

СТАБИЛЬНЫЕ ИЗОТОПОЛОГИ ВОДЫ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ (ОБЗОР)

Я.О. Шабловский

Гомельский государственный технический университет, Белоруссия

Поступила в редакцию 11.10.2022 г.

Аннотация. Рассмотрены химические методы выделения изотопологов воды. Актуальность проблемы определяется тем, что варьирование соотношения изотопологов в воде, применяемой в фармацевтической практике вместо "обычной" фармакопейной воды, открывает путь для управления обменом физиологически активных веществ, т.е. создаёт предпосылки для потенциального управления фармакологическим действием лекарственных средств. Возможность такого управления обеспечивается двумя факторами. Во-первых, трансформации мезомолекулярных конфигураций свободной и захваченной воды клеточных мембран при нерадиоактивных вариациях изотопов обратимы, благодаря чему обратимы биохимические эффекты, обусловливаемые изотопологическими замещениями употребляемой воды. Во-вторых, изотопологи воды служат не только вспомогательным фармацевтическим веществом, но и реагентами при фармацевтическом синтезе. В конечном итоге изотопное модифицирование воды способно повысить не только безопасность и переносимость лекарственных препаратов, но и их эффективность.

В работе исследованы физико-химические аспекты получения лёгкой воды H_2O (в том числе сверхлёгкой воды $H_2^{16}O$), тяжёлой воды D_2O , тяжёлокислородной воды $H_2^{18}O$ и полутяжёлокислородной воды $H_2^{17}O$. Полутяжёлокислородную воду как особо редкий нерадиоактивный изотополог воды предпочтительно синтезировать прямым окислением протия свободным молекулярным $^{17}O_2$. Для получения $^{17}O_2$ предложен метод магнитохимического изотопного обогащения – циклическое инвертирование разложения озона в магнитном поле. Для остальных названных изотопологов воды обоснована двухступенчатая методика сублимационно-десублимационного фракционирования природной воды и определены баротермические режимы этого технологического процесса. Отдельно рассмотрены пути обогащения перерабатываемой воды тяжёлыми изотопологами, поскольку основной процесс сублимационно-десублимационного фракционирования следует предварять криосепарационным обогащением сырья по целевому изотопологу. В промышленных объёмах тяжёлые изотопологи воды целесообразно извлекать из гляциологического сырья.

Затронуты некоторые нетривиальные аспекты фармацевтической водоподготовки. Обосновано применение магнитного поля для управления химической устойчивостью озона при микробиологической очистке воды. Для удаления из воды остаточных количеств её дейтериевых изотопологов эффективна комплексная ультразвуковая обработка, обеспечивающая также умягчение воды.

Ключевые слова: тяжёлая вода, тяжёлокислородная вода, полутяжёлокислородная вода, лёгкая вода, сверхлёгкая вода, изотопный гидрохимический эффект, фармацевтическая водоподготовка.

Молекулы изотопологов воды различаются сочетаниями изотопов водорода и кислорода. Для фармации практический интерес представляют лёгкая (протиевая) вода, тяжёлая (дейтериевая) вода и тяжёлокислородная вода.

При изотопных замещениях трансформируется мезомолекулярная структура свободной и захваченной воды клеточных мембран [1]. Это

существенно изменяет состояние биологических тканей [2] и в конечном итоге предопределяет влияние изотопного состава воды на комбинированную токсичность вспомогательных и действующих фармацевтических веществ [3]. Управляемое варьирование изотопного состава воды способно перевести её использование в качестве вспомогательного фармацевтического вещества и в качестве реагента при химико-фармацевтическом синтезе на принципиально новые уровни [4], но эти

возможности пока остаются неосуществлёнными в силу фармакоэкономических факторов [5].

На современном этапе при необходимости получения изотопологов воды их выделяют ректификацией [6], отдавая этому процессу предпочтение ввиду наличия большого количества готовых аппаратурных решений, доведённых до технического совершенства. Однако технические видоизменения метода [6] не затрагивают его низкую химическую результативность. Относительная обогатённость отделяемой фракции целевым изотопом при ректификации очень мала, поэтому изотопологи воды пока остаются труднодоступным продуктом.

Настоящая работа нацелена на выявление альтернативных путей получения изотопологов воды для нужд фармации.

КРИОСЕПАРАЦИЯ И КРИОФРАКЦИОНИРОВАНИЕ ИЗОТОПОЛОВОГ ВОДЫ

Чем легче изотоп, тем более подвижен, поэтому, как правило, более тяжёлый изотоп, накапливается в более плотной фазе. Однако если речь идёт о разделении изотопологов, т.е. веществ, имеющих идентичное строение, то накоплению более тяжёлой изотопной фракции будет способствовать не бóльшая плотность, а бóльшая выраженность регулярности в структуре фазы – главенствующий фактор подавления подвижности структурных единиц в конденсированном состоянии [7]. Применительно к изотопным модификациям воды сказанное означает, что выделение её тяжёлых изотопологов наиболее продуктивно в системе "лёд–пар". Экспериментальные данные подтверждают такой вывод (см. табл. 1).

Далее мы проанализируем возможность выделения тяжёлых изотопологов воды при сублимационном фракционировании. К реализации этой возможности вплотную подошли авторы [10], которые, однако, столкнулись с инверсией обогащения. Чтобы исключить её возникновение,

сублимационно-десублимационное фракционирование изотопологов воды следует производить двухступенчато с учётом взаимосвязи температуры \hat{T} насыщенного сублимационного пара и его давления \hat{p} [7].

Различая характеристики состояния H_2O и D_2O нижними индексами H и D соответственно, будем руководствоваться тем, что при заданной температуре $T = T_0$ давление $\hat{p}_D(T_0)$ насыщенного пара D_2O меньше давления $\hat{p}_H(T_0)$ насыщенного пара H_2O , а при заданном давлении $p = p_0$ всегда $\hat{T}_H(p_0) < \hat{T}_D(p_0)$; при этом разность $\Delta\hat{p} = \hat{p}_H - \hat{p}_D$ практически не зависит от температуры (рисунк 1 [11]). Проведённый нами термодинамический анализ показал: если обеспечить сочетание

$$\left. \begin{aligned} T &= T_1 < 273 \text{ K}, \\ p &= p_1 < \hat{p}_D(T_1), \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

то H_2O и D_2O будут возгоняться одновременно, а десублимация этого возгона при неизменном дав-

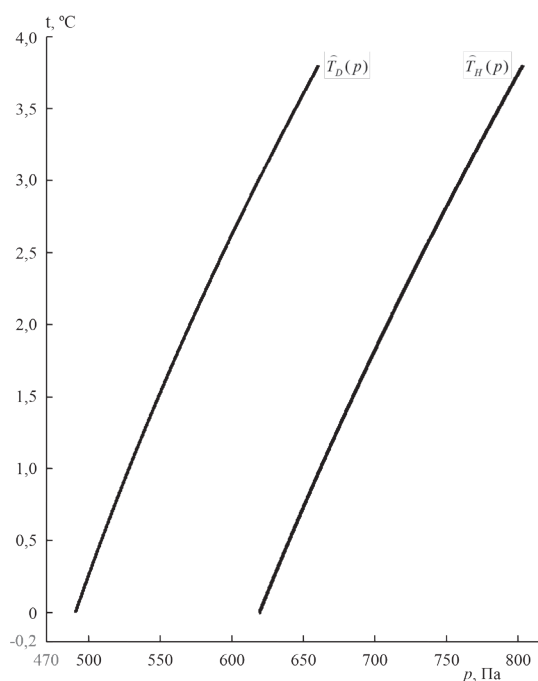


Рис. 1. Баротермические кривые сублимации тяжёлой воды и сверхлёгкой воды по данным [11].

Таблица 1

Фракционирование тяжёлых изотопологов воды

Продукт	Фракционирование	Коэффициент фракционирования по тяжёлому изотопу	Литературный источник
Тяжёлая вода	"вода–пар"	1.0281	[6]
	"лёд–пар"	1.1331	[8]
	"лёд–вода"	1.02093	[9]
Тяжёлокислородная вода	"вода–пар"	1.0021	[6]
	"лёд–пар"	1.0145	[8]
	"лёд–вода"	1.00291	[9]

лении $p = p_1$ и температуре $T = T_2$, удовлетворяющей требованию

$$\hat{T}_{11}(p_1) < T_2 < \hat{T}_{12}(p_1) < T_1, \quad (2)$$

вызовет осаждение оксида дейтерия.

Сублимация льда в термодинамическом режиме (1) с последующим осаждением возгона при пониженной температуре $T = T_2$ [условие (2)] и первоначальном давлении обеспечит выделение D_2O с повышенным коэффициентом изотопного фракционирования ($\delta_D > 1.1331$), если в качестве сырья использовать естественные накопители тяжёлых изотопологов воды – подземные льды и в особенности внутриводный (в том числе донный) лёд. В системе "лёд–вода" коэффициент изотопного фракционирования $\delta_D = 1.02093$ [9], поэтому итоговый коэффициент изотопного фракционирования дейтерия составит

$$(\delta_D)_z = 1.02093 \cdot 1.1331 = 1.1568. \quad (3)$$

Естественная криосепарация изотопологов при замерзании природных вод обеспечивает концентрирование дейтерия в промышленных объёмах при минимальных технологических затратах. Вместе с тем, возможны два дополнительных варианта: гляциологические концентраторы дейтерия недоступны, либо целевым продуктом является лёгкая вода. В указанных двух случаях разделение лёгкой и тяжёлой воды следует производить нижеследующим способом.

В воду, криостатированную при температуре $t^\circ \sim 1.1^\circ C \div 1.4^\circ C$,

$$(4)$$

вносят порциями микрокристаллический CO_2 ("сухой снег"), имеющий температуру $t^\circ \leq -80^\circ C$. Это вызывает образование в воде агрегатов кристаллизующихся дейтериевых оксидов HDO, D_2O и оксидов протия. При атмосферном давлении тяжёлая вода D_2O плавится при температуре $+3.81^\circ C$, а полутяжёлая вода HDO – при температуре $+2.04^\circ C$ [12]. Вследствие этого в промежутке от $0^\circ C$ до $2^\circ C$ плавится твёрдая фаза H_2O , а дейтериевые оксиды HDO и D_2O задерживаются в твёрдом ледяном остатке. После сублимации CO_2 и установления термодинамического равновесия в условиях криостатирования (4) оксиды протия расплавятся, а дейтериевые оксиды HDO и D_2O задержатся в ледяном осадке, представляющем собой твёрдый раствор HDO– D_2O и накапливаемомся на дне сосуда с водой благодаря повышенной плотности (1.054 г/см^3 для HDO, 1.107 г/см^3 для D_2O [12]).

Существенно, что криосепарация лёгкой и тяжёлой воды обеспечивается не только различием их плотностей, но и гидрохимической селективностью дейтерия. Обсудим её.

Известно [13], что в водных растворах кислот дейтерий концентрируется в нейтральных молекулах воды, а не в ионах. При взаимодействии CO_2 с противной водой H_2O образуется гидрат $CO_2 \cdot H_2O$, обратимо изомеризующийся в угольную кислоту H_2CO_3 , которая, в свою очередь, гидролизуется с образованием карбонатных и бикарбонатных ионов. В то же время, при растворении CO_2 в оксиде дейтерия D_2O карбонатные или бикарбонатные ионы не образуются [14]. Этим различием обеспечивается связывание молекул H_2O , за счёт чего равновесие реакции изотопного обмена



смещается влево. В результате твёрдый продукт криосепарации обогащён дейтерием (концентрат тяжёлой воды), а жидкий продукт криосепарации обеднён дейтерием (концентрат лёгкой воды, точнее, концентрат оксидов протия).

В природных водах такая криосепарация происходит спонтанно при образовании внутриводного льда. Отправной точкой процесса служит остывание поверхностного слоя воды до температуры $t^\circ \leq +3.81^\circ C$. Благодаря свободному газообмену с воздухом вода в поверхностном слое максимально насыщена углекислым газом, предопределяющим проявление гидрохимической селективности дейтерия. Охлаждение поверхностного слоя воды повышает растворимость CO_2 в ней, тем самым усиливая вышеописанные углекислотно-гидратационные процессы, подавляющие прямую реакцию (5) и стабилизирующие молекулы D_2O . При $t^\circ < +3.81^\circ C$ интенсивное остывание поверхностного слоя вызывает микрокристаллизацию тяжёлой воды, осадок которой создаёт зародыши дальнейшей кристаллизации льда. Побочным результатом описанного процесса оказывается наблюдавшийся в работе [15] изотопный гидрохимический эффект: при замораживании замкнутого объёма природной воды первые порции образующегося льда изотопически тяжелее исходной воды, а последние – изотопически легче её.

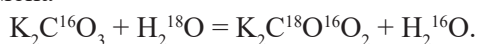
ТЯЖЁЛОКИСЛОРОДНЫЕ ИЗОТОПОЛОГИ ВОДЫ

У кислорода помимо преобладающего изотопа ^{16}O (99.762 об. %) стабильны также более тяжёлые изотопы ^{17}O (0.037 об. %) и ^{18}O (0.204 об. %). Вследствие этого существуют 9 различных стабильных изотопологов воды, большинство которых – тяжёлокислородные.

Дейтериевые тяжёлокислородные изотопологи в природной воде, в основном содержащей

сверхлёгкую воду H_2^{16}O (99.73 об. %), встречаются в следовых количествах и не представляют какого-либо интереса (за исключением наиболее редкого нерадиоактивного изотополога D_2^{17}O). Основное практическое значение имеют оксиды протия – тяжёлокислородная вода H_2^{18}O и полутяжёлокислородная вода H_2^{17}O .

Тяжёлокислородная вода H_2^{18}O замерзает при температуре $t^\circ \sim 0.28^\circ\text{C}$ [12], а потому при вышеописанной криосепарации концентрируется в концентрате лёгкой воды (в количестве от 0.1 об. %). При необходимости получения высококачественной сверхлёгкой воды примесь тяжёлого кислорода ^{18}O в этом концентрате можно перевести в связанное состояние посредством изотопного обмена



Вместе с тем, тяжёлокислородная вода может быть целевым продуктом.

Обычно тяжёлокислородную воду выделяют из природной воды ректификацией [6]. Из-за крайне малого коэффициента изотопного фракционирования тяжёлого кислорода ^{18}O в системе "вода–пар" ($\delta_{\text{O}} = 1.0021$) этот технологический процесс сопряжён с очень высокими затратами. Для их снижения было предложено [16] в качестве сырья для получения H_2^{18}O использовать тяжёлокислородные отходы радиационно-химического синтеза, но доступные количества таких отходов незначительны. Более продуктивно получать H_2^{18}O из концентрата лёгкой воды, предварительно основной процесс обогащением сырья путём вторичной криосепарации.

Для такого обогащения концентрат лёгкой воды, т.е. жидкий продукт первичной криосепарации, повторно подвергают криосепарационной обработке с использованием твёрдого CO_2 , но в иных температурных условиях [ср. (4)]: обрабатываемый концентрат лёгкой воды криостатируют при температуре

$$t^\circ \sim 0.10^\circ\text{C} \div 0.15^\circ\text{C}. \quad (6)$$

В результате обработки образуется осадок тяжёлокислородного льда (оценочная плотность 1.0156 г/см^3). Тяжёлокислородную воду H_2^{18}O целесообразно выделять селективной возгонкой этого осадка. Во-первых, в системе "лёд–пар" коэффициент изотопного фракционирования тяжёлого кислорода ^{18}O равен $\delta_{\text{O}} = 1.0145$ [8], что значительно больше, чем в системе "вода–пар". Во-вторых, в системе "лёд–вода" коэффициент изотопного фракционирования тяжёлого кислорода ^{18}O равен $\delta_{\text{O}} = 1.00291$ [9], поэтому итоговый коэффициент

изотопного фракционирования в ходе сублимационно-десублимационного процесса составит

$$(\delta_{\text{O}})_{\Sigma} = 1.00291 \cdot 1.0145 = 1.01745. \quad (7)$$

Температура \hat{T}_{O} конденсации тяжёлокислородной воды при любом давлении больше температуры \hat{T}_{H} конденсации сверхлёгкой воды, а давление \hat{p}_{O} насыщенного пара тяжёлокислородной воды H_2^{18}O при её возгонке меньше давления \hat{p}_{H} насыщенного пара сублимации сверхлёгкой воды H_2^{16}O [17]. При этом различие давлений \hat{p}_{O} и \hat{p}_{H} невелико, но при понижении температуры разность $\hat{p}_{\text{H}} - \hat{p}_{\text{O}}$ возрастает. Эти особенности можно наглядно отобразить, используя давление \hat{p}_{H} в качестве реперного: проведённая нами обработка экспериментальных данных [17] дала эмпирическую зависимость $\hat{p}_{\text{O}}(T) = \hat{p}_{\text{H}}(T) - \exp(-7.45 \cdot 10^{-5}T - 2.019)$, $T \leq 273 \text{ K}$. (8)

Если обеспечить сочетание

$$\left. \begin{aligned} T &= T_1 < 273 \text{ K}, \\ p &= p_1 < \hat{p}_{\text{O}}(T_1), \end{aligned} \right\} \quad (9)$$

то H_2^{16}O и H_2^{18}O будут возгоняться одновременно, а десублимация этого возгона при неизменном давлении $p=p_1$ и температуре $T=T_2$, удовлетворяющей требованию

$$\hat{T}_{\text{H}}(p_1) < T_2 < \hat{T}_{\text{O}}(p_1) < T_1, \quad (10)$$

обеспечит осаждение кристаллов H_2^{18}O .

Помимо вышеописанного, для получения тяжёлокислородной воды также можно применить выделение $^{18}\text{O}_2$ при магнитохимической ректификации монооксида азота. Речь идёт об использовании гомомолекулярного изотопного обмена кислорода в монооксиде азота при его димеризации $2\text{NO} \rightleftharpoons \text{N}_2\text{O}_2$, (11) индуцируемой магнитным полем.

В обычных условиях прямая реакция (11) термодинамически запрещена, т.к. соответствующее ей приращение молярной энергии Гиббса $\Delta_r G > 0$. Между тем, при появлении димеров в монооксиде азота становится возможным гомомолекулярный изотопный обмен, характеризующийся аномально высоким коэффициентом изотопного фракционирования тяжёлого кислорода ^{18}O : $\delta_{\text{O}} = 1.037$ [18].

Чтобы реализовать указанную возможность, следует воспользоваться качественным различием мономерного и димерного состояний монооксида азота. В мономерном состоянии монооксид азота – сильный парамагнетик, тогда как его димерные молекулы практически нечувствительны к действию магнитного поля. Благодаря этому различию небольшой энергетический порог ($\Delta_r G \sim 10 \div 30 \text{ кДж/моль}$), запрещающий протекание реакции (11) в прямом направлении, легко

преодолеть, поместив реактор в магнитное поле с напряжённостью $h \sim 9.25 \div 16.25$ кЭ.

Полутяжёлокислородная вода $H_2^{17}O$ содержится в природной воде в ничтожном количестве (не более 0.04 об. %) и до настоящего времени в чистом виде не получена. Экспериментальных данных о свойствах полутяжёлокислородной воды нет, поэтому мы исходили из предположения, что к протиевым изотопологам $H_2^{16}O$, $H_2^{17}O$, $H_2^{18}O$ применима концепция [19] гомологического ряда, в котором физико-химические свойства изменяются соразмерно относительному приращению изотопной массы. Это предположение позволило произвести количественную оценку свойств полутяжёлокислородной воды по экспериментальным данным о свойствах сверхлёгкой воды [20] и тяжёлокислородной воды [21-24]. Результаты наших расчётов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Прогнозируемые свойства полутяжёлокислородной воды при стандартных условиях

Свойство	Величина
Плотность, г/мл	1.0565
Температура плавления, °С	0.1464
Температура кипения, °С	100.0497
Диэлектрическая проницаемость	78.66
Теплопроводность, Вт/(м·К)	0.5894
Энтальпия плавления, кДж/моль	6.0180
Энтальпия испарения, кДж/моль	41.435
Динамическая вязкость, мПа·с	0.915

Использованные при данной оценке интерполяционные методы [19] правомерны в отношении только тех свойств, на которые не влияет магнитная изотопия кислорода. В отличие от атомов ^{16}O и ^{18}O , атом ^{17}O обладает ненулевым магнитным моментом $\mu = -1.894\mu_B$ [25], поэтому магнитные и магнитно-чувствительные свойства воды при замещении в ней атома ^{16}O или ^{18}O атомом ^{17}O изменятся не только количественно, но и качественно. Получать такую воду предпочтительно прямым взаимодействием H_2 и $^{17}O_2$, выделив свободный $^{17}O_2$ из озона путём магнитохимического изотопного обогащения [26].

А именно, высокую концентрацию ^{17}O можно создать, циклично инвертируя реакцию



в магнитном поле. Газообразный озон O_3 – диамагнетик, практически нечувствительный к действию магнитного поля, тогда как кислород O_2 – сильный парамагнетик. Согласно основному закону парамагнетизма

$$\mu^2 = 8C_w \quad (13)$$

где μ – удельный (т.е. приходящийся на парамагнитный центр) магнитный момент, C_w – константа Кюри-Вейсса. Наличие у атома ^{17}O ненулевого магнитного момента существенно усиливает парамагнитные свойства молекул, образованных такими атомами: из формулы (13) для $^{17}O_2$ получаем $C_w = 2.833$, тогда как для атмосферного кислорода $C_w = 1.028$. Наши расчёты показали: при воздействии на реакционную смесь (12) магнитного поля с напряжённостью h в промежутке

$$4.79 \text{ кЭ} < h < 7.95 \text{ кЭ} \quad (14)$$

образующийся из озона кислород будет содержать только немагнитные изотопы ^{16}O и ^{18}O , а изотоп ^{17}O будет задерживаться в неразложившемся остатке озона [27, 28].

В завершение данного раздела следует отметить, что вышеописанный способ позволяет также синтезировать самый редкий нерадиоактивный изотополог воды – дейтериевую полутяжёлокислородную воду $D_2^{17}O$.

ЗАМЕЧАНИЯ О ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ВОДОПОДГОТОВКЕ

Затраты на изотопное обогащение воды существенно снизятся, если при промышленном производстве её тяжёлых изотопологов использовать гляциологическое сырьё: внутриводный (в том числе донный) лёд [29] – для получения тяжёлой воды, подземные льды Арктики [30] – для получения тяжёлокислородной воды. Дополнительные возможности повышения рентабельности появятся при комплексной оптимизации фармацевтической водоподготовки, в которой наибольшие затраты связаны с двумя стадиями: 1) умягчение; 2) микробиологическая очистка.

В стандартной технологической схеме умягчение реализуется как частный случай ионного обмена и потому создаёт угрозу загрязнения обрабатываемой воды микроорганизмами, активно размножающимися в смоле катионита [31]. Для умягчения фармакопейной воды целесообразна ультразвуковая обработка [32 – 34].

Воздействие ультразвукового поля на водную систему вызывает сонолиз воды $H_2O \rightarrow H\cdot + \cdot OH$ с последующим рекомбинационным образованием пероксида водорода: $\cdot OH + \cdot OH \rightarrow H_2O_2$. Суммарный сонохимический процесс [34] описывается уравнением



Образование пероксида водорода приводит к связыванию растворённого в воде азота:



Известно, что если эта реакция протекает при комнатной температуре, то азотистая кислота образуется в химически неактивной таутомерной форме $N(H)O_2$. В свою очередь, азотная кислота взаимодействует с кальцитом $CaCO_3$ и магнезитом $MgCO_3$:



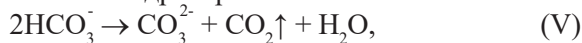
При проведении ультразвуковой обработки в закрытом объёме вода насыщается углекислым газом, образующимся в результате реакций (III) и (IV). Наши исследования показали [7]: в диапазоне концентраций $-9.75 \leq \log c_{CO_2} \leq -1$

$$pH = 1 + \frac{6.5136(-2 - \log c_{CO_2})^{1/4}}{0.1026 + 0.008481 p_{CO_2}^{0.2375}},$$

где $[p_{CO_2}] = Pa$. При этом по мере нагревания воды при атмосферном давлении от точки плавления до точки кипения равновесная концентрация углекислого газа в воде убывает с ростом температуры по закону [7]

$$c_{CO_2} = \frac{1}{1 + 0.03238 t + 0.00074 t^2}$$

где $[t] = ^\circ C$. В силу этих закономерностей насыщение воды углекислым газом тормозит протекание реакций (III) и (IV) и одновременно замедляет разложение гидрокарбонат-ионов



являющееся первой ступенью кристаллизации карбонатов кальция и магния – солей жёсткости. Если же ультразвуковая обработка воды проводится в открытом объёме, то упругие волны разрежения/сжатия вызывают удаление растворённого углекислого газа, интенсифицируя процесс (V) и тем самым ускоряя кристаллизацию $CaCO_3$ и $MgCO_3$ в объёме раствора. Вместо поликристаллических отложений на поверхностях карбонаты кальция и магния образуют высокодисперсный шлам, легко-растворимый в азотной кислоте [реакции (III) и (IV)]. Благодаря тому, что равновесия (III) и (IV) в этом случае также смещены вправо, вслед за карбонатным шламом растворяются карбонатные отложения на поверхностях (рис. 2 [32]).

Были измерены [33] приращения кислотности дистиллированной воды при её насыщении атмосферными газами в ультразвуковом поле (рис. 3). Насыщение воды кислородом интенсифицирует первичную реакцию (I). Насыщение воды азотом благоприятствует протеканию вторичной реакции (II) и тем самым усиливает смещение равновесия первичной реакции (I) вправо. По этой причине

наибольший эффект был достигнут при насыщении воды воздухом, т.е. газовой смесью, состоящей приблизительно на 1/5 из кислорода и на 4/5 из азота.

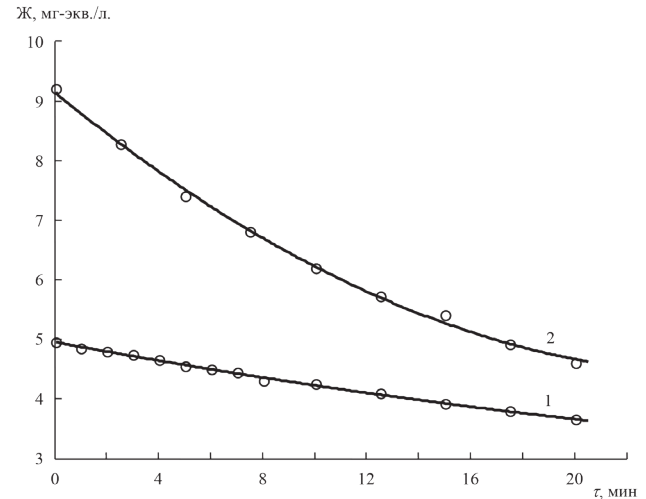


Рис. 2. Зависимость жёсткости природной воды от продолжительности её обработки ультразвуком ($f = 22$ кГц): 1 – вода артезианского водозабора (г. Гомель, Белоруссия); 2 – вода с выраженной гидрокарбонатной кальциевой минерализацией из подземного источника в долине слияния р. Птичь с Припятью (Полесье, Белоруссия).

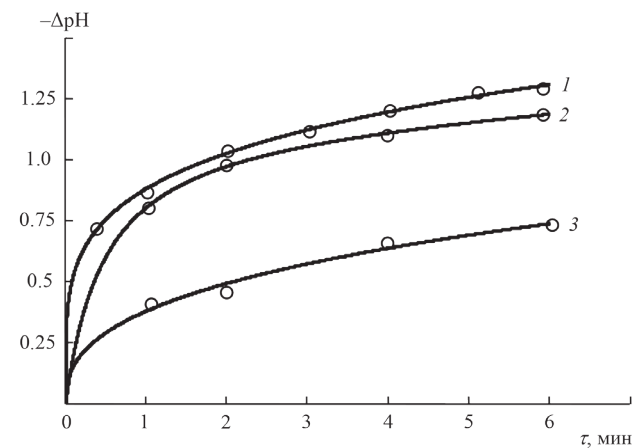


Рис. 3. Зависимость приращения кислотности от продолжительности ультразвуковой обработки дистиллированной воды при её насыщении воздухом (1), кислородом (2) и азотом (3) при $f = 22$ кГц.

При фармацевтической водоподготовке наиболее ответственной является её завершающая стадия – микробиологическая очистка воды, обычно осуществляемая ультрафиолетовым (УФ) облучением либо озонированием. Озонирование намного предпочтительнее, но этот процесс сопряжён с двумя технологическими затруднениями (см. [31]). С одной стороны, озон в воде неустой-

чив и потому его приходится подавать в систему непрерывно. С другой стороны, озон должен быть полностью удалён из обрабатываемой воды до получения конечного продукта, что вынуждает использовать вспомогательную УФ установку для перевода остаточного озона в кислород. Оба эти затруднения можно устранить, управляя химической устойчивостью озона. Ранее уже указывалось [27, 28]: самопроизвольное превращение озона в кислород подавляется воздействием магнитного поля с напряжённостью

$$h > 7,95 \text{ кЭ.} \quad (15)$$

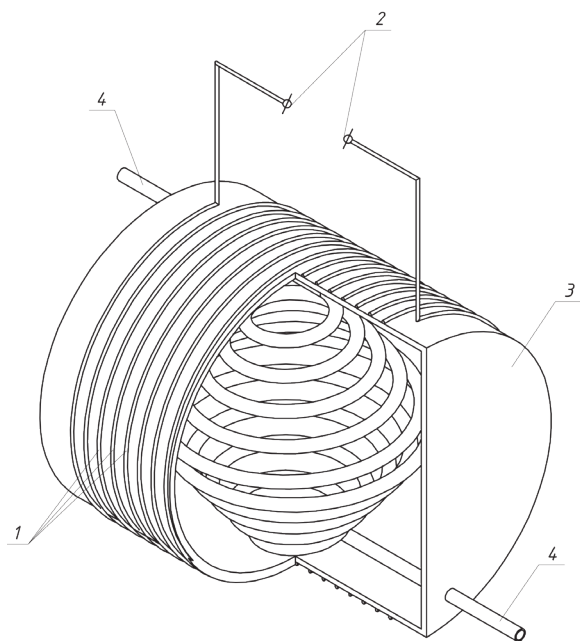


Рис. 4. Конструктивная схема устройства для магнитной обработки воды

Наличие такого порога напряжённости магнитного поля позволяет с его помощью управлять устойчивостью озона в воде. Для осуществления магнитной обработки воды [35, 36] создают циркуляционный контур, основным рабочим элементом которого является устройство, конструктивная схема которого изображена на рис. 4. Токовую обмотку 1, подключаемую к источнику постоянного напряжения при помощи зажимов 2, располагают на внешней поверхности диамагнитного корпуса 3, во внутреннем пространстве которого находится змеевик 4 для отведения воды из котла, её пропускания через магнитное поле обмотки и возвращения в котёл. Трубу змеевика изготавливают из диамагнитного материала. Силу i тока, проходящего через w витков обмотки, выбирают с учётом протяжённости l обмотки вдоль оси корпуса, исходя из того, что

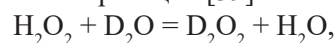
рабочая напряжённость магнитного поля определяется соотношением

$$h = \frac{4\pi \cdot 10^{-6} \cdot wi}{l}, \text{ кЭ.}$$

В завершение уместно затронуть наиболее специфический этап фармацевтической водоподготовки – "облегчение" воды, т.е. её очистку от примесей тяжёлых изотопов, в первую очередь от дейтерия. За продуктом такой очистки давно закрепилось условное обозначение DDW (deuterium depleted water), но низкая эффективность технологий [37], применяемых для облегчения воды, вызывает сомнения [38] в целесообразности подобной очистки как таковой.

В свете сказанного ранее ясно, что для удаления из воды её дейтериевых изотопологов особый технологический процесс не требуется. Отделение основной части дейтерия обеспечивается при получении концентрата лёгкой воды (см. выше). Удалить остаточный дейтерий позволяет ультразвуковая обработка.

Результат ультразвукового воздействия на воду предопределяется сонохимической реакцией (I), ведущей к образованию пероксида водорода. При его взаимодействии с тяжёлой водой быстро протекает реакция [39]



причём образующийся пероксид дейтерия D_2O_2 обладает высокой устойчивостью [40]. Благодаря этому ультразвуковая обработка воды обеспечит связывание примеси дейтерия его пероксидом, который легко отделить от воды, пользуясь различием свойств H_2O и D_2O_2 при кристаллизации (пероксид дейтерия кристаллизуется при температуре $\sim 1.5^\circ\text{C}$ [39]) либо при кипении (оценочное значение температуры кипения пероксида дейтерия составляет 163.2°C).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лёгкую воду H_2O (в том числе сверхлёгкую воду H_2^{16}O), тяжёлую воду D_2O и тяжёлокислородную воду H_2^{18}O целесообразно выделять из природной воды двухступенчато [равенства (3) и (7)], предварительно сублимационно-десублимационное фракционирование [режимы (1), (2) и (8) – (10)] криосепарационным обогащением сырья.

Обогащённое сырьё для выделения тяжёлых изотопологов воды можно получить в виде твёрдого продукта криосепарационной обработки природной воды с использованием микрокристаллического CO_2 в условиях криостатирования (4), (6). Жидкий продукт такой обработки представляет собой концентрат лёгкой воды.

Для промышленного производства тяжёлых изотопологов воды предпочтительно использовать гляциологическое сырьё: внутриводный (в том числе донный) лёд – для получения тяжёлой воды, подземные льды Арктики – для получения тяжёлокислородной воды.

Полутяжёлокислородную воду $H_2^{17}O$, а также дейтериевую полутяжёлокислородную воду $D_2^{17}O$, целесообразно получать прямым синтезом из простых веществ. Свободный $^{17}O_2$ для такого синтеза можно выделить методом магнитохимического изотопного обогащения, циклично инвертируя реакцию (12) в магнитном поле с напряжённостью, удовлетворяющей ограничению (14). Формально аналогичный магнитохимический эффект [см. условие (15)] позволяет управлять химической устойчивостью озона при микробиологической очистке воды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артюхов В.Г., Наквасина М.А. Биологические мембраны: структурная организация, функции, модификация физико-химическими агентами. Воронеж : Издательский дом ВГУ, 2000. 296 с.
2. Дубинская В.А., Ребров Л.Б., Быков В.А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 144. № 9. С. 267-271.
3. Успенская Е.В., Зрелов О.Ю., Саломатин Е.М., Максимова Т.В., Плетенева Т.В., Сыроешкин А.В. // Труды VII Всероссийского съезда судебных медиков (Москва, 21-24 октября 2013 г.). Т. 2. М.: Голден-Би, 2013. С. 142-143.
4. Титорович О.В., Плетенева Т.В., Успенская Е.В., Максимова Т.В., Лукашова М.С., Ходорович Н.А., Сыроешкин А.В., Бурдейная Т.Н. // Вестник РУДН. Серия: Медицина. Специальность "Фармация". 2015. № 1. С. 120-125.
5. Быков В.А., Белоусов Ю.Б. // Российский медицинский журнал. 2007. № 5. С. 3-21.
6. Кулов Н.Н., Полковниченко А.В., Лупачёв Е.В., Растунова И.Л., Магомедбеков Э.П. // Теоретические основы химической технологии. 2020. Т. 54. № 3. С. 267-275.
7. Шабловский Я.О. Равновесия и превращения конденсированных фаз с регулярной структурой. Гомель: Изд-во ГГТУ, 2021. 243 с.
8. Ellehoj M.D., Steen-Larsen H.C., Johnsen S.J., Madsen M.B. // Rapid Communications in Mass Spectrometry. 2013. Vol. 27. № 19, pp. 2149-2158.
9. Wang X., Meijer H. // Isotopes in Environmental and Health Studies. 2018. Vol. 54. № 3, pp. 304-311.
10. Lécuyer, C., Royer A., Fourel F., Seris M. // Icarus. 2017. Vol. 285, № 1, pp. 1-7.
11. Van Hook W. A. // The Journal of Physical Chemistry. 1968. Vol. 72. № 4, pp. 1234-1244.
12. Petrenko V. F., Whitworth R. W. Physics of ice. Oxford: Oxford University Press, 2002. 392 p.
13. Laughton P. M., Robertson R. E. Solvent isotope effects for equilibria and reactions. In Solute-Solvent Interactions. Ed. by J. F. Coetzee & C. D. Ritchie. New York: Marcel Dekker, 1969, pp. 399-538.
14. Heyn R.H. // Energy Procedia. 2014. Vol. 63, pp. 1805-1810.
15. Shiggins C. J., Harris M., Knight P. G., Fogwill Ch. J. // Geografiska Annaler: Series A, Physical Geography. 2020. Vol. 102, No. 2, pp. 104-117.
16. Магомедбеков Э.П., Селиваненко И.Л., Кулов Н.Н., Веретенникова Г.В. // Теоретические основы химической технологии. 2019. Т. 53. № 5. С. 493-499.
17. Jakli G., Staschewski D. // Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases. 1977. Vol. 73, Issue 0, pp. 1505-1509.
18. Andreev B.M., Magomedbekov E.P., Raitman A.A., Rozenkevich M.B., Sakharovsky Yu.A., Khoroshilov A.V. Separation of isotopes of biogenic elements in two-phase systems. Amsterdam: Elsevier, 2007. 316 p.
19. Киреев В.А. Методы практических расчётов в термодинамике химических реакций. М.: Химия, 1975. 536 с.
20. Зацепина Г.Н. Физические свойства и структура воды. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1998. 184 с.
21. Steckel F., Szapiro S. // Transactions of the Faraday Society. 1963. Vol. 59, pp. 331-343.
22. Kudish A.I., Wolf D., Steckel F. // Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases. 1972. Vol. 68, Issue 0, pp. 2041-2046.
23. Бибиб А.П., Литвиненко И.В., Радченко И.В. // Инженерно-физический журнал. 1974. Т. 26. № 1. С. 42-45.
24. Kutus B., Shalit A., Hamm P., Hunger J. // Physical Chemistry Chemical Physics. 2021. Vol. 23, No. 9, pp. 5467-5473.
25. Изотопы: свойства, получение, применение : в 2-х т. / под ред. В. Ю. Баранова. М. : ФИЗМАТЛИТ, 2005. Т. 2. 728 с.
26. Шабловский Я. О. // Химический журнал Армении. 2022. Т. 75, № 1. С. 37-47.
27. Шабловский Я.О. // Химический журнал Армении. 2020. Т. 73, № 2-3. С. 156-168.

28. Шабловский Я.О. // Теоретич. основы химич. технологии. 2020. Т. 54, № 5. С. 629-635.
29. Котляков В. М., Гордиенко Ф. Г. Изотопная и геохимическая гляциология. М.: Гидрометеоиздат, 1982. 288 с.
30. Соломатин В.И. Физика и география подземного оледенения. Новосибирск: ГЕО, 2013. 346 с.
31. Приходько А.Е., Валевко С.А. // Химико-фармацевтический журнал. 2002. Т. 36. № 10. С. 31-40.
32. Шабловский Я.О. // Химия, физика и механика материалов. 2021. Т. 30, № 3. С. 45-59.
33. Шабловский Я.О. // Вестник ТГУ. Серия "Химия". 2021. Т. 45, № 3. С. 79-94.
34. Шабловский Я. О. // Химический журнал Армении. 2021. Т. 74, № 3-4. С. 225-238.
35. Шабловский Я.О. // Химия, физика и механика материалов. 2019. Т. 23. № 4. С. 93-109.
36. Шабловский Я.О. // Химия, физика и механика материалов. 2020. Т. 27, № 4. С. 4-24.
37. Мосин О.В., Игнатов И. И. Извлечение тяжёлых изотопов дейтерия, трития и кислорода ^{18}O из воды // Вода и водоочистные технологии. 2013. № 2(12). С. 60–72.
38. Лобышев В.И. // Актуальные вопросы биологической химии. 2018. Т. 3. № 3. С. 511-519.
39. Schumb W.C., Satterfield Ch. N., Wentworth R.L. Hydrogen peroxide. American Chemical Society Monograph Series, No. 128. New York: Reinhold Publishing Corporation, 1955. 759 p.
40. Перекись водорода и перекисные соединения / Под ред. М. Е. Позина. – Л.-М.: ГНТИ ХЛ, 1951. – 478 с.

НИЧ ГГТУ им. П.О. Сухого
Шабловский Я. О., к.ф.-м.н., доцент, старший научный сотрудник,
E-mail: ya.shablowsky@yandex.ru

Gomel state technical university
Shablowsky Y. O., PhD., Senior Researcher
E-mail: ya.shablowsky@yandex.ru

STABLE WATER ISOTOPOLOGUES IN PHARMACEUTICAL CHEMISTRY (A REVIEW)

Ya.O. Shablowsky

Gomel state technical university

Abstract. Controlled selective replacing hydrogen and/or oxygen atom in a water molecule by heavy isotopes produces a variety of water isotopologues. water-based excipients aren't just inert components of drug products. On the contrary, excipients are known to exhibit their own biological activity and thus influence the activity of the drug they are added to. Applying non-radioactive water isotopologues instead of "ordinary" water can strongly affect the metabolism of physiologically active compounds and eventually provide positive changes in pharmacological effects of therapeutic agents because Eventually, such substitutions can essentially improve the safety and tolerability of drugs and even their efficacy A very important but yet underestimated aspect of this problem is the ability of water isotopologues to serve not only as adjuvant therapeutic agents but also as precursors for pharmaceutical synthesis. The paper deals with light water H_2O (with particular attention to superlight water H_2^{16}O), heavy water D_2O , heavy-oxygen water H_2^{18}O and semiheavy-oxygen water H_2^{17}O . The semiheavy-oxygen water is preferable to produce as a product of protium oxygenation by $^{17}\text{O}_2$. The latter is rather easy to get by cyclical reversing the reaction of ozone decomposition in magnetic field. For the rest of listed isotopologues a two-step technique is proposed. The principal sublimation-desublimation process of isotopologue fractionation should be preceded by cryoseparative enriching in the target isotopologue. The barothermic regimes of sublimation-desublimation processes are found and the ways of natural water enriching in heavy isotopologues are analyzed as well. Special attention is paid to the "naturally enriched" water of glaciological origin as the most productive source for producing heavy isotopologues of water.

Keywords: heavy water, heavy-oxygen water, semiheavy-oxygen water, light water, superlight water, isotopic hydrochemical effect.

REFERENCES

1. Artjuhov V.G., Nakvasina M.A. Biologicheskie membrany: strukturnaja organizacija, funkcii, modifikacija fiziko-himicheskimi agentami. – Voronezh : Izdatel'skij dom VGU. 296 p.
2. Dubinskaja V.A., Rebrov L.B., Bykov V.A. B'ulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny, 2007, Vol. 144, No. 9, pp. 267-271.
3. Uspenskaja E.V., Zrel'ov O.Ju., Salomatina E.M., Maksimova T.V., Pleteneva T.V., Syroeshkin

- A.V., Trudy VII Vserossijskogo s'yezda sudebnyh medikov. Moscow, Golden-Bi, 2013, pp. 142-143.
4. Titorovich O.V., Pleteneva T.V., Uspenskaja E.V., Maksimova T.V., Lukashova M.S., Hodorovich N.A., Syroeshkin A.V., Burdejnaja T.N. Vestnik RUDN. Serija: Medicina. Special'nost' "Farmacija", 2015, No. 1, pp. 120-125.
 5. Bykov V.A., Belousov Ju.B. Rossijskij medicinskij zhurnal, 2007, No. 5, pp. 3-21.
 6. Kulov N.N., Polkovnichenko A.V., Lupachev E.V., Rastunova I.L., Magomedbekov E.P. Theoretical Foundations of Chemical Engineering, 2020, Vol. 54, No. 3, pp. 389-396.
 7. Shablovsky Ya.O. Ravnovesija i prevrashhenija kondensirovannyh faz s reguljarnoj strukturoj. Gomel': Izd-vo GGTU, 2021. 243 p.
 8. Ellehoj M.D., Steen-Larsen H.C., Johnsen S.J., Madsen M.B., Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2013, Vol. 27, No. 19, pp. 2149-2158.
 9. Wang X., Meijer H., Isotopes in Environmental and Health Studies, 2018, Vol. 54, No. 3, pp. 304-311.
 10. Lécuyer, C., Royer A., Fourel F., Seris M., Icarus, 2017, Vol. 285, No. 1, pp. 1-7.
 11. Van Hook W. A., The Journal of Physical Chemistry, 1968, Vol. 72, № 4, pp. 1234-1244.
 12. Petrenko V. F., Whitworth R. W. Physics of ice. Oxford: Oxford University Press, 2002. 392 p.
 13. Laughton P. M., Robertson R. E. Solvent isotope effects for equilibria and reactions. In Solute-Solvent Interactions. Ed. by J. F. Coetzee & C. D. Ritchie. New York: Marcel Dekker, 1969, pp. 399-538.
 14. Heyn R.H., Energy Procedia, 2014, Vol. 63, pp. 1805-1810.
 15. Shiggins C. J., Harris M., Knight P. G., Fogwill Ch. J., Geografiska Annaler: Series A, Physical Geography, 2020, Vol. 102, No. 2, pp. 104-117.
 16. Magomedbekov E.P., Selivanenko I.L., Kulov N.N., Veretennikova G.V. Theoretical Foundations of Chemical Engineering, 2019, Vol. 53, No. 5, pp. 719-724.
 17. Jakli G., Staschewski D., Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases, 1977, Vol. 73, Issue 0, pp. 1505-1509.
 18. Andreev B.M., Magomedbekov E.P., Raitman A.A., Rozenkevich M.B., Sakharovsky Yu.A., Khoroshilov A.V. Separation of isotopes of biogenic elements in two-phase systems. Amsterdam: Elsevier, 2007. 316 p.
 19. Kireev V.A. Metody prakticheskikh raschjotov v termodinamike himicheskikh reakcij, Moscow, Himija, 1975, 536 p.
 20. Zatsepina G.N. Fizicheskie svojstva i struktura vody. Moscow, Izd-vo Mosk. un-ta, 1998. 184 p.
 21. Steckel F., Szapiro S., Transactions of the Faraday Society, 1963, Vol. 59, pp. 331-343.
 22. Kudish A.I., Wolf D., Steckel F., Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases, 1972, Vol. 68, Issue 0, pp. 2041-2046.
 23. Bibik A.P., Litvinenko I.V., Radchenko I.V., Inzhenerno-fizicheskij zhurnal, 1974, Vol. 26, No. 1, pp. 42-45.
 24. Kutus B., Shalit A., Hamm P., Hunger J., Physical Chemistry Chemical Physics, 2021, Vol. 23, No. 9, pp. 5467-5473.
 25. Izotopy: svojstva, poluchenie, primenenie. pod red. V. Yu. Baranova. Moscow : FIZMATLIT, 2005. Vol. 2. 728 p.
 26. Shablovsky Ya. O. Chemical Journal of Armenia, 2022, Vol. 75, No. 1, pp. 37-47.
 27. Shablovsky Ya. O. Chemical Journal of Armenia, 2020, Vol. 73, No 2-3, pp. 156-168.
 28. Shablovsky Ya. O. Theoretical Foundations of Chemical Engineering, 2020, Vol. 54, No. 5, pp. 629-635.
 29. Kotljakov V. M., Gordienko F. G. Izotopnaja i geohimicheskaja gljaciologija, Moscow, Gidrometeoizdat, 1982, 288 p.
 30. Solomatin V.I. Fizika i geografija podzemnogo oledeneniya. Novosibirsk: GEO, 2013, 346 p.
 31. Prihod'ko A. E., Valevko S.A., Himiko-farmaceuticheskij zhurnal, 2002, Vol. 36, No. 10, pp. 31-40.
 32. Shablovsky Ya.O., Himija, fizika i mehanika materialov, 2021. Vol. 30, No. 3, pp. 45-59.
 33. Shablovsky Ya.O., Vestnik TGU. Serija "Himija", 2021, Vol. 45, No. 3, pp. 79-94.
 34. Shablovsky Ya.O., Chemical Journal of Armenia. 2021, Vol. 74, No. 3-4, pp. 225-238.
 35. Shablovsky Ya.O., Himija, fizika i mehanika materialov, 2019, Vol. 23. No. 4, pp. 93-109.
 36. Shablovsky Ya.O., Himija, fizika i mehanika materialov, 2020, Vol. 27, No. 4, pp. 4-24.
 37. Mosin O.V., Ignatov I.I., Voda i vodoochistnye tehnologii, 2013, No. 2(12), pp. 60-72.
 38. Lobyshev V.I., Aktual'nye voprosy biologicheskoy himii, 2018, Vol. 3, No. 3, pp. 511-519.
 39. Schumb W.C., Satterfield Ch. N., Wentworth R.L. Hydrogen peroxide. American Chemical Society Monograph Series, No. 128. New York, Reinhold Publishing Corporation, 1955. 759 p.
 40. Perekis' vodoroda i perekisnye soedinenija. Pod red. M. E. Pozina. – Leningrad- Moscow, GNTI HL, 1951. 478 p.