,125 ммоль/л). В ходе реакций наблюдалось изменение спектров с последовательным снижением оптической плотности в течение 60 мин. Изменяли концентрацию пероксида водорода от 4,0 ммоль/л до 32,0 ммоль/л. Дополнительно провели измерение с концентрацией пероксида водорода 2 ммоль/л.

Оптимальной определена концентрация пероксида водорода 4 ммоль/л. Зависимость степени деструкции и начальной скорости процесса от концентрации пероксида водорода представлена на рисунке 4.

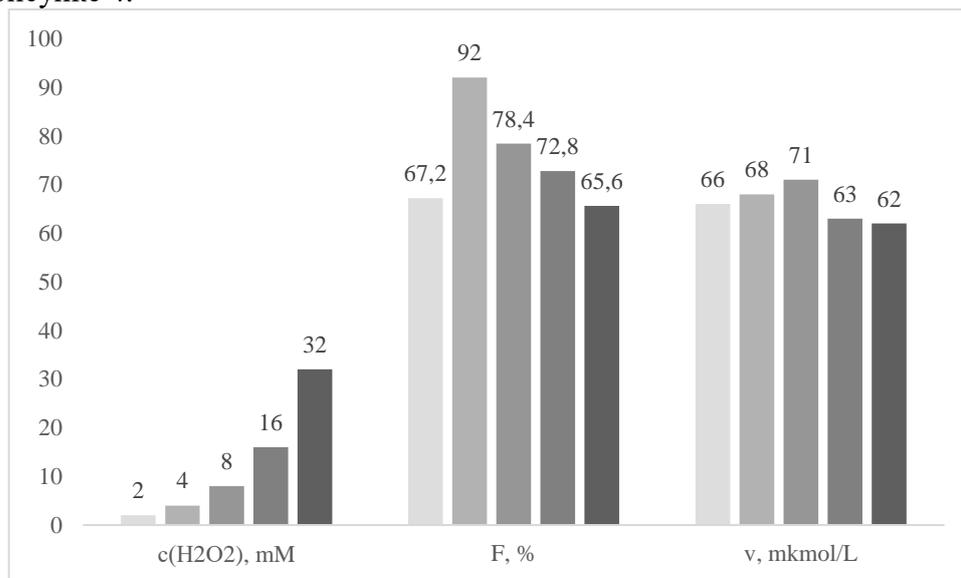
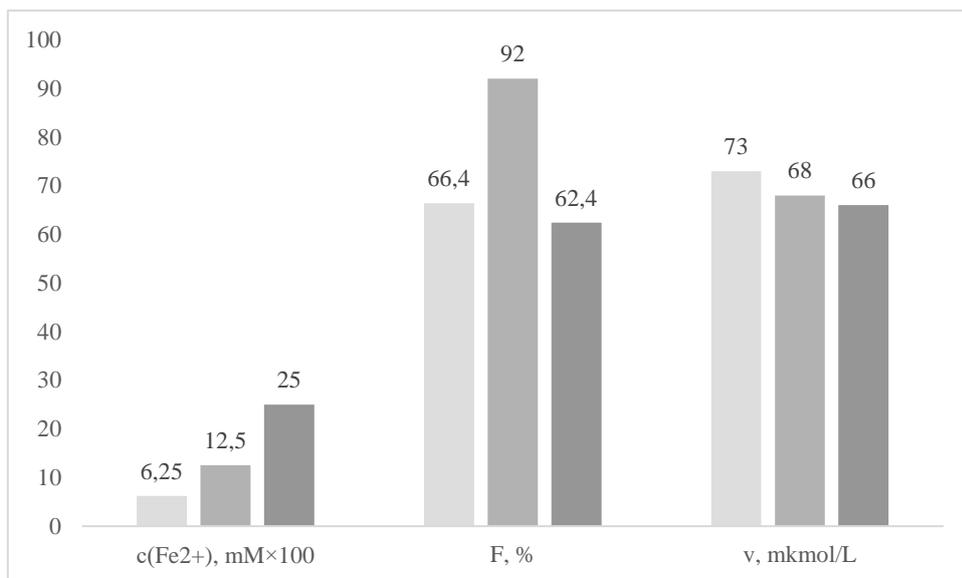


Рис. 4. Зависимость степени деструкции фурацилина годного к применению (04/24) и начальной скорости процесса от концентрации пероксида водорода

Далее варьировали концентрацию соли Мора при постоянной оптимальной концентрации пероксида водорода 4 ммоль/л. Стоит отметить, что для фурацилина с истекшим сроком годности оптимальным было большее количество пероксида водорода, поэтому данное соотношение с концентрацией пероксида 16 ммоль/л также было дополнительно изучено, при варьировании концентрации соли Мора 0,0625 ммоль/л, 0,125 ммоль/л и 0,25 ммоль/л.

Процесс инактивации окислительной системой активного вещества фурацилина был исследован с использованием широкого ряда сочетаний окислительных реагентов в течение 60 минут (рисунок 5). Более глубокое окисление при 0,125 ммоль/л использовании раствора соли Мора происходит с пероксидом водорода с 4 ммоль/л, степень деструкции составила 92%.



Р и с . 5. Зависимость степени деструкции фурацилина годного к применению (04/24) и начальной скорости процесса от концентрации ионов железа

Т а б л и ц а 2
Кинетические характеристики деструкции фурацилина годного к применению (04/24)

Соотношение реагентов [S] : [Fe ²⁺] : [H ₂ O ₂]	v ₀ , мкмоль/л×мин	F, %
1:1:16	66	67,2
1:1:32	68	92,0
1:1:64	71	78,4
1:1:128	63	72,8
1:1:256	62	65,6
1:0,5:128	53	55,2
1:2:128	73	72,0
1:0,5:32	73	66,4
1:2:32	66	62,4

Сопоставляя данные видно, что для фурацилина с истекшим сроком годности оптимальным является соотношение 1:1:128, для препарата со сроком годности 04/24 – соотношение 1:1:32, однако стоит отметить, что деструкция просроченного препарата достигается наиболее полно, 97%, в то время как для годного препарата только 92%.

Далее проводили сопоставление способности препаратов к УФ-облучению в течение 60 минут [14-15]. Важно отметить, что препараты подвергали УФ-облучению параллельно, чтобы исключить влияние

нагрева фотолизной камеры с течением времени. Полученные данные для препаратов представлены на рисунке 6.

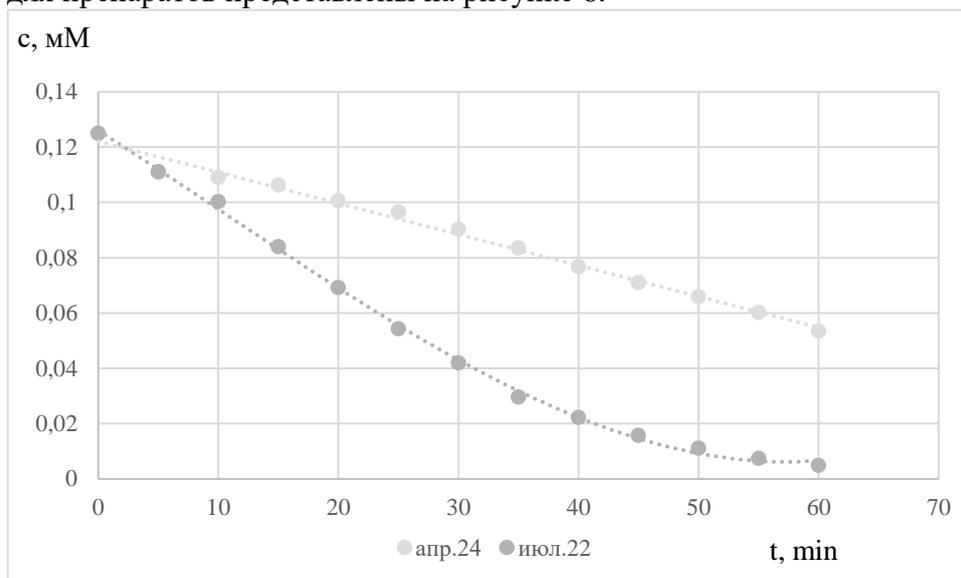
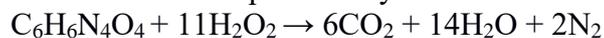
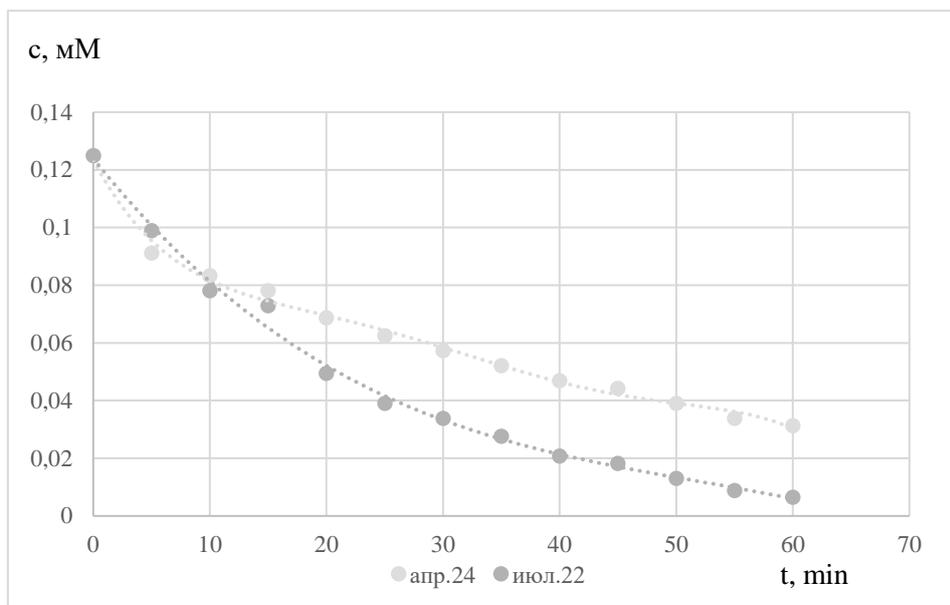


Рис. 5. Кинетическая кривая УФ-деструкции препаратов фурацилина в течение 60 минут

Ведение в систему окислителя (пероксида водорода), в концентрации в 2500 раза меньшей, чем использовали в системе Фентона изменило ход деструкции (рисунок 6).

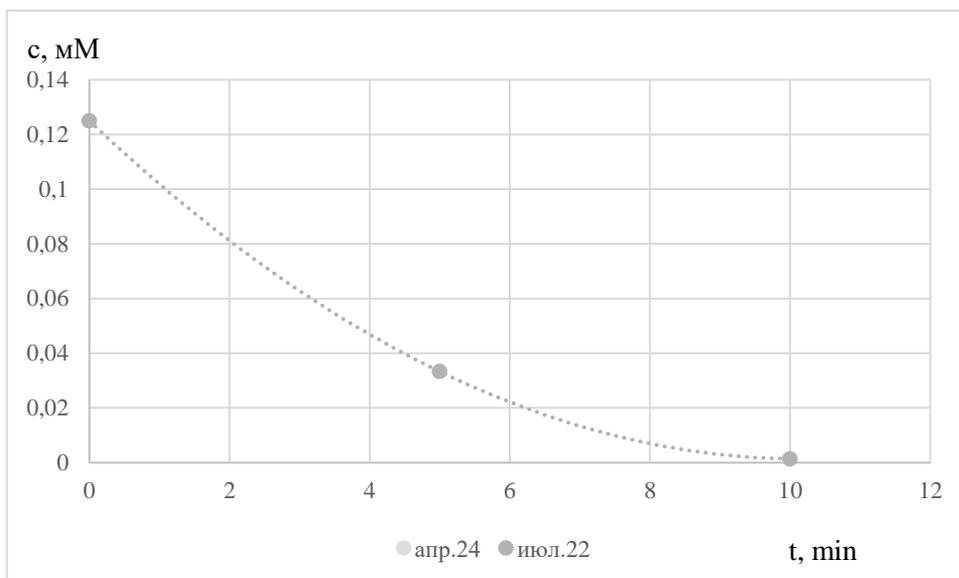
Для интенсификации процесса УФ-излучения в обрабатываемый раствор фурацилина добавляли пероксид водорода в количестве равном или меньшем стехиометрическому:





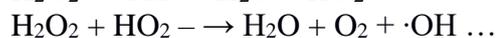
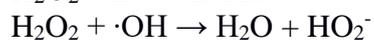
Р и с . 6 . Кинетическая кривая УФ-деструкции препаратов фурацилина в присутствии 0,7мкМ пероксида водорода в течение 60 минут

Далее эксперименты провели в более высоких концентрациях, сравнимых с используемыми в системе Фентона, но в тех, в которых деструкции препаратов не достигалось. Кривые деструкции в присутствии пероксида водорода 14мМ (рисунок 7). Выявлено, что при УФ-облучении в присутствии 14 мМ пероксида водорода деструкция препаратов происходит синхронно, с одной скоростью и достигая одинаковой степени деструкции.



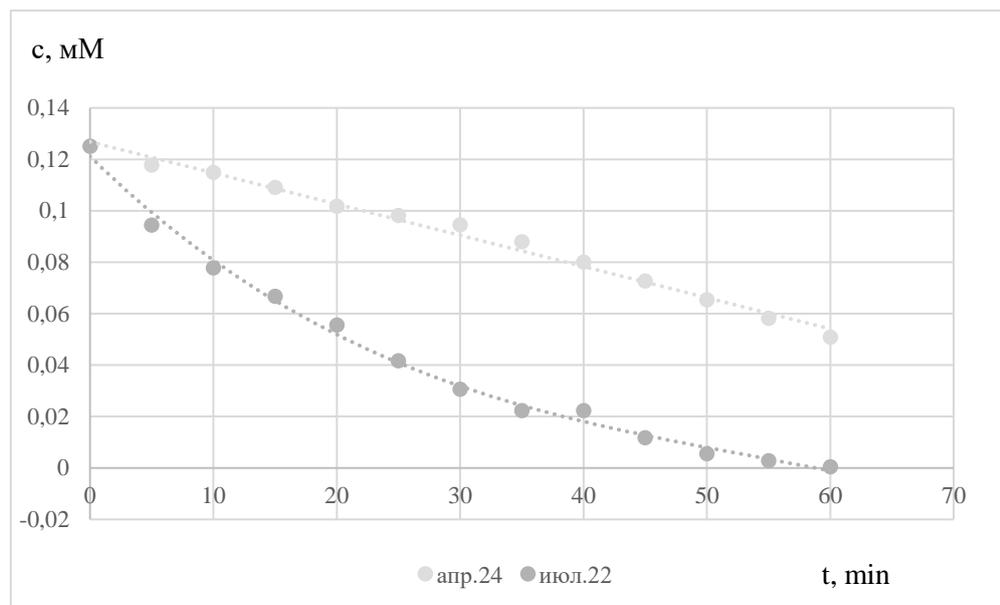
Р и с . 7 . Кинетическая кривая УФ-деструкции препаратов фурацилина в присутствии 14мМ пероксида водорода в течение 60 минут

Окисление с применением пероксида водорода и УФ-излучения сочетает в себе два механизма: прямой фотолиз и окисление гидроксильными радикалами. При этом первый процесс является селективным, а второй – неселективным, что обуславливает универсальность метода, поскольку облучение пероксида водорода ультрафиолетом приводит к дополнительному формированию гидроксильных радикалов [16]:



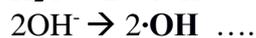
Выявлено, что окисление в системе УФ/H₂O₂ значительно эффективнее УФ-облучения.

Далее изучено влияние фото-Фентона в низких микроконцентрациях, для чего дополнительно вводили ионы железа (II) 0,025мкмоль/л (рисунок 8).



Р и с . 8 . Кинетическая кривая УФ-деструкции препаратов фурацилина в присутствии 0,7мкМ пероксида водорода и 0,025мкМ ионов железа (II) в течение 60 минут

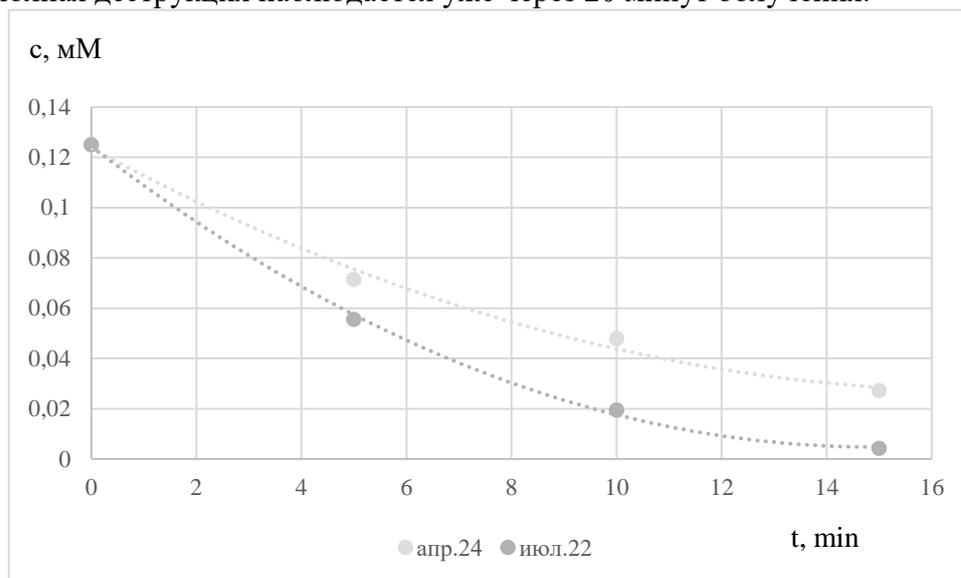
Окисление с применением пероксида водорода и ионов двухвалентного железа под действием УФ-излучения сочетает в себе три механизма: прямой фотолиз и окисление гидроксильными радикалами, генерируемыми из пероксида водорода под действием ионов железа, а также УФ-облучения. Эффективность процесса возрастает, что обуславливает уникальность метода, поскольку генерация гидроксильных радикалов происходит и при УФ-облучении пероксидом водорода, и при действии ионов железа, катализируемых распад пероксида водорода [17]:



Кривые деструкции в присутствии пероксида водорода 1,4мМ и ионов железа (II) 0,05мМ (рисунок 9). Сознательно взяты соотношения с большим количеством пероксида водорода и меньшим – ионов железа, тогда как в данном диапазоне варьирования система Фентона не работала.

При снижении концентрации пероксида водорода в 10 раз и добавлении ионов железа 0,05мМ препараты вновь становятся

различимы по скорости и степени достигаемой деструкции, однако полная деструкция наблюдается уже через 20 минут облучения.



Р и с . 9 . Кинетическая кривая УФ-деструкции препаратов фурацилина в присутствии 1,4мМ пероксида водорода и 0,05мМ ионов железа (II) в течение 60 минут

Для наглядности кинетические характеристики процессов сопоставлены в таблице 3.

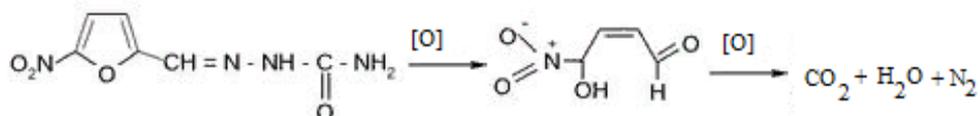
Таблица 3
Кинетические характеристики процессов УФ-деструкции фурацилина

Метод	Соотношение реагентов [S]:[H ₂ O ₂] или [S]:[Fe ²⁺]:[H ₂ O ₂]	Фурацилин 04/24		Фурацилин 07/22	
		v ₀ , мкмоль/л×мин	F, % час	v ₀ , мкмоль/л×мин	F, % час
УФ-облучение		15	57,6	14	96,0
УФ+H ₂ O ₂	1:0,0056	34	75,2	27	95,2
	1:1,12	34	85,8	42	96,0
	1:11,2	52	99,9	57	99,9
	1:112	95	99,9 (99,2 за 10 мин)	95	99,9 (99,2 за 10 мин)
УФ+H ₂ O ₂ +Fe ²⁺	1:0.0002:0.0056	25	77.8	31	99,7
	1:4:11,2	54	99,9 (78,4 за 15 мин)	70	99,9 (97,0 за 15 мин)

Таким образом, что не смотря, на то, что в просроченном препарате сохраняется качественно и количественно содержание действующего вещества, методами фотолиза, а также в присутствии окислителя пероксида водорода и фото-Фентона его способность к деструктивным процессам усиливается и достигает за час более 95% при самых лимитирующих условиях.

Препарат годный к применению подвергается фото-деструктивным методам слабее. Процесс идет синхронно для обоих препаратов только в УФ-условиях при высоких концентрациях окислителя – пероксида водорода.

Недостатком деструктивного воздействия на органические поллютанты могут быть образуемы продукты, которые зачастую токсичнее исходных субстратов. При обсуждении продуктов деструкции важно отметить, что в данной работе они не были изучены. Однако в соответствии с литературными данными [18] можно предположить механизм, сопровождающейся разрывом фуранового цикла по реакции, и в дальнейшем, при значительном количестве активных частиц в системе возможна полная минерализация субстрата (рисунок 10)



Р и с . 1 0 . Предполагаемый механизм деструкции фурацилина

Заключение

В работе выполнено сопоставление способности к окислительной деструкции двух препаратов фурацилина с различным сроком годности реактивом Фентона.

Показано, что для фурацилина с истекшим сроком годности оптимальным является соотношение окислительной системы 1:1:128, для препарата со сроком годности 04/24 – соотношение 1:1:32, однако стоит отметить, что деструкция просроченного препарата достигается наиболее полно, 97%, в то время как для годного препарата только 92%.

Также для полноты исследования использовали фотолиз и комбинированные методы деструкции. Выявлено, что, не смотря, на то, что в просроченном препарате сохраняется качественно и количественно содержание действующего вещества, методами фотолиза, а также в присутствии окислителя пероксида водорода и фото-Фентона его способность к деструктивным процессам усиливается и достигает за час более 95% при самых лимитирующих условиях. Препарат годный к применению подвергается фото-деструктивным методам слабее. Процесс идет синхронно для обоих препаратов только в УФ-условиях при высоких концентрациях окислителя.

Список литературы

1. Мотузова Г.В., Карпова Е.А. Химическое загрязнение биосферы и его экологические последствия. М.: ИМУ. 2013. 303 с.
2. Самойленко Н.Н., Ермакович И.А. Загрязнение муниципальных вод фармацевтическими препаратами и их производными // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. 2013. Т.4, №10 (64). С. 8–11.
3. Daughton C.G. Pharmaceuticals in the Environment // J. Am. Soc. Mass. Spectrom. 2001. V.12, № 10. P. 1067–1076. DOI: 10.1016/S1044-0305 (01) 00287-2.
4. Richardson S.D., Ternes T.A. Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues // Anal. Chem. 2018. V.90, №1. P. 398–428. DOI: 0.1021/acs.analchem.7b04577.
5. Stahl-Timmins W, White M, Depledge M, Fleming L, Redsharw C. The pharma transport town: understanding the routes to sustainable pharmaceutical use. // Science. 2013. V. 339(6119). P.15–545.
6. European Environment Agency // Pharmaceuticals in the environment: results of an EEA Workshop. Copenhagen: EEA. 2010 (EEA Technical Report No 1/2010).
7. Tim aus der Beek T., Weber F-A., Bergmann A., Hickmann S., Ebert I., Hein A. Pharmaceuticals in the environment – global occurrences and perspectives. // Environ Toxicol Chem. 2016. V. 35(4). P.35–823.
8. Scheytt TJ., Mersmann P., Heberer T. Mobility of pharmaceuticals carbamazepine, diclofenac, ibuprofen, and propyphenazone in miscible-displacement experiments //J. Contam Hydrol. 2006. V. 83. P.53–69.
9. Максименя Г.Г. Ликвидация некачественной фармацевтической продукции // Медицинский журнал. 2019. № 1(67). С. 25–31.
10. Santos L., Araujo A., Fachini A. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment // J. of Hazardous Materials. 2010. 175. P. 45–95.
11. Баксендаль Дж. Каталитическое разложение перекиси водорода в гомогенных водных растворах. Москва. 1957. 252 с.
12. 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.
13. Ustinova M. N., Volobuyeva V. V. Oxidative degradation of nitrofurans derivatives. Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского Биология. Химия. Том 7 (73). 2021. № 3. P.323-329.

14. Fogueira N.R., Oliveira M.C., Paterlini W.C. Simple and fast spectrophotometric determination of H₂O₂ in photofenton reactions using metavanadate // *Talanta*. 2005. V. 66. P. 86-91.
15. Lebedeva O. E., Solovyeva A. A., Ustinova M. N., Buchelnikov A. S. UV photolysis of several conventional pharmaceuticals: degradability and products. // *Khimiya v interesakh ustoichivogo razvitiya*. 2021. T. 29. № 1. С. 52-60.
16. Экспериментальные методы химической кинетики. Гл.Импульсный фотолиз. Под ред. Н.М. Эмануэля, М.Г. Кузьмина. М.: изд. Моск-во ун-та. 1985. с.325.
17. Устинова М.Н., Золотухина К.А. Инактивация ксенобиотиков: некоторых азокрасителей, нитропроизводных фенола и тетрациклинов. // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология*. 23. 4. 2023. С.382-391.
18. Лобанова Г.Л., Шиян Л.Н., Юрмазова Т.А., Войно Д.А. Исследование механизма реакций, протекающих при электроимпульсном воздействии на водные растворы органических веществ. // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. №6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=11525> (дата обращения: 4.06.2024).

Об авторах:

УСТИНОВА Мария Николаевна, доцент, к.х.н., доцент кафедры общей химии, НИУ «БелГУ» (308015, г. Белгород, ул. Победы, 85). e-mail: ustinova@bsu.edu.ru

ДМИТРУК Даниил Игоревич, студент 1 курса магистратуры специальности 04.04.01 Химия, НИУ «БелГУ» (308015, г. Белгород, ул. Победы, 85). e-mail: 1386004@bsu.edu.ru

Inactivation of pharmaceutical waste

M.N. Ustinova, D.I. Dmitruk

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod State University», Belgorod

The destruction of furacilin with different shelf life by Fenton reagent, photo-Fenton, as well as UV irradiation and UV irradiation in the presence of hydrogen peroxide has been studied. Optimal process conditions were determined, effective ratios of reagents were selected, degrees of destruction and initial process speeds were calculated.

It is shown that the expired preparation retains the qualitative and quantitative content of the active substance. In the Fenton system, the destruction of an expired drug is achieved most completely, 97%, while for a suitable drug only 92%. By photolysis methods, as well as in the presence of the oxidizer hydrogen peroxide and photo-Fenton, the ability of the expired drug to destructive processes increases and reaches more than 95% in an hour under the most gentle destruction conditions.

A drug that is suitable for use is subjected to photo-destructive methods weaker. The process proceeds synchronously for both drugs only under UV conditions at high concentrations of the oxidizer – hydrogen peroxide

Keywords: *furacilin, hydrogen peroxide, Fenton reagent, UV irradiation.*

Дата поступления в редакцию: 13.08.2024.
Дата принятия в печать: 20.08.2024.