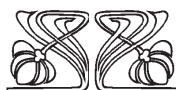
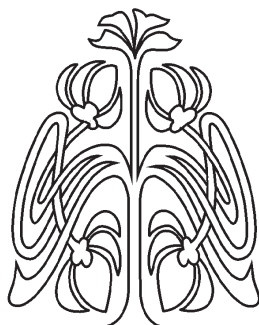
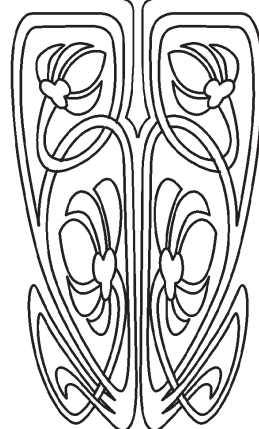




ХИМИЯ



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021. Т. 21, вып. 3. С. 246–253

Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2021, vol. 21, iss. 3, pp. 246–253

<https://ichbe.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-3-246-253>

Научная статья

УДК 544.45/454:542.943-92

Деструкция действующего вещества тетрациклина под действием УФ-облучения

М. Н. Устинова , Н. С. Жунусов

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Устинова Мария Николаевна, кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии, ustinova@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5739-5339>

Жунусов Никита Сергеевич, студент 4-го курса специальности «Фармация», 1247336@bsu.edu.ru

Аннотация. Рост фармацевтической промышленности неизбежно ведет к увеличению концентрации органических загрязнителей в объектах окружающей среды. Проблема инактивации таких загрязнителей и очистки вод является крайне актуальной. Целью данной работы являлось использование комбинированных химических методов деструкции действующего вещества препарата тетрациклина как одного из наиболее часто используемых антибиотиков. В работе изучали деструкцию действующего вещества препарата под действием УФ-облучения, УФ-облучения в присутствии пероксида водорода, а также УФ-облучения в присутствии пероксида водорода и ионов железа(II). Выявлено, что действующее вещество тетрациклина подвергается фотодеструкции с достаточно высокой скоростью, степень деструкции достигает 75% в течение часа. Проведено сопоставление кинетических характеристик всех трех методов. Показано, что наиболее интенсивное окисление действующего вещества препарата может быть достигнуто комбинированным воздействием УФ-облучения и окислителя – пероксида водорода, через час степень деструкции достигает 85,5%. Однако деструкция препарата под действием УФ-облучения в присутствии пероксида водорода и ионов железа(II) в 2–4 раза увеличивает начальную скорость процесса, но снижает эффективность до 66,7%. Фотодеструкция является достаточно эффективным, однако не универсальным методом инактивации загрязнителей фармацевтического происхождения. В сочетании с окислительной деструкцией она может рассматриваться как перспективный метод инактивации негодных к применению препаратов, а также как способ локальной очистки сточных вод клиник и фармацевтических производств.

Ключевые слова: тетрациклин, фотолиз, деструкция, реактив Фентона

Для цитирования: Устинова М. Н., Жунусов Н. С. Деструкция действующего вещества тетрациклина под действием УФ-облучения // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021. Т. 21, вып. 3. С. 246–253. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-3-246-253>

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)



Article

Destruction of the active substance of tetracycline under the action of UV irradiation

M. N. Ustinova , N. S. Zhunusov

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education, 85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia

Maria N. Ustinova, ustinoval@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5739-5339>

Nikita S. Zhunusov, 1247336@bsu.edu.ru

Abstract. The growth of the pharmaceutical industry inevitably leads to an increase in the concentration of organic pollutants in environmental objects. The problem of inactivation of such pollutants and water treatment is extremely urgent. The aim of this work was to use combined chemical methods of destruction of tetracycline, as one of the most commonly used antibiotics. The destruction of the active substance of tetracycline under UV irradiation, UV irradiation in the presence of hydrogen peroxide, and UV irradiation in the presence of hydrogen peroxide and ferrous iron ions was studied. It has been found that the active substance of tetracycline undergoes photodestruction at a fairly high rate, the degree of destruction reaches 75% within an hour. The kinetic characteristics of all three methods have been compared. It has been shown that the most intense oxidation of the active substance of tetracycline can be achieved by combined exposure to UV radiation and an oxidizer-hydrogen peroxide, after an hour the degree of destruction reaches 85.5%. However, the destruction of the active substance of the drug under UV irradiation in the presence of hydrogen peroxide and iron ions increases the initial speed of the process by 2–4 times, but reduces the efficiency to 66.7%. Photodestruction is quite effective, but not a universal method of inactivation of pollutants of pharmaceutical origin. In combination with oxidative degradation, it can be considered as a promising method for inactivating unusable drugs, as well as a method for local wastewater treatment in clinics and pharmaceutical industries.

Keywords: tetracycline, photolysis, destruction, Fenton's reagent

For citation: Ustinova M. N., Zhunusov N. S. Destruction of the active substance of tetracycline under the action of UV irradiation. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2021, vol. 21, iss. 3, pp. 246–253. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-3-246-253>

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

В настоящее время одним из наиболее острых экологических проблем является фармацевтическое загрязнение объектов окружающей среды [1–4]. С бурным развитием фармацевтической промышленности и повсеместным использованием ее продукции все больше органических поллютантов обнаруживаются в экосистеме [5–8]. Экологическая токсикология лекарственных средств изучает жизненный цикл лекарств в окружающей среде и воздействие их остатков на разнообразные живые организмы, является важной наукой в современном мире, однако развивается несопоставимо медленно с глобальными шагами фармацевтической промышленности.

Так, тетрациклины – антимикробные препараты первого поколения – являются востребованными средствами защиты людей и животных от инфекционных заболеваний. Тетрациклиновые антибиотики из организма выводятся в основном почками путем клубочковой фильтрации и с испражнениями: с мочой выделяется 10–25% антибиотика, с калом – 20–50% принятой дозы [9].

Накопление препаратов с высокой физиологической активностью в экосистеме неизбежно ведет к ее нарушению. В связи с этим вопрос разработки методов предотвращения попадания лекарственных препаратов в окружающую среду, а также и очистки вод от устойчивых фармацевтических загрязнителей является одним из наиболее актуальных [10–12].

Использование химических комбинированных окислительных методов (Advanced Oxidation Processes) для деструкции устойчивых органических структур, как правило, имеет высокую эффективность и низкую экономическую затратность [13, 14]. Ранее нами была изучена окислительная деструкция некоторых лекарственных препаратов реактивом Фентона (смесью пероксида водорода и ионов железа в степени окисления +2), а также фото-Фентона (УФ-облучение и реактива Фентона) [15–17].

Целью данной работы являлось изучение деструкции действующего вещества препарата тетрациклина под действием УФ-облучения в отсутствие и в присутствии окислительных систем.

Материалы и методы

В работе без дополнительной обработки использовали коммерческий лекарственный препарат (табл. 1), при этом изучали только изменение концентрации действующего вещества (рис. 1).

В состав фармацевтических препаратов входит ряд вспомогательных веществ, которые придают таблетированной массе необходимые технологические свойства, обеспечивающие точность дозирования, должную прочность и распадаемость таблеток. В качестве наполнителей используют органические и неорганические компоненты. По фармакологическим стандартам состав таблеток выполнен таким образом, чтобы полный ее распад и растворение действующего вещества проходили



Таблица 1 / Table 1

Исследуемый препарат
Investigational drug

Название лекарственного препарата, производитель, форма выпуска / Name of the medicinal product, manufacturer, form of release	Состав лекарственного препарата / Composition of the medicinal product	Химическое название действующего вещества, брутто-формула / Chemical name of the active substance, gross formula	λ_{max} , нм / nm
Тетрациклин, «Биосинтез», таблетки / Tetracycline, "Biosynthesis", tablets	Активное вещество – тетрациклина гидрохлорид в пересчете на активное вещество – 100 мг / The active substance is tetracycline hydrochloride in terms of the active substance – 100 mg Вспомогательные вещества, мг: сахара – 7,1, кальция стеарат – 1,26, магния гидросиликат – 1,26, желатин – 0,54, крахмал картофельный – 15,84 / Excipients, mg: sucrose – 7.1, calcium stearate – 1.26, magnesium hydrosilicate – 1.26, gelatin – 0.54, potato starch – 15.84	[4S-(4альфа,4а альфа,5а альфа,6бета,12а альфа)]-4-(Диметиламино)-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,6,10,12,12а-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамид / [4S-(4alpha, 4a alpha, 5a alpha, 6beta, 12a alpha)]-4-(dimethylamino)-1,4,4 a,5,5 a,6,11,12 a-octahydro-3,6,10,12,12 a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-2-naphthacencarboxamide $C_{22}H_{24}N_2O_8$	220, 265, 335, 365

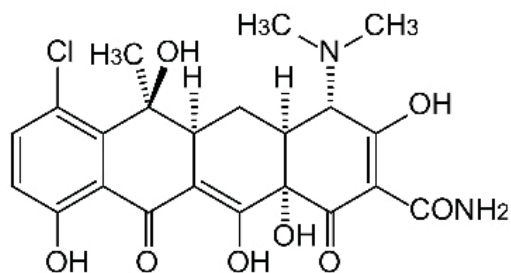


Рис. 1. Структурная формула тетрациклина гидрохлорида

Fig. 1. Structural formula of tetracycline hydrochloride

в течение 10 минут. Эксперимент, выполненный по методике, позволял количественно переводить действующее вещество таблеток в раствор и отфильтровывать твердые включения, если таковые имелись, в случае тетрациклина фильтрация не требовалась.

Преобразования, которые могут претерпевать вспомогательные вещества, в данной не рассматривались, поскольку фармацевтические препараты попадают в окружающую среду со вспомогательными веществами, то их присутствие и влияние на деструкцию основного действующего вещества исключать не целесообразно.

Нами ранее были выполнены работы по выявлению влияния растворимых вспомогательных веществ на окисляемость субстрата [18]. Было показано, что крахмал, сахар, тальк, стеарат кальция, входящие в состав таблеток, не влияют на окислительную деструкцию действующего веще-

ства. Однако в комплексных препаратах наличие в составе двух и более действующих веществ снижает эффективность процесса, что связано с протеканием параллельных реакций окисления в системе. Тетрациклин к таковым не относится.

В эксперименте изучали деструкцию действующего вещества препарата тетрациклина при температуре 20°C в подкисленных водных растворах.

Для приготовления раствора твердой формы фармацевтического препарата таблетку тетрациклина взвешивали, после чего тщательно растирали в агатовой ступке, количественно переносили в мерную колбу, доводили до метки 0,1 М раствором соляной кислоты и помещали в ультразвуковую ванну Skymen JP-009 до полного растворения (частота ультразвука 40 кГц, мощность ультразвука 60Вт) [19].

Растворы тетрациклина гидрохлорида нестабильны при pH = 8,85 и теряют эффективность на 50% в течение 12 часов. При pH в диапазоне 3–5 тетрациклина гидрохлорид устойчив до 6 дней. Измерение pH проводилось на pH-метре Mettler Toledo. Исходное значение pH является одним из определяющих параметров при оптимизации процессов в системе Фентона и фото-Фентона [20–21]. Значение pH контролировали во всех случаях.

Для приготовления пероксида водорода использовали «медицинский пероксид водорода» (~37,5%), точное значение концентрации которого определяли по плотности с помощью ареометра



и методом окислительно-восстановительного титрования перманганатом калия в кислой среде.

Источником ионов железа(II) в реактиве Фентона служила соль Мора.

За изменением концентрации действующего вещества препарата следили спектрофотометрическим методом по изменению интенсивности поглощения. Максимум поглощения определяли на спектрофотометре Specord Plus 210 в диапазоне волн от 190 до 450 нм с шагом 0,5 нм. В спектре поглощения препарата тетрациклина наблюдается несколько характерных полос с максимумами при 220, 265, 335 и 365 нм, что делает возможным определение по собственному поглощению. Высокая оптическая плотность пероксида водорода наблюдается до 240 нм, поэтому для наблюдения за снижением концентрации действующего вещества препарата тетрациклина был выбран максимум поглощения выше данной величины – 365 нм. Расчет концентрации делали относительно действующего вещества.

В фотолизную камеру Вольта ФК-12М, оснащенную ртутной лампой ДРТ-1000 мощностью 1000 Вт, с лучистым потоком 128 Вт, поток излучения которой лежит в области спектра 240–320 нм, помещали 25 мл водного раствора исследуемого образца в специальной кварцевой

пробирке и подвергали облучению в течение 5 минут. По истечении времени облучения раствору давали охладиться, отбирали пробу и регистрировали спектр поглощения. Отобранную пробу возвращали в раствор. Фотолиз проводили в течение 60–90 минут.

Чтобы исключить влияние комплексообразования в системе, регистрировали спектр раствора, содержащий действующее вещество препарата тетрациклина и соль Мора. Сравнение спектров показало, что в присутствии железа(II) не наблюдается ни образования новых максимумов, ни сдвига существующих полос поглощения.

Результаты и их обсуждение

В основе химического строения действующего вещества препарата тетрациклина лежит конденсированная четырехциклическая система с множеством заместителей различной природы. Представляло интерес выяснить, какова устойчивость молекулы тетрациклина к деструктивным воздействиям.

Из рис. 2 следует, что действующее вещество препарата тетрациклина подвергается фотодеструкции с достаточно высокой скоростью, степень деструкции достигает 75% в течение часа.

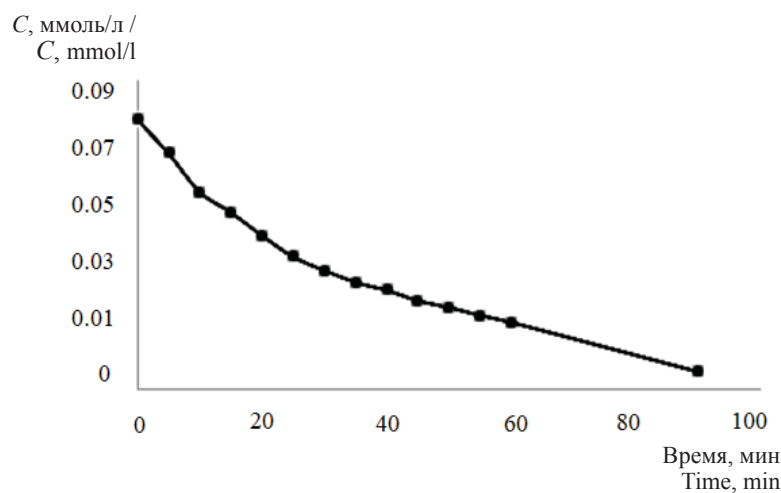


Рис. 2. Кинетическая кривая фотодеструкции действующего вещества тетрациклина

Fig. 2. Kinetic curve of photodestruction of the active substance tetracycline

Для сопоставления данных проводили аналогичный эксперимент с дополнительным окислителем в системе. В фотолизную камеру с действующим веществом препарата (концентрацией 0,0787 ммоль/л) вводили пероксид водорода в различных концентрациях. Полученные данные представлены на рис. 3.

Вопреки нашим ожиданиям, введение пероксида водорода в наименьшей концентрации в систему ингибировало процесс фотодеструкции, снизив начальную скорость процесса, степень деструкции в течение часа составила 66,3%. Введение в систему большего количества благоприятно повлияло на деструкцию и скорость процесса в

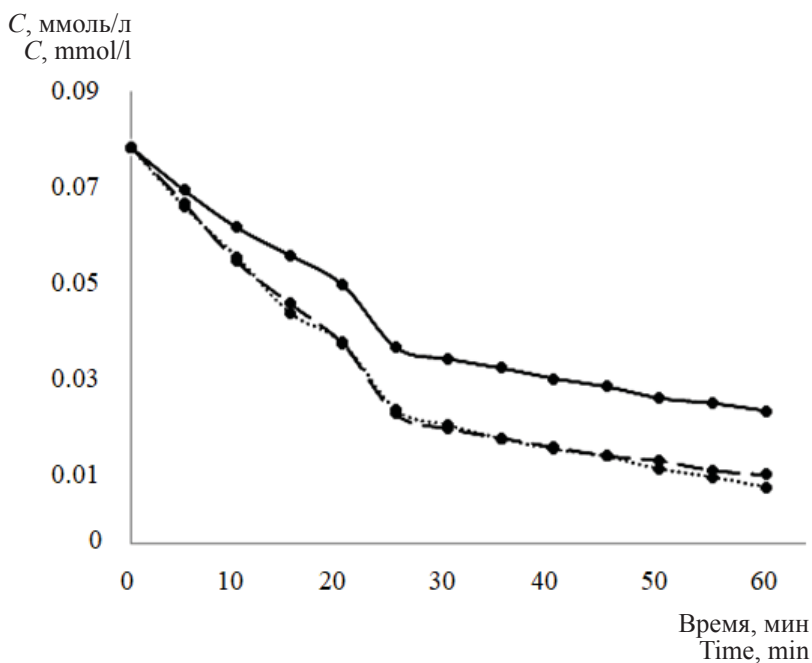


Рис. 3. Кинетические кривые фотодеструкции действующего вещества тетрациклина в присутствии пероксида водорода концентрацией, мкмоль/л: — 0,275; -- 0,550; ... 2,200

Fig. 3. Kinetic curves of photodestruction of the active substance tetracycline in the presence of hydrogen peroxide concentration, mkmol/L: — 0,275; -- 0,550; ... 2,200

целом. Однако увеличение концентрации пероксида водорода до 0,550 мкмоль/л и 2,200 мкмоль/л оказалось сопоставимым (табл. 2)

Далее в систему тетрациклина гидрохлорида и пероксида водорода дополнительно вводили ионы железа(II). Для подбора наиболее эффек-

Таблица 2 / Table 2

Кинетические характеристики процесса окисления тетрациклина
Kinetic characteristics of the tetracycline oxidation process

Действующее вещество тетрациклина / The active substance of tetracycline	Субстрат с концентрацией 0.08 ммоль/л под действием УФ-облучения в течение времени (t) / Substrate with a concentration of 0.08 mmol/L under UV irradiation for a time (t)		Субстрат с концентрацией 0.08 ммоль/л под действием УФ-облучения и пероксида водорода с концентрацией (C) за час / Substrate with a concentration of 0.08 mmol/l under UV irradiation and hydrogen peroxide with a concentration of (C) per hour		
	t, мин / min		C, мкмоль/л / mkmol/L		
	60	90	0,275	0,550	2,200
Степень деструкции, % / Degree of destruction, %	75,0	93,6	66,3	82,5	85,5
Остаточная концентрация субстрата через время t, C _t , мкмоль/л / Residual substrate concentration after time t, C _t , mkmol/L	20	5,12	26,96	14	11,6
Начальная скорость процесса, мкмоль/л×мин / Initial process speed, mkmol/L×min	1,95		1,69	2,23	2,35



тивного соотношения окислительных реагентов выполнили варьирование концентраций соли железа(II). Кинетические кривые, полученные

для фотоокисления действующего вещества тетрациклина реактивом Фентона, представлены на рис. 4.

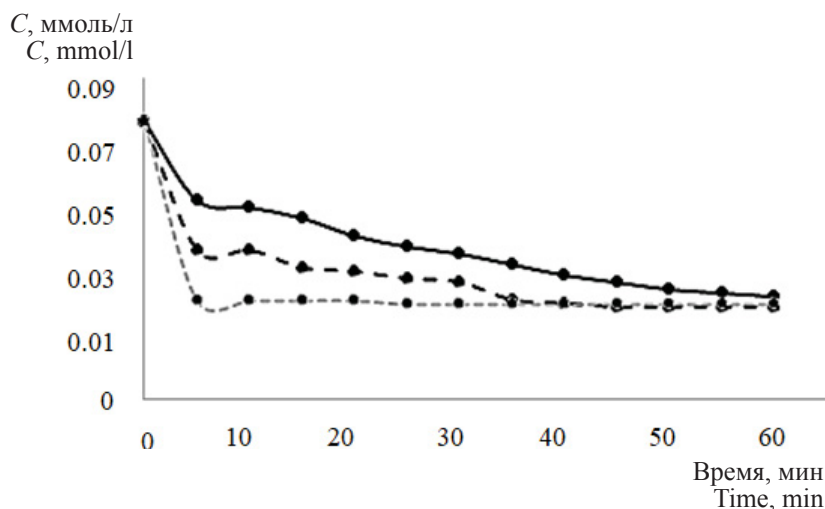


Рис. 4. Кинетические кривые фотодеструкции действующего вещества тетрациклина в присутствии пероксида водорода концентрацией 0,0022 ммоль/л и ионов железа(II) концентрацией, ммоль/л: — 0,0011; -- 0,00011; ••• 0,000011

Fig. 4. Kinetic curves of photodestruction of the active substance tetracycline in the presence of hydrogen peroxide with a concentration of 0.0022 mmol/l and iron(II) ions with a concentration of, mmol/L: — 0.0011; -- 0.00011; ••• 0.000011

Как видно из полученных данных, со снижением концентрации ионов железа(II) происходит увеличение начальной скорости процесса

деструкции, однако на эффективность процесса в целом влияет незначительно, степень деструкции достигает 60% (табл. 3).

Таблица 3 / Table 3

Кинетические характеристики процесса деструкции тетрациклина гидрохлорида
Kinetic characteristics of the tetracycline hydrochloride degradation process

Соотношение реагентов / Reagent ratio [T]:[H ₂ O ₂]:[Fe ²⁺]	Начальная скорость, мкмоль/л×мин / Initial process speed, mkmol/L×min	Степень деструкции за час, % / Degree of destruction per hour, %	Остаточная концентрация субстрата через время t (1 час), C _t , мкмоль/л / Residual substrate concentration after time t (1 hour), C _t , mkmol/L
70: 2: 1	4,4	62,8	29,76
70: 2: 0,1	7,2	66,7	26,64
70: 2: 0,01	10,0	65,4	27,68

Снижение эффективности процесса фотоокисления действующего вещества тетрациклина при введении в систему реактива, вероятно, связано с образованием свободных радикалов на начальном этапе в системе и их быстрым расходом, этим объясняется резкое увеличение начальных скоростей процесса, однако в дальнейшем их недостаток приводит к тому, что добавленные реагенты ингибируют процесс деструкции.

Стоит отметить, что действующее вещество препарата не подвергалось деструкции под действием реактива Фентона в данном диапазоне концентраций окислительной системы без УФ-

облучения. Только при значительном увеличении расхода окислительного агента: пероксида водорода в 16,6 тысяч раз, соли железа – в 250 раз, деструкция действующего вещества препарата достигла 68%.

При оптимальных соотношениях реагентов в системе образуется достаточное количество гидроксильных радикалов для полной деструкции тетрациклина гидрохлорида.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что действующее вещество препарата тетраци-



клина подвергается фотодеструкции. Наиболее интенсивное его окисление может быть достигнуто комбинированным воздействием УФ-облучения и окислителя – пероксида водорода, через час степень деструкции достигает 85,5%. Однако деструкция действующего вещества препарата под действием УФ-облучения в присутствии пероксида водорода и ионов железа(II) в 2–4 раза увеличивает начальную скорость процесса, но снижает эффективность процесса в целом. Деструкция действующего вещества тетрациклина без УФ-облучения под действием реактива Фентона требует значительного увеличения концентраций окислительных агентов.

Список литературы

1. *Баренбойм Г. М.* Загрязнение природных вод лекарствами. М. : Наука, 2015. 283 с.
2. *Водяницкий Ю. Н., Яковлев А. С.* Загрязнение почв и почвенно-грунтовых вод новыми органическими микрополлютантами // Почвоведение. 2016. № 5. С. 609–619.
3. *Козлова М. А.* Лекарственное загрязнение природных и сточных вод: методы очистки и результаты исследования // Экологический вестник Северного Кавказа. 2020. Т. 16, № 1. С. 77–80.
4. *Kujawa-Roeleveld K.* Pharmaceutical compounds in environment. Removal of pharmaceuticals from concentrated wastewater streams in source oriented sanitation? // Sustainable Water Management in the City of the Future. 2011. P. 1–69.
5. *Мотузова Г. В., Карпова Е. А.* Химическое загрязнение биосферы и его экологические последствия. М. : ИМУ, 2013. 303 с.
6. *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.
7. *Daughton C. G.* Pharmaceuticals in the Environment // J. Am. Soc. Mass. Spectrom. 2001. Vol. 12, № 10. P. 1067–1076. [https://doi.org/10.1016/S1044-0305\(01\)00287-2](https://doi.org/10.1016/S1044-0305(01)00287-2)
8. *Richardson S. D., Ternes T. A.* Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues // Anal. Chem. 2018. Vol. 90, № 1. P. 398–428. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b04577>
9. *Есупов С. Е.* Химическая энциклопедия : Тетрациклины : в 5 т. М. : Большая Российская энциклопедия, 1995. 639 с.
10. *Neamtu M., Bobu M., Kettrup A., Siminiceanu I.* Ozone photolysis of paracetamol in aqueous solution // J. Environ. Sci. Health. A. 2013. Vol. 48. P. 1264–1271.
11. *Moctezuma E., Leyva E., Aguilar C. A., Luna R. A., Montalvo C.* Photocatalytic degradation of paracetamol : Intermediates and total reaction mechanism // J. Hazard. Mater. 2012. Vol. 243. P. 130–138.
12. *Andreozzi R., Caprio V., Marotta R., Vogna D.* Paracetamol oxidation from aqueous solutions by means of ozonation and H₂O₂/UV system // Water Res. 2003. Vol. 37. P. 993–1004.
13. *Huber M. M., Canonica S., Park G. Y., Gunten U. V.* Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes // Environmental Science and Technology. 2003. Vol. 37, № 5. P. 1016.
14. *Wols B. A., Hofman-Caris C. H. M.* Review of photochemical reaction constants of organic micropollutants required for UV advanced oxidation processes in water // Water Res. 2012. Vol. 46. P. 2815–2827.
15. *Ustinova M. N., Lebedeva O. E.* Oxidative Inactivation of Drugs // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014. № 5 (5). P. 1687–1690.
16. *Устинова М. Н., Лебедева О. Е.* Инактивация N-(4-гидроксифенил)ацетамида пероксидными окислительными системами // Научные ведомости БелГУ. 2014. Т. 27, № 10 (181). С. 117–120.
17. *Устинова М. Н., Лебедева О. Е., Курдюпова В. И.* Фотодеструктивные превращения бензойной кислоты и ее производных // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2017. Т. 7, № 4. С. 16–23.
18. *Устинова М. Н.* Окислительная деструкция как способ инактивации экополлютантов фармацевтического происхождения : автореф. ... канд. хим. наук. Белгород : БелГУ, 2012. 20 с.
19. *Тыжигирова В. В.* Применение ультрафиолетовой, видимой и инфракрасной спектроскопии в анализе лекарственных средств : учебное пособие. Иркутск : ИГМУ, 2018. 72 с.
20. *Долгопоск Б. А., Тинякова Е. И.* Генерирование свободных радикалов и их реакции. М. : Наука, 1982. 254 с.
21. *Соложенко Е. Г., Соболева Н. М., Гончарук В. В.* Применение каталитической системы H₂O₂-Fe²⁺(Fe³⁺) при очистке воды от органических соединений // Химия и технология воды. 2004. Т. 26, № 3. С. 219–246.

References

1. *Barenbojm G. M. Zagryazneniye prirodnykh vod lekarstvami* [Pollution of Natural Waters by Medicines]. Moscow, Nauka Publ., 2015, 283 p. (in Russian).
2. *Vodyanickij Yu. N., Yakovlev A. S.* Contamination of soils and soil-ground waters with new organic micropollutants. *Eurasian Soil Science*, 2016, no. 5, pp. 609–619 (in Russian).
3. *Kozlova M. A.* Pharmaceutical pollution of natural and waste waters: Methods of method and research results. *The North Caucasus Ecological Herald*, 2020, vol. 16, no. 1, pp. 77–80 (in Russian).
4. *Kujawa-Roeleveld K.* Training material. Pharmaceutical compounds in environment. Removal of pharmaceuticals from concentrated wastewater streams in source oriented sanitation? *Sustainable Water Management in the City of the Future*, 2011. 69 p.
5. *Motuzova G. V., Karpova E. A. Khimicheskoye zagryazneniye biosfery i ego ekologicheskoye posledstviya* [Chemical pollution of the biosphere and its environmental consequences]. Moscow, IMU Publ., 2013. 303 p. (in Russian).



6. Samojlenko N. N., Ermakovich I. A. Contamination of municipal water pharmaceutical drugs and their derivatives. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*, 2013, vol. 4, no. 10 (64), pp. 8–11 (in Russian).
7. Daughton C. G. Pharmaceuticals in the Environment. *J. Am. Soc. Mass. Spectrom*, 2001, vol. 12, no. 10, pp. 1067–1076. [https://doi.org/10.1016/S1044-0305\(01\)00287-2](https://doi.org/10.1016/S1044-0305(01)00287-2)
8. Richardson S. D., Ternes T. A. Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues. *Anal. Chem.*, 2018, vol. 90, no. 1, pp. 398–428. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b04577>
9. Esipov S. E. *Khimicheskaya entsiklopediya: Tetratsikliny: v 5 t.* [Chemical Encyclopedia: Tetracyclines: in 5 vols.]. Moscow, Bol'shaya Rossiyskaya entsiklopediya Publ., 1995. 639 p. (in Russian).
10. Neamtu M., Bobu M., Kettrup A., Siminicéanu I. Ozone photolysis of paracetamol in aqueous solution. *J. Environ. Sci. Health. A*, 2013, vol. 48, pp. 1264–1271.
11. Moctezuma E., Leyva E., Aguilar C. A., Luna R. A., Montalvo C. Photocatalytic degradation of paracetamol: Intermediates and total reaction mechanism. *J. Hazard. Mater.*, 2012, vol. 243, pp. 130–138.
12. Andreozzi R., Caprio V., Marotta R., Vogna D. Paracetamol oxidation from aqueous solutions by means of ozonation and H₂O₂/UV system. *Water Res.*, 2003, vol. 37, pp. 993–1004.
13. Huber M. M., Canonica S., Park G. Y., Gunten U. V. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes. *Environmental Science and Technology*, 2003, vol. 37, no. 5, pp. 1016.
14. Wols B. A., Hofman-Caris C. H. M. Review of photochemical reaction constants of organic micropollutants required for UV advanced oxidation processes in water. *Water Res.*, 2012, vol. 46, pp. 2815–2827.
15. Ustinova M. N., Lebedeva O. E. Oxidative Inactivation of Drugs. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2014, no. 5 (5), pp. 1687–1690.
16. Ustinova M. N., Lebedeva O. E. Inactivation of N-(4-hydroxyphenyl)acetamide peroxide oxidative systems. *Belgorod State University Scientific Bulletin*, 2014, vol. 27, no. 10 (181), pp. 117–120 (in Russian).
17. Ustinova M. N., Lebedeva O. E., Kurdupova V. I. Photodestructive transformations of benzoic acid and its derivatives. *Proceeding of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 16–23 (in Russian).
18. Ustinova M. N. *Okislitel'naya destruktziya kak sposob inaktivatsii ekopollyutantov farmatsevticheskogo proiskhozhdeniya* [Oxidative degradation as a method of inactivating of pharmaceutical pollutants]. Thesis Diss. Cand. Sci. (Chem.). Belgorod, 2012. 20 p. (in Russian).
19. Tyzhigirova V. V. *Primeneniye ul'trafiol'tovoy, vidimoy i infrakrasnoy spektroskopii v analize lekarstvennykh sredstv* [Application of ultraviolet, visible and infrared spectroscopy in the analysis of medicines]. Irkutsk, IGMU Publ., 2018. 72 p. (in Russian).
20. Dolgoplosk B. A., Tinyakova E. I. *Generirovaniye svobodnykh radikalov i ikh reaktsii* [Generation of Free Radicals and Their Reactions]. Moscow, Nauka Publ., 1982. 254 p. (in Russian).
21. Solozhenko E. G., Soboleva N. M., Goncharuk V. V. Application of the catalytic system H₂O₂-Fe²⁺(Fe³⁺) in water purification from organic compounds. *Journal of Water Chemistry and Technology*, 2004, vol. 26, no. 3, pp. 219–246 (in Russian).

Поступила в редакцию 27.01.21, после рецензирования 04.03.21, принята к публикации 10.03.21
 Received 27.01.21, revised 04.03.21, accepted 10.03.21