

УДК 531/534: [57+61]

КИНЕТИКА БИОДЕСТРУКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ – ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОЛА, ИЗОХИНОЛИНА И КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

А.А. Селянинов¹, Е.В. Вихарева²

¹ Кафедра теоретической механики Пермского государственного технического университета, Россия, 614990, Пермь, Комсомольский проспект, 29, e-mail: GRamilia@mail.ru

² Кафедра аналитической химии Пермской государственной фармацевтической академии, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2, e-mail: perm@pfa.ru

Аннотация. Процессы биодеструкции при утилизации лекарственных средств – производных ароматических и гетероароматических соединений как исходных субстратов описываются кинетическими уравнениями первого порядка с переменной константой реакции, из которых с учетом предельно допустимых концентраций (ПДК) лекарственных веществ и продуктов их разложения получено выражение для времени окончания процесса. Кинетическое моделирование, параллельное во времени проводимым экспериментам, позволяет оптимизировать планирование исследований по биодеструкции новых объектов, сократить эксперимент путем замены части опытов теоретическим прогнозом и определить время окончания процесса утилизации. Предложен критерий и показана сходимость кинетических кривых с увеличением количества обработанных проб культуральной жидкости.

Ключевые слова: кинетика биодеструкции, лекарственные средства, параллельное кинетическое моделирование, критерий сходимости.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время приоритет по показателям эффективности и экологической безопасности принадлежит биотехнологическим способам утилизации опасных отходов, к которым относятся непригодные к медицинскому использованию лекарственные средства.

В данной работе рассмотрен ряд лекарственных веществ – производных изохинолина, фенола и карбоновых кислот, в частности дротаверина гидрохлорид (но-шпа), парацетамол и натрия бензоат, которые занимают одно из первых мест в списках бракованных или фальсифицированных препаратов, выявленных на территории РФ в последние годы.

Дротаверина гидрохлорид (но-шпа) широко используется в медицине в качестве спазмолитического, миотропного и сосудорасширяющего средства.

Парацетамол обладает противовоспалительным и жаропонижающим действием. Первичным продуктом биодеструкции парацетамола и его производственной примесью является *n*-аминофенол, который также относится к опасным отходам в связи с высокой токсичностью.

Натрия бензоат находит широкое применение в качестве консерванта (E211) в пищевой и косметической отраслях промышленности; в фармации используется как лекарственное средство, являясь секретолитиком и стимулятором моторной функции

дыхательных путей; в машиностроении – как ингибитор коррозии в составе добавок в охлаждающих жидкостях для автомобильных двигателей.

Ранее авторами было показано, что процесс биодеструкции лекарственных средств – производных фенола (на примере парацетамола) охарактеризован кинетическим уравнением первого порядка [1–3]. С помощью данного кинетического уравнения получены оптимальные значения технологических параметров (температуры и угловой скорости вращения мешалки ферментера), обеспечивающие максимальную интенсивность разложения исследуемого вещества.

Дальнейшие исследования показали, что введение переменной во времени «константы» скорости реакции позволяет адекватно описывать результаты биодеструкции вышеупомянутой группы лекарственных средств.

Следует отметить, что процесс биодеструкции происходит с участием микроорганизмов, требующих особых условий подготовки (адаптации бактериальных клеток к структурному аналогу исходного субстрата, использования косубстратов, иммобилизации на носителе), и продолжителен во времени. Идентификация и количественное определение исходного соединения и продуктов его разложения предполагает использование современных методов анализа (высокоэффективной жидкостной хроматографии, хромато-масс-спектрометрии, спектрофотометрии и др.). Подготовка микроорганизмов, проведение процесса биодеструкции и анализ проб определяют «цену» каждой экспериментальной точки.

Кинетическое моделирование позволяет уменьшить количество необходимых экспериментальных точек и произвести количественную оценку эффективности процессов биодеструкции при варьировании параметров.

Параллельное эксперименту кинетическое моделирование позволяет уже по первым трем экспериментальным точкам прогнозировать время окончания процессов биодеструкции по достижении предельно допустимых концентраций исследуемых веществ. При этом можно планировать эксперимент, зная продолжительность процесса и оценивая сходимость кинетических кривых с увеличением количества экспериментальных точек, что особенно важно на начальном этапе исследования биодеструкции нового вещества.

Цель настоящего исследования – реализация идеи параллельного эксперименту кинетического моделирования процессов биодеструкции лекарственных средств, введение критерия сходимости и применение его на примере производных фенола, изохинолина и карбоновых кислот, а также продуктов их разложения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В лабораторных условиях эксперименты по биодеструкции лекарственных средств и продуктов их разложения проводили в колбах Эрленмейера объемом 250 мл, закрепленных на платформе орбитального шейкера (160 об/мин) при 28°C. В колбы помещали буферный раствор – среду культивирования микроорганизмов состава (г/л): K_2HPO_4 – 2,0; KH_2PO_4 – 2,0; KNO_3 – 1,0; $(NH_4)_2SO_4$ – 2,0; $NaCl$ – 1,0; $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ – 0,2; $CaCl_2 \cdot 2 H_2O$ – 0,02; $FeCl_3 \cdot 7 H_2O$ – 0,001, бактериальную суспензию в концентрации 10^7 клеток/мл, дротаверина гидрохлорид, натрия бензоат, парацетамол либо *n*-аминофенол.

Парацетамол и натрия бензоат использовали в концентрации 0,2% (0,2 г на 100 мл среды), дротаверина гидрохлорид – в концентрации 0,02%. В экспериментах по биодеструкции *n*-аминофенола в качестве исходного субстрата его первоначальная масса варьировалась от 0,075 до 0,14 г. Последнее значение соответствует максимальному количеству данного вещества, которое может образоваться при разложении 0,2 г парацетамола.

В работе использовали предварительно отобранные путем скрининга наиболее активные в отношении лекарственных средств штаммы родококков, в частности штамм *R. erythropolis* ИЭГМ 767, наиболее активный в отношении парацетамола и *n*-аминофенола, штамм *R. opacus* ИЭГМ 261 – в отношении натрия бензоата, а также штамм *R. rhodochrous* ИЭГМ 647, наиболее активный в отношении дротаверина гидрохлорида [5].

Для активизации оксигеназ бактериальные клетки до начала процесса биодеструкции выращивали в минеральной среде вышеуказанного состава в присутствии структурных аналогов исходных субстратов: фенола, бензойной кислоты и изохинолина. Продолжительность экспериментов составляла от 3 до 60 суток.

Концентрацию парацетамола, натрия бензоата и но-шпы в культуральных средах определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе модели HP-1090 (*Hewlett Packard*, США) с использованием колонки *ZORBAX Extend-C18* (4,6x250 мм).

Содержание *n*-аминофенола определяли фотометрическим методом с помощью спектрофотометра *Lambda EZ 201*, («*Perkin-Elmer*», США) при $\lambda = 450$ нм по модифицированной методике, основанной на реакции конденсации *n*-аминофенола с *n*-диметиламинобензальдегидом.

Математическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием компьютерных программ *Excel 2000* и *Statistica* (версия 3.4 *for Windows*) и собственных программных продуктов.

КИНЕТИЧЕСКИЕ УРАВНЕНИЯ БИОДЕСТРУКЦИИ

В предыдущих работах по математическому моделированию процессов биодеструкции лекарственных средств разработаны кинетические уравнения, адекватно отражающие динамику начальных концентраций как исходных субстратов (парацетамола, *n*-аминофенола, в частности), так и первичных продуктов их разложения (*n*-аминофенола при биодеградации парацетамола, например) [1–3].

При биодеструкции в качестве первичного субстрата (парацетамол, *n*-аминофенол) независимо от штамма родококков, участвующих в реакциях, процесс адекватно отражают кинетические уравнения первого порядка типа

$$\frac{dx}{dt} = -K(t)x, \quad (1)$$

где «константы» реакции $K(t) = a t + b$ – линейные функции времени деградации.

Здесь параметр b имеет размерность [1/время] и отвечает за скорость процесса биодеструкции, а параметр a имеет размерность [1/время²] и отражает величину ускорения или замедления процесса биодеструкции во времени.

При биодеструкции в качестве первичного продукта разложения (*n*-аминофенол при биодеструкции парацетамола) кинетические уравнения с параметрами в линейной зависимости «константы» реакции от времени процесса сохраняют те же значения (по крайней мере для *n*-аминофенола при биодеструкции парацетамола).

Этот факт для *n*-аминофенола отражен в результатах сравнения экспериментальных данных по биодеструкции парацетамола и системы кинетических уравнений для всех компонентов процесса (парацетамола, *n*-аминофенола, уксусной кислоты и твердых остатков) [3].

Результаты данных исследований не противоречат теории кинетики химических процессов, хотя имеют свою специфику [4]. При микробиологическом окислении ароматических и гетероароматических соединений, которыми являются объекты настоящего исследования, гидрокселирование обычно происходит в орто- и мета-

положении ароматического кольца. Однажды гидроксированное, оно становится легко атакуемым микроорганизмами, так как при гидроксировании нарушается ароматичность молекулы. В связи с этим часто происходит дальнейшее окисление соединений, в результате которого раскрывается ароматическое кольцо.

Причиной этого является прежде всего доступность большей части продуктов расщепления ароматического кольца ферментам микроорганизмов. Продуктами реакций при орторасщеплении являются муконовые кислоты, а при метарасщеплении – муконовые полуальдегиды. Этот факт, естественно, можно установить только экспериментально.

Для разработки кинетических уравнений достаточно именно экспериментальных данных по биодеструкции исследуемых соединений в зависимости от времени процесса.

Математическое моделирование позволяет проводить экспериментальные исследования по биодеструкции лекарственных средств, во первых, целенаправленно. Например, при биодеструкции парацетамола по теоретическим кривым, адекватным эксперименту, можно прогнозировать окончание процесса биодеструкции парацетамола по остаточному содержанию в культуральной жидкости его первичного продукта – *n*-аминофенола как наиболее опасного продукта разложения – до достижения им предельно допустимой концентрации (ПДК) [6].

Кроме того, математическое моделирование позволяет избежать ошибочной трактовки экспериментальных данных, в частности учесть закон сохранения масс в замкнутой и изменение масс в открытой системе (массы поступают из воды и воздуха).

ПАРАЛЛЕЛЬНОЕ КИНЕТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Третий момент важен для такого типа экспериментов, которые требуют стабилизации условий и длительного времени наблюдений (сутки, десятки суток) с достаточно большой трудоемкостью обработки проб культуральной жидкости.

В этом случае полезно параллельное кинетическое моделирование, которое заключается в том, что уже по первым трем замерам концентрации исходного или промежуточных (согласно схеме биодеструкции) продуктов производится расчёт параметров «константы» реакций и строится предварительная зависимость концентраций реагентов от времени – первое приближение.

После четвертой экспериментальной обработки проб (интервал времени между взятием проб варьируется от нескольких часов до нескольких суток) расчёт параметров производится заново. Получаем второе приближение для «константы» реакции и кинетической кривой убыли концентрации продукта.

Процедура расчетов повторяется с появлением каждой новой экспериментальной точки. Эксперимент можно заранее прекратить при достаточно малом изменении кривых с учётом новой экспериментальной точки.

Результаты параллельного кинетического моделирования при биодеструкции натрия бензоата приведены на рис. 1 (кривые зависимости «константы» реакции от времени) и на рис. 2 (кинетические кривые убыли концентрации). Исследование проб производилось через каждые 12 часов. Через 24 часа по трем экспериментальным точкам было получено первое приближение кривых для «константы» реакции (рис. 1, *a*) и концентрации натрия бензоата (рис. 2, *a*).

Следует отметить, что первое приближение «константы» реакции практически является константой, а прогнозируемая по первым трем точкам кинетическая кривая является прямой, что соответствует экспериментальным точкам (см. рис. 2, *a*).

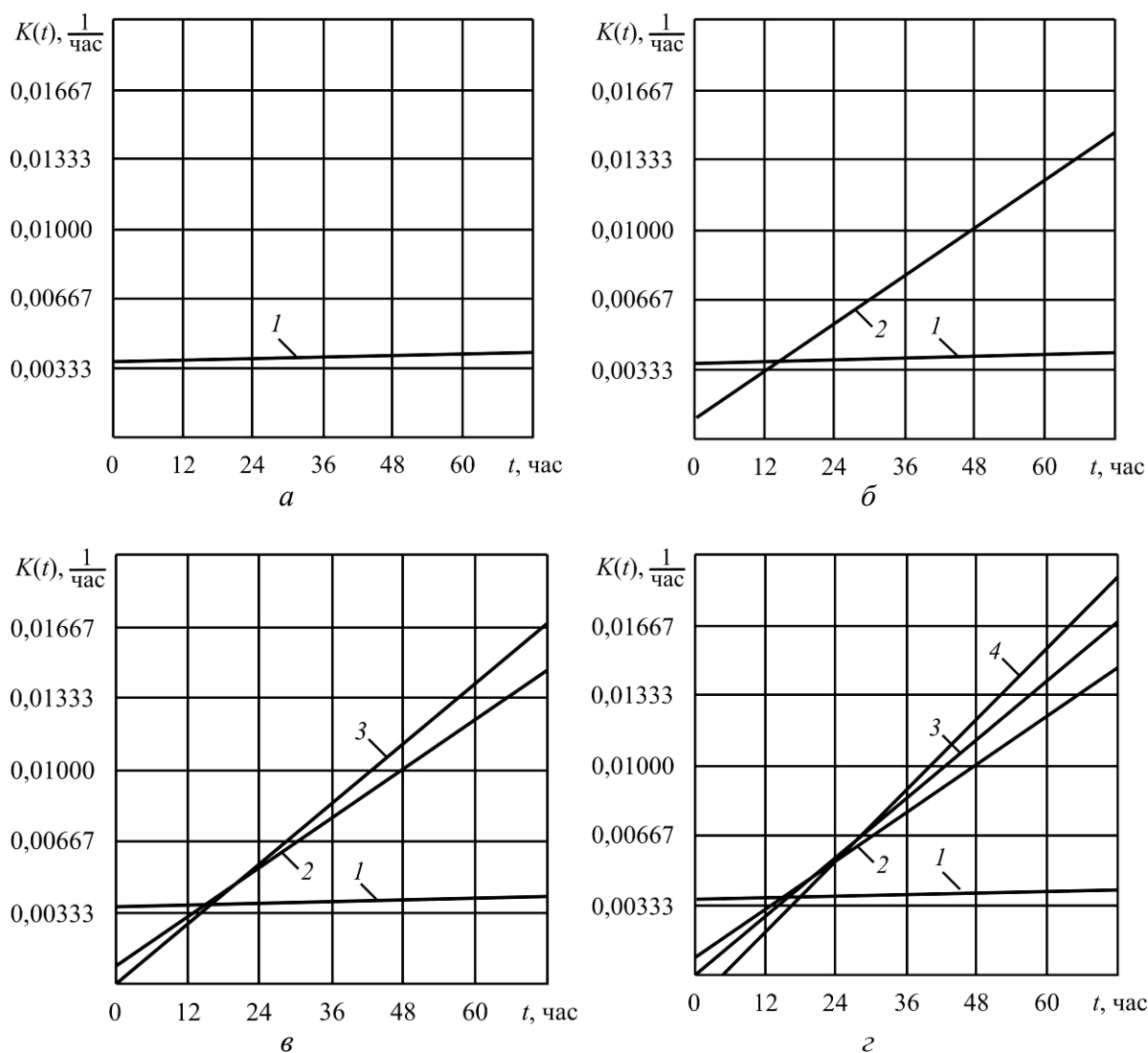


Рис. 1. «Константы» скорости реакции биокаталитического окисления натрия бензоата при параллельном эксперименте кинетическом моделировании: *a* – по трём начальным экспериментальным точкам (кривая 1); *б* – по четырём точкам (кривая 2); *в* – по пяти точкам (кривая 3); *г* – по шести точкам (кривая 4)

Результаты дальнейшей математической обработки данных исследования проб, взятых через каждые 12 часов, приведены на рис. 1, *б*, *в*, *г* и на рис. 2, *б*, *в*, *г*. Кривые в *k*-м и *k* + 1-м приближениях сближаются с увеличением $k = 1, 2, 3, \dots$, что отражает сходимость как по «константе» реакции, так и по кинетической кривой биодеструкции натрия бензоата.

Результаты параллельного моделирования при биодеструкции но-шпы приведены на рис. 3 (кривые зависимости «константы» реакции от времени) и на рис. 4 (кинетические кривые убыли концентрации). Исследование проб производилось через каждые 5 суток. Через 10 суток по трем экспериментальным точкам было получено первое приближение кривых для «константы» реакции (рис. 3, *a*) и концентрации но-шпы (рис. 4, *a*). Уже первое приближение «константы» реакции и прогнозируемой по первым трем точкам кинетической кривой оказалось близким реальному, что отражает близость кривых 1 и 4 на рис. 3, *г* и рис. 4, *г*, а также соответствие экспериментальным точкам (рис. 4, *a*, *б*, *в*, *г*).

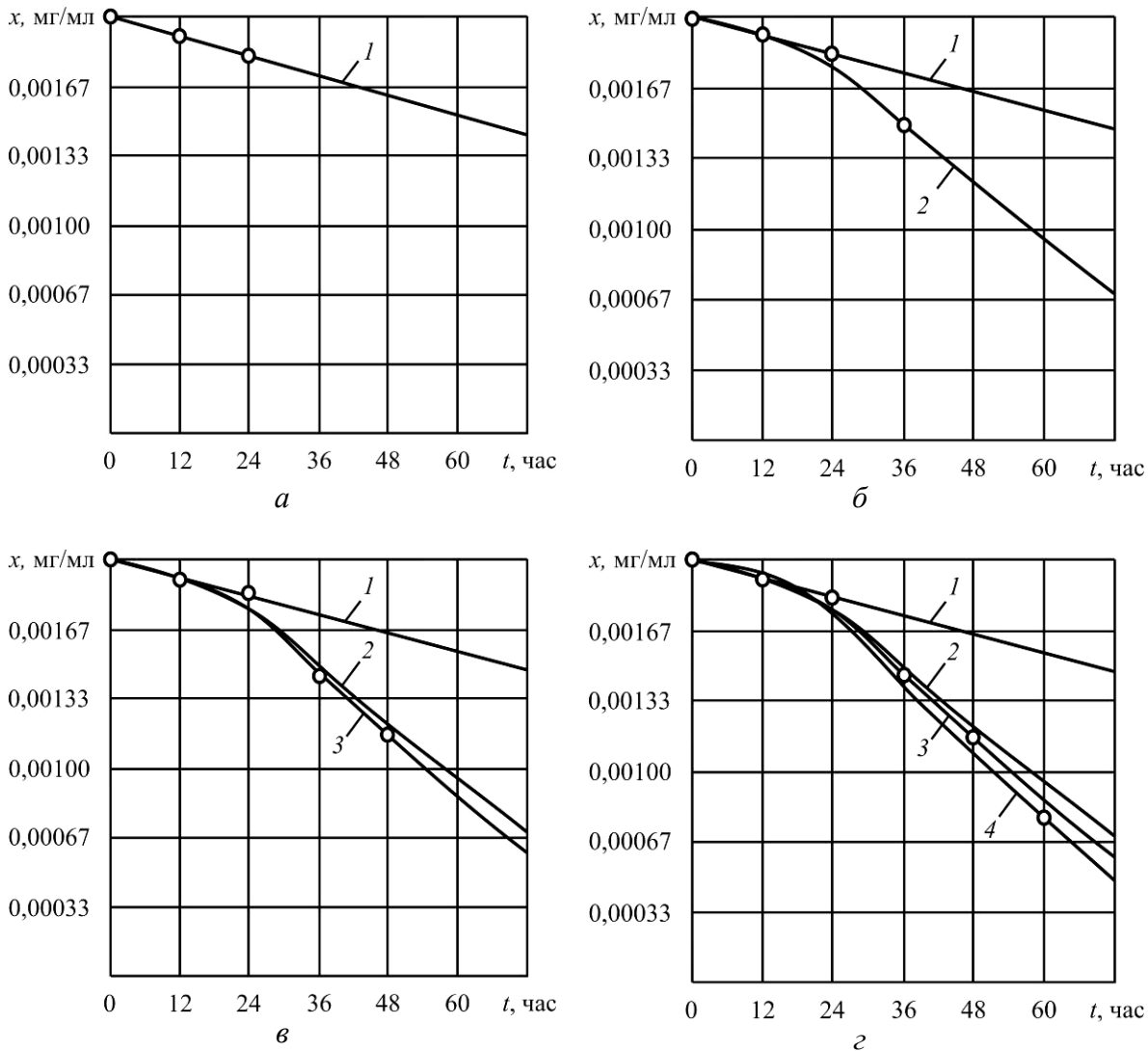


Рис. 2. Сходимость кинетических кривых натрия бензоата при параллельном эксперименту кинетическом моделировании: *а* – по трём начальным экспериментальным точкам (кривая 1); *б* – по четырём точкам (кривая 2); *в* – по пяти точкам (кривая 3); *г* – по шести точкам (кривая 4); \circ – экспериментальные точки

Результаты дальнейшей обработки данных исследования проб, взятых через каждые следующие 5 суток, приведены на рис. 3, б, в, г и на рис. 4, б, в, г. Соответствующие кривые сближаются с ростом $k = 1, 2, 3, \dots$, что отражает сходимость параллельного кинетического моделирования биодеструкции но-шпы. Следует также отметить, что кинетическая кривая биодеструкции но-шпы является типичной экспонентой. Таким же образом проходит биодеструкция парацетамола и *n*-аминофенола, взятых в качестве исходных субстратов.

В качестве критерия окончания эксперимента можно взять достижение заданного предела различия по норме кинетических кривых на последнем и предпоследнем этапах фиксирования экспериментальных данных

$$\|x^{(k+1)} - x^{(k)}\| < \varepsilon, \tag{2}$$

где $\varepsilon > 0$ – наперед заданное малое положительное число.

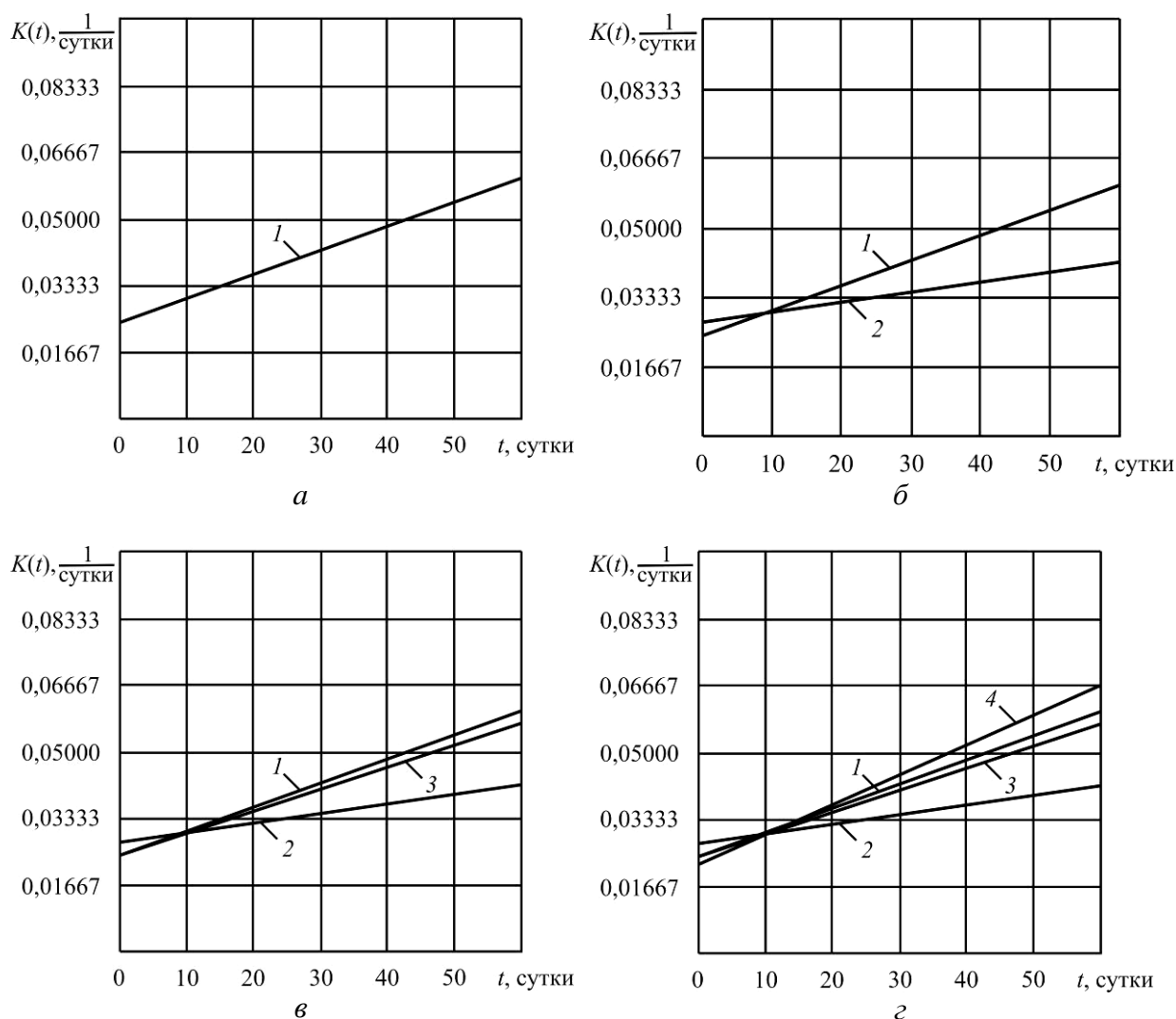


Рис. 3. «Константы» скорости реакции биокаталитического окисления но-шпы при параллельном эксперименту кинетическом моделировании: *a* – по трём начальным экспериментальным точкам (кривая 1); *б* – по четырём точкам (кривая 2); *в* – по пяти точкам (кривая 3); *г* – по шести точкам (кривая 4)

Учитывая, что концентрации $x^{(k+1)}$ и $x^{(k)}$ – функции времени, в качестве нормы можно взять среднеинтегральную величину ($t_{\text{пр}}$ – время окончания процесса биодеструкции)

$$\frac{1}{t_{\text{пр}}} \int_0^{t_{\text{пр}}} |x^{(k+1)} - x^{(k)}| dt < \varepsilon, \quad \varepsilon > 0. \quad (3)$$

Для биодеструкции исходных субстратов попытаемся получить конкретное выражение для данного критерия. Учтем, что результат интегрирования кинетического уравнения (1) имеет вид [3]

$$x = x_0 \cdot e^{-\left(b + \frac{a}{2}t\right)t}. \quad (4)$$

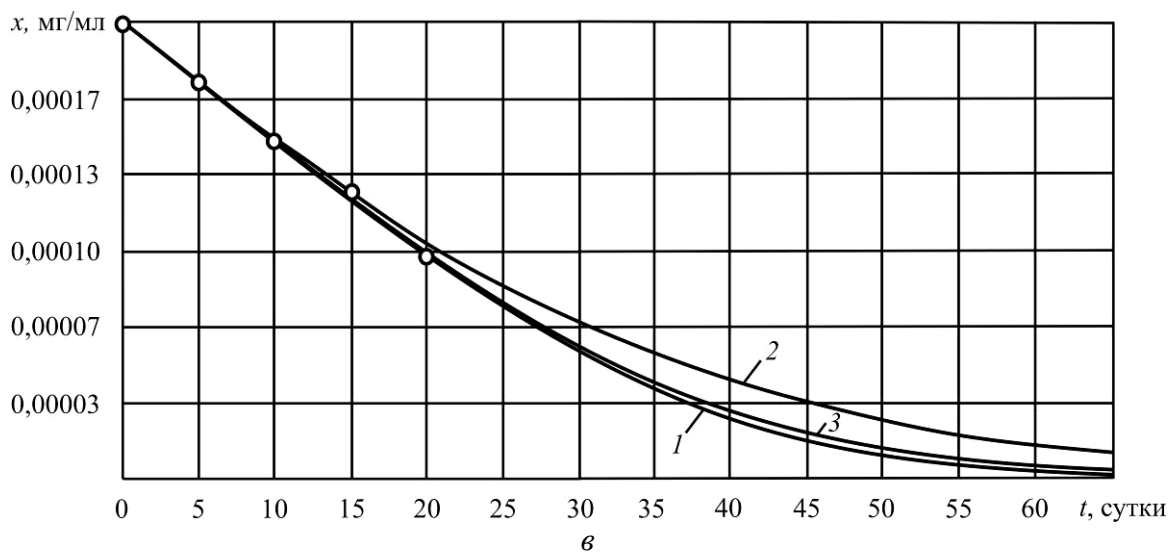
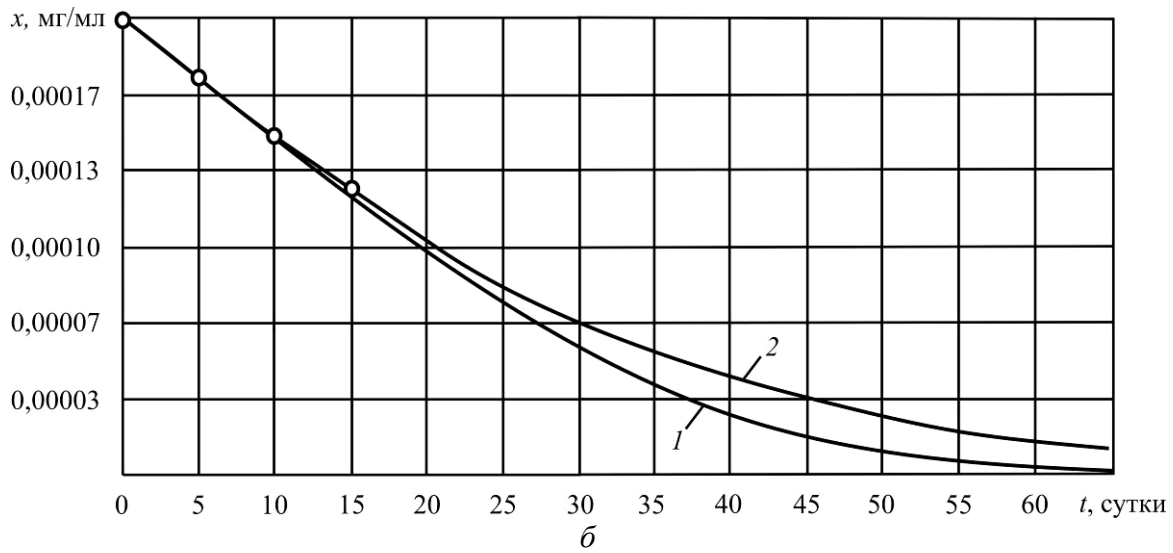
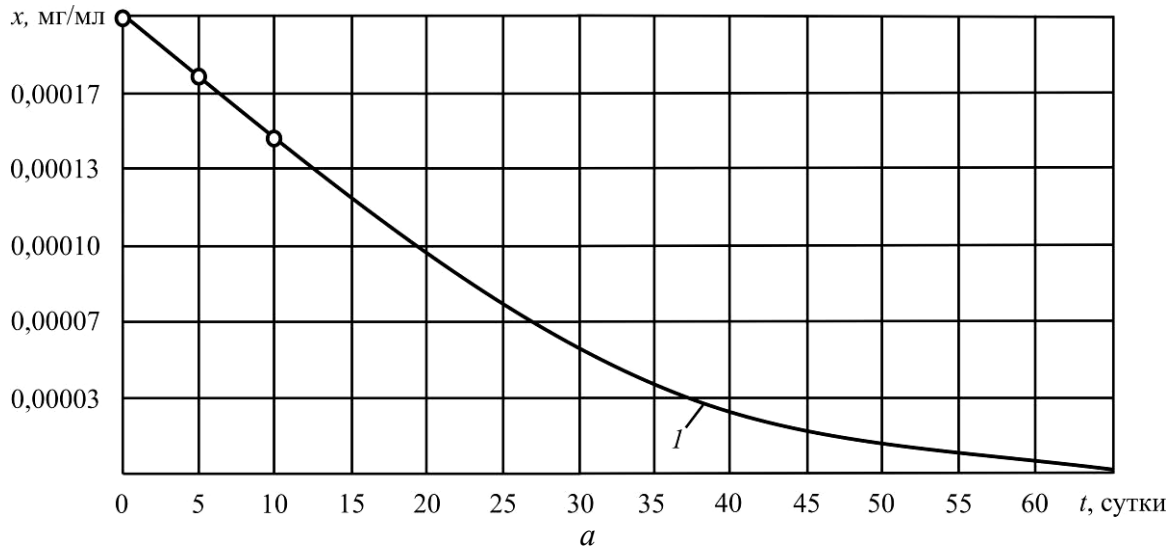


Рис. 4. Сходимость кинетических кривых но-шпы при параллельном эксперименту кинетическом моделировании: *а* – по трём начальным экспериментальным точкам (кривая 1); *б* – по четырём точкам (кривая 2); *в* – по пяти точкам (кривая 3); *г* – по шести точкам (кривая 4); \circ – экспериментальные точки (см. с. 87)

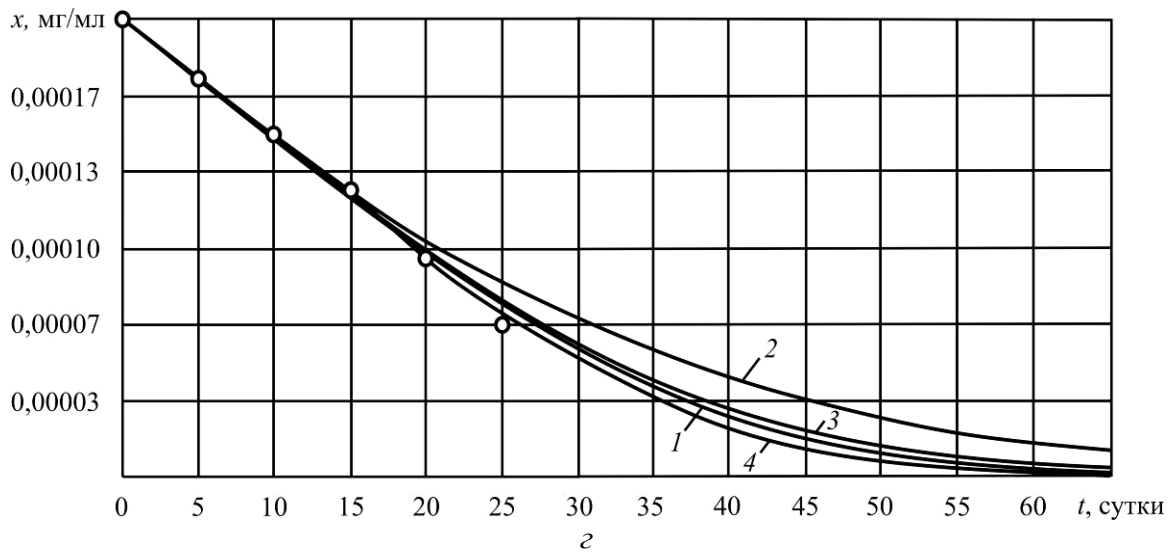


Рис. 4. Окончание

Запишем его для результатов расчёта на моменты времени $t^{(k+1)}$ и $t^{(k)}$:

$$x^{(k+1)} = x_0 \cdot e^{-\left(b^{(k+1)} + \frac{a^{(k+1)}}{2}\right) \cdot t}, \quad (5)$$

$$x^{(k)} = x_0 \cdot e^{-\left(b^{(k)} + \frac{a^{(k)}}{2}\right) \cdot t}. \quad (6)$$

Подставляя последние выражения в среднеинтегральное выражение, получим

$$\frac{1}{t_{\text{пр}}} \int_0^{t_{\text{пр}}} |x^{(k+1)} - x^{(k)}| dt = \frac{x_0}{t_{\text{пр}}} \int_0^{t_{\text{пр}}} \left| e^{-\left(b^{(k+1)} + \frac{a^{(k+1)}}{2}\right) \cdot t} - e^{-\left(b^{(k)} + \frac{a^{(k)}}{2}\right) \cdot t} \right| dt. \quad (7)$$

Оба слагаемых под интегралом положительны из физических соображений, так как концентрация продуктов положительна и стремится к нулю. Значит, нас интересует интеграл типа

$$\int_0^{t_{\text{пр}}} e^{-\left(b + \frac{a}{2}\right) \cdot t} dt = ? \quad (8)$$

Этот интеграл не берётся в элементарных функциях и напоминает интеграл из теории вероятностей [7], который имеет табличные значения. Следовательно, избежать численного интегрирования при расчете значений критерия (2) не удастся.

Вернемся к кинетическим кривым и обратим внимание на то, что интенсивность процессов биодеструкции со временем уменьшается и кривые становятся пологими (рис. 5).

При малых отличиях Δ концентраций $x^{(k+1)}$ и $x^{(k)}$ имеет место большое различие соответствующих моментов времени $t^{(k+1)}$ и $t^{(k)}$ достижения значений ПДК – $x_{\text{пр}}$.

Тем более что чаще интересует уменьшение концентрации объекта исследования до значения $x_{\text{пр}}$ по ПДК или до значения, определяемого предварительно из условий дальнейшей утилизации (разведение водой, например, в допустимых объёмах), тогда окончание экспериментальных замеров должно определяться сходимостью кинетических кривых по времени $t_{\text{пр}}$ окончания процесса биодеструкции по критерию

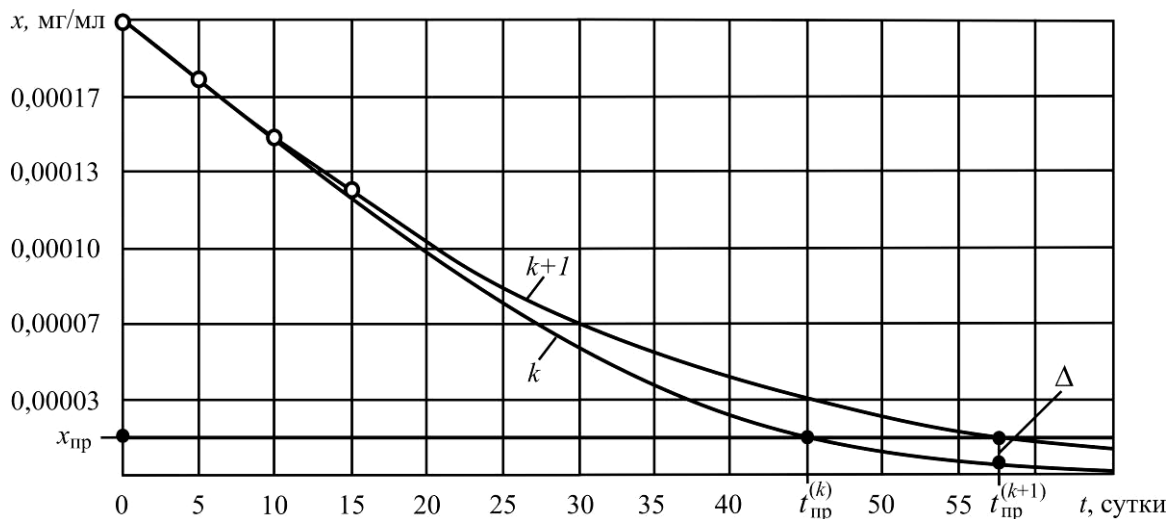


Рис. 5. Схема к выбору критерия сходимости при параллельном кинетическом моделировании процессов биодеструкции лекарственных средств

$$|t_{пр}^{(k+1)} - t_{пр}^{(k)}| < \delta, \quad \delta > 0, \quad (9)$$

где $t_{пр}$ можно легко определить на каждом k -том приближении, начиная с начального ($k = 1$, то есть по трём начальным экспериментальным точкам):

$$t_{пр}^{(k)} = \frac{\sqrt{b^{(k)^2} a^{(k)} e^{x_{пр}/x_0}}}{a^{(k)}}, \quad k = 1, 2, 3, \dots \quad (10)$$

Условие сходимости (9) по предельному времени $t_{пр}$, соответствующему предельной концентрации $x_{пр}$, сильнее условия (2) сходимости кинетических кривых по норме, что связано с пологостью кривых биодеструкции при низких значениях концентрации объектов исследования.

Применение методики параллельного кинетического моделирования особенно эффективно при исследовании биодеструкции новых объектов, когда неизвестен порядок скорости реакции, даже если считать ее постоянной величиной. Методика позволяет прогнозировать кинетическую кривую биодеструкции именно по трём начальным точкам: начальная концентрация x_0 , концентрация x_1 через интервал времени Δt и x_2 через следующий интервал времени Δt . По виду кривой можно практически сразу «нащупать» величину интервала времени для экспериментальных замеров концентрации объекта исследования.

Изменение параметров «константы» скорости реакции в процессе биодеструкции исследуемой группы лекарственных средств и продуктов их разложения при параллельном кинетическом моделировании по трём экспериментальным точкам, по четырём точкам, пяти и более приведено в таблице. При этом использованы данные процесса биодеструкции натрия бензоата и дротаверина гидрохлорида свободными клетками, не адаптированными к структурному аналогу, а для парацетамола и *n*-аминофенола – адаптированными клетками родококков.

Процесс параллельного кинетического моделирования сходится по кривым биодеструкции и по параметрам «константы» реакции. Особенно показательны теоретические данные для дротаверина гидрохлорида, так как для данного вещества в использованных экспериментальных данных имеется достаточно большое количество экспериментальных точек.

Изменение параметров «константы» скорости реакции в процессе биодеструкции лекарственных средств и продуктов их разложения при параллельном кинетическом моделировании

Натрия бензоат		Пара-аминофенол		Парацетамол		Дрогаверина гидрохлорид	
b , 1/час	$a/2$, 1/час ²	b , 1/сутки	$a/2$, 1/сутки ²	b , 1/сутки	$a/2$, 1/сутки ²	b , 1/сутки	$a/2$, 1/сутки ²
0,0039	0,0000	0,2496	0,0852	0,2312	0,3075	0,0238	0,0012
0,0010	0,0004	0,1578	0,2228	0,0819	0,5314	0,0260	0,0005
0,0000	0,0005	0,1159	0,2731	0,1743	0,4205	0,0237	0,0011
-0,0010	0,0006	0,1275	0,2614	–	–	0,0215	0,0015
–	–	–	–	–	–	0,0195	0,0019
–	–	–	–	–	–	0,0141	0,0027
–	–	–	–	–	–	0,0148	0,0029

Применение параллельного биодеструкции кинетического моделирования позволяет:

- определить интервал времени между заборами проб культуральной жидкости при исследовании процессов биодеструкции новых лекарственных средств;
- сократить дорогостоящую обработку экспериментальных данных, то есть уменьшить количество проб для анализа за счет целенаправленного планирования эксперимента;
- постепенно уточнять прогнозируемое время окончания процесса биодеструкции;
- сделать вывод о том, что кинетика процесса биодеструкции соответствует кинетике ряда химических реакций (первого порядка), однако с переменной «константой» скорости реакции.

Выводы

1. Для производных изохинолина, фенола и карбоновых кислот показана адекватность кинетической модели, представляющей собой уравнение первого порядка с переменными «константами» скорости реакции, процессу биодеструкции лекарственных средств актинобактериями рода *Rhodococcus*. Параметры переменной «константы» отражают помимо скорости замедление процесса биодеструкции во времени.

2. Параллельное экспериментальным измерениям кинетическое моделирование процесса биодеструкции позволяет заметно снизить объем и продолжительность эксперимента, особенно для новых объектов исследования. Уже по исходной концентрации и по следующим через равные промежутки времени двум экспериментальным точкам моделирование позволяет получить начальное приближение параметров переменной «константы» скорости реакции, оценить кинетическую кривую в начальном приближении и время окончания процесса биодеструкции по значению ПДК. Последующие пробы культуральной жидкости необходимы с целью уточнения указанных характеристик.

3. Введены критерии окончания эксперимента при исследовании процесса биодеструкции исходного субстрата или продукта его разложения практически до нулевой концентрации, а также при биодеструкции с целью достижения заданного значения ПДК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вихарева Е.В., Селянинов А.А., Няшин Ю.И., Ившина И.Б. Кинетическая схема процесса биодеструкции парацетамола с истекшим сроком годности // Российский журнал биомеханики. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 72–79.
2. Вихарева Е.В. Селянинов А.А., Ившина И.Б., Няшин Ю.И. Математическое моделирование процесса биодеструкции парацетамола актинобактериями рода *Rhodococcus* // Российский журнал биомеханики. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 93–100.
3. Вихарева Е.В. Селянинов А.А., Данилов Ю.Л., Рудакова И.П., Нечехина Т.А., Ившина И.Б., Няшин Ю.И. Математическая модель процесса биодеструкции парацетамола как открытой системы // Российский журнал биомеханики. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 41–54.
4. Денисов Е.Т. Кинетика гомогенных химических реакций. – М.: Высшая школа, 1988. – 390 с.
5. Каталог штаммов Региональной профилированной коллекции алканотрофных микроорганизмов / под ред. И.Б. Ившиной. – М.: Наука, 1994. – 163 с.
6. Контроль химических и биологических параметров окружающей среды / под ред. Л.К. Исаева; Эколого-аналитический центр «Союз». – СПб., 1998. – 896 с.
7. Селянинов А.А. Статистическая механика и теория надежности. – Пермь: Изд-во Перм. гос. техн. ун-та, 2008. – 201 с.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность за помощь в обсуждении результатов исследований заведующему кафедрой теоретической механики ПГТУ профессору Ю.И. Няшину, за помощь в экспериментальных исследованиях – заведующему лабораторией алканотрофных микроорганизмов ИЭГМ УрО РАН члену-корреспонденту РАН профессору И.Б. Ившиной и за программную реализацию на компьютере идеи параллельного эксперимента кинетического моделирования – студентке группы БМ-07 ПГТУ А.А. Барановой.

Исследования поддержаны грантом РФФИ № 07-04-96038-р-Урал.

KINETICS OF BIODEGRADATION OF MEDICINAL AGENTS – PHENOL DERIVATIVES, ISOQUINOLINE, AND CARBOXYLIC ACIDS

A.A. Selyaninov, E.V. Vikhareva (Perm, Russia)

Biodegradation processes at the utilization of drugs – derivatives of aromatic and heteroaromatic compounds as a source of substrates are described by kinetic equations of the first order with variable constant of the reaction, from which taking into account maximum allowable concentration (MAC) of drugs and their decomposition products, an expression is derived for the process end time. Kinetic modelling conducted parallel in time to experiments allows us to optimize the scheduling of studies on biodegradation of new facilities, to reduce the experiment by replacing part of the experiments by the theoretical prediction and determine the time of the end of the recycling process. The criterion is proposed and the convergence of the kinetic curves with an increase in the number of processed samples of culture fluid is shown.

Key words: kinetics of biodegradation, pharmaceuticals, parallel kinetic modelling, criterion of convergence.

Получено 1 июня 2010 года