

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»

Гончарук Ольга Ігорівна

«На правах рукопису»
УДК 504.4.054

**ЗМЕНШЕННЯ ТЕХНОГЕННОГО НАВАНТАЖЕННЯ ВІД
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ НА НАВКОЛИШНЄ
СЕРЕДОВИЩЕ**

Спеціальності 101 «Екологія»

АВТОРЕФЕРАТ
магістерської дисертації

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному технічному університеті України «Київський політехнічний інститут ім. І.Сікорського» Міністерства освіти і науки України в Інституті енергозбереження та енергоменеджменту, на кафедрі інженерної екології

Науковий керівник:

Кандидат технічних наук, старший викладач
Гребенюк Тетяна Володимирівна
Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут ім.
І.Сікорського»

Захист відбудеться «21» травня 2018 року о 14⁰⁰ годині на засіданні ЕК при Національному технічному університеті України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» за адресою: 03056, м. Київ, вул.Борщагівська, буд. 115, ауд. 201

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» за адресою: 03056, м. Київ, просп. Перемоги,37

Секретар ЕК,
асистент кафедри
інженерної екології ІЕЕ
НТУУ «КПІ» ім. Ігоря
Сікорського

Євтєєва Л.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогодні одним з головних факторів екологічної безпеки довкілля для людини та біоти є відповідний стан водних ресурсів, який в значній мірі залежить від наявності у водних об'єктах хімічних речовин антропогенного походження. З огляду на високий відсоток надходження лікарських засобів в каналізаційні стоки, постає питання про необхідність створення спеціальних механізмів очищення стічних вод від фармакологічно-активних субстанцій з метою зниження залишкового вмісту лікарських речовин в ґрунтових і поверхневих водах.

Токсичність фармацевтичних препаратів та сполук, що утворюються при їх виробництві або навпаки при деградації, наразі є актуальним предметом дослідження вчених з різних країн. Та вже встановлено, що ФП порушують діяльність гормональної системи риб, є мутагенно активними речовинами та впливають на життєдіяльність мікроорганізмів, що складають основу активного мулу при біологічній очистці стічних вод в більшості станцій очистки каналізаційних стоків міст. Такі результати наукових праць актуалізують пошук сучасних методів очистки промислових та побутових стічних вод, а також дослідження можливих шляхів розпаду фармацевтичних препаратів у водних розчинах та токсичність сполук, що при цьому утворюються.

Внаслідок активного розвитку галузі та щорічного збільшення представленої на національному ринку номенклатури фармацевтичних препаратів і одночасно відсутності впровадження сучасних методів на промислових та комунальних станціях очистки стічних вод оцінка впливу фармацевтичного виробництва на водне середовище для України на сьогодні є актуальною.

Мета і завдання дослідження.

Метою роботи є проведення оцінки впливу фармацевтичного виробництва на стан навколишнього природного середовища через аналіз системи якості фармацевтичних підприємств та методів очистки стічних вод, зокрема сучасних АОР-процесів та їх впливу на деструкцію хлорвмісних лікарських засобів у водному середовищі на прикладі диклофенаку.

Завдання:

- проаналізувати сучасний стан фармацевтичної галузі України та визначити особливості системи міжнародного контролю якості фармвиробництва;
- дослідити основні групи фармацевтичних препаратів та можливі шляхи їх надходження в довкілля;
- надати характеристику викидів, відходів та стічних вод фармацевтичних підприємств;
- провести огляд умов скидання СВ та існуючих методів їх очистки;
- провести експериментальні дослідження з очистки модельних вод та проаналізувати можливі шляхи деградації при використанні сучасних методів окиснення хлорвмісних фармсполук на прикладі диклофенаку.

Об'єкт дослідження – фармацевтичні препарати-забруднювачі водного середовища.

Предмет дослідження – аспекти впливу фармацевтичного виробництва на водне середовище в якості джерела забруднення.

Методи дослідження – теоретичні та експериментальні методи, а саме аналітичні та статистичні методи аналізу інформаційних джерел, лабораторні дослідження за загальноприйнятими методиками, систематизація, узагальнення та математична обробка одержаних результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Запропоновано експериментальні дослідження з очистки модельних вод фармацевтичних підприємств, проаналізовано та надано порівняння можливих шляхів деградації при використанні сучасних методів окиснення хлорвмісних фармполук на прикладі диклофенаку.

Практичне значення отриманих результатів полягає в можливості використання її результатів у подальших екологічних дослідженнях та визначенні оптимальних методів очистки стічних вод для фармацевтичних підприємств України.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Енергетика. Екологія. Людина» Секція 6 (С6), Назва доповіді - Оцінка технології очищення стічних вод фармацевтичних підприємств (Київ, 2016р.); VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Енергетика. Екологія. Людина» Секція 6 (С6), Назва доповіді - Обґрунтування необхідності екологізації фармацевтичних підприємств (Київ, 2016); Міжнародній науково-практичній конференції «Економіка, наука, освіта: інтеграція та синергія» Назва доповіді – Лікарські засоби як джерело забруднення навколишнього середовища (Братислава, 2017р.); Міжнародна науково-технічна конференція «Міжнародна науково-технічна конференція «Актуальні проблеми енерго-ресурсосбереження та екології»», Назва доповіді - Нові підходи в області очистки стічних вод фармацевтичних підприємств (Київ, 2016).

Публікації. Основні положення дисертації опубліковано в 4 матеріалах конференцій.

Обсяг і структура роботи. Робота складається із реферату, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел та чотирьох додатків. Наукова робота обсягом 112 сторінок, містить 83 сторінки основного тексту, 26 рисунків, 6 таблиць та 4 додатки на 4 сторінках. Список використаних літературних джерел налічує 83 найменування, з них 31 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** сформульовано мету та основні завдання дисертаційної роботи, практичне значення отриманих результатів. Визначено та розкрито предмет та об'єкт дослідження, висвітлено методи, використані в процесі роботи. Сформульовано основні положення, що виносяться на захист, практичне значення та наукову новизну результатів дисертаційної роботи.

У **першому розділі** надано загальну характеристику сучасного стану та тенденцій розвитку фармацевтичної галузі в Україні та проаналізовано проблему забруднення навколишнього середовища лікарськими засобами. Зокрема в розділі представлено стислу інформацію про обсяги та особливості фармацевтичного

виробництва на міжнародному рівні та в Україні. Визначено основні пріоритети та напрямки розвитку національної фармацевтичної галузі. Надано аналіз екологічності виробництва фармацевтичних препаратів згідно наявності відповідних міжнародних сертифікатів у національних виробників. Також узагальнено дані щодо наявності лікарських препаратів у водному середовищі та зазначено основні методи їх визначення. Проаналізовано можливі джерела надходження та надано загальну характеристику основним групам фармпрепаратів-забруднювачів, а саме нестероїдним протизапальним препаратам (НПЗП), антибіотикам і статевим гормонам.

Виробництво лікарських засобів (ЛЗ) та інших фармацевтичних препаратів (ФП) на сьогодні є однією з найперспективніших галузей світової економіки. Наприклад, світовий ринок засобів лише для лікування інфекційних захворювань ще в 2007-му році оцінювався в 66,5 млрд дол. Фармринок України перевершив за обсягом 3 млрд. грн. за рік, а тенденцію його до зростання прогнозують на рівні 15-20% щороку.

Не дивлячись на імпортозалежність, фармацевтична галузь займає провідну позицію в економіці нашої країни. Серед 600 виробників фармацевтичної продукції, представлених на українському ринку, 140 – українські підприємства. При цьому біля половини фармпродукції виробляють п'ять основних підприємств: ПАТ «Фармак», Корпорація «Артеріум» («Київмедпрепарат» і «Галичфарм»), ПАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», ТзОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Відповідність міжнародним стандартам якості на сьогодні – обов'язкова умова для розвитку фармацевтичного виробництва. Усі сертифікати з екологічного менеджменту є лише у ПАТ НПЦ «Борщагівський ХФЗ», інші ж підприємства мають один, або ж не мають зовсім підтвердження відповідності процесу виробництва екологічним стандартам. Хоча в них нарощуються потужності зі високотехнологічних виробництв, а саме сироваток і вакцин, антибіотиків, гормонів і препаратів на їхній основі. Це є потенційною можливістю потрапляння зазначених препаратів у довкілля.

Проблема забруднення навколишнього середовища фармацевтичними препаратами вперше була висвітлена в 1970-х роках в США, та лише в середині 1990-х почалися її ґрунтовні дослідження. Це пов'язано з розвитком високочутливих методів, за допомогою яких можна визначити концентрацію ФП у воді до рівня нг/дм³. Вибір методу залежить від фізико-хімічних властивостей цільової сполуки, тому обирають або методи газохроматографії з мас-спектрометрією (GC-MS), або тандемну мас-спектрометрію (GC-MS/MS) і рідинну хроматографію з мас-спектрометрією (LC-MS) або тандемною мас-спектрометрією (LC-MS/MS). Так, LC-MS/MS-аналіз підходить для вимірювання цільових сполук, які є більш полярними і добре розчиняються у воді, тоді як GC-MS /MS краща для більш летючих цільових сполук.

Застосування зазначених вище методів дозволило визначити основні класи лікарських засобів, які найчастіше трапляються в довкіллі (рис. 1).

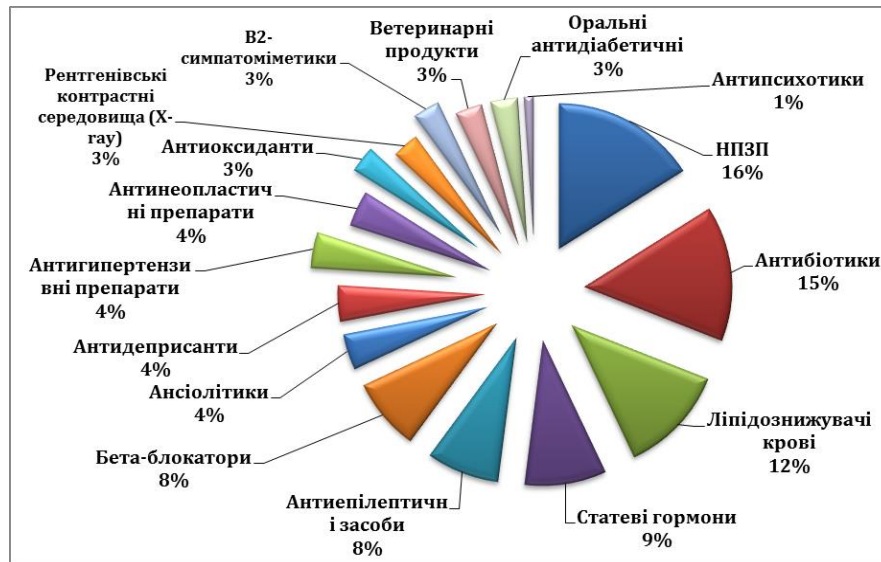


Рис. 1. Фармакологічні препарати, виявлені в навколишньому середовищі

Основна частина забруднення ЛЗ надходить саме до водного середовища – на сьогодні ЛЗ та їх похідні виявлені в стічних водах, поверхневих водах, морській воді, підземних водах та в джерелах водопостачання.

Основним джерелом надходження ФП до поверхневих вод є їх виробництво через недостатнє очищення промислових стічних вод; також забруднюючі речовини можуть надходити з медичних та аптечних установ (при неправильній утилізації медичних відходів); дослідницьких центрів, де створюються та вивчаються нові ліки; сільського господарства, що є активним споживачем ліків для тваринництва і птахівництва. Нарешті, сама людина вносить вклад в забруднення довкілля лікарськими засобами та іншими фармпрепаратами.

Повертаючись до рис. 1, необхідно зазначити, що більше половини ФП, виявлених у довкіллі, відносяться до груп нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (16%), антибіотиків (15%), ліпідознижувачів крові (12%), статевих гормонів (9%), а також антиепілептичних (8%) та антидеприсантних (4%) засобів.

НПЗП є слабкі кислоти, які діють шляхом оборотного або незворотного інгібування однієї або обох ізоформ ферментів циклооксигенази, що беруть участь у синтезі різних простагландинів з арахідонової кислоти. Окрім людини, потенційною мішенню для хронічного пливу НПЗП у водному середовищі є риби. Екотоксичними представниками даної групи можуть бути напроксен і його фотодифіцитні продукти, ібупрофен та диклофенак (ДФК).

Серед НПЗП саме ДФК виявив найбільш гостру токсичну природу – ефекти спостерігалися при концентраціях нижче 100 нг/дм^3 , а максимальна його концентрація в стічних водах була виявлена в Швейцарії – $2,4$ та в Бельгії – $1,42 \text{ мг/дм}^3$. Диклофенак також був виявлений у річках, підземних водах, лікарняних стоках та питній воді, але в концентраціях порядку нг/дм^3 .

На сьогодні налічується більше 6 000 найменувань антибіотиків, які можна класифікувати за спектром дії та хімічною структурою, але поєднує їх властивість руйнувати або пригнічувати розмноження патогенних мікроорганізмів. За рівнем

токсичності антибіотики можна класифікувати як надзвичайно токсичні для мікроорганізмів (ЛД₅₀ нижча за 0,5 мг/дм³) та дуже токсичні для водоростей (ЛД₅₀ від 0,1 до 1 мг/дм³).

Концентрації антибіотиків у поверхневих водах залежать від характеристик станцій очищення стічних вод, які часто не спроможні до їх видалення, а також від використання даних ЛЗ у групах населення або підприємств, які ці станції обслуговують. Небезпечним їх впливом на довкілля та людину підтверджується розвитком бактеріальної стійкості і подальшої потенційної появи перехресної резистентності між різними класами антибіотиків по відношенню до людини.

Серед статевих гормонів у водному середовищі найчастіше зустрічаються естрогени (наприклад, 17β-естрадіол був виявлений у річках на рівнях від 0,6 до 100 нг/дм³ і у стічних водах при концентраціях від 0,3 до 85 нг/дм³) внаслідок широкого використання оральних контрацептивів. Виявлені концентрації естрогенів не можуть представляти загрозу для людей, але є можливість біоаккумуляції цих сполук у водних організмах.

Другий розділ присвячено аналізу системи контролю виробничого процесу на підприємствах фармацевтичної галузі, зокрема надано огляд основних положень міжнародної системи GMP. Виокремлено та описано етапи аналітичного контролю виробництва, а також надано його еколого-економічний аналіз. З погляду необхідної екологізації фармпідприємств охарактеризовано управління і етапи поводження з фармацевтичними відходами, методи та ризики їх утилізації та знезаражування. Узагальнено можливі заходи із запобігання негативного впливу викидів та відходів.

Фармацевтичне виробництво базується на широкому використанні машин, апаратів, технологічних ліній та застосуванні специфічних способів очищення сировини та утилізації відходів виробництва. Його особливість – необхідність захисту власне лікарського засобу від забруднення (мікробної контамінації, часток пилу тощо) і захисту персоналу та довкілля від впливу шкідливих факторів виробництва. Виробництво ФП може бути промисловим або індивідуальним в умовах аптеки. Тому воно має свою систему контролю якості лікарських препаратів і охорони довкілля, що постійно удосконалюється з урахуванням розвитку нових технологій, правил GMP і вимог, які пред'являються ринком. Серед документів, направлених на забезпечення якості лікарських засобів, важливим у міжнародній практиці є стандарти GLP, GCP, GMP та GPP.

Загальні рекомендації не можуть деталізувати конкретні вимоги до аналітичного контролю, оскільки різноманіття технологій та велика номенклатура хімічних сполук, що беруть участь в синтезі, створюють високий ступінь варіації різних сумішей, які потребують визначення їх складу. З цієї причини виникає необхідність в численних нестандартних методиках аналізу.

З метою екологізації виробництва для оцінки раціонального використання вхідної сировини запропоновано використовувати такі показники як:

- коефіцієнт використання природних ресурсів (сировина, енергія і т.п.);
- оцінка виробництва на основі аналізу матеріального балансу;
- коефіцієнт безвідходності (кількість відходів на одиницю продукції);

- коефіцієнт матеріалоемності (витрати на ресурси відносно обсягу випущеної продукції).

На рис. 2 показано, що в процесі виробництва ФП та ЛЗ утворюються викиди, стічні води та різноманітні відходи, які підлягають та не підлягають переробці й утилізації. Фармацевтичне виробництво впливає на довкілля як на етапі виготовлення продукту (забруднювачами можуть бути механічні забруднення, залишки медичної сировини, хімічні речовини, отримані в результаті побічних реакцій, паро-газові викиди та навіть мікроорганізми), так і після виробничого процесу – нерідко відходами стає бракована продукція, тара або залишки упаковки. Також до відходів може потрапити фармацевтична продукція, яка зберігалася на складі, і строк дії якої вичерпався.

Наприклад, в процесі виробництва 100 кг супозиторіїв утворюються на добу в середньому 1,17 кг некондиційних супозиторіїв, 1,3 кг відходів упаковки та 1,4 кг допоміжних матеріалів для санітарно-гігієнічної підготовки виробництва.

В свою чергу основними джерелами забруднення атмосферного повітря при виробництві ЛЗ є вентиляційні установки, що видаляють забруднене повітря від технологічного устаткування основного і допоміжного виробництв, і загально-обмінні вентиляційні установки. Неорганізовані викиди виникають за рахунок негерметичності технологічного устаткування та газовідвідних пристроїв.

Управління відходами може і має проводитися на макро-, мезо- та мікрорівні, кожен з яких включає певні функції, відмінні від іншого рівня (наприклад, впровадження регіональних програм, створення відповідних полігонів для токсичних відходів або ж встановлення нового технологічного обладнання).

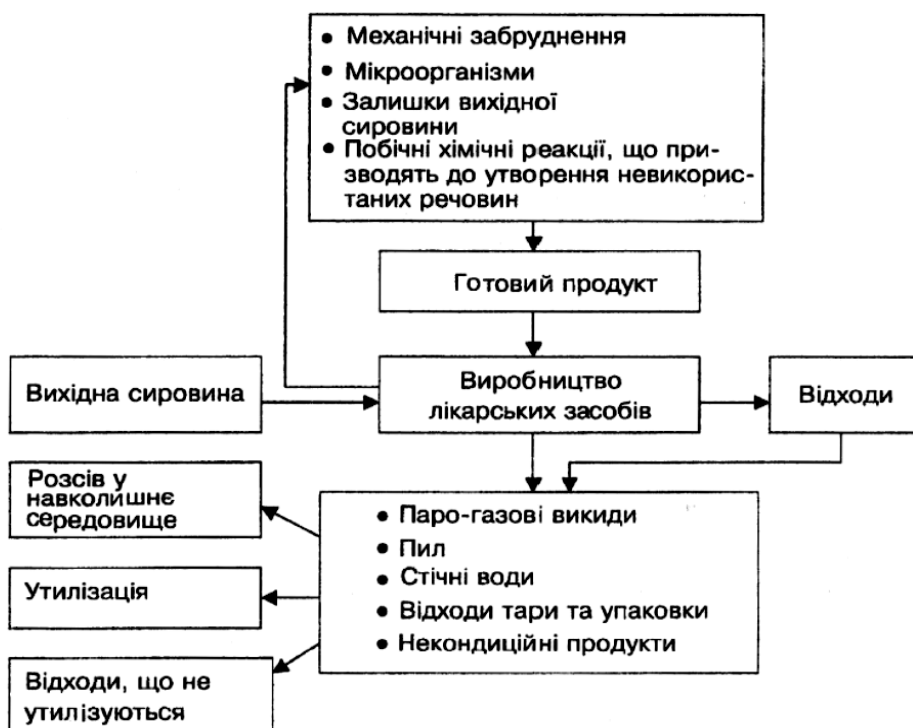


Рис. 2. Схема організації виробництва фармацевтичних препаратів

У поводженні з відходами можна виділити 5 основних етапів, зокрема їх збирання, розміщення, складування, обробку та переробку.

Утилізація та знезаражування фармацевтичних відходів в Україні, в основному, проходить шляхом захоронення та через передачу стороннім організаціям.

Основними методами переробки є спалювання (термічна обробка), яке є менш екологічною за складом викидів, ніж нові альтернативні методи утилізації, а саме піролітичний, хімічна обробка, використання термохімічних систем та плазмохімічних технологій. Альтернативні методи більш дружні до навколишнього середовища, але більш вартісні.

Також боротьба із забрудненням довкілля фармвідходами повинна бути комплексною і включати в себе як заходи щодо зміни поведінки кінцевого споживача ЛЗ, так і вдосконалення механізмів збору та утилізації медикаментів.

Окрім цього важливим питанням є розробка та запровадження превентивних заходів, зокрема, просвіта населення щодо відповідального ставлення до використання лікарських препаратів (програма для учнів шкіл у Франції).

На сьогодні в різних країнах Європейського союзу діють різноманітні програми щодо розробки менш шкідливих альтернативних лікарських засобів (наприклад, «Зелена аптека»); застосування градації ЛЗ в залежності від їх впливу на довкілля, що може враховуватися при їх призначенні лікарем (дана програма діє в Швеції); популяризація окремого збору непотрібних чи ліків із закінченим строком дії; програми повернення ліків, що діють на регіональному або національному рівнях.

Також фармацевтичне забруднення навколишнього середовища і пов'язані з ним потенційні ризики для здоров'я людини стали стимулом до розробки в різних країнах цілого ряду спеціальних законодавчих актів і нормативних документів. Так, в Євросоюзі в 2001 році була прийнята стратегія по лікам і навколишньому середовищу і Директива ЄС 2001/83/ЄС щодо організації централізованих систем збору використаних і прострочених медикаментів, яка була змінена в 2004 р. у зв'язку з вступом в силу Директиви ЄС 2004/27/ЄС. Крім цього, наприклад, в США розроблений Документ US EPA з контролю за відходами медицини та медичної промисловості, в якому особливу увагу приділено лікарській складовій відходів. В Україні масштабна законодавча і нормативна база поки відсутня.

У **третьому розділі** роботи узагальнено умови водовідведення для промислових підприємств. Надано характеристику основним групам методів очищення стічних вод (СВ) власне від фармацевтичних підприємств та детально розглянуто особливості сучасних комбінованих методів очистки, зокрема перспективних процесів окиснення (AOP-процеси) та окиснення із використанням каталізатору TiO_2 .

Фармацевтичне виробництво потребує значних витрат води – так, для процесу хімічного синтезу промислового виробництва парацетамолу на день необхідно 80 м^3 води (при умові 50%-вого використання технологічної води), з яких 36 м^3 – стічні води, що потребують очистки. Під час ферментативного процесу виробництва аналогічного об'єму пеніциліну використання води зростає до 4180 м^3 на день, з яких 2888 м^3 відносяться до хімічно-забруднених стічних вод, що містять мінеральні та органічні домішки, а також у деяких випадках навіть живу мікрофлору.

Окрім значних витрат води, у виробництві застосовуються багато хімічних речовин, які є забруднювачами довкілля – бензол, фенол, толуол, галогеновані розчинники, ціанід, метанол, етанол, ізопропанол, ацетон та етил ацетат. Також застосовуються навіть деякі заборонені хлоровані розчинники (наприклад, метилен хлорид) через неможливість зміни хімічного процесу виробництва ЛЗ.

Зважаючи на можливе специфічне забруднення, повторне використання води при виробництві можливе лише у випадку її достатнього очищення. Також до СВ ставляться спеціальні умови задля приймання в міську каналізацію, на загальні очисні споруди або ж на скид до водних об'єктів.

При проектуванні водовідвідних мереж і очисних споруд промислових підприємств, в т.ч. фармацевтичної галузі, необхідно знати не тільки добову кількість стічних вод, але і режим їх надходження (годинний графік припливу), на який впливає безперервність/періодичність роботи технологічних установок; графіки добового коливання складу стічних вод за основними фізико-хімічними показниками та специфічними забруднюючими компонентами.

Особливістю водовідведення, яку необхідно враховувати, для фармпідприємства є одночасне утворення 5-10 різних видів стоків, що можуть відрізнитись за витратою, складом і властивостями забруднення, а також мати різний режим надходження. Для визначення необхідності очистки або доочистки СВ, необхідно брати до уваги умови скидання в загальну каналізацію, які ставлять обмеження за ХСК, рН, температурою та ін.

В розділі надано типізацію класичних методів очистки СВ промислових виробництв, що включає:

- механічні методи (проціджування, подрібнення, відстоювання, фільтрування);
- фізико-хімічні методи (флотація, сорбція, екстракція, евапорація, іонний обмін, електрохімічні методи (електрокоагуляція, електроосмос, електродіаліз));
- хімічні (окиснення, нейтралізація, відновлення, коагуляція, флокуляція);
- біологічні методи (біофільтри, біологічні ставки, аеротенки);
- комбіновані методи.

Показано, що в основному стандартна схема очищення СВ фармацевтичного виробництва включає первинне механічне очищення (проціджування крізь сітки, фільтрування, відстоювання, обробка в гідроциклонах, флотація), вторинне біологічне очищення (біореактори, аеротенки та ін.) та за необхідністю хімічну обробку води вапном, хлорування або ж озонування. Ступінь очищення після цього зростає до 80-90%. Та для фармацевтичних СВ біологічне очищення може використовуватися лише для доочистки через значний вміст токсичних для мікроорганізмів активного мулу речовин.

На сьогодні найбільш популярними є комбіновані методи, що поєднують фізичні та хімічні процеси (наприклад, озонування та обробку ультрафіолетом), а також перспективні методи окиснення. Найбільш ефективними є:

- АОР-процеси окислення органічних сполук пероксидом водню в присутності іонів металів змінної валентності (Fe^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cr^{2+} , Ag^+),

- системи Фентона ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$) і Раффа ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{3+}$);
- використання каталізатору TiO_2 при окисненні киснем;
- озонування у поєднанні з УФ-випромінюванням.

Сучасні комбіновані технології дозволяють інтенсифікувати процеси очищення, зменшити витрати на експлуатацію очисних споруд.

Процеси окиснення. Одним з найпоширеніших методів очищення стічних вод промислових підприємств є окиснення, яке застосовують для видалення сірководню, ціанідів та сульфідів, органічних домішок та інших забруднювачів. Найбільш використовуваними окиснювачами є озон, хлор, пероксид водню, перманганат калію. В Україні для знезараження води застосовують хлор-газ (98 %), гіпохлорит натрію (1,1%), діоксид хлору, озон та інші реагенти і технології (0,9 %)

Порівняльний аналіз реакційної здатності різних хлорвмісних реагентів до утворення побічних продуктів знезараження дозволив виявити залежність: газоподібний хлор > гіпохлорит натрію = хлорне вапно > діоксид хлору.

Перевагами пероксиду водню в порівнянні з іншими окиснювачами є:

- ефективність у широкому діапазоні рН;
- окисний потенціал вище, ніж у хлору і перманганату калію ($E = 1,77 \text{ В}$);
- добре розчинний у воді, при розкладанні не утворює побічних продуктів;
- здатний руйнувати хлорорганічні сполуки у воді;
- ефективний для видалення сполук заліза і сірки;
- високі бактерицидні властивості.

Але широкому використанню пероксиду водню перешкоджає його порівняно висока вартість і здатність до розкладу, тому його використовують разом з каталізаторами, наприклад Fe^{2+} (реактив Фентона), Fe^{3+} (реактив Раффа), тощо

Комбіновані сучасні методи. Характерною рисою сучасних методів очистки є поєднання класичних (механічний, фізико-хімічний, біологічний) з новими методами (зворотний осмос, ультразвук (УЗ), ультрафіолет (УФ), ультрафільтрація, електродіаліз тощо), з використанням мікроорганізмів (дріжджі, бактерії). Встановлено, що знезаражуюча дія УФВ понижується в ряді *Escherichia coli* > *Candida albicans* > *Bacillus subtilis* > *Penicillium multicolor* > *Aspergillus niger* > *Cladosporium cladosporioides*.

Одним із найбільш універсальних, високоефективних і часто використовуваних комбінованих способів очищення води є використання окисників з фізичними методами, який одержав назву Advanced Oxidation Processes (AOP). AOP методи вже використовуються для очищення води в Росії, Франції, США.

Ці методи є однією з можливих стратегій модернізації обробки як питної води на станціях водопідготовки, так і стічних вод на станціях водоочистки. Універсальність перспективних процесів окиснення (advanced oxidation processes, AOP) відображається в різних варіантах генерування гідроксильних радикалів.

Комбінування O_3 з H_2O_2 , яке часто називають процесом PEROXONE, найбільш широко використовується серед AOP-процесів, що включають озонування через простоту і низьку вартість генерації радикалів

Процес $O_3/УФ$ використовується для окиснення ціанідів аліфатичних і ароматичних хлорованих органічних забруднювачів і пестицидів (пентахлорфенол, N-нітрозодиметиламін).

Каталітичне окиснення із використанням каталізатору TiO_2 . Головна перевага процесів фотокаталітичного окиснення ґрунтується на перебігу реакцій окиснення при кімнатній температурі і можливості ефективного використання електромагнітного випромінювання у видимій або ультрафіолетовій частинах спектра, які можуть привести до значних економічних ефектів для великомасштабних очисних процедур.

Швидкість фотокаталітичної деструкції регулюється початковою концентрацією забруднюючих речовин, масою каталізатору, температурою, інтенсивністю світла, довжиною хвилі випромінювання, джерелом випромінювання, квантовим виходом, тиском кисню (O_2), присутністю або відсутністю електронних акцепторів (наприклад, H_2O_2) або нейтралізаторів радикалів (наприклад, бікарбонату). До характеристик фармацевтичних препаратів, які можуть бути змінені при обробці, відносять константу кислотності (рКа) і структуру. Пригнічення побічних продуктів, особливо в разі їх токсичності, є одним з критеріїв оцінки фотокаталізатора.

Показано, що радикально-індуковані реакції, що протікають при фотокаталітичних процесах, розвиваються через складні паралельні і послідовні шляхи, утворюючи проміжні продукти. Оскільки гідроксильні радикали не мають селективної дії, при низьких рівнях концентрації речовин, що розпадаються, формуються різні побічні продукти.

В **четвертому розділі** наведено матеріали, методи та обговорення основних результатів експериментального дослідження щодо очистки модельних стічних вод фармацевтичного підприємства від диклофенаку, а також представлено порівняння результатів впливу фотокаталітичного окиснення та озонування на процес розпаду (деградації) диклофенаку, його можливі шляхи та проаналізовано динаміку зміни токсичності продуктів розпаду ДКФ.

Матеріал та методи дослідження. Для проведення дослідження обрано диклофенак (2- [2', 6'- (дихлорфеніл)аміно] фенілоцтова кислота; $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$) – лікарський засіб, що відноситься до групи нестероїдних протизапальних препаратів і використовується для лікування захворювань ревматичного та неревматичного походження. Він є дуже токсичним препаратом, при чому токсичність для риб виявляється при концентраціях нижчих за 100 нг/дм^3 , а у поєднанні з іншими фармпрепаратами у воді, токсичний ефект може бути збільшено. У водному середовищі на сьогодні ДКФ є одним з найбільш поширених забруднювачів і зустрічається в концентраціях до $1,2 \text{ мг/дм}^3$.

Визначено, що для очистки СВ від диклофенаку не підходять стандартні біологічні методи. Найкраще використовувати сучасні методи окиснення (O_3 , O_3/H_2O_2 і фото-фентон), а також фотокаталітичне окиснення киснем у присутності TiO_2 та з одночасним УФ-випромінюванням.

Запропоновано проведення досліджень на експериментальних установках, схеми яких представлені на рис. 3-5, де проводилось оброблення киснем в

присутності реагенту TiO_2 , пероксидом водню в присутності MnO_2 та озонування модельних стічних вод, що містили різні концентрації диклофенаку, а саме 1, 10 та 20 mg/dm^3 .

Експерименти з каталітичного окислення ДКФ киснем проводилися на розчині з концентрацією його 20 mg/dm^3 . В якості каталізатора використовувався діоксид титану (TiO_2). Подача кисню в ємність з вихідним розчином здійснювалася протягом 10 хвилин, а після фільтрування був знятий спектр на спектрофотометрі СФ-2000.

Дослідження каталітичного окислення ДКФ пероксидом водню в присутності каталізатора діоксиду марганцю проводилися в статичних умовах, тривалістю 10 хв.

У досліді по обробці ДКФ озоном використовувався розчин з концентрацією 10 mg/dm^3 . В контактну колонку заливався фіксований обсяг досліджуваної води (1 dm^3) і оброблявся озоном. Кількості озону, що подавався в контактну колонку, становили від 3 до 14 мг на 10 мг ДКФ. Тривалість дослідження – 10 хв.

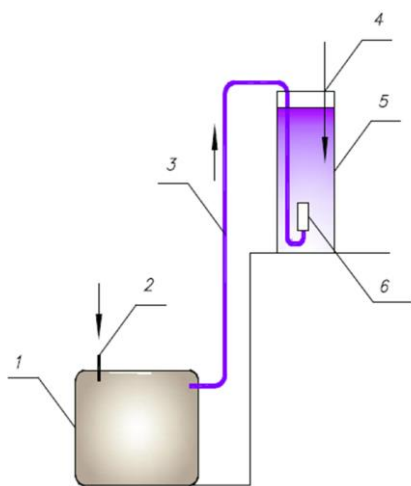


Рис. 3. Схема установки (експериментальної) з каталітичного окислення ДКФ киснем: 1- концентратор кисню «ОХУ 6000», 2 – забір атмосферного повітря; 3 - трубопровід подачі кисню; 4- введення каталізатору TiO_2 ; 5 – реактор; 6 – диспергатор O_2

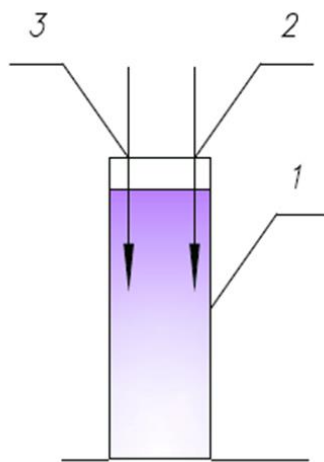


Рис. 4. Схема установки з каталітичного окислення ДКФ H_2O_2 : 1 – реактор; 2 – введення каталізатору MnO_2 ; 3 – введення розчину H_2O_2

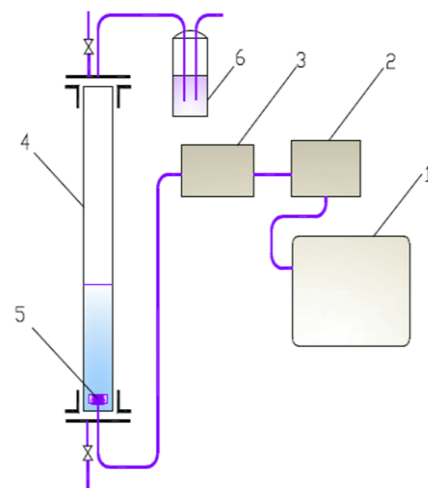


Рис. 5. Схема установки (експериментальної) з окислення диклофенака озоном (O_3): 1- концентратор O_2 , 2 – озонатор; 3 – озонметр «Медозон 254/5», 4- реактор, 5 – диспергатор озону, 6 – деструктор залишкового O_3

Результати експерименту. Спектральний аналіз вихідного розчину диклофенаку і розчинів, оброблених киснем в присутності TiO_2 та пероксидом водню в присутності MnO_2 , отриманий в результаті експерименту, показав, що застосування зазначених методів призводять до незначного зменшення концентрації диклофенаку, на відміну від озонування.

Для підвищення ефективності очистки стічних вод в даному випадку, можливо, необхідно було:

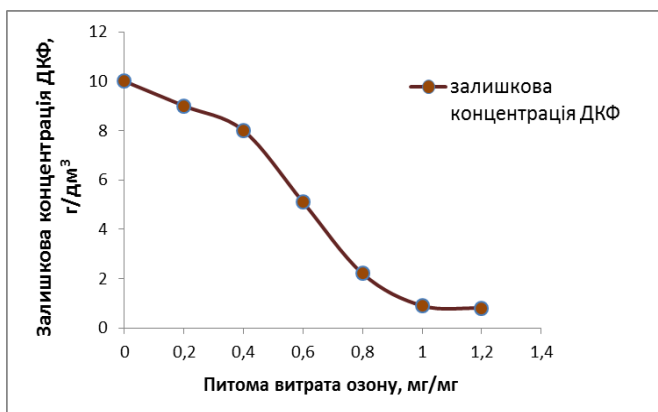


Рис. 6. Залишковий вміст ДКФ в залежності від питомої витрати озону

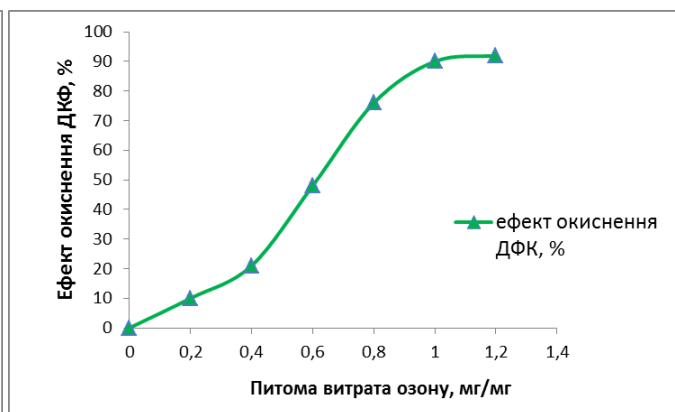


Рис. 7. Ефект окиснення ДКФ в залежності від питомої витрати озону

- 1) збільшити час подачі кисню, тобто власне час очистки;
- 2) змінювати вихідні концентрації кисню та ДКФ, щоб прослідкувати динаміку;
- 3) поєднати вплив каталітичного окиснення з впливом, наприклад, УФ-випромінення.

Результати обробки розчину ДКФ різними дозами озону представлені в табл. 1 та на рис. 6-7.

Представлені результати експерименту дозволяють зробити висновок, що дія озону на диклофенак визначається питомою витратою озону, при збільшенні якої від 0 до 1 мг/мг залишковий вміст забруднювача знижується з 10 до 1 мг/дм³, що відповідає ефекту окиснення в 90%. Збільшення часу озонування призводить до значного підвищення питомої витрати озону і, відповідно, до більших затрат. При більш глибокому окисненні можливою є деструкція органічних сполук до CO₂ і H₂O.

Таблиця 1

Результати експериментального дослідження щодо обробки розчину диклофенаку озonom

Питома витрата озону, мг/мг	Концентрація розчину ДКФ, мг/дм ³		Еф-ність окисн. ДКФ, %
	початкова	залишкова	
0	10	10	0
0,2	10	9	10
0,4	10	8	21
0,6	10	5,1	48
0,8	10	2,2	76

Математична модель фотокаталізу. В розділі наведено аналіз результатів досліджень, в яких були враховані деякі виявлені недоліки проведеного нами експерименту. Так, якщо поєднувати каталітичне окиснення ДКФ киснем в присутності TiO₂ разом з УФ-опроміненням (фотокаталіз), а також враховувати початкові концентрації каталізатору (0,2 г/дм³) та ДКФ, то загальне розкладання

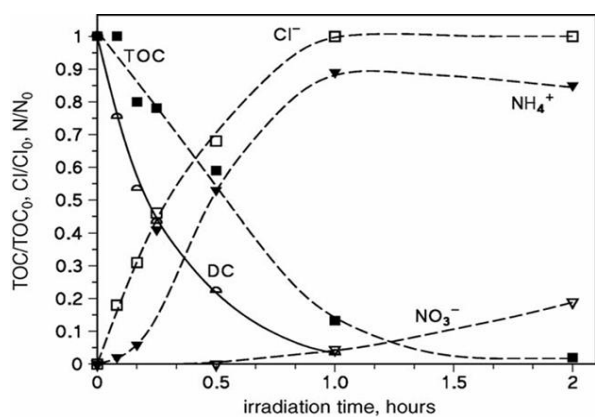


Рис.8. Розпад ДКФ в розчині з концентрацією 15 мг/дм³ при концентрації TiO₂ 200 мг/дм³

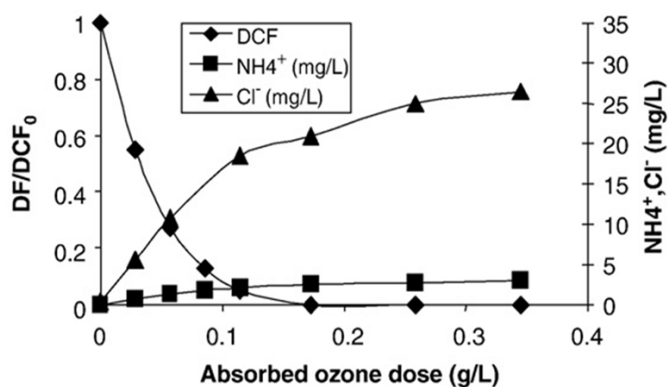


Рис.9. Нормалізація іонів Cl⁻ та NH₄⁺ при розпаді ДКФ в розчині з концентрацією 200 мг/дм³ при озонуванні

забруднювача складає 200 хв, що набагато більше, ніж при озонуванні або фотокаталітичному окисненні, але має свої особливості.

Побудовано та проаналізовано статистичну модель, яка використовує мультіваріативний аналіз, включаючи одночасний ефект двох змінних:

$$Y = 8.733 - 11.710x_1 - 11.591x_2 + 8.713x_1^2 + 3.958x_2^2 + 3.062x_1x_2$$

де x_1 – концентрація TiO₂;

x_2 – початкова концентрація ДКФ, мг/ дм³.

Розраховані за представленим рівнянням та експериментальні дані науковців дуже близькі ($p < 0,0001$). Аналіз результатів дослідження показав, що при збільшенні концентрації каталізатору, як і очікувалось, фотокаталітична ефективність збільшилася. Проте цей ефект має тенденцію до певного рівня, а потім стабілізувався та навіть знизився для вищих концентрацій TiO₂ через відповідне розсіювання світла. Також при високій концентрації TiO₂ (780-896 мг/дм³) початкова концентрація ДКФ не впливала на швидкість його розпаду.

Деструкція диклофенаку при фотокаталізі та озонуванні. На рис. 8 показано зникнення диклофенаку в розчині протягом 1 години під час фотокаталітичного окиснення, профіль ТОС та еволюція іонів хлориду, амонію та нітрату. При цьому повна мінералізація вихідної сполуки триває 2 години.

Повертаючись до оцінки можливих шляхів розпаду ДКФ внаслідок озонування зазначимо, що при озонуванні розчину диклофенаку концентрацією 200 мг/дм³ призвело до ефективності видалення 99,0% при концентрації озону 0,22 г/дм³, що відповідає 30-хвилинному озонуванню.

На рис. 9 показана динаміка зміни продуктів розпаду ДКФ у водному розчині. Так під час зменшення концентрації ДКФ було виявлено іони хлориду у воді, так як почало виділятися більше 56% загального стехіометричного хлору (26,5 мг/дм³). Проте моніторинг аміаку показав, що тільки в 27% стехіометричного азоту в якості аміаку (3 мг NH₄⁺/ дм³) було присутнє у водному розчині.

Аналіз кінетики можливого процесу розпаду ДКФ під час озонування, представлений на рис. 10 показав, що спочатку утворюються чотири сполуки, які після розпадаються з вивільненням іонів Cl^- (протягом 1 години) та NH_4^+ і в меншій мірі NO_3^- (у співвідношенні 6:1), утворюючи в цілому 18 сполук. При окисненні в присутності TiO_2 з додатковим використанням УФ-випромінювання повна мінералізація (до CO_2) досягається протягом 2 годин. Озонування має більшу ефективність розпаду ДКФ.

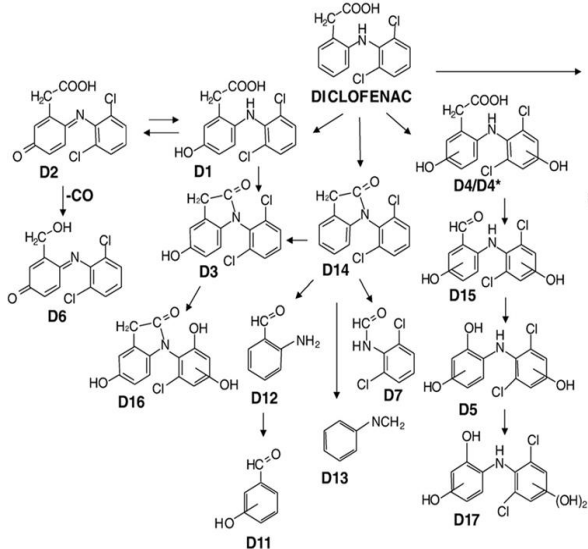


Рис.10. Можливі шляхи деградації ДКФ при озонуванні

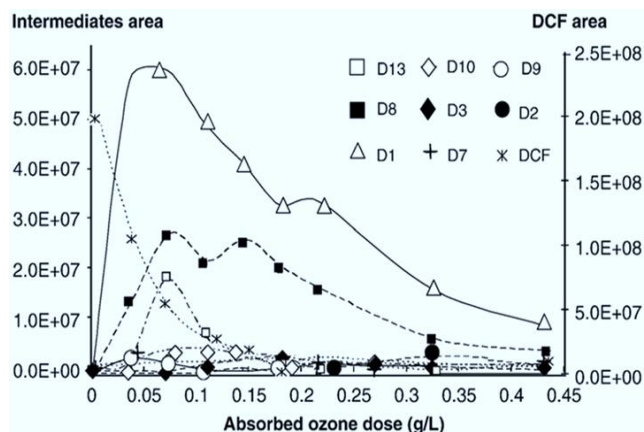


Рис.11. Еволюція основних продуктів розкладу ДКФ, виявлених протягом 1 год. озонування

На рис. 11 представлена еволюція основних тимчасових продуктів розпаду ДКФ під час озонування, серед яких домінують 2- [2,6-дихлорфеніл] аміно] -5-гідроксифенілуксусна кислота (D1) та 2, 6-дихлор-4-гідроксибензоламін (D8). D1 було знайдено у великій кількості на ранніх стадіях процесу, що вказує на те, що деградація диклофенаку переважно ініційована гідроксилюванням фенілацетиного кільця у С5. Важливі відмінності відносно процесу окиснення при фотокаталізі з озонуванням також спостерігаються щодо фотофентонового очищення.

В розділі також проаналізовано дані щодо динаміки токсичності продуктів розпаду диклофенаку під час фотокаталітичної обробки розчину.

ВИСНОВКИ

При виконанні досліджень у дисертаційній роботі отримано такі наукові та практичні результати:

1. Проаналізовано що в Україні понад 140 підприємств виробляють біля 4 тис. найменувань фармацевтичної продукції, які є найбільшими забруднювачами довкілля, а саме водного середовища. Так, у воді в різних країнах виявлені широкопоширені ібупрофен, напроксен, диклофенак, еритроміцин та інші антибіотики, естрогени.

2. Встановлено, що для фармацевтичних підприємств характерним є одночасне утворення 5-10 різних видів стоків, що можуть відрізнятися за витратою, складом і властивостями забруднення, а також мати різний режим надходження.

3. Досліджені класичні методи очистки СВ фармацевтичних підприємств, які поділяються на механічні, фізико-хімічні, хімічні, біологічні та комбіновані методи. В основному стандартна схема очищення СВ промислового виробництва включає первинне механічне очищення, вторинне біологічне очищення та за необхідністю хімічну обробку води. Встановлено, що ступінь очищення після цього зростає до 80-90%. Для фармацевтичних СВ біологічне очищення може використовуватися лише для доочистки через значний вміст токсичних для мікроорганізмів активного мулу речовин.

4. Експериментально досліджено сучасні методи окиснення для очистки модельного розчину фармпрепарату диклофенак, а саме каталітичне окиснення киснем в присутності реагенту TiO_2 , пероксидом водню в присутності MnO_2 та озонування розчину. Встановлено, що найменш ефективним було окиснення киснем, а найбільш ефективним – озонування. Глибина окиснення визначалася питомою витратою озону, при збільшенні якої з 0 до 1 мг/мг при тривалості окиснення 10 хвилин, вміст диклофенаку у розчині знизився з 10 до 1 мг/дм³, що відповідає 90%-ковому ефекту окиснення.

5. Доведено, що фотокаталітичне окиснення в присутності реагенту TiO_2 з додатковим опроміненням УФ-променями більш ефективно в порівнянні з каталітичним окисненням. Аналіз математичної моделі даного методу доводить, що реакція окиснення також залежить від концентрації каталізатору TiO_2 та від початкової концентрації ДФК.

6. Встановлено, що при деградації молекули диклофенаку можливе утворення чотирьох сполук, які після розпадаються з вивільненням іонів Cl^- (протягом 1 години) та NH_4^+ і в меншій мірі NO_3^- (у співвідношенні 6:1). При окисненні в присутності TiO_2 з додатковим використанням УФ-випромінювання повна мінералізація (до CO_2) досягається протягом 2 годин.

Основні положення і результати дисертації опубліковані у роботах:

1. Гребенюк Т.В. Оцінка технології очищення стічних вод фармацевтичних підприємств / Т.В. Гребенюк, Гончарук О.І. // VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Енергетика. Екологія. Людина» Секція 6 (С6). 28.04.2016 року Київ 2016– С 39 – 42.

2. Гребенюк Т.В. Обґрунтування необхідності екологізації фармацевтичних підприємств / Т.В. Гребенюк, О.І. Гончарук // VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Енергетика. Екологія. Людина» Секція 6 (С6). 28.04.2016 року Київ, 2016– С 20 – 42.

3. Гончарук О.І. Лікарські засоби як джерело забруднення навколишнього середовища / О.І. Гончарук // Міжнародній науково-практичній конференції «Економіка, наука, освіта: інтеграція та синергія» 18-21.06.2017 року Братислава, 2017р – С 52 – 91.

4. Гончарук О.І. Нові підходи в області очистки сточних вод фармацевтичних підприємств / О.І. Гончарук // Міжнародна науково-технічна конференція «Актуальні проблеми енерго-ресурсосбереження та екології» 18.06.2016 року Дніпропетровськ, 2016р – С 19 – 84.

АНОТАЦІЯ

Гончарук О.І. Зменшення техногенного навантаження від фармацевтичних підприємств на навколишнє середовище – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня магістр за спеціальністю 101 «Екологія» – Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Міністерство освіти і науки України, Київ, 2018.

Актуальність роботи зумовлена низкою екологічних проблем, що викликані розвитком фармацевтичного виробництва та збільшенням номенклатури препаратів, використовуваних населенням країни.

Робота присвячена вивченню впливу фармвиробництва на стан довкілля через аналіз системи якості фармацевтичних підприємств та методів очистки стічних вод, зокрема сучасних АОР-процесів та їх впливу на деструкцію хлорвмісних лікарських засобів у водному середовищі на прикладі диклофенаку.

В роботі проаналізовано сучасний стан галузі в Україні. Визначено особливості системи міжнародного контролю якості фармвиробництва. Встановлено основні групи фармпрепаратів-забруднювачів та їх шляхи надходження в довкілля.

Надано характеристику викидів, відходів та стічних вод фарм підприємств. Оцінено етапи і ризики управління відходами. Проведено огляд умов скидання стічних вод та визначено їх особливості. Надано узагальнення досліджень щодо використання класичних та сучасних комбінованих методів очистки промислових стічних вод.

Наведено результати досліджень з очистки модельних вод від фармсполук методами окиснення та проведено аналіз можливих шляхів деградації диклофенаку з оцінкою динаміки токсичності продуктів розпаду даного фармпрепарату.

Результати цих досліджень можуть бути використані у подальших дослідженнях, при визначенні оптимальних методів очистки стічних для фармацевтичних підприємств України.

Ключові слова: фармацевтичне виробництво, лікарські засоби, екологічна оцінка, методи очистки стічних вод, диклофенак, перспективні процеси окиснення

АНОТАЦІЯ

Гончарук О.І. Уменьшение техногенной нагрузки от фармацевтических предприятий на окружающую среду - Рукопись.

Дисертация на получения наукового степени магістр за спеціальністю 101 «Екологія» - Национальний технічний університет України «Київський

политехнический институт имени Игоря Сикорского», Министерство образования и науки Украины, Киев, 2018.

Актуальность работы обусловлена рядом экологических проблем, возникающих с развитием фармацевтического производства. Вследствие активного развития отрасли и ежегодного увеличения представленной на национальном рынке номенклатуры фармацевтических препаратов одновременно отсутствия внедрения современных методов на промышленных и коммунальных станциях очистки сточных вод оценка влияния фармацевтического производства на водную среду для Украины является актуальной.

Диссертационная работа посвящена изучению влияния фармацевтического производства на состояние окружающей природной среды через анализ системы качества фармацевтических предприятий и методов очистки сточных вод, в частности современных АОР-процессов и их влияния на деструкцию хлорсодержащих лекарственных средств в водной среде на примере диклофенака.

В работе проанализировано современное состояние фармацевтической отрасли Украины и определены особенности системы международного контроля качества фармпроизводства. Установлены основные группы фармпрепаратов-загрязнителей окружающей среды, среди которых антибиотики, половые гормоны, нестероидные противовоспалительные препараты, а также антиэпилептики и антидепрессанты. Исследованы возможные пути их поступления в окружающую среду, в частности в поверхностные и питьевые воды.

Охарактеризованы выбросы, отходы и сточные воды фармацевтических предприятий. Проведена оценка основных этапов управления и рисков переработки специфических отходов. Проведен обзор условий сброса сточных вод и определены их особенности. Предоставлено обобщение исследований по использованию классических и современных комбинированных методов очистки промышленных фармацевтических вод, в частности перспективных процессов окисления (АОР-процессы) и окисления с использованием катализатора TiO_2 .

Приведены результаты экспериментальных исследований по очистке модельных вод от хлорсодержащих соединений методами окисления и проанализированы возможные пути деградации диклофенака с оценкой динамики токсичности продуктов распада данного фармпрепарата.

Результаты этих исследований могут быть использованы в дальнейших экологических исследованиях, при определении оптимальных методов очистки сточных вод и при разработке проектов водоотведения и водоочистки для фармацевтических предприятий Украины.

Ключевые слова: фармацевтическое производство, лекарственные средства, экологическая оценка, методы очистки сточных вод, диклофенак, перспективные процессы окисления.

ANNOTATION

O.I. Honcharuk. Reduction of technogenic loading from pharmaceutical enterprises to the environment -Script.

Thesis for the degree of master on the specialty National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2018.

The actuality of the research is conditioned by the range of ecological problems caused by the development of pharmaceutical production and an increase in the range of drugs used by the population of the country.

Dissertation work is devoted to the study of the influence of pharmaceutical production on the state of the environment through an analysis of the quality system of pharmaceutical companies and wastewater treatment methods, in particular, modern AOR processes and their impact on the destruction of chlorine-based drugs in the aquatic environment, for example, diclofenac.

The features of the international quality control system for pharmaceutical production are determined. The basic groups of pharmaceutical preparations-pollutants and their ways of entering the environment are established.

The characteristics of emissions, waste and sewage of enterprises of the enterprises are given. Stages and risks of waste management are assessed. The generalization of researches on the use of classical and modern combined methods of industrial wastewater treatment is given. The results of researches on purification of model waters from chlorinated compounds by methods of oxidation are presented and the analysis of possible ways of degradation of diclofenac with an estimation of the dynamics of toxicity of decomposition products of this pharmaceutical is carried out.

The results of these researches can be used in further research, in determining the optimal methods of waste treatment for pharmaceutical companies in Ukraine.

Key words: pharmaceutical manufacture, medicinal products, environmental evaluation, methods of waste water treatment, diclophenac, advanced oxidation processes.

Гончарук Ольга Ігорівна

Зменшення техногенного навантаження від фармацевтичних підприємств на навколишнє середовище

(Автореферат)