

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

NITROFUZZAZONA FOTOSTABILITĀTES PĒTĪJUMI

BAKALĀURA DARBS

Autors: **Diāna Džabijeva**

Studenta apliecības Nr.: dd11080

Darba vadītājs: Mag. ķīm. Kārlis Bērziņš

Rīga

2015

ANOTĀCIJA

Nitrofurazona fotostabilitātes pētījumi. Džabijeva D., zinātniskais vadītājs Mag. ķīm Kārlis Bērziņš, Bakalaura darbs, 41 lappuse, 13 attēli, 5 tabulas, 36 literatūras avoti, 4 pielikumi. Latviešu valodā.

Literatūras apskatā apkopota informācija par farmaceutiski aktīvo vielu fotodegradāciju un tās pētīšanas metodēm – elektronu spektroskopiju un augsti efektīvo šķidrums hromatogrāfiju apvienojumā ar masspektrometriju; dažādu parametru ietekmi uz fotodegradācijas procesa norisi; fotopolimerizāciju; nitrofurazonu un kompleksu sistēmu kinētiku homogēnā vidē.

Tika veikti UV/VIS spektroskopiski nitrofurazona fotostabilitātes pētījumi dažādu koncentrāciju izopropanola ($\gamma = 0,04, 0,06, 0,08$ un $0,1$ mg/mL) un acetonitrila ($\gamma = 0,1$ mg/mL) šķīdumos; nitrofurazona IPS un ACN šķīdumu ($\gamma = 0,1$ mg/mL) fotodegradācijas kvantitatīvajiem un kvalitatīvajiem pētījumiem izmantoja HPLC/TOF – MS analīzi; pārbaudīta apstarošanas ilguma ietekmi uz nitrofurazona IPS šķīduma ($\gamma = 0,02$ mg/mL) fotodegradāciju; ar Runges – Kuttas metodi modelēti nitrofurazona fotodegradāciju aprakstoši kinētiskie modeļi un noteikti procesa kinētiskie parametri.

NITROFURAZONS, FOTODEGRADĀCIJA, FOTOPOLIMERIZĀCIJA,
ELEKTRONU SPEKTROSKOPIJA, AUGSTI EFEKTĪVA ŠĶIDRUMU
HROMATOGRĀFIJA, MASSPEKTROMETRIJA, RUNGES – KUTTAS METODE

ABSTRACT

Photostability of nitrofurazone in solutions. Džabijeva D., supervisor Mag. chem. Kārlis Bērziņš, Bachelor thesis, 41 pages, 13 images, 5 tables, 36 literature references, 4 appendices. In Latvian.

The literature survey summarizes information about the photodegradation of pharmaceutically active compounds and research methods of the process – electronic spectroscopy and high performance liquid chromatography combined with mass spectrometry; the influence of the different parameters on degradation pathway; photopolymerization; nitrofurazone and the kinetics of complex systems in homogeneous medium.

The photostability of nitrofurazone in isopropanol ($\gamma = 0.04, 0.06, 0.08$ un 0.1 mg/mL) and acetonitrile ($\gamma = 0.1$ mg/mL) solutions was studied using UV/VIS spectroscopy; the qualitative and quantitative analysis of photodegradation of nitrofurazone IPS and ACN ($\gamma = 0.1$ mg/mL) solutions was investigated by HPLC/TOF – MS; the influence of irradiation time on photodegradation of nitrofurazone isopropanol ($\gamma = 0.02$ mg/mL) solution was studied; Runge – Kutta method was applied to obtain valid kinetic models for nitrofurazone photodegradation and to determine kinetic parameters of the process.

NITROFURAZONE, PHOTODEGRADATION, PHOTOPOLYMERIZATION, ELECTRONIC SPECTROSCOPY, HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY, MASS SPECTROMETRY, RUNGE – KUTTA METHOD

SATURS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS	6
IEVADS	7
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	8
1.1. Farmaceitiski aktīvo vielu fotodegradācija	8
1.2. Dažādu parametru ietekme uz fotodegradācijas procesa norisi	9
1.2.2. Elektromagnētiska starojuma intensitātes un viļņa garuma ietekme	10
1.2.3. Solvatācijas ietekme	10
1.3. Fotopolimerizācija.....	11
1.4. Nitrofurazons.....	12
1.5. Metodes farmaceitiski aktīvo vielu fotodegradācijas pētījumiem.....	13
1.5.1. Augsti efektīva šķidrums hromatogrāfija un masspektrometrija	13
1.5.2. Elektronu spektroskopija.....	14
1.6. Kompleksu sistēmu kinētika homogēnā vidē.....	16
1.6.1. Kinētisko datu matemātiskā apstrāde	17
2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻĀ	19
2.1. Izmantotā aparatūra un reaģenti	19
2.2. Nitrofurazona fotodegradācijas kinētikas pētījumi izopropanola un acetnitrila šķīdumos.....	21
2.3. Fotodegradācijas kinētisko parametru novērtēšana atkarībā no nitrofurazona koncentrācijas izopropanola šķīdumā	21
2.4. Apstarošanas ilguma ietekme uz nitrofurazona izopropanola šķīduma fotodegradāciju.....	22
2.5. Kinētisko datu matemātiskā apstrāde, izmantojot Runge – Kutta metodi	22
apvienojumā ar daudzparametru optimizācijas metodi	22
3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS	24
3.1. Nitrofurazona fotostabilitātes pētījumi izopropanola un acetnitrila šķīdumos ...	24
3.1.1. Fotostabilitātes pētījumi, izmantojot UV/VIS spektroskopiju	24
3.1.2. Nitrofurazona fotodegradācijas kinētika izopropanola un acetnitrila šķīdumos ($\gamma = 0,1$ mg/mL).....	25
3.1.3. Nitrofurazona izopropanola un acetnitrila šķīdumu ($\gamma = 0,1$ mg/mL) fotostabilitātes pētījumi, izmantojot HPLC/TOF – MS analīzi.....	28
3.2. Koncentrācijas ietekme uz nitrofurazona fotodegradācijas procesu izopropanola šķīdumos.....	34
3.2.1. Koncentrācijas ietekmes UV/VIS spektroskopiskā kontrole	34

3.2.2. Nitrofurazona izopropanola šķīdumu ($\gamma = 0,04, 0,06$ un $0,08$ mg/mL) fotodegradācijas kinētika.....	35
3.3. Apstarošanas laika ietekme uz nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,02$ mg/mL) fotodegradācijas procesu.....	38
LITERATŪRAS SARAKSTS	41
1. pielikums. Riska un drošības frāžu skaidrojumi	44
2. pielikums. Nitrofurazona fotodegradācijas eksperimentālie punkti un piemēroti kinētiskie modeļi	45
3. pielikums. Nitrofurazona izopropanola un acetonitrila šķīdumu fotodegradācijas kinētiskie parametri un molārās absorbcijas koeficienti	50
4. pielikums. Nitrofurazona fotodegradācijas komponentu UV absorbcijas un masas spektri	52

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

ACN – Acetonitrils

CLND - hemiluminiscences slāpekļa detektors (*Chemiluminescence nitrogen detector*)

DAD – Diožu matricas detektors (*Diode - array detector*)

EC – Elektrohromatogrāfija (*Electrochromatography*)

FAV – Farmaceutiski aktīvā viela

FI – Fluorescences detektors

HILIC – Hidrofilās mijiedarbības hromatogrāfija (*Hydrophilic interaction chromatography*)

HPLC – Augsti efektīvā šķidrums hromatogrāfija (*High Performance Liquid Chromatography*)

ICH – Starptautiskā konference par tehnisko prasību saskaņošanu cilvēkiem paredzēto zāļu reģistrācijā (*International Conference of Harmonization*)

IEC – Jonapmaiņas hromatogrāfija (*Ion - Exchange Chromatography*)

IPS – Izopropanols

MS – Masselektīvais detektors (*Mass - selective*)

m/z – Masas un lādiņa attiecība

NFZ – Nitrofurazons

NMR – Kodolmagnētiskas rezonanses detektors (*Nuclear magnetic resonance*)

NP – Tiešās fāzes hromatogrāfija (*Normal - Phase Chromatography*)

PAD – Foto diožu matricas detektors (*Photo diode - array detector*)

RI – Refrakcijas detektors (*Refractive index*)

RPC – Apgrieztās fāzes hromatogrāfija (*Reversed - Phase Chromatography*)

SEC – Eksklūzijas hromatogrāfija (*Size - Exclusion Chromatography*)

SFC – Superkritiskā šķidrums hromatogrāfija (*Supercritical fluid chromatography*)

TIC – Kopējās jonu strāvas hromatogramma (*Total ion current*)

TOF – MS – Lidojuma laika masspektrometrija (*Time of flight mass spectrometry*)

UPLC – Ultra efektīvā šķidrums hromatogrāfija (*Ultra Performance Liquid Chromatography*)

UV/VIS – Ultravioletā/redzamā gaisma

IEVADS

Farmaceutiski aktīvo vielu degradācijas pētījumi ir svarīgi, jo ir pazīstams liels klāsts visdažādāko degradācijas reakciju [1], kas noved pie savienojuma farmakoloģiskās aktivitātes samazināšanas vai nevēlamas bioloģiskās iedarbības efektu rašanos degradācijas produktu ietekmē [2].

Daudzas FAV arī ir fotojutīgas jeb fotolabīlas un mēdz degradēties elektromagnētiska starojuma ietekmē. Šādos gadījumos ir ļoti svarīgi novērtēt tieši redzamās gaismas ietekmi uz šāda tipa savienojumu fotostabilitāti, jo to ražošana un uzglabāšana tiek veikta pie noteikta, kā arī reglamentēta apgaismojuma. Īpaša uzmanība ir jāvelta dermāli lietojamo preparātu fotostabilitātes pētījumiem.

Nitrofurazons ir nitrofurāna atvasinājums, kas ir efektīvs gan pret Gram – pozitīvajām, gan Gram – negatīvajām baktērijām, kā arī pret trihomām, lamblijām, zarnu nūjiņām, enterobaktērijām un citiem mikroorganismiem. Tā stipro antibakteriālo un bakteriostatisko īpašību dēļ, nitrofurazons tiek plaši lietots visdažādāko bakteriālo slimību ārstēšanā [4].

Par bakalaura darba **mērķi** tika izvirzīts: veikt nitrofurazona fotostabilitātes pētījumus acetoneitrila un izopropanola šķīdumos.

Mērķa sasniegšanai tika izvirzīti sekojoši **darba uzdevumi**:

1. Pētīt nitrofurazona fotostabilitāti izopropanola un acetoneitrila šķīdumos, izmantojot UV/VIS spektroskopiju;
2. Izmantojot Runges – Kuttas metodi, modelēt nitrofurazona fotodegradācijas kinētiku un noteikt procesa kinētiskos parametrus;
3. Novērtēt koncentrācijas ietekmi uz nitrofurazona fotodegradācijas kinētiku izopropanola šķīdumos;
4. Raksturot nitrofurazona fotodegradācijas procesu izopropanola un acetoneitrila šķīdumā, izmantojot HPLC/TOF - MS un noteikt iespējamo fotodegradācijas mehānismu;
5. Pārbaudīt apstarošanas ilguma ietekmi uz nitrofurazona izopropanola šķīduma fotodegradāciju.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Farmaceitiski aktīvo vielu fotodegradācija

Fotodegradācijas procesu var raksturot kā fotolabila savienojuma ķīmisko pārvērtību kopumu, kas tiek iniciēts elektromagnētiska starojuma kvanta absorbcijas rezultātā. Arī specifiskas farmaceitiski aktīvās vielas var fotodegradēties un fotoķīmisko reakciju rezultātā var rasties savienojumi ar atšķirīgu vai pat nevēlamu bioloģisko aktivitāti.

Fotoķīmiskās reakcijas iznākumu parasti apraksta ar kvantu efektivitāti vai kvantu iznākumu. Kvantu iznākums ir molekulu skaits, kas izreaģē vielai, absorbējot kādu noteiktu gaismas kvantu skaitu jeb enerģijas daudzumu. Pētāmas vielas molu skaitu, kas izreaģē noteiktā laika periodā pēc apstarošanas, eksperimentāli var noteikt ar dažādām analītiskām metodēm, izmantojot spektrofotometrisku aktinometru, absorbcijas spektrofotometru vai hromatogrāfu ar atbilstošu detektoru [5].

Fotodegradācijas process vairumā gadījumu ir komplicēts un grūti izsekojams, jo parasti noris pēc sarežģīta mehānisma ietverot lielu skaitu starpstadiju. Fotoķīmiski procesi ļoti bieži norisinās arī ar skābekļa patēriņu – raksturīgas t.s. fotojutīgas oksidēšanas reakcijas [3, 17. lpp.].

Fotodegradācijas reakcijas var iedalīt tiešajās, netiešajās un fotojutīgajās.

Tiešās fotoķīmiskās reakcijas. Tās norisinās uzreiz pēc molekulas ierosināšanas ar elektromagnētisko starojumu. Tās var iedalīt: homolīzē, heterolīzē un fotojonizācijā [6, 2. lpp.]. Salīdzinot ar pamata stāvokli, ierosinātās molekulas spēj izveidot eksimēro kompleksu jeb ekpileksu (*exciplex*) ar citām daļiņām. Šī kompleksa izveidošana tiek novērota kā molekulas fluorescences nobīde uz lielāku viļņu rajonu. Starpība starp molekulas parasto un ekpileksa fluorescenci atspoguļo kompleksa stabilitāti. Aprakstītā parādība tiek parasti novērota policikliskajiem aromātiskajiem halogēnogļūdeņražiem fotodehalogēšanas reakcijās [3, 19. – 21. lpp.].

Netiešās fotoķīmiskās reakcijas. Pie netiešā veida fotoķīmiskām reakcijām tiek pieskaitītas lāzera zibspuldzes fotolīze, hidroksi-radikāli iesaistošās reakcijas un fotokatalīze [6, 21. – 28. lpp.]. Fotokatalīzē vielas degradācija parasti noris pēc radikāļu mehānisma. Šī degradācija var būt gan homogēna, gan heterogēna atkarībā no katalizatora fāzes [7].

Fotojutīgās reakcijas. Fotoķīmiskas reakcijas, kurās molekulas absorbēta elektromagnētiska starojuma enerģija tiek padota citai reaģētspējīgai daļiņai, sauc par fotojutīgajām reakcijām. Šāda tipa reakcijas parasti ir fotojutīgā oksidācija, kā arī ķēdes reakcijas - rekombinācija, polimerizācija un disproporcionēšanās. Fotojutīgās reakcijas

norisinās ar elektrona vai protona pārnēsi, līdz ar to tās ir stipri atkarīgas no vides polaritātes [3, 21. – 22. lpp.].

Elektronu pārejas jutīgā fotooksidācija ir vēl viena fotojutīgo reakciju grupa, kas norit pateicoties elektrona pārejai no ierosinātās molekulas uz daļiņām, kas atrodas pamata stāvoklī. Šāda tipa reakcijas parasti tiek novērotas sistēmās, kas satur elektronu donoru – akceptoru grupējumus. Mijiedarbības rezultātā rodas radikālo jonu pāris, kas ar dažādu ātrumu reaģē ar skābekļa molekulu, veidojot dažādus produktus [3, 25. lpp.].

Bez fotodegradācijas, pastāv arī citi farmaceutiski aktīvo savienojumu degradācijas veidi: mikrobioloģiskā degradācija, solvolīze, oksidēšanās, dehidratācija un optiskā izomerizācija [8].

1.2. Dažādu parametru ietekme uz fotodegradācijas procesa norisi

Papildus grūtības fotodegradācijas pētījumu kontrolē rada fotoķīmisko reakciju mehānisma bieža atkarība no vairākiem parametriem - vielas koncentrācijas, elektromagnētiska starojuma viļņa garuma un intensitātes, kā arī šķīdinātāja īpašībām [5].

1.2.1. Vielas koncentrācijas ietekme

Šķīduma koncentrācija var būtiski ietekmēt ne tikai degradācijas mehānismu, bet arī fotoķīmiskās reakcijas iznākumu [9]. Fotoķīmiskās reakcijas ātrums samazinās, pieaugot vielas koncentrācijai šķīdumā. Šādai parādībai ir sekojošs skaidrojums: pieaugot vielas koncentrācijai šķīdumā, gaismu absorbē ārējā slānī esošās molekulas, tādējādi aizsargājot no degradācijas iekšējo slāni [10]. Tādējādi, kad vielas koncentrācija šķīdumā ir neliela, respektīvi, tās absorbcija ir maza, fotodegradācijas procesu var aprakstīt ar pirmās pakāpes kinētisko vienādojumu:

$$\frac{-dc}{dt} = k \cdot c^1 \quad (1.1),$$

kur k – reakcijas ātruma konstante, s^{-1} ; c – vielas molārā koncentrācija šķīdumā, $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Dotā sakarība var būt izmantojama fotodegradācijas reakcijas kinētikas aprakstīšanai, jo starojumu absorbēt spējīgu daļiņu skaits ir procesa norises ātruma limitējošais faktors.

Savukārt, pie mazas starojuma intensitātes un relatīvi lielas šķīduma koncentrācijas, fotonu aktivācijas enerģija nav pietiekoša, lai ierosinātu visas molekulas, līdz ar to degradācijas ātrumu ierobežo tikai starojuma intensitāte [11]. Šādā gadījumā degradācijas ātrums nav atkarīgs no vielas molārās koncentrācijas, un fotoķīmiskās reakcijas kinētiku parasti raksturo pseido – nultās pakāpes kinētiskais vienādojums:

$$\frac{-dc}{dt} = k \quad (1.2),$$

kur k – reakcijas ātruma konstante, $\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$.

1.2.2. Elektromagnētiska starojuma intensitātes un viļņa garuma ietekme

Fotolītiskajās reakcijās gaisma pievada vielas molekulām aktivācijas enerģiju, lai iniciētu ķīmisku reakciju. Molekula spēj absorbēt enerģiju, pateicoties savai struktūrai (noteiktām funkcionālām grupām). Šī enerģija, savukārt, ir būtiski atkarīga no starojuma viļņa garuma [12].

Fotoķīmiskas reakcijas ātrumu nosaka noteikta viļņa garuma elektromagnētiska starojuma absorbēto kvantu skaits laika vienībā, kā arī fotoķīmiska efektivitāte jeb reakcijas kvantu iznākums [13]. Absorbēto fotonu skaits ir atkarīgs ne tikai no viļņa garuma, pie kura absorbē analizējama viela, bet arī no starojuma avota intensitātes. Līdz ar to fotodegradācijas ātrumu raksturo pārveidoto molekulu skaits sekundē:

$$V = N \cdot \phi \quad (1.3),$$

kur N – fotonu skaits; ϕ – kvantu iznākums [3, 54. lpp.].

Ir sastopami arī gadījumi, kad dažāda gaismas intensitāte var veicināt atšķirīgu fotoķīmisku produktu rašanos [9].

Fotodegradācijas reakcijas ātruma atkarību no gaismas intensitātes apraksta Švarcšilda likums (*Schwarzschild's law*):

$$k = A \cdot I^p \quad (1.4),$$

kur k – reakcijas ātruma konstante, konstantes mērvienībās; A – proporcionalitātes konstante; I – gaismas intensitāte, lx un p – Švarcšilda koeficients.

Koeficients p ir atkarīgs no vielas dabas un dažkārt no starojuma diapazona. Kad $p = 1$, Švarcšilda likums pārvēršas proporcionalitātes likumā, kas apgalvo, ka starp elektromagnētiska starojuma intensitāti un frekvenci pastāv apgriezta sakarība [14].

1.2.3. Solvatācijas ietekme

Saistība starp vielas molekulām un šķīdināšanas vidi izveidojas pateicoties vājām mijiedarbībām: ūdeņraža saitēm, $\pi - \pi$ mijiedarbībai, dipola – dipola mijiedarbībai, Van der Waalsa spēkiem un jona – dipola mijiedarbībai.

Šķīdinātāja daba spēj ietekmēt vielas absorbcijas, fluorescences īpašības, kā arī fotoķīmiskas reakcijas ātrumu.

Amfiprotiskie šķīdinātāji, kuriem piemīt skābās īpašības, zināmā mērā stabilizē molekulu un izsauc hipohromo nobīdi, pateicoties ūdeņraža saitēm, kamēr amfiprotiskie šķīdinātāji ar neitrālām un bāziskām īpašībām ietekmē tikai kopēju absorbcijas spektra profilu [15].

Specifiskā šķīdinātāja ietekme izpaužas arī uz fluorescences kvantu iznākumu ϕ_f . Ir zināms, ka fluorescenci samazina amfiprotiskie šķīdinātāji un pastiprina aprotonie polārie šķīdinātāji galvenokārt stabilizējot molekulas δ intramolekulāro ūdeņraža saiti [15].

Fotoķīmiskas reakcijas ātrums parasti korelē ar fluorescenci, respektīvi, ja šķīdinātājs pastiprina fluorescenci, tas palielina arī degradācijas ātrumu. Ūdeņraža saišu pārtrūkšana un nedalīto elektronu pāri saturošo molekulu protonēšanās protondonorajos šķīdinātājos veicina fotoķīmiskās reakcijas ātruma un fluorescences samazināšanu [15].

Fotodegradācijas reakcijas ļoti bieži norisinās kā radikāļu tipa reakcijas. Brīvie radikāļi ir daļiņas ar augstu reaģētspēju, taču, piemēram, otrējo spirtu šķīdumos tie inaktivējas, pievienojot viegli nošķirto (*abstracted*) protonu, tādēļ izopropanols, mannitols un askorbīnskābe tiek bieži lietoti, lai inhibētu FAV fotodegradācijas procesus [3, 22.lpp.].

Elektromagnētiska starojuma iedarbības rezultātā izopropanols arī veido dažus fotoķīmiskos produktus, kas var tālāk kondensēties ar degradējamās vielas fragmentiem [16]. Salīdzinājumā ar citiem polārajiem šķīdinātājiem, izopropanolam ir augsta viskozitāte (1,90 cP), kas samazina difūzijas attālumus un maina nestabilo starpproduktu reaģētspēju [15].

1.3. Fotopolimerizācija

Fotopolimerizācijas reakcijas iedala brīvo radikāļu polimerizācijā, katjonu polimerizācijā un monomēru/oligomēru brīvo radikāļu veicinātajā katjonu polimerizācijā. Šāda tipa reakciju iniciēšanai ir nepieciešama fotoiniciējošā sistēma (*PIS*). Biežāk izmantojamās sistēmas ir: sašķelāmie fotoiniciatori (*PI*) un *PI* apvienojumā ar elektrondonoro grupējumu vai kādu fotojutīgu savienojumu [17].

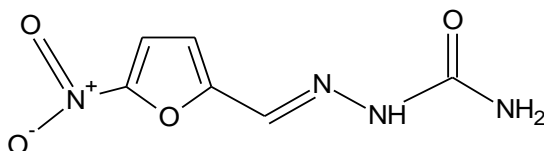
Fotoķīmiska polimerizācija ir sarežģīts process, kura iniciēšanai ir nepieciešama liela enerģija. Līdz ar to UV starojums ir plaši lietojams šāda tipa procesos, jo šim starojumam piemīt augsta enerģija [18].

Tā kā fotopolimerizācijas reakcijas parasti ir radikāļu tipa reakcijas, ir ļoti svarīgi izvērtēt faktorus, kas ietekmē radikāļu reakciju ātrumu. Kā tika minēts iepriekš, radikāļu tipa reakciju ātrumu var samazināt reaģētspējīgu daļiņu inaktivēšana otrējo spirtu šķīdumos. Vēl viens ātrumu limitējošais parametrs ir skābekļa klātbūtne, kas ar brīvajiem radikāļiem var izveidot hidroperoksisavienojumus, tādā veidā pārtraucot radikālo reakciju [3, 23. lpp].

Radikāļu tipa polimerizācijas reakcijas bieži ir autokatalītiskas, jo to ātrums procesa sākumā ir mazāks nekā reakcijas gaitā. Ir zināms tikai neliels savienojumu klāsts, kas degradējas pēc brīvo radikāļu fotopolimerizācijas mehānisma [3, 23. lpp.].

1.4. Nitrofurazons

Nitrofurazona IUPAC nosaukums ir 5-nitro-2-furaldehīdsemikarbazons. Pēc triviālās nomenklatūras – furacīns, NFZ.



1.1.att. Nitrofurazona struktūrformula

NFZ ir nitrofurāna atvasinājums, kuram piemīt visas nitrofurāniem raksturīgas īpašības. Nitrofurāni var būt efektīvi gan pret Gram – pozitīvajām, gan Gram – negatīvajām baktērijām, kā arī pret trihomām, lamblijām, zarnu nūjiņām, enterobaktērijām un citiem mikroorganismiem. Mazos daudzumos šie savienojumi ir indiferenti pret patogēnajiem mikroorganismiem, bet lielākās koncentrācijās tie ir bakteriocīdi. Nitrofurānu grupas savienojumi var arī būt efektīvi dažu baktēriju tipu ārstēšanā, kad antibiotikas un sulfonamīda tipa savienojumi ārstēšanas procesā vairs nav pielietojami [4]. Šie savienojumi ir ūdenī mazšķīstošas, kristāliskas cietvielas, kas sadalās bāziskajos šķīdumos vai pēc elektromagnētiska starojuma iedarbības [19].

Atšķirībā no citiem nitrofurāniem, nitrofurazonam iespējams piemīt arī ķīmijterapeitiskā iedarbība, kas tikusi pārbaudīta pētījumos par nitrofurānu metabolismu cilvēka organismā [15]. Cietā agregātstāvoklī šis savienojums ir dzeltens, sīkkristālisks.

Jau 1966. gadā nitrofurazona fotostabilitāte tikusi pētīta neitrālos, bāziskos un skābos ūdens šķīdumos [20]. Degradācijas produktu atdalīšana ar augstefektīvu šķidrums hromatogrāfiju realizēta 1987. gadā [21]. Vēlākajos pētījumos novērtēta dažādu faktoru (šķīduma koncentrācija, vides pH, starojuma viļņa garums un intensitāte, virsmaktīvu vielu klātbūtne, metālu jonu vai UV starojuma absorbējošo vielu klātbūtne) ietekme uz šī savienojuma fotodegradācijas ātrumu [5, 11, 13]. Taču, lai arī nitrofurazona fotostabilitāte ir diezgan plaši pētīta ūdens šķīdumos, salīdzinoši maz ir pieejamas informācijas par šī savienojuma fotostabilitāti organiskajos šķīdinātājos (ir atrodamā informācija tikai par nitrofurazona fotodegradācijas pētījumiem metanolā, tetrahidrofurānā un etanolā [21,22]).

Tā kā nitrofurazons tiek sintezēts neūdens vidē [19], šajā darbā tika pētīta nitrofurazona fotostabilitāte divos organiskajos šķīdinātājos (izopropanolā un acetonitrilā), kuros vielas šķīdība ir apmierinoša. Eksperimentāli tika pārbaudīta šo polāro šķīdinātāju protondonorās un aprotonās dabas ietekme uz fotodegradācijas procesa norisi.

1.5. Metodes farmaceitiski aktīvo vielu fotodegradācijas pētījumiem

1.5.1. Augsti efektīva šķidrums hromatogrāfija un masspektrometrija

HPLC ir moderna, analītiska metode ar augstu precizitāti ($\leq \pm 0,5\%$), kas ļauj sadalīt maisījumu komponentos un analizēt visdažādākos savienojumus īsā laika intervālā (10 – 15 min). Metode balstās uz analizējamā parauga sadalīšanu starp kustīgo fāzi (eluentu) un stacionāro fāzi (sorbentu), tam zem spiediena (5 – 35 MPa) plūstot kopā eluentu caur hromatogrāfijas kolonnu. Sadalīšanu nosaka maisījuma komponentu dažāda mijiedarbība (adsorbcijas stiprums) ar sorbentu. Ar nepolāru sorbentu stiprāk mijiedarbojas nepolārāki maisījuma komponenti, to izdalīšanas laiki ir lielāki nekā polāriem savienojumiem un otrādi. HPLC visplašāk lietojams sorbents ir silikagels ar dažādām sānu grupām (C_1 – C_{30} , fenil, ciano, amīd, karbamāt u.c.). Toties C_8 un C_{18} silikagela kolonnas ir plaša spektra stacionārās fāzes, kuras visbiežāk lieto dažādas polaritātes komponentu atdalīšanai [23, 266. lpp.].

Ir pazīstami dažādi HPLC paveidi – eksklūzijas (SEC), jonu apmaiņas (IEC), affīnā, hirālā, hidrofilās mijiedarbības (HILIC), hidrofobās mijiedarbības, elektrochromatogrāfija (EC), superkritiskā šķidrums (SFC), tiešās fāzes hromatogrāfija (NP) un apgrieztās fāzes hromatogrāfija (RPC). RPC ir vispopulārākā no augstākminētajiem hromatogrāfijas paveidiem un tiek lietota 70% HPLC analīžu veikšanā [23, 5. – 11. lpp.]. To var izmantot polāru, vidējās polaritātes un dažu nepolāru savienojumu analīzē. Par stacionāro fāzi RPC parasti lieto C_8 vai C_{18} silikagelu, bet kustīgā fāze ir acetonitrils (ACN) vai citi maztoksiski un ugunsdroši polāri organiskie šķīdinātāji.

Pēc sadalīšanas analizējama parauga komponentus ir nepieciešams identificēt, ko ļauj izdarīt dažāda veida detektori: UV/redzamās gaismas (UV/VIS), fluorescences (FI), foto diožu matricas (PAD), refrakcijas (RI), hemiluminiscences slāpekļa detektors (CLND), elektroķīmiskie, gaismas izkliedes, elektrovadītspējas, kodolmagnētiskas rezonanses (NMR), radioaktivitātes, diožu matricas (DAD) un masselektīvie (MS) detektori [23, 88. lpp.].

Šajā darbā tika lietota UPLC/TOF-MS iekārta – ultraefektīvais šķidrums hromatogrāfs, kas saslēgts ar augstas izšķirtspējas masspektrometru. Atšķirībā no parastās HPLC, UPLC lieto kolonnas ar mazāku sorbenta diametru (līdz 1,7 μm) un augstu spiedienu (līdz 15 000 psi), kas nodrošina labāku hromatogrāfisko joslu izšķiršanu, augstāku efektivitāti un īsāku analīzes laiku [23, 101. lpp.].

Masselektīvais detektors (MS) jeb masspektrometrs dod iespēju identificēt analizējamā parauga komponentus vienlaikus nosakot arī to struktūru. Masspektrometrija balstās uz parauga

jonizāciju augstā temperatūrā (250 - 300 °C). Joni tiek sadalīti pēc to masas un lādiņa attiecības (m/z) un tiek mērīta iegūto signālu intensitāte.

Masspektrometrs principiāli sastāv no četrām daļām: parauga ievades ierīces, jonizatora, magnēta, kas atdala daļiņas, un detektora [24, 613. – 619. lpp.].

1.5.2. Elektronu spektroskopija

Elektronu spektroskopija balstās uz to, ka elektroni molekulās pārvietojas molekulārajās orbitālēs, diskrētajos enerģētiskajos līmeņos, ko nosaka šo līmeņu kvantu daba [24, 319. lpp.]. Šī metode ļauj iegūt informāciju par parauga kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu, analizējot aromātiskus un nepiesātinātus organiskos savienojumus, t. sk. bioloģiski aktīvus [24, 318. lpp.].

Kad elektroni atrodas zemākajā enerģētiskajā līmenī, tiem piemīt minimālā enerģija. Savukārt, papildus enerģijas pievadīšana gaismas kvantu veidā ierosina elektronus, un tie spēj uz neilgu laiku pāriet augstākajā enerģētiskajā līmenī. Elektroniem atgriežoties pamatstāvoklī, tiek izdalīta enerģija starojuma veidā [24, 319. – 320. lpp.].

Starojuma enerģiju un savienojuma absorbēta frekvence ir apvienoti 1.1. vienādojumā:

$$\Delta E = h\nu \quad (1.5.)$$

Nepieciešamo ierosināšanas enerģijas daudzumu nosaka starpība starp pamatstāvokli un elektrona ierosinātu stāvokli. Šo sakarību apraksta 1.2. vienādojums:

$$\Delta E = E_1 - E_0 = h\nu \quad (1.6.)$$

Visas elektronu pārejas, kas notiek molekulā, nosaka kvantu mehānikas selektivitātes likumi. Vadoties pēc šiem likumiem, dažas pārejas ir atļautas, bet dažas aizliegtas [24, 323. lpp.].

Selektivitātes likumi:

1) $\Delta M = 0, \pm 1$

Piemēram, $\Sigma - \Sigma$, $\Pi - \Sigma$, $\Delta - \Pi$ pārejas ir atļautas, bet $\Delta - \Pi$ un $\Phi - \Pi$ nav.

2) Elektronu stāvokļa spinu izmaiņas nosacījums $\Delta S = 0$

Singlets \rightarrow singlets, triplets \rightarrow triplets, singlets \rightarrow triplets, triplets \rightarrow singlets.

3) $\Delta \Sigma = 0$; $\Delta \Omega = 0, \pm 1$

Pārejām starp multiplēta komponentiem.

4) $+\leftrightarrow -$; $+\leftrightarrow +$; $-\leftrightarrow -$

Tas attiecas tikai uz $\Sigma - \Sigma$ pārejām, no kā izriet, ka tikai $\Sigma^+ - \Sigma^+$ un $\Sigma^- - \Sigma^-$ pārejas ir iespējamas.

5) $g \leftrightarrow u$; $g \leftrightarrow g$; $u \leftrightarrow u$

Piemēram, $\Sigma_g^+ - \Sigma_g^+$ un $\Pi_u - \Sigma_u^-$ pārejas ir aizliegtas, bet $\Sigma_u^+ - \Sigma_g^+$ un $\Pi_u - \Sigma_g^+$ atļautas [25].

Ir zināms, ka valences elektronu ierosināšanu var izsaukt ultravioletās un redzamās gaismas enerģija, tāpēc komerciālā spektroskopijas aparatūra parasti darbojas 200 – 800 nm diapazonā.

Šāda veida elektromagnētisko starojumu absorbē vai nu nepiesātinātas molekulas saites, vai heteroatomi ar nedalītu elektronu pāri. Jāmin, ka dažu molekulu heteroatomu nedalītie elektronu pāri neiesaistās konjugācijā, piemēram, skābekļa atoma elektronu pāris spirtu vai ēteru molekulās. Tādējādi šie savienojumi spēj absorbēt elektromagnētisko starojumu ar viļņa garumu ≤ 160 nm un tieši tāpēc šādi šķīdinātāji tiek plaši lietoti UV/VIS spektroskopijā. Šķīdinātāja piemērotību spektrofotometriskajiem pētījumiem raksturo t. s. maksimālais gaismas viļņa garums (*cutoff wavelength*), pie kura tā absorbcija ir pietiekoši maza, lai to varētu lietot par references šķīdumu 1 cm kivetē [24, 328. – 329. lpp.].

Katrai vielai ir raksturīga molārā absorbcija jeb ekstinkcijas koeficients ϵ , tai absorbējot noteikto elektromagnētiskā starojuma viļņa garumu. Vielas molāro absorbciju var izteikt no Lamberta – Bēra – Bugēra likuma:

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c \quad (1.7),$$

kur A – absorbcija; b – gaismas ceļa garums, cm; c – analizējama šķīduma molārā koncentrācija, mol \cdot L⁻¹ un ϵ – ekstinkcijas jeb molārās absorbcijas koeficients, mol⁻¹ \cdot L \cdot cm⁻¹.

Absorbcijas iespējamību un intensitāti nosaka augstāk minēti selektivitātes likumi un hromoforās grupas klātbūtne un tās lielums, respektīvi, jo garāka ir konjugēto dubultsaišu ķēde, jo lielāka ir absorbcija. Atļautām elektronu pārejām $\epsilon \approx 10^4 - 10^5$, bet aizliegtām – 10 – 100 L \cdot mol⁻¹ \cdot cm⁻¹.

Spektrofotometra reģistrēto absorbciju var izteikt, zinot gaismas caurlaidību:

$$T = \frac{I}{I_0} = 10^{-\epsilon bc} \quad (1.8).$$

kur I – caur paraugu izgājušās gaismas intensitāte, lx; I_0 – monohromatora gaismas intensitāte, lx.

Ievietojot doto sakarību Lamberta – Bēra – Bugēra likumā, iegūst:

$$A = -T = \epsilon \cdot b \cdot c \quad (1.9).$$

Mērot UV/VIS absorbciju noteiktā diapazonā, tiek iegūts šī savienojuma absorbcijas spektrs. Zinot aptuvenos vielas absorbcijas maksimumus, var izvēlēties noteiktu viļņa garumu diapazonu, kurā tiks veikta absorbcijas detektēšana.

Katrai savienojumu klasei ir raksturīgi absorbcijas spektri, taču tie var viegli mainīties atkarībā no dažādiem aizvietotājiem, vides pH, temperatūras un šķīdinātāja dabas [24, 317. – 319. lpp.].

Vides pH izmaiņas var veicināt molekulas ģeometrijas izmaiņu un līdz ar to arī absorbcijas spektra izmaiņu, kā arī izsaukt batohromo vai hipsohromo nobīdi. Notiekot batohromai nobīdei, molekulas enerģija samazinās, un tās absorbcijas spektra maksimums nobīdās uz garāko viļņu rajonu. Hipsohromā nobīde rada pretēju efektu – molekulas enerģijas palielināšanos un absorbcijas maksimuma nobīdīšanos uz īsāko viļņu rajonu attiecīgi [26].

Savukārt, temperatūra un šķīdinātājs var ietekmēt absorbcijas spektra joslu izšķiršanu – jo zemāka temperatūra un mazāka šķīdinātāja polaritāte, jo labāka ir joslu izšķiršana.

1.6. Kompleksu sistēmu kinētika homogēnā vidē

Ķīmisko reakciju kinētika šķīdumos ir daudz komplicētāka nekā, piemēram, cietā vai gāzveida fāzē. To var skaidrot ar faktu, ka iekšmolekulārie spēki šādā vidē ir pārāk spēcīgi, lai tos neņemtu vērā, bet nav pietiekami, lai pilnībā apturētu molekulu kustību.

Kad jonu savienojums šķīst polārā šķīdinātājā, tādā kā ūdens, tā joni tiek stipri solvatēti. Šķīdumos, galvenokārt, pastāv dipola – dipola mijiedarbība starp solvatētām daļiņām. Reaģējošām molekulām jāsatuvojas un jāsaduras, ļaujot difūzijai aizvadīt produktus no reakcijas zonas. Ja šķīdinātājs ir viskozs, reaģentu kolīzijas frekvence var limitēt pārejas stāvokļa veidošanas ātrumu lēnas difūzijas rezultātā. Reakcijas ātrumu noteicošā stadija ir pārejas stāvokļa veidošanās, tālab arī šķīdinātāja viskozitāte var ietekmēt kopējo reakcijas ātrumu [27, 175. – 178. lpp.].

Otrs būtisks faktors, kas nosaka starpsavienojuma rašanos, ir šķīdinātāja dielektriskā konstante. Šķīdinātāji, kuriem piemīt liela dielektriskā konstante un dipolu moments, veicina jonu tipa starpsavienojuma rašanos, kas, savukārt, kavē divu lādētu daļiņu neitrāla starpprodukta veidošanos. Šāda tipa šķīdinātājiem ir tieksme ap lādētām daļiņām veidot enerģētiski izdevīgus solvatācijas apvalkus [27, 167. – 169. lpp.].

Tā kā fotoķīmiskām reakcijām ir raksturīgi komplicēti mehānismi ar starpsavienojumu rašanos, šķīdinātāja daba var būtiski ietekmēt arī fotoķīmisko reakciju ātrumu un mehānismu - inhibēt vai pat pilnībā novērst fotoķīmiskās reakcijas norisi.

1.6.1. Kinētisko datu matemātiskā apstrāde

Kompleksu sistēmu kinētisko parametru noteikšana, izmantojot analītiskos vienādojumus, dažkārt var nebūt iespējama to sarežģītības vai arī neeksistējoša diferenciālvienādojuma atrisinājuma dēļ. Līdz ar to komplicētu procesu kinētikas aprakstīšanai var lietot vienkāršotas skaitliskās integrēšanas metodes, piemēram, Runge – Kuttas metodi.

Dotās metodes priekšrocība ir tāda, ka tās precizitāte mainās atkarībā no integrēšanas intervāla soļa lieluma. Jo mazāks ir pieļaujamais solis, kas vēl neienes noapaļošanas kļūdu, jo augstāka ir metodes kārtā un precizitāte [28].

Ar šo metodi ir iespējams atrisināt diferenciālvienādojumus, kā arī šo vienādojumu sistēmas:

$$\frac{dy}{dt} = f(y, t) \quad (1.10).$$

Lai atrisinātu doto diferenciālvienādojumu, tā laika intervāls $t \in [a; b]$ ir jāsadala M vienādās daļās un jāizvēlas krustojuma punkti t_j :

$$t_j = a + jh; \quad j = 0, 1, \dots, M \quad (1.11),$$

$$h = \frac{b-a}{M} \quad (1.12),$$

kur h – solis [29].

m – tās pakāpes Runge – Kuttas metožu kopa tiek aprakstīta ar izteiksmi:

$$y_{(tn+1)} = y_{n+1} = y_n + h \sum_{i=1}^m c_i \cdot k_i \quad (1.13),$$

kur: $k_1 = f(t_n, y_n) \quad (1.14),$

$$k_2 = f(t_n + \alpha_2 h, y_n + h\beta_{21}k_1(t_n, y_n)) \quad (1.15),$$

$$k_3 = f(t_n + \alpha_3 h, y_n + h(\beta_{31}k_1(t_n, y_n) + \beta_{32}k_2(t_n, y_n))) \quad (1.16),$$

·
·
·

$$k_m = f(t_n + \alpha_m h, y_n + h \sum_{j=1}^{m-1} \beta_{mj} k_j) \quad (1.17).$$

Lai izmantotu noteiktās kārtas metodi, ir jāuzdod nepieciešamie parametri: m – pakāpju skaits un parametrus α_i ($i = 2, 3, \dots, m$), β_{ij} ($1 \leq j < i \leq m$) un c_i ($i = 1, 2, \dots, m$). Šie parametri ir norādīti t. s. Batčera tabulā (*Butcher table*):

0				
α_2	β_{21}			
α_3	β_{31}	β_{32}		
\vdots	\vdots	\vdots	\ddots	
\vdots	\vdots	\vdots		
α_m	β_{m1}	β_{m2}	$\dots\dots$	β_{mm-1}
	c_1	c_2	$\dots\dots$	$c_{m-1} \quad c_m$

1.2. att. Batčera tabula [28]

Šajā darbā kinētisko datu analīzei tika izmantota pirmās kārtas Runge – Kuttas metode, kad $m = 1$, $k_1 = f(t_n, y_n)$ un $y_{n+1} = y_n + hf(t_n, y_n)$. Ja funkcija $y = f(t)$ ir nepārtraukta un tai atbilst tikai viena argumenta vērtība, tad to var izvērst Teilora polinoma rindā attiecībā pret t_n :

$$y_{n+1} = y_n + hf(t_n, y_n) + \theta(h^2) \Rightarrow c_1 = 1 \quad (1.18).$$

Lietojot mazus laika intervālus h , Teilora polinoma trešais loceklis paliek maznozīmīgs - tam ir niecīgs skaitliskais ieguldījums, līdz ar to ir iespējams lietot sekojošu tuvinājumu:

$$y_{n+1} \approx y_n + hf(t_n, y_n) \quad (1.19).$$

Kompleksai sistēmai piemērotāko kinētisko modeli, kā arī šīs sistēmas parametru skaitliskās vērtības, var noteikt Runge – Kuttas metodi apvienojot ar daudzparametru optimizācijas metodēm, kas balstītas uz mazāko kvadrātu metodi, mainot simulācijas modeļa parametrus līdz minimumam, respektīvi, optimizācijas ceļā tiek iegūta vislabākā sakritība ar eksperimentālajiem punktiem [30].

2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻĀ

2.1. Izmantotā aparatūra un reaģenti

Izmantotās laboratorijas iekārtas:

- UV/VIS spektrometrs “Perkin Elmer Lambda 25” (PerkinElmer, Inc., United States of America);

Uzņemšanas diapazons (viļņu garums): 190,0 – 700,0 nm,

Izšķiršana: 0,1 nm,

Paraugi tika analizēti kvarca kivetē ($l = 1\text{ cm}$).

- UPLC iekārta *Agilent 1290* ar kolonnas un paraugu termostatu, nepārtrauktu kustīgās fāzes degazēšanas iekārtu, automātisko paraugu injicēšanas iekārtu un diožu matricas detektoru (DAD);

- Augstas izšķirtspējas masas spektrometrs *Agilent 6230 TOF LC/MS*;

- Analītiskie svāri “KERN ALT 100-5AM” ($\Delta m \pm 0,00001$) g;

- Gaisa termostats “MEMMERT U-100” ($\Delta t \pm 0,5$) °C (modificēts ar regulējamu halogēnlampas apgaismojumu);

- Digitālais luksometrs (*Digital LUX METER*) “LX – 1010 B” ($\Delta E_v \pm 1$) lx;

- Orbitālais maisītājs (*Orbital Shaker*) “PSU – 10i”.

Hromatogrāfiskās analīzes dati:

- Apgrieztās fāzes hromatogrāfijas kolonna “X Terra MS C18” (2,1 x 150 mm, 3,5 μm) (Waters Corporation, United States of America);

- Kustīgās fāzes sastāvs: A kanāls – dejonizēts ūdens, B kanāls – acetonitrils;

- Parauga injekcijas tilpums – 15,00 μL;

- Kolonnas temperatūra – 30 °C;

- Injektora temperatūra – 10 °C;

- *MassHunter Qualitative Analyses B.05.00* datu apstrādes sistēma;

- Diožu matricas detektora režīms: 210, 254, 292, 362, 380, 460, 550 nm;

- UV/VIS spektru uzņemšanas diapazons: 190,0 – 600,0 nm.

Hromatogrāfiskās analīzes gradienta apstākļi

Laiks, min	A, %	B, %	Plūsmas ātrums, mL/min
0,00	98,00	2,00	0,300
2,00	98,00	2,00	
8,00	20,00	95,00	
13,00	20,00	95,00	
15,00	5,00	2,00	
18,00	98,00	2,00	

Masspektrometrijas dati:

- Elektronu izsmidzināšana pozitīvajā režīmā (ESI+);
- Detektēšanas diapazons – m/z 65-1500;
- Žāvējošās gāzes plūsma – 12 mL/min;
- Žāvējošās gāzes temperatūra – 325 °C;
- Fragmentēšanās spriegums – 130 V.

Izmantotie ķīmiskie reaģenti.:

- Nitrofurazons (R22/38; S37), SIGMA – ALDRICH, sērijas Nr. 101102;
- Izopropanols (R11/36/67; S15-17/21/23/26), 99,9% tīrība (*LiChrosolv*- Merck);
- Acetonitrils (R11/20 – 22/36; S15-17/21/26/36-37), 99,9% tīrība (*LiChrosolv*- Merck);
- Dejonizēts ūdens – dejonizēts laboratorijā ar “Adrona Crystal 5”, elektrovadītspēja <0,3 μS.

Izmantoto vielu riska un drošības frāžu skaidrojumi atrodami 1. pielikumā.

2.2. Nitrofurazona fotodegradācijas kinētikas pētījumi izopropanola un acetoneitrila šķīdumos

Divās 50 mL mērkolbās, kas pārklātas ar gaismu necaurlaidīgu materiālu, pagatavoja nitrofurazona izopropanola un acetoneitrila šķīdumus ($\gamma = 0,1$ mg/mL). Pirms fotostabilitātes eksperimentu uzsākšanas, paraugi tika papildus kontrolēti, lai novērtētu to homogenitāti, kratot pagatavotos šķīdumus ar orbitālo maisītāju (kratītāju). Reizi 24 h paraugiem tika uzņemti UV/VIS spektri, līdz samērīgā laika intervālā netika novērotas absorbcijas spektra izmaiņas. Visas vielas sasniedza savu maksimālo absorbciju, respektīvi, izšķīda, pēc aptuveni 120 h.

Sagatavotajiem paraugiem tika noņemts gaismas necaurlaidīgais materiāls un to fotostabilitāte tika pētīta 30 °C temperatūrā pie gaismas intensitātes 500 lx, balstoties uz Ministru kabineta nolikumiem Nr. 359 par darba drošības prasībām darbavietās, kas reglamentē farmaceitisko preparātu rūpnīcu zemāko pieļaujamo telpu apgaismojumu (500 lx) [31].

Fotostabilitātes kinētikas pētījumu veikšanai paraugiem uzņēma UV/VIS absorbcijas spektrus ar vismaz 3 h intervālu 1425 h periodā, atšķaidot tos ar attiecīgu šķīdinātāju attiecībā 1:5 mL, lai iegūtu optimālas absorbcijas vērtības paraugu analīzei ar UV/VIS spektrofotometru. Nitrofurazona fotodegradācijas procesam tika paralēli veikta arī kinētikas dinamikas novērtēšana un komponentu kvalitatīvā analīze, izmantojot HPLC/TOF-MS. Hromatogrāfiskajiem pētījumiem paraugi netika šķaidīti, lai būtu iespējams kvantitatīvi novērtēt katram degradācijas procesa komponentam atbilstošās joslas laukuma izmaiņas kopējā jonu strāvā (*TIC*). Procesa sākumā (336 h periodā) hromatogrammas paraugiem uzņēma vienu reizi 72 h, bet vēlāk 1 reizi 168 h intervālā.

2.3. Fotodegradācijas kinētisko parametru novērtēšana atkarībā no nitrofurazona koncentrācijas izopropanola šķīdumā

Trijās 50 mL mērkolbās tika pagatavoti nitrofurazona izopropanola šķīdumi ar koncentrācijām $\gamma = 0,04, 0,06$ un $0,08$ mg/mL attiecīgi. Ar gaismu necaurlaidīgu plēvi pārklāti paraugi tika kratīti ar orbitālo maisītāju aptuveni 96 h līdz tika panākta to homogenitāte. Dotajiem paraugiem analogiski reizi 24 h uzņēma UV/VIS spektrus, līdz samērīgā laika intervālā netika novērotas absorbcijas spektra izmaiņas.

Pēc paraugu homogenitātes panākšanas, no tiem tika noņemts gaismu necaurlaidīgais materiāls un to fotostabilitāti pētīja 30 °C temperatūrā pie gaismas intensitātes 500 lx.

Fotostabilitātes kinētikas pētījumu veikšanai paraugiem uzņēma UV/VIS absorbcijas spektrus ar vismaz 1 h intervālu 1069 h periodā. Pirms spektru uzņemšanas koncentrētākus

paraugus ($\gamma = 0,06$ un $0,08$ mg/mL) atšķaidīja ar izopropanolu attiecībās 1:1 un 1:4 mL, bet analizējamais paraugs ar mazāku koncentrāciju ($\gamma = 0,04$ mg/mL) netika šķaidīts.

2.4. Apstarošanas ilguma ietekme uz nitrofurazona izopropanola šķīduma fotodegradāciju

Trijās 50 mL mērkolbās, kas pārklātas ar gaismu necaurlaidīgu materiālu, tika pagatavoti nitrofurazona izopropanola šķīdumi ($\gamma = 0,02$ mg/mL), kuru homogenitātes panākšanu kontrolēja 72 h periodā, veicot paraugu kratīšanu ar orbitālo maisītāju. Reizi 24 h analizējamiem šķīdumiem uzņēma UV/VIS absorbcijas spektrus līdz tika iegūti nemainīgi absorbcijas spektri.

Pagatavotie nitrofurazona izopropanola šķīdumi tika apstaroti ar 500 lx intensīvu elektromagnētisko starojumu dažādus laika intervālus: 6, 24 un 48 h. Pēc apstarošanas mērkolbas tika atkal pārklātas ar melnu, gaismu necaurlaidīgu plēvi un ievietoti termostatā 30 °C temperatūrā. Doto pētījumu veikšanai paraugiem, kas tika uzturēti tumsā, reizi 24 h uzņēma UV/VIS absorbcijas spektrus 1032 h periodā, lai novērotu absorbcijas vērtību iespējamaš izmaiņas.

2.5. Kinētisko datu matemātiskā apstrāde, izmantojot Runge – Kuttas metodi apvienojumā ar daudzparametru optimizācijas metodi

Teorētiskās UV/VIS absorbcijas vērtības pie izvēlētajiem viļņa garumiem tika modelētas kā atsevišķu komponentu absorbcijas ieguldījums kopējā sistēmā, balstoties uz Lamberta – Bēra – Bugēra likumu:

$$A_{teor.} = b \sum_{i=1}^n c_i \varepsilon_i \quad (2.1),$$

kur c_i – molārā koncentrācija, $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, ε_i – molāras ekstinkcijas koeficients, $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, b – gaismas ceļa garums, cm un n – komponentu skaits.

Kinētiskās līknes un katra komponenta koncentrāciju c_i atkarībā no eksperimenta laika modelēja, izmantojot Runge – Kuttas metodi, katru reakcijas soli raksturojot ar reakcijas ātruma konstanti k_i .

Optimālās sistēmas parametru (ε_i un k_i) vērtības tika noteiktas daudzparametru optimizācijas ceļā, izmantojot *MS Excel* pievienojumprogrammu *Solver*:

$$S^2 = \sum_{i=\lambda_1}^{\lambda_n} \sum_{j=t_0}^{t_n} \left[(A_{exp})_{ij} - (A_{teor})_{ij} \right]^2 \quad (2.2).$$

Lai noteiktu atbilstošāko kinētisko modeli, tika savstarpēji salīdzināta iegūto rezultātu statistiskā izkliede (dispersija, vien. (2.3.)) katram izmantotajam kinētiskajam modelim un par atbilstošāko pieņēma modeli ar skaitliski mazāko dispersiju.

$$\sigma = \sqrt{\frac{s^2}{n-z}} \quad (2.3),$$

kur n – eksperimentālo punktu skaits, z – optimizējamo parametru skaits.

Pirms optimizācijas reakcijas ātruma konstanšu un molārās ekstinkcijas koeficientu skaitliskās vērtības tika mainītas 15 – 20% robežās, lai izslēgtu lokālā minimuma iespējamību un pārliecinātos par to, ka pastāv tikai viens rezultāts. Līdzīgu dispersiju gadījumā (savstarpēji atšķiras mazāk par 2,5 reizēm), procesa aprakstīšanai tika izvēlēts vienkāršākais kinētiskais modelis.

3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

3.1. Nitrofurazona fotostabilitātes pētījumi izopropanola un acetonitrila šķīdumos

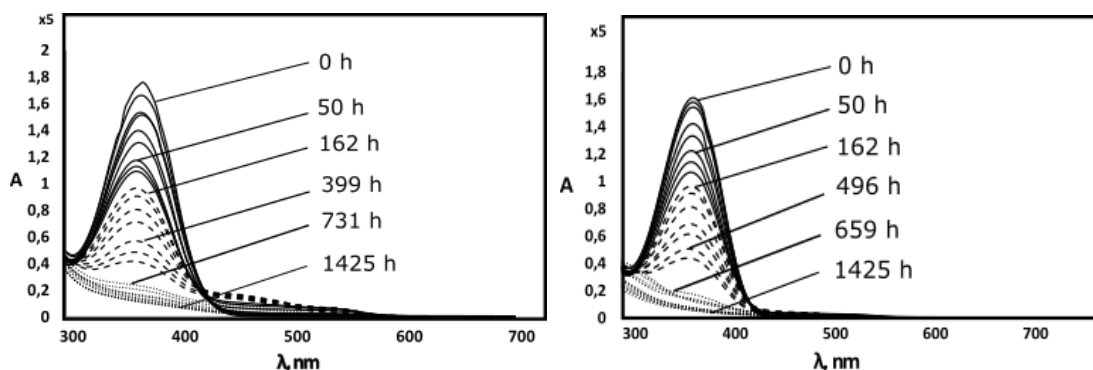
3.1.1. Fotostabilitātes pētījumi, izmantojot UV/VIS spektroskopiju

Nitrofurazona izopropanola (IPS) un acetonitrila (ACN) šķīdumiem ir raksturīgs koši dzeltens krāsojums, respektīvi, viela absorbē elektromagnētisko starojumu redzamās gaismas diapazonā (362 nm). Līdz ar to dotās vielas fotostabilitāti ir iespējams pētīt, izmantojot elektronu spektroskopiju.

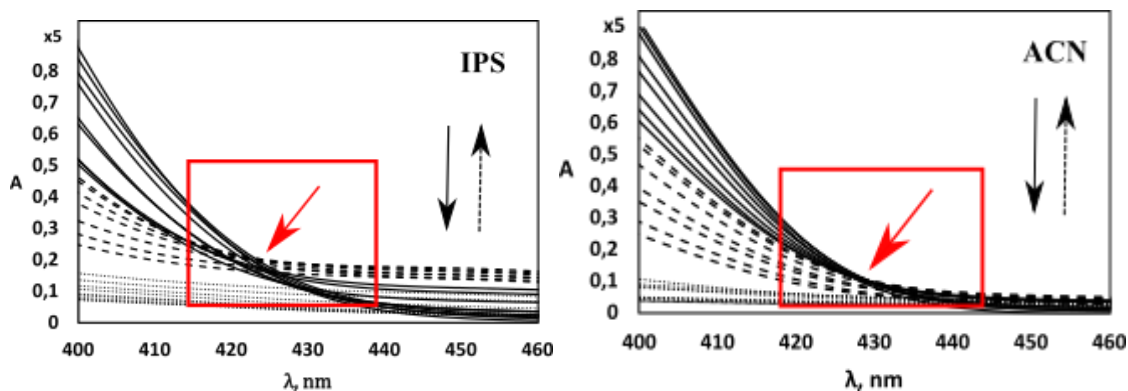
Analizējamiem paraugiem ($\gamma = 0,1$ mg/mL) tika uzņemti UV/VIS spektri dažāda apgaismojuma apstākļos (0 lx un 500 lx attiecīgi). Paraugiem, kas sākotnēji tika turēti tumsā, nekādas izmaiņas spektrā netika novērotas, izņemot absorbcijas vērtību palielināšanos, kas saistīta ar vielas šķīšanas procesu. Savukārt, nitrofurazona IPS un ACN homogēnu šķīdumu paraugus pēcāk turot pie noteikta apgaismojuma, tika novērota gan šķīdumu krāsas maiņa (no dzeltenas uz sarkanu), gan būtiskas izmaiņas UV/VIS spektros. Gan izopropanola, gan acetonitrila šķīdumā, nitrofurazona maksimumam (362 nm) atbilstošās absorbcijas vērtības pakāpeniski samazinājās un tika novērota jauna maksimuma veidošanās ($\lambda > 450$), kas saistīta ar krāsainā starpprodukta rašanos.

Pēcāk novēroja arī krāsainajam savienojumam atbilstošās absorbcijas joslas samazināšanos (šķīdumi atkrāsojās) un jauna maksimuma veidošanos (pie ~ 292 nm).

Procesa gaitā redzami vismaz divi isosbestiskie (*isosbestic*) punkti, kas parasti norāda uz to, ka kopējā absorbcija nemainās ķīmiskas reakcijas laikā un, ka analizējamais šķīdums satur tikai divus individuālus komponentus [32]. Tas nozīmē, ka nitrofurazona fotodegradācija noris ar vismaz viena starpprodukta veidošanos.



3.1.att. Nitrofurazona izopropanola un acetonitrila šķīdumu ($\gamma = 0,1$ mg/mL) UV/VIS absorbcijas spektri (500 lx)



3.2.att. Nitrofurazona izopropanola un acetnitrila šķīdumu ($\gamma = 0,1 \text{ mg/mL}$) UV/VIS absorbcijas spektri palielinājumā

Augstāk aprakstītie procesi līdzīgi norit gan izopropanola, gan acetnitrila šķīdumos, par ko liecina līdzīgie nitrofurazona UV/VIS absorbcijas spektru profili. Tas iespējami ļauj izdarīt secinājumu, ka šajos šķīdinātājos nitrofurazona fotodegradācija noris pēc līdzīga mehānisma.

Taču, kontrolējot nitrofurazona IPS un ACN šķīdumu degradācijas dinamiku, tika novērotas atšķirības starp fotodegradācijas starpprodukta(-u) sadalīšanas ātrumu par produktu. Salīdzinot absorbcijas spektrus, ir skaidri redzams, ka izopropanola šķīdumā fotodegradācijas starpprodukta pastāvēšanas laiks ir lielāks nekā acetnitrilā, kā arī starpprodukta maksimumam atbilstošās absorbcijas vērtības izopropanolā arī ir lielākas.

3.1.2. Nitrofurazona fotodegradācijas kinētika izopropanola un acetnitrila šķīdumos ($\gamma = 0,1 \text{ mg/mL}$)

Nitrofurazona UV/VIS absorbcijas spektru dati, respektīvi, eksperimentālie punkti, tika izmantoti fotodegradācijas kinētikas aprakstīšanai (skat. 2. pielikumu). Eksperimentālos datus salīdzināja ar teorētiskajiem kinētiskajiem modeļiem, kas apraksta secīgas un atgriezeniskas pirmās pakāpes reakcijas.

Balstoties uz kursa darba rezultātiem [33], šajā pētījumā netika modelētas otrās un trešās pakāpes reakcijas, jo no iepriekš veiktajiem aprēķiniem varēja secināt, ka nitrofurazona fotodegradācijas kinētiku vislabāk apraksta divu secīgu pirmās pakāpes reakciju kinētiskais modelis.

Salīdzinot noteikto dispersiju skaitliskos lielumus modeļiem, kas iekļauj tikai pirmās pakāpes reakciju kombinācijas, var spriest, ka tās savstarpēji ir ļoti līdzīgas (skat. 3.1. tab.). Aprēķinātās vērtības uzrādītas ar trim zīmīgajiem cipariem, lai būtu uzskatāmi redzama atšķirība starp dažādu modeļu statistiskajām izkliedēm.

Iespējamie nitrofurazona izopropanola un acetonitrila šķīdumu fotodegradācijas kinētiskie modeļi un to dispersijas

Kinētiskais modelis	Izopropanols	Acetonitrils
	Dispersija (σ)	
$A \xrightarrow{k_1} B \xrightarrow{k_2} C$	0,269	0,231
$A \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} B \xrightarrow{k_3} C$	0,272	0,177
$A \xrightarrow{k_1} B \xrightleftharpoons[k_3]{k_2} C$	0,275	0,238
$A \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} B \xrightleftharpoons[k_4]{k_3} C$	0,207	0,262

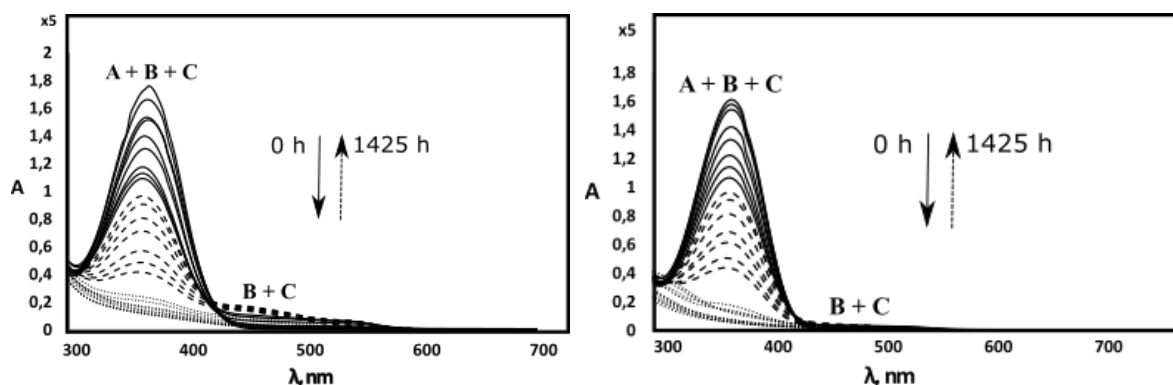
Nitrofurazona UV/VIS fotodegradācijas procesa absorbcijas spektros ir novērojami divi izteikti absorbcijas maksimumi (362 un 460 nm), pie kuriem eksperimentāli noteiktās absorbcijas vērtības tika izmantotas tālākajā kinētisko parametru noteikšanā.

No nitrofurazona izopropanola un acetonitrila šķīdumu ($\gamma = 0,1$ mg/mL) absorbcijas spektriem ir redzams, ka pie 362 nm absorbē nitrofurazons, degradācijas starpprodukts un galaprodukts, bet pie 460 nm – starpprodukts un galaprodukts attiecīgi. Eksperimentālās absorbciju skaitliskās vērtības tika modelētas, izmantojot sekojošus vienādojumus (3.1 un 3.2):

$$A_{teor.,362\text{ nm}} = c_A \cdot \varepsilon_{A,362\text{ nm}} + c_B \cdot \varepsilon_{B,362\text{ nm}} + c_C \cdot \varepsilon_{C,362\text{ nm}} \quad (3.1),$$

$$A_{teor.,460\text{ nm}} = c_B \cdot \varepsilon_{B,460\text{ nm}} + c_C \cdot \varepsilon_{C,460\text{ nm}} \quad (3.2),$$

kur ε_A , ε_B un ε_C ir nitrofurazona, degradācijas starpprodukta un galprodukta molārās absorbcijas koeficienti attiecīgi, $L \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ (skat. 3. pielikumu).



3.3.att. Nitrofurazona izopropanola un acetonitrila šķīdumu ($\gamma = 0,1$ mg/mL) UV/VIS absorbcijas spektri ar degradācijas komponentiem

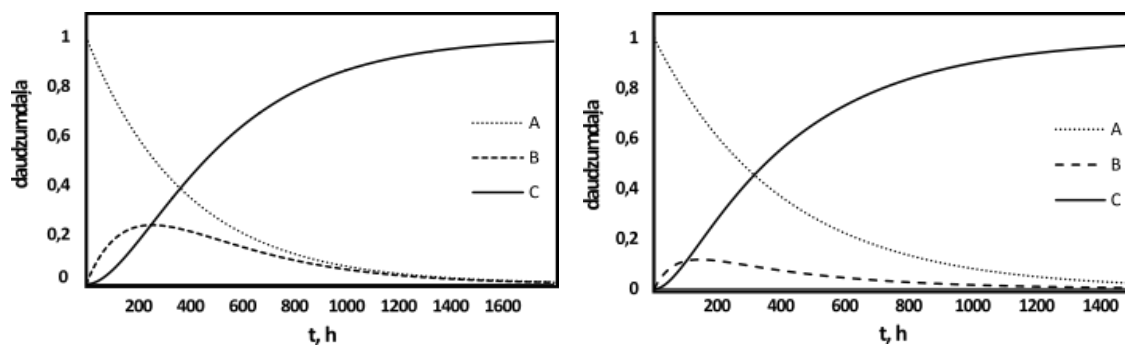
No 3.2. tabulas datiem ir redzams, ka nitrofurazona IPS šķīduma fotodegradācijas starpprodukts rodas divreiz ātrāk nekā galaprodukts, kamēr ACN šķīdumā produkts rodas sešreiz ātrāk nekā starpprodukts. Savukārt, salīdzinot IPS un ACN šķīdumu fotodegradācijas ātruma konstantes, var novērot gandrīz vienādus starpprodukta rašanās ātrumus. Ir arī skaidri redzams tas, ka acetonitrilā degradācijas produkts rodas trīsreiz ātrāk nekā izopropanolā. Tas iespējami varētu būt saistīts ar to, ka starp izopropanolu un degradācijas starpproduktu izveidojas spēcīgāka nekovalentā mijiedarbība (ūdeņraža saites) nekā starp acetonitrilu un starpproduktu attiecīgi. Vēl viens iemesls varētu būt izopropanola relatīvi augstā viskozitāte (1,90 cP) salīdzinājumā ar acetonitrila viskozitāti (0,35 cP [34]), kas samazina difūzijas attālumus un maina starpprodukta reaģētspēju [15].

3.2. tabula

Nitrofurazona izopropanola un acetonitrila šķīdumu fotodegradācijas kinētiskie parametri ($\gamma = 0,1 \text{ mg/mL}$)

Šķīdinātājs	k_1, h^{-1}	k_2, h^{-1}
IPS	0,00131	0,00281
ACN	0,00126	0,00746

No nitrofurazona izopropanola fotodegradācijas kinētiskajām līknēm ir skaidri redzama dinamiska procesa komponentu daudzumu izmaiņa laikā, respektīvi, līknes uzskatāmi parāda, cik ātri izveidojas un sadalās fotodegradācijas starpprodukts, kā arī kopējo degradācijas laiku. No NFZ IPS ($\gamma = 0,1 \text{ mg/mL}$) šķīduma kinētiskajām līknēm ir redzams, ka fotodegradācijas starpprodukts sasniedz maksimālo daudzumu aptuveni pēc 200 h no degradācijas sākuma, bet produkts – pēc 1500 h attiecīgi. Savukārt, lai arī ACN šķīdumā ($\gamma = 0,1 \text{ mg/mL}$) nitrofurazona degradācijas starpprodukts sasniedz tā maksimālo daudzumu līdzīgā laika periodā (~200 h), novērojama daudz ātrāka produkta pilnīga rašanās šķīdumā (~1000 h).



3.2.att. Nitrofurazona IPS un ACN šķīdumu ($\gamma = 0,1 \text{ mg/mL}$) kinētiskās līknes fotodegradācijas procesā

3.1.3. Nitrofurazona izopropanola un acetnitrila šķīdumu ($\gamma = 0,1 \text{ mg/mL}$) fotostabilitātes pētījumi, izmantojot HPLC/TOF – MS analīzi

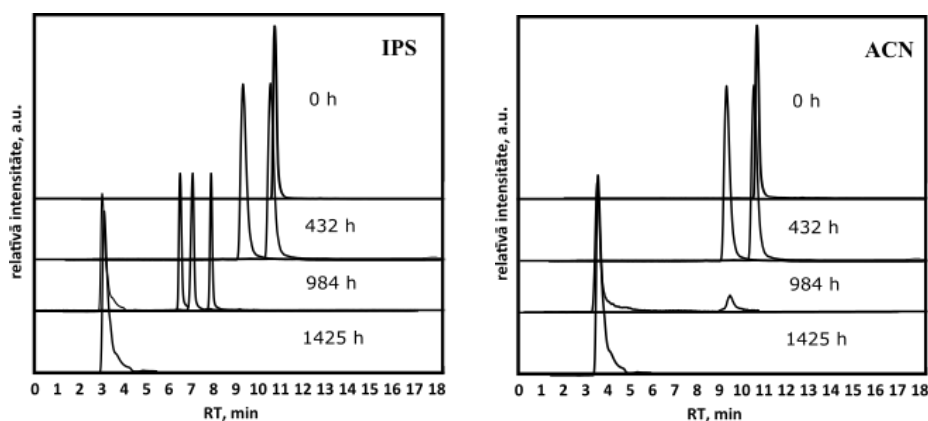
Nitrofurazona IPS un ACN šķīdumu ($\gamma = 0,1 \text{ mg/mL}$) fotodegradācijas kvalitatīvai un kvantitatīvai novērtēšanai procesa gaitā tika izmantota HPLC/TOF – MS analīze.

Analīžu veikšanai izmantoja tieši $0,1 \text{ mg/mL}$ koncentrētus NFZ izopropanola un acetnitrila šķīdumus tāpēc, ka šī koncentrācija ļāva kvantitatīvi novērtēt degradācijas procesa komponentu koncentrāciju izmaiņu laikā, novērojot tiem atbilstošo hromatogrāfisko joslu laukumu izmaiņas kopējā jonu strāvā (*TIC*). Mazāk koncentrētu nitrofurazona šķīdumu hromatogrāfiskajā analīzē iegūtās joslas nebūtu pietiekami intensīvas, respektīvi, nebūtu iespējama ne atsevišķu komponentu identificēšana, ne to dinamikas novērošana. Tā kā nitrofurazons, tā fotodegradācijas starpprodukts un galaprodukts absorbē redzamo gaismu pie 362, 460 un 292 nm, procesa dinamikas kontrolei tika izmantoti arī attiecīgie DAD signāli. Integrējot diožu matricas detektora hromatogrāfiskās joslas, katram fotodegradācijas komponentam tika arī uzņemti UV absorbcijas spektri (skat. 4. pielikumu).

Uzņemot hromatogrammas fotodegradācijas sākumposmā (432 h periodā), gan izopropanola, gan acetnitrila šķīdumiem, kopējā jonu strāvā tika novērota nitrofurazonam atbilstošas joslas laukuma pakāpeniska samazināšanās un krāsainajām starpproduktam atbilstošas joslas laukuma pieaugums. Pēc nitrofurazonam un starpproduktam atbilstošo joslu izdalīšanas laikiem ($RT_{\text{NFZ}} = 10,8 \text{ min}$; $RT_{\text{starp.}} = 10,2 \text{ min}$) varēja spriest par NFZ un starpprodukta dabas līdzību.

Procesa gaitā, analizējamiem šķīdumiem atkrāsojoties, *TIC* novēroja starpproduktam atbilstošās joslas laukuma samazināšanos un ievērojami polārākas produkta ($RT = 2,11 \text{ min}$) joslas veidošanos un tās laukuma pieaugumu. Paralēli šīs joslas veidošanas procesam, bija skaidri redzams, ka NFZ atbilstošās joslas laukums turpināja samazināties.

Hromatogrāfiski kontrolējot NFZ IPS un ACN šķīdumu fotodegradācijas dinamiku, tika novērotas jau UV/VIS spektros atzīmētās kinētiska ātruma atšķirības krāsainā starpprodukta sadalīšanās procesā IPS un ACN šķīdumos. Papildus jāmin, ka NFZ IPS šķīdumam, tika novērota vairāku fragmentjoslu veidošanās un to laukumu pieaugums. Šo joslu izdalīšanas laiki bija ļoti tuvi ($RT_{\text{fragm.1}} = 6,89 \text{ min}$; $RT_{\text{fragm.2}} = 7,47 \text{ min}$; $RT_{\text{fragm.3}} = 8,32 \text{ min}$), kas liecināja par visu hromatogrāfiski atdalīto komponentu polaritātes un dabas līdzību. Savukārt, acetnitrila šķīdumā šādu joslu izveidošanās netika novērota, respektīvi, visi fragmenti atradās zem vienas joslas ($RT = 8,95 \text{ min}$). Šī josla bija ļoti neintensīva un netika novērota turpmāk uzņemtajās hromatogrammās. Līdz ar to var uzskatīt, ka NFZ ACN šķīdumā pēc krāsainā starpprodukta sadalīšanas uzreiz sekoja produkta joslas izveidošanās un tās laukuma pieaugums.



3.3.att. Nitrofurazona izopropanola un acetonitrila šķīdumu ($\gamma = 0,1 \text{ mg/mL}$) fotodegradācijas dinamikas hromatogrammas (TIC)

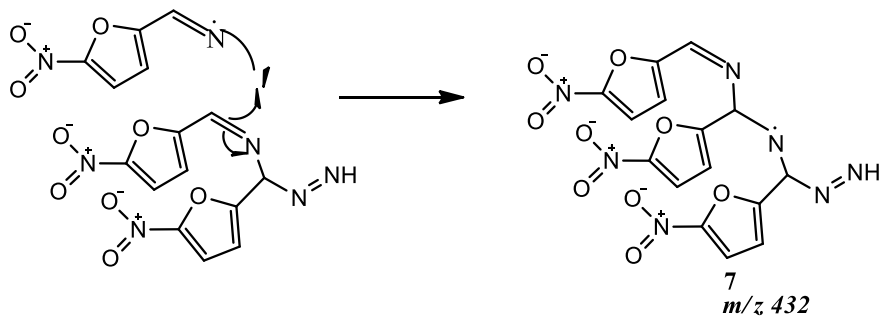
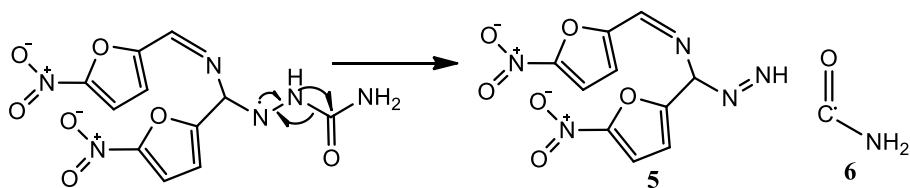
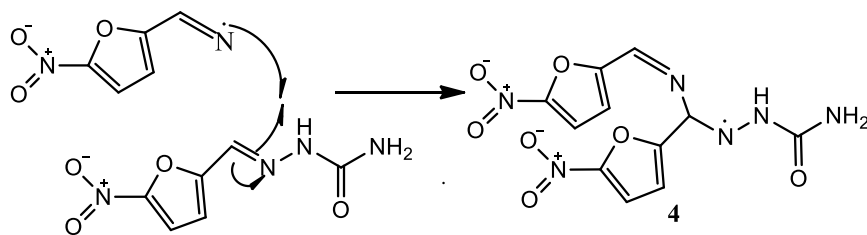
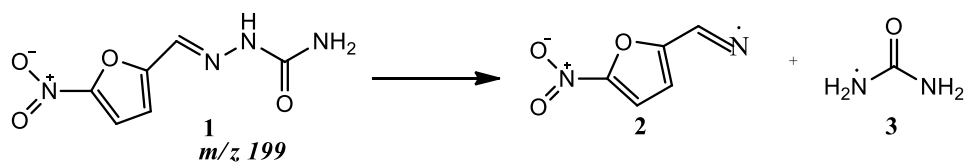
Tas varētu būt skaidrojams ar to, ka, pirmkārt, fotodegradācijas starpprodukta sadalīšanas procesā, iespējams, veidojas fragmenti, kas atšķirīgi mijiedarbojas ar izopropanolu un acetonitrilu, otrkārt, kā tika minēts iepriekš, izopropanolam ir daudz lielāka viskozitāte nekā acetonitrilam, kas arī varētu savā ziņā “aizkavēt” fragmentu tālāku sadalīšanos līdz galaproduktam, samazinot to kustīgumu (skat. 1.2.3. nod.).

Fotodegradācijas beigās (pēc 1425 h), gan IPS, gan ACN šķīdumu TIC hromatogrammās, novēroja tikai degradācijas galaproduktam atbilstošo joslu.

Nitrofurazona, degradācijas starpprodukta un fragmentu, kā arī galprodukta hromatogrāfiskām joslām tika uzņemti arī masspektri (skat. 4. pielikumu), kas deva iespēju identificēt dotos komponentus un izdarīt secinājumus par iespējamo degradācijas reakcijas mehānismu.

Tā kā fotolītiskas reakcijas ļoti bieži ir radikāļu tipa reakcijas, balstoties uz masspektrometriskās analīzes rezultātiem, tika piedāvāts NFZ fotodegradācijas mehānisms, ko var iedalīt trīs posmos: brīvo radikāļu izveidošanās, fotopolimerizācija un krāsainā polimēra sadalīšanas līdz produktam (fragmentācija).

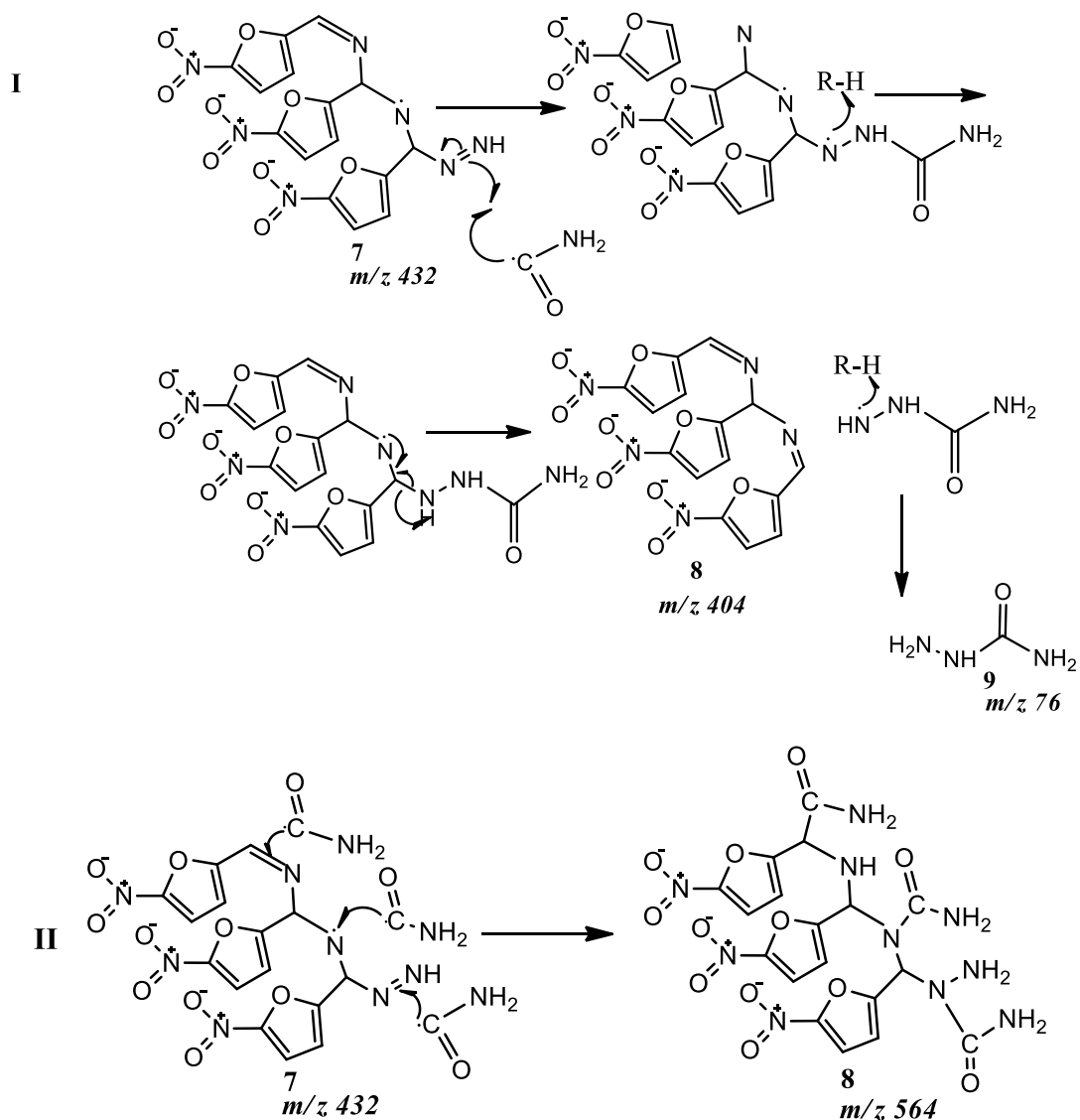
Gan izopropanola, gan acetonitrila šķīdumā nitrofurazona fotodegradācijas pirmais solis noris vienādi. Apstarošanas procesā radušies brīvie radikāļi iniciē ķēdes reakciju, kuras rezultātā veidojas radikālis (7).



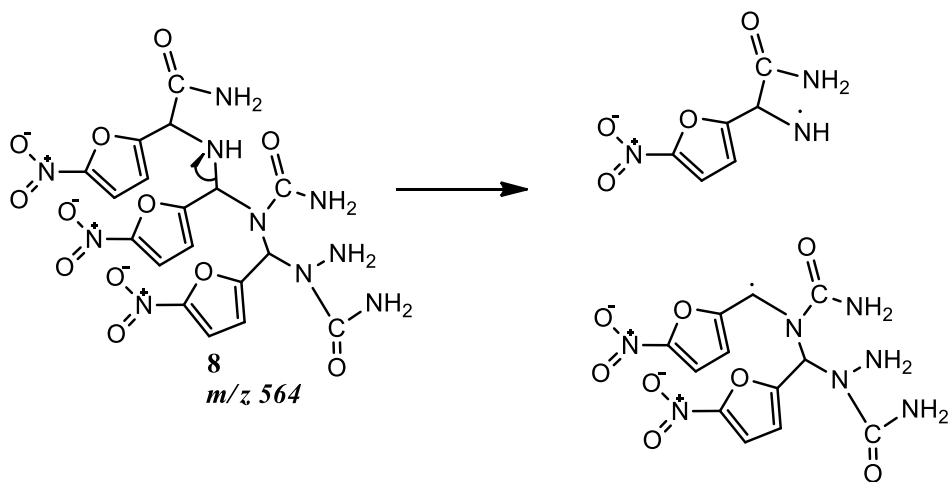
Savukārt, turpmāk radikālis (7) vai nu absorbē protonu no fotoķīmiskas reakcijas maisījuma un pārvēršas par neitrālo molekulu ar *m/z* 432, vai piedalās tālākajā fotodegradācijas procesa norisē.

Radikālis (7) spēj iesaistīties divu veidu reakcijās (I un II). Reaģējot ar CONH₂ radikāli, tas var sadalīties līdz savienojumam (9) ar *m/z* 76 vai izveidot stabilu fotodegradācijas starpprodukta molekulu (8) - *m/z* 564.

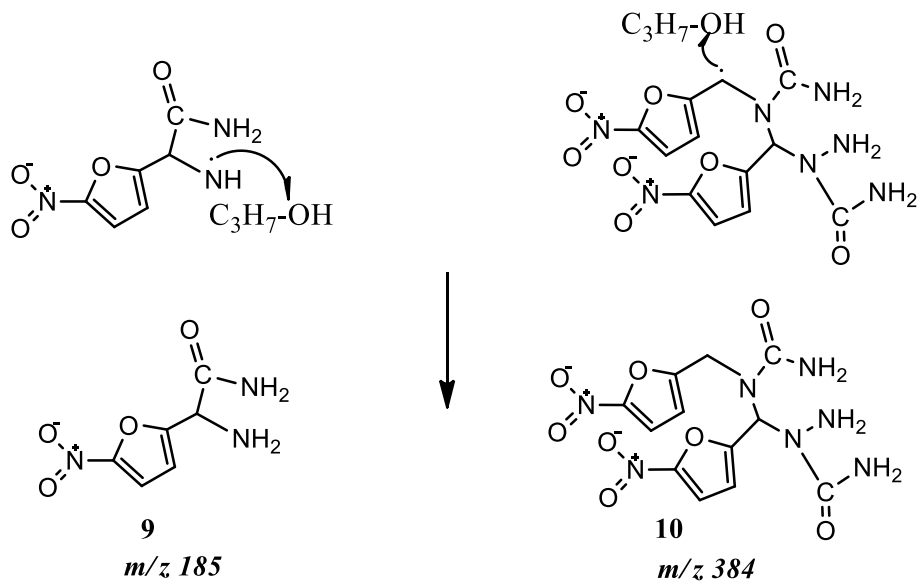
Iegūtie masspektri liecina par to, ka radikālis (7) visticamāk polimerizējas ar CONH₂ radikāļiem pēc II. mehānisma (skat. 4. pielikumu).



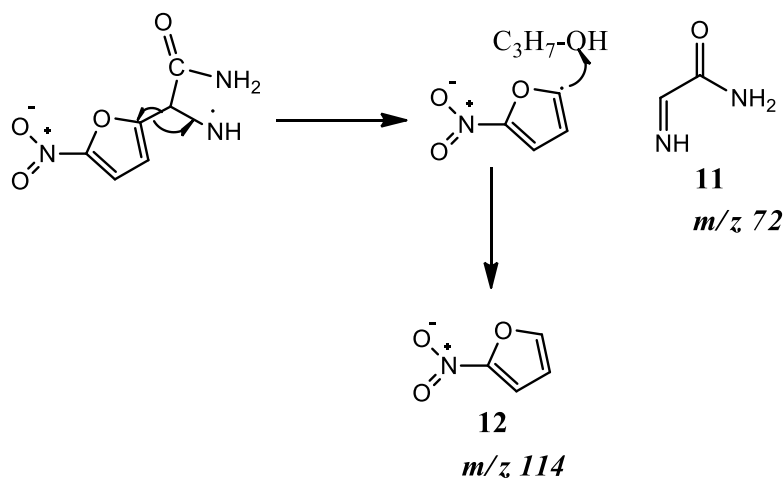
Fotopolimerizācijas rezultātā izveidojies starpprodukts ar m/z 564 (8) tālāk vienādi fragmentējas gan izopropanolā, gan acetonitrilā. Iespējams, ka degradācijas procesā analizējamie šķīdumi atkrāsojas tieši tādēļ, ka fotopolimerizācijas procesa pēdējā solī izzūd polimēra azo grupa $-N=NH$, kas ir stiprs hromofors.

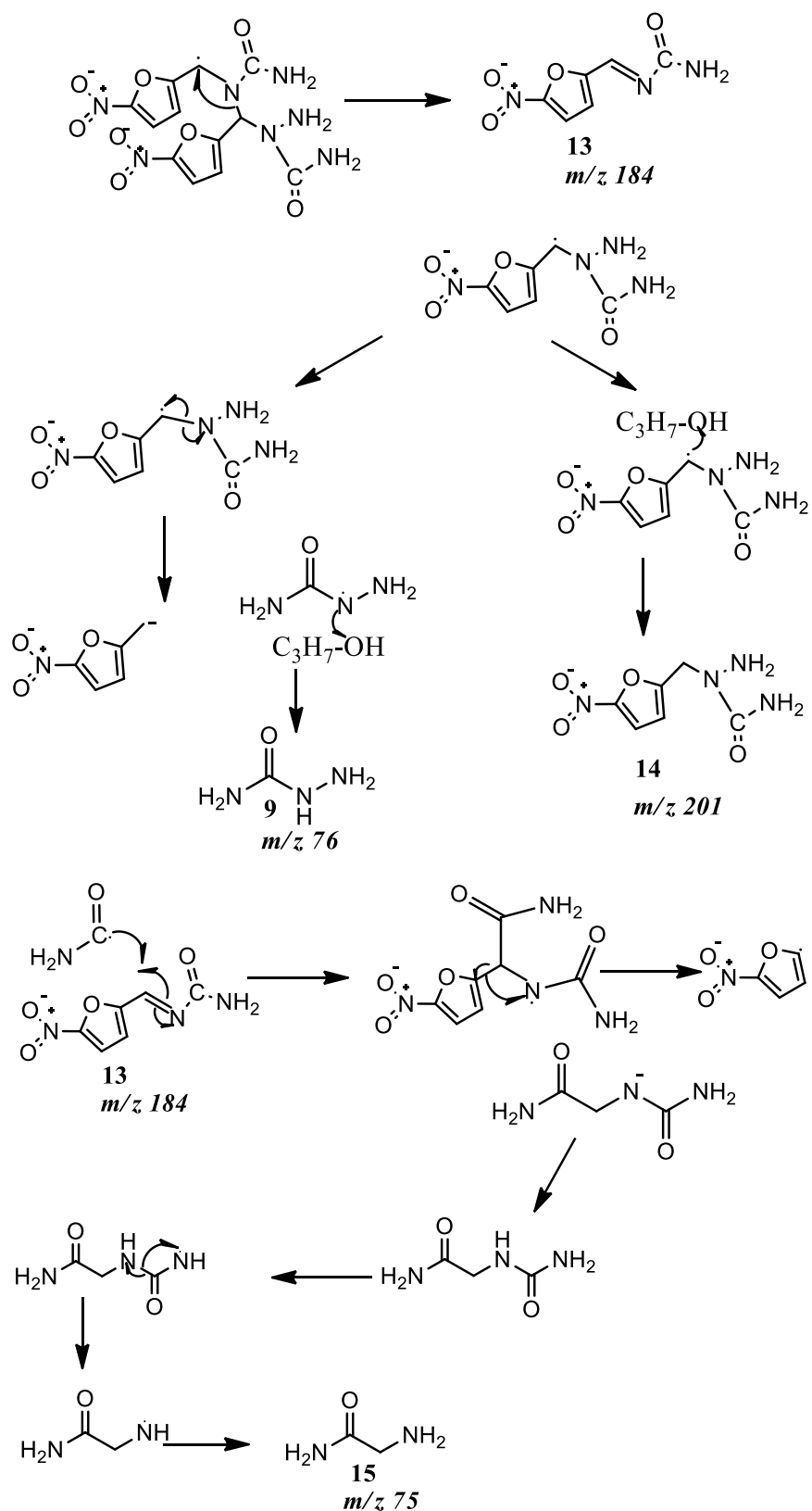


IPS šķīdumā fragmenti – radikāļi spēj absorbēt protonu no protondonorā šķīdinātāja, tādējādi izveidojot stabilākas neitrālās (9, 10) molekulas, kas ir novērojamas NFZ IPS hromatogrammās (TIC) krāsaina starpprodukta sadalīšanas procesā.



Savukārt, protonajā ACN šķīdumā šie radikāļu tipa fragmenti ar augstu reaģētspēju uzreiz sadalās sīkākajos fragmentos (9, 11, 12, 14, 15). Ir svarīgi uzsvērt, ka lielāku fragmentu (radikāļu vai neitrālo molekulu) tālāka sadalīšanās vienādi noris abos šķīdinātājos.





3.4.att. Nitrofurazona IPS un ACN šķīdumu ($\gamma = 0,1$ mg/mL) iespējamais fotodegradācijas mehānisms (500 lx)

Tā kā nitrofurazona izopropanola un acetonitrila šķīdumu fotodegradācija ir komplicēts process, piedāvātajā mehānismā tika attēlotas galvenās krāsaina starpprodukta fragmentācijas tendences.

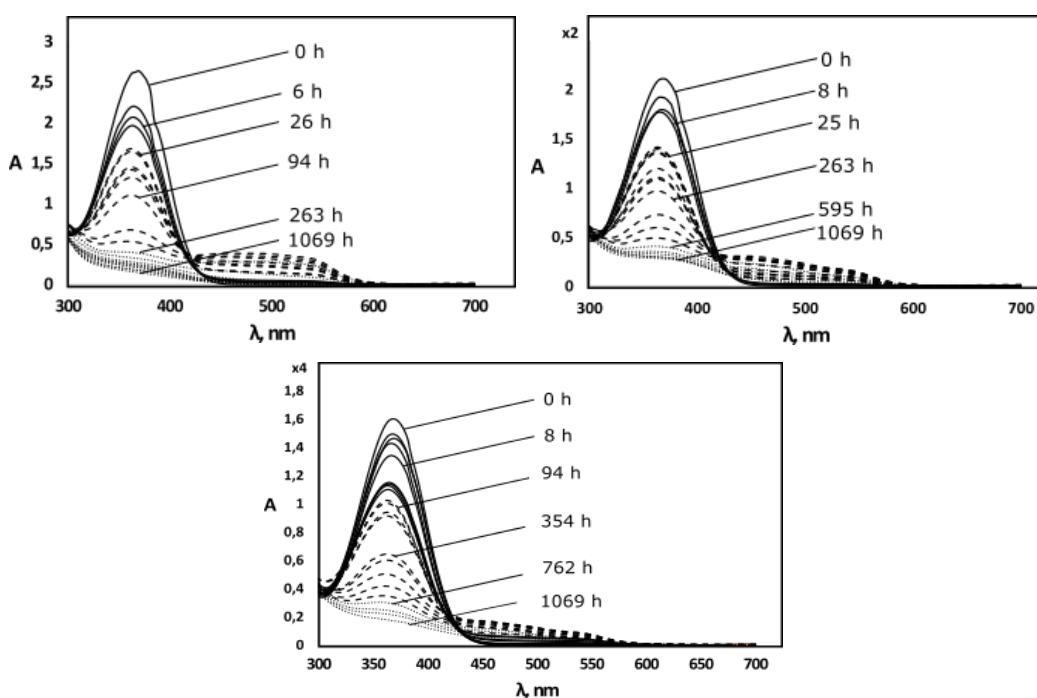
3.2. Koncentrācijas ietekme uz nitrofurazona fotodegradācijas procesu izopropanola šķīdumos

3.2.1. Koncentrācijas ietekmes UV/VIS spektroskopiskā kontrole

NFZ IPS šķīdumiem ($\gamma = 0,04, 0,06, 0,08$ mg/mL) tika uzņemti UV/VIS spektri dažāda apgaismojuma apstākļos (0 lx un 500 lx attiecīgi). Paraugiem, kurus sākotnēji turēja tumsā, nekādas izmaiņas spektrā netika novērotas, izņemot absorbcijas vērtību palielināšanos, kas saistīta ar vielas šķīšanas procesu. Savukārt, homogenitāti sasniegušos paraugus turot pie noteikta apgaismojuma, tika novērota gan šķīdumu krāsas maiņa (no dzeltenas uz sarkanu), gan būtiskas izmaiņas UV/VIS spektros. Analizējamiem šķīdumiem tika novērota nitrofurazona absorbcijas maksimuma (362 nm) pakāpeniska samazināšanās un jauna maksimuma veidošanās ($\lambda > 450$), kas saistīta ar krāsainā fotodegradācijas starpprodukta rašanos.

Līdzīgi kā nitrofurazona IPS šķīduma ($\gamma = 0,1$ mg/mL) degradācijas absorbcijas spektros, dotajos eksperimentos tika novērotas līdzīgas izmaiņas dažādu koncentrāciju NFZ šķīdumu fotodegradācijas UV/VIS spektros: ar laiku krāsainajam savienojumam atbilstošās absorbcijas joslas samazināšanās (šķīdumi atkrāsojās) un jauna maksimuma veidošanās (pie ~ 292 nm).

Augstāk aprakstītie procesi līdzīgi norisinājās visos pētāmajos šķīdumos, par ko liecina līdzīgie nitrofurazona UV/VIS absorbcijas spektru profili. No tā var izdarīt secinājumu, ka, nedaudz palielinot nitrofurazona izopropanola šķīduma koncentrāciju (no 0,04 līdz 0,08 mg/mL), vielas fotodegradācijas mehānisms visticamāk nemainās.



3.5.att. Nitrofurazona IPS šķīdumu ($\gamma = 0,04, 0,06$ un $0,08$ mg/mL) UV/VIS absorbcijas spektri (500 lx)

Taču, kontrolējot analizējamo šķīdumu degradācijas dinamiku, tika novērotas atšķirības krāsaina starpprodukta(-u) pastāvēšanas ilgumā, kā arī sadalīšanas ātrumā par produktu pie dažādām nitrofurazona koncentrācijām. Salīdzinot absorbcijas spektrus, ir skaidri redzams, ka pie mazākas nitrofurazona IPS šķīduma koncentrācijas ($\gamma = 0,04$ mg/mL) fotodegradācijas starpprodukta pastāvēšanas laiks ir lielāks nekā divos pārējos šķīdumos ($\gamma = 0,06$ un $0,08$ mg/mL), kā arī starpprodukta sadalīšanas ātrums par produktu ir lielāks.

3.2.2. Nitrofurazona izopropanola šķīdumu ($\gamma = 0,04, 0,06$ un $0,08$ mg/mL) fotodegradācijas kinētika

UV/VIS spektroskopiskās analizēs rezultāti pierādīja, ka NFZ IPS šķīduma koncentrāciju mainot robežās no $0,04$ līdz $0,1$ mg/mL, vielas fotodegradācijas mehānisms nemainās. Turklāt NFZ IPS šķīdumu ($\gamma = 0,04, 0,06$ un $0,08$ mg/mL) fotodegradācijas kinētiku arī vislabāk apraksta divu secīgu pirmās kārtas reakciju kinētiskais modelis (skat. 3.3. tab.).

3.3. tabula

Iespējamie nitrofurazona izopropanola šķīdumu ($\gamma = 0,04, 0,06$ un $0,08$ mg/mL) fotodegradācijas kinētiskie modeļi un to dispersijas

Kinētiskais modelis	$\gamma = 0,04,$ mg/mL	$\gamma = 0,06,$ mg/mL	$\gamma = 0,08,$ mg/mL
	Dispersija (σ)		
$A \xrightarrow{k_1} B \xrightarrow{k_2} C$	0,156	0,197	0,294
$A \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} B \xrightarrow{k_3} C$	0,119	0,149	0,283
$A \xrightarrow{k_1} B \xrightleftharpoons[k_3]{k_2} C$	0,230	0,179	0,327
$A \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} B \xrightleftharpoons[k_4]{k_3} C$	0,119	0,151	0,210

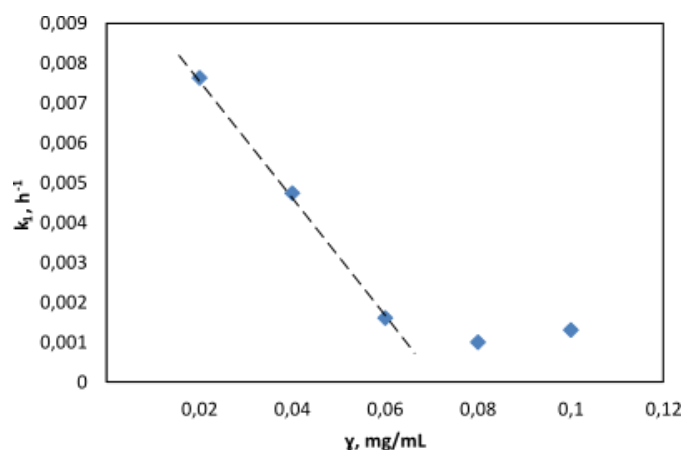
Salīdzinot 3.2. un 3.4. tabulu datus, kā arī iepriekš veiktā kursa darba rezultātus [33], var redzēt, ka pie mazākām NFZ IPS koncentrācijām ($\gamma = 0,02, 0,04$ mg/mL) krāsainā starpprodukta rašanas ātrums ir lielāks nekā tā sadalīšanas ātrums.

Nitrofurazona izopropanola šķīdumu ($\gamma = 0,02, 0,04, 0,06$ un $0,08$ mg/mL) fotodegradācijas kinētiskie parametri

γ , mg/mL	k_1 , h ⁻¹	k_2 , h ⁻¹
0,02 [33]	0,00763	0,00357
0,04	0,00474	0,00448
0,06	0,00161	0,00228
0,08	0,00100	0,00238

Palielinot šķīduma koncentrāciju, ir novērojama pretēja sakarība: $k_2 > k_1$, kas iespējami var būt saistīta ar to, ka pieaugot vielas koncentrācijai šķīdumā, elektromagnētisko starojumu absorbē ārējā slānī esošās molekulas, tādējādi aizsargājot no degradācijas iekšējo slāni [10] (skat. 1.2.1. nod.).

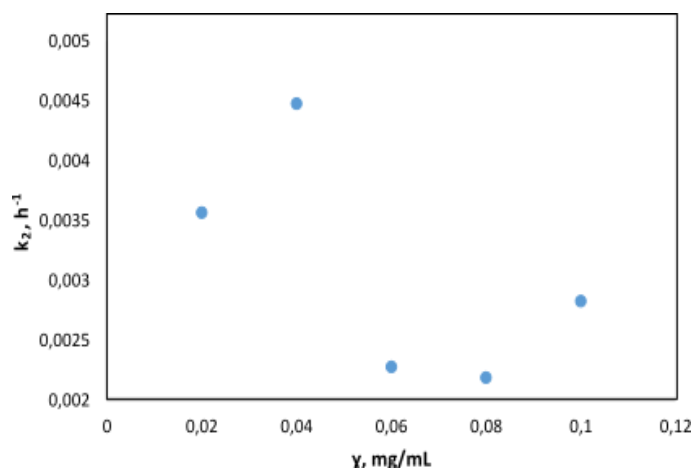
NFZ IPS fotodegradācijas reakcijas ātruma konstantes k_1 atkarība no šķīduma koncentrācijas ir atspoguļota 3.4. attēlā. Uzskatāmi var redzēt, ka nitrofurazona koncentrācija dažādi ietekmē fotodegradācijas starpprodukta rašanās ātrumu.



3.6.att. Nitrofurazona IPS šķīduma fotodegradācijas ātruma konstante (k_1) atkarībā no masas koncentrācijas

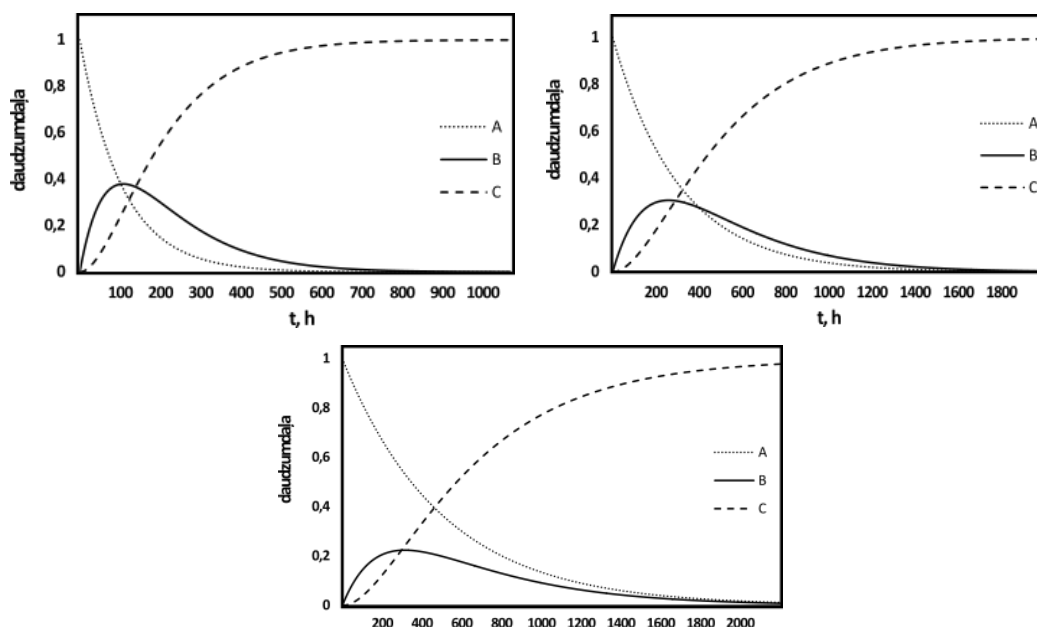
Tādējādi tika nosacīti izdalīti divi koncentrāciju apgabali – no 0,02 līdz 0,06 mg/mL un no 0,06 līdz 0,1 mg/mL attiecīgi. Pie mazākām NFZ IPS šķīduma koncentrācijām (0,02 – 0,06 mg/mL) starp fotodegradācijas reakcijas ātruma konstanti k_1 un koncentrāciju novērojama lineāra sakarība, respektīvi, jo lielāka ir koncentrācija, jo mazāka ir ātruma konstante. Taču lielāku koncentrāciju apgabalā (0,06 – 0,1 mg/mL) reakcijas ātruma konstante k_1 kļūst maz atkarīga no NFZ IPS šķīduma masas koncentrācijas.

Savukārt, NFZ IPS fotodegradācijas reakcijas ātruma konstantei k_2 netika novērota vienota sakarība starp nitrofurazona koncentrāciju un noteikto procesa reakcijas ātruma konstanti (3.5. attēls).



3.7.att. Nitrofurazona IPS šķīduma fotodegradācijas ātruma konstante (k_2) atkarībā no masas koncentrācijas

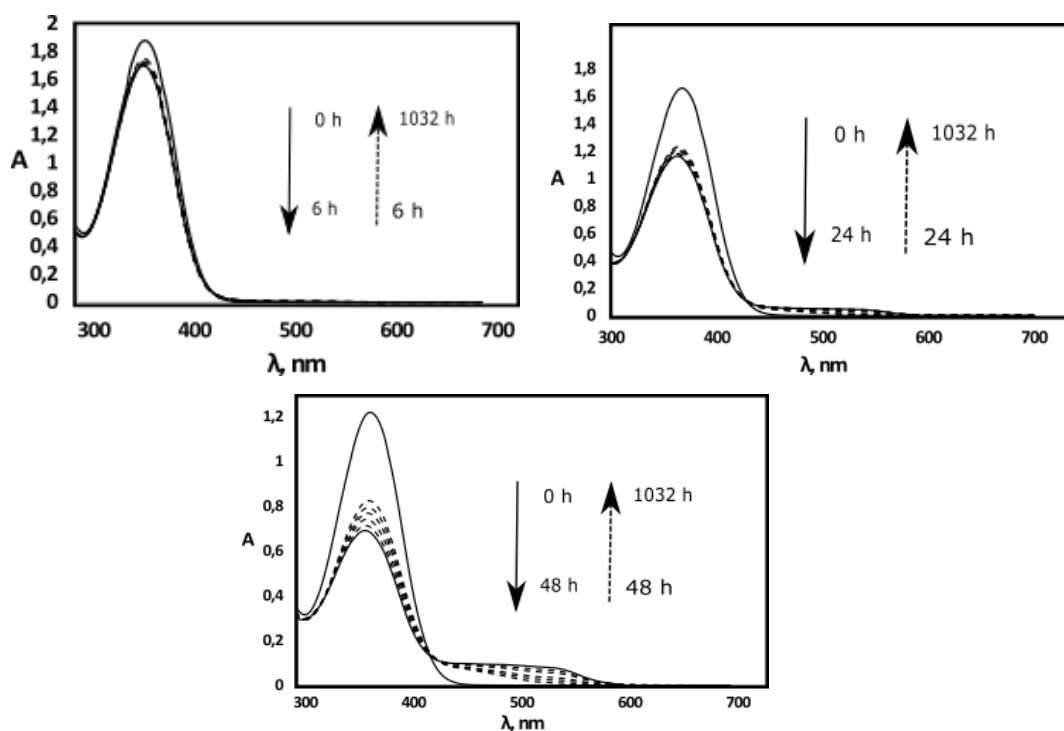
Analizējamo šķīdumu ($\gamma = 0,04, 0,06$ un $0,08$ mg/mL) UV/VIS absorbcijas spektroskopiskās analīzes rezultātus atspoguļo procesa kinētiskās līknes, kurās ir parādīta komponentu daudzumu izmaiņa laikā. Atkarībā no NFZ IPS šķīduma koncentrācijas tiek novērotas atšķirības fotodegradācijas starpprodukta un galaprodukta izveidošanas laikos. Šķīdumā ar mazāku nitrofurazona koncentrāciju ($\gamma = 0,04$ mg/mL) degradācijas starpprodukts pilnībā izveidojas apmēram 100 h laikā no degradācijas sākuma, bet galaprodukts sasniedz maksimālo daudzumu pēc ~ 1000 h. Savukārt, nitrofurazona IPS šķīdumos ar lielākām koncentrācijām ($\gamma = 0,06$ un $0,08$ mg/mL) starpprodukta rašanās tiek novērota pēc ~ 200 un 300 h, bet fotodegradācijas galaprodukts maksimāli izveidojas pēc ~ 1500 un 2100 h attiecīgi.



3.8.att. Nitrofurazona IPS šķīdumu ($\gamma = 0,04, 0,06$ un $0,08$ mg/mL) kinētiskās līknes fotodegradācijas process

3.3. Apstarošanas laika ietekme uz nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,02$ mg/mL) fotodegradācijas procesu

Veicot UV/VIS spektroskopisko analīzi, tika secināts, ka nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,02$ mg/mL) fotodegradācijas norisei ir nepieciešama pastāvīga apstarošana. Tika noteikts, ka iepriekš apstarotu NFZ IPS paraugu turot tumsā, netiek novērota tā tālāka degradācija, kas ir ļoti svarīgs aspekts šī savienojuma rūpnieciskai ražošanai.



3.9.att. Nitrofurazona izopropanola ($\gamma = 0,02$ mg/mL) šķīduma UV/VIS absorbcijas spektri atkarībā no apstarošanas laika (6, 24 un 48 h)

No eksperimenta rezultātiem ir redzams, ka, atkarībā no apstarošanas ilguma (6h, 24 h un 48 h), pēcāk tumsā turētu NFZ IPS ($\gamma = 0,02$ mg/mL) paraugu UV/VIS absorbcijas spektri atšķiras.

Pēc 6 h ilgas apstarošanas (500 lx), nitrofurazona IPS šķīduma UV/VIS absorbcijas spektros izmaiņas netika novērotas 1032 h periodā. Savukārt, kontrolējot 24 un 48 h apstaroto paraugu dinamiku tādā pat laika periodā, UV/VIS absorbcijas spektros ir redzams, ka, NFZ IPS šķīdumiem atrodies tumsā, fotodegradācijas starpproduktam atbilstošais absorbcijas maksimums (460 nm) pakāpeniski samazinās, bet nitrofurazona absorbcijas maksimums (362 nm) pieaug. Balstoties uz UV/VIS spektroskopijas rezultātiem, tika izdarīts pieņēmums, ka iepriekš apstarotajiem paraugiem atrodies tumsā, NFZ IPS šķīdumos norisinās fotodegradācijai atgriezenisks process, respektīvi, krāsainais starpprodukts - polimērs iespējami sadalās atpakaļ par nitrofurazonu. Jāmin, ka ievērojamas atšķirības tika novērotas tikai 48 h

apstarotā NFZ IPS parauga UV/VIS absorbcijas spektros. Tas iespējami varētu būt saistīts ar fotodegradācijai pretēja procesa norisei nepieciešamo enerģijas daudzumu, kas tiek pievadīts šķīdumam elektromagnētiska starojuma veidā. Respektīvi, jo ilgāk tiek apstarots paraugs, jo vairāk enerģijas akumulēt spēj kompleksā sistēma.

Tā kā nitrofurazona fotodegradācijas atgriezeniskais process ir ļoti lēns, dotā bakalaura darba ietvaros netika sasniegtas NFZ IPS UV/VIS absorbciju spektru atbilstošo maksimumu sākotnējās absorbcijas vērtības, bet nelielais eksperimentālo punktu skaits neļāva veikt kinētiskos aprēķinus.

SECINĀJUMI

1. Nitrofurazons izopropanola un acetoneitrila šķīdumos ir fotolabils.
2. Nitrofurazona fotodegradācija noris pēc līdzīga radikāļu tipa fotopolimerizācijas mehānisma gan acetoneitrilā, gan izopropanolā.
3. Nitrofurazona izopropanola un acetoneitrila šķīdumu fotodegradācijas kinētiku vislabāk apraksta divu secīgu pirmās pakāpes reakciju kinētiskais modelis.
4. Acetoneitrila šķīdumā nitrofurazona fotodegradācijas starpprodukta sadalīšanas ātrums ir lielāks nekā izopropanolā, bet tā rašanās ātrums abos šķīdinātājos ir līdzīgs.
5. Nitrofurazona izopropanola šķīduma koncentrācija dažādi ietekmē kopējo fotodegradācijas kinētiku.
6. Sākotnēji ilgāku laiku ($t > 24$ h) apstarotu nitrofurazona izopropanola šķīdumu paraugus pēcāk ievietojot tumsā, iespējami norisinās fotodegradācijai atgriezenisks process.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Görog, S. *Identification and Determination of Impurities in Drugs*; Elsevier, Inc., 2000; pp 473-480.
2. Lee, D.C.; Webb, M (eds.). *Pharmaceutical analysis*; 1st ed., Blackwell, 2003; pp 16 – 20.
3. Tonnesen, I.; Hjorth, H. *Photostability of drugs and drug formulations*; 2nd ed.; CRC Press: New York, 2004; pp 2 – 25.
4. Vardanyan, R., S. *Synthesis of Essential Drugs*; Elsevier, Inc., 2006; pp 499-523.
5. Shahjahan M.; Enever R. P.; Photolability of nitrofurazone in aqueous solution I. Quantum yield studies. *Int. J. Pharm.* **1996**, *143*, 75 – 82.
6. Burrows, H. D.; Canle L, M.; Santaballa, J. A.; Steenken, S. Reaction pathways and mechanisms of photodegradation of pesticides. *J. Photochem. Photobiol.* **2002**, *67*, 71 – 108.
7. Chatterie, D.; Shimanti, D.; Visible light induced photocatalytic degradation of organic pollutants. *J. Photochem. Photobiol.* **2005**, *6*, 186 – 205.
8. Drug degradation. http://www.slideshare.net/ms_optimisstic/drug-degradation (skatīts 13.12.2014.).
9. Rubin, M. The importance of light intensity in photochemical reactions. *J. Photochem.* **1981**, *17*, 5-6.
10. Gul, W. Photostability testing of formulated pharmaceutical products: a review. *Int. J. Pharm. Practice Pharm. Sciences.* **2015**, *3*, 65 – 68.
11. Tao, L.; Xian – Cheng, Z.; Xiu – Cen, Y.; Ning, H.; Cheng – Rong, L.; Lin – Li, L. Influence of Illuminance on the Observed Order of Reaction of Photodegradation of Nitrofurazone Solution. *Chinese. J. Chem.* **2005**, *23*, 1090 – 1094.
12. Allwood, M. C.; Plane, J. H. The wavelength-dependent degradation of vitamin A exposed to ultraviolet radiation. *Int. J. Pharm.* **1986**, *31*, 1 – 7.
13. Shahjahan M.; Enever R. P.; Photolability of nitrofurazone in aqueous solution II. Kinetic Studies. *Int. J. Pharm.* **1996**, *143*, 83 – 92.
14. Diepens, M.; Gijsman, P. Influence of light intensity on the photodegradation of bisphenol A polycarbonate. *Polym. Degrad. Stabil.* **2009**, *94*, 34 – 38.
15. Kristensen, S. Photoreactivity of biologically active compounds. XVII. Influence of solvent interactions on spectroscopic properties and photostability of primaquine. *Pharmazie.* **2005**, *60*, 426 – 433.
16. Pacakova, V.; Konas, M.; Kotvalova, V. Reaction gas chromatography: Study of the decomposition of selected substances. *Chromatographia.* **1985**, *20*, 164–172.

17. Lalevee, J.; Morlet – Savary, F.; Dietlin, C.; Graff, B.; Fouassier, J. P. Photochemistry and Radical Chemistry under Low Intensity Visible Light Sources: Application to Photopolymerization Reactions. *Molecules*. **2014**, *19*, 15026 – 15041.
18. Kitano, H. Advances In light-induced polymerizations: I. Shadow cure in free radical photopolymerizations, II. Experimental and modeling studies of photoinitiator systems for effective polymerizations with LEDs. PhD (Doctor of Philosophy) thesis, University of Iowa, Iowa, 2012.
19. Schwan, T. J.; Ebetino, F. H. Antibacterial agents, nitrofurans. In: *Encyclopedia of Chemical Technology*; Othmer, K., 5th ed.; John Wiley & Sons, Inc., 2000; pp 1 – 8.
20. Iwahara, S.; Ogino, Y.; Irie, T. Studies on the Preservative (II) Changes of Nitrofurane Derivatives in Course of Time under Various Conditions. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi through Chem. Abstr.*, **1966**, *7*, 449 – 454.
21. Quilliam, M. A.; McCarry, B. E.; Hoo, K. H.; McCalla, D. R.; Vaitekunas, S. Identification of the photolysis products of nitrofurazone irradiated with laboratory illumination. *Can. J. Chem.* **1986**, *65*, 1128 – 1132.
22. De Luca, M.; Mas, S.; Ioele, G.; Oliverio, F.; Ragno, G.; Tauler, R. Kinetic studies of nitrofurazone photodegradation by multivariate curve resolution applied to UV-spectral data. *Int. J. Pharm.* **2010**, *386*, 99-107.
23. Dong, M. W. *Modern HPLC for Practicing Scientists*; 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 2006; pp 2 -269.
24. Robinson, J., W.; Frame, E., M., S.; Frame II, G., M. *Undergraduate instrumental analysis*; 6th ed., Marcel Dekker: New York, 2005; pp 317 – 325.
25. Hollas, M. J. *Modern spectroscopy*; 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., 2006; pp 236 -238.
26. Changes in absorption spectra. <http://photonicswiki.org/> (skatīts 26.01.2015.).
27. House, J., E. *Principles of Chemical Kinetics*; 2nd ed., Elsevier Inc., 2007; pp 167 – 168.
28. Runge – Kutta methods. <http://farside.ph.utexas.edu/teaching/329/lectures/node35.html> (skatīts 26.01.2015.).
29. Runge – Kutta methods. <http://pauli.uni-muenster.de> (skatīts 18.12.2014.). <http://pauli.uni-muenster.de/tp/fileadmin/lehre/NumMethoden/SoSe10/Skript/RKM.pdf>
30. Fuchs, C. *Interference for Diffusion Processes: With Application in Life Sciences*; Springer – Verlag Berlin Heidelberg, 2013; pp 1 – 23.
31. Darba aizsardzības prasības darba vietās. <http://likumi.lv/doc.php?id=191430> (skatīts 20.01.2015.).
32. Sathyanarayana, D. N. *Electronic Absorption Spectroscopy and Related Techniques*; Universities Press Ltd., 2001; pp 12–13.

33. Džabijeva, D. Nitrofurāna atvasinājumu fotostabilitātes pētījumi. Kursa darbs. LU Ķīmijas fakultāte, Rīga, 2015.
34. Mobile phase viscosity. <http://www.chromatographer.com/MOBILE-PHASE-VISCOSITY/> (skatīts 17.05.2015)
35. Riska frāzes. <http://www.sigmaaldrich.com> (skatīts 31.05.2015)
36. Drošības frāzes. <http://www.hse.gov.uk/chip/phrases.htm> (skatīts 31.05.2015).

1. pielikums. Riska un drošības frāžu skaidrojumi [35, 36]

R11 – viegli uzliesmojošs;

R20/21/22 – kaitīgs ieelpojot, nonākot saskarē ar ādu un norijot;

R36/37/38 – kairinošs acīm, elpceļiem un ādai;

R67 - tvaiki var radīt miegainību un reiboni;

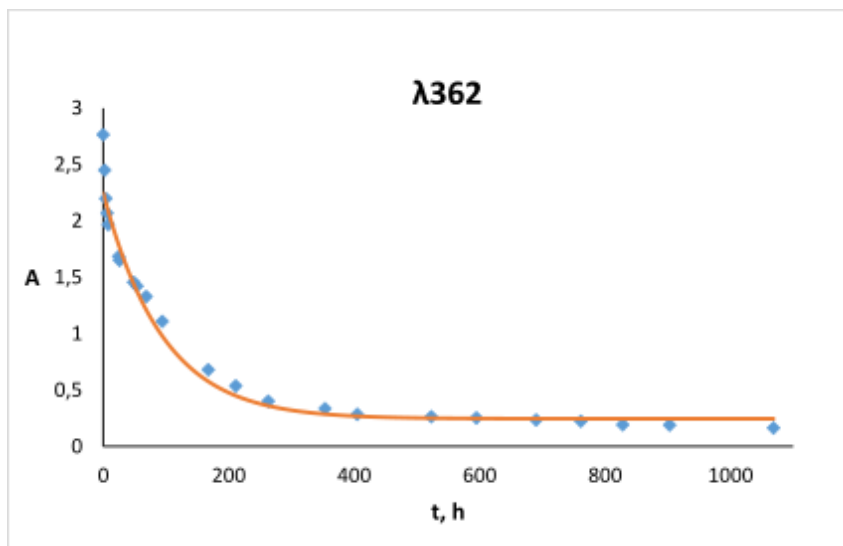
S15/16/17/21 – turēt pietiekamā attālumā no karstuma avotiem, karstām virsmām, dzirkstelēm, atklātas liesmas un citiem aizdegšanās avotiem, nesmēķēt;

S23 - izvairīties ieelpot izgarojumus;

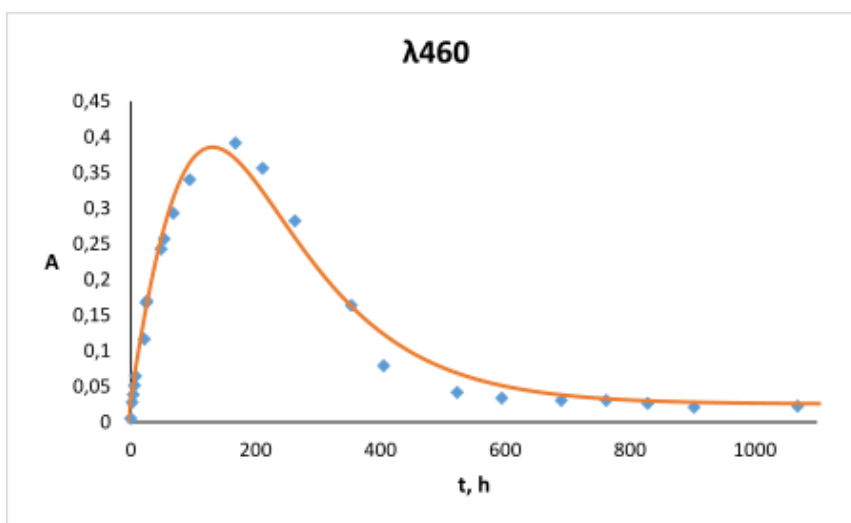
S26 – ja nonāk kontaktā ar acīm, nekavējoties skalot ar lielu ūdens daudzumu;

S36/37 – izmantot aizsargcimdus/ aizsargdrēbes.

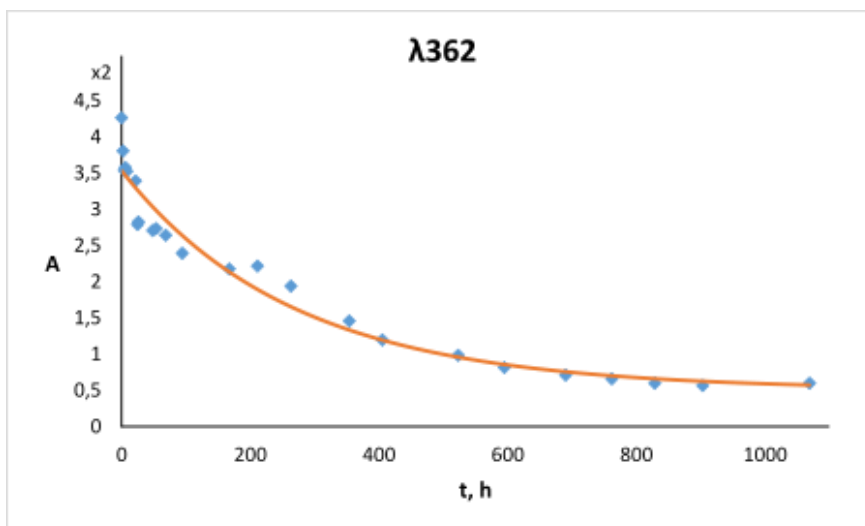
2. pielikums. Nitrofurazona fotodegradācijas eksperimentālie punkti un piemēroti kinētiskie modeļi



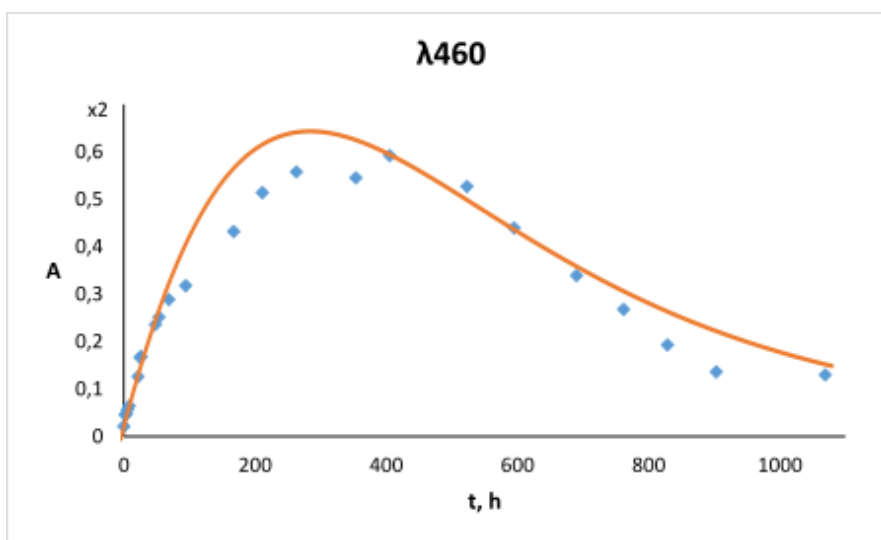
2.1.att. Nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,04$ mg/mL) fotodegradācijas eksperimentālie punkti un piemērotais kinētiskais modelis pie 362 nm



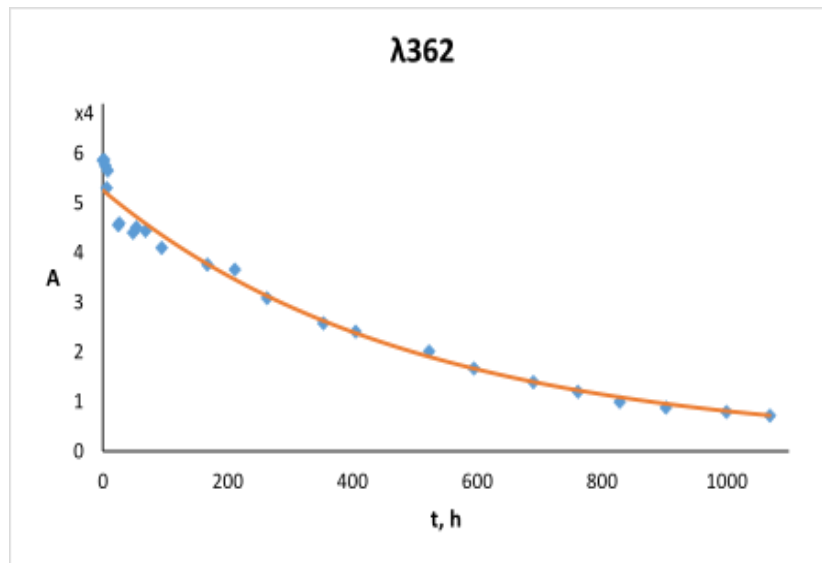
2.2.att. Nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,04$ mg/mL) fotodegradācijas eksperimentālie punkti un piemērotais kinētiskais modelis pie 460 nm



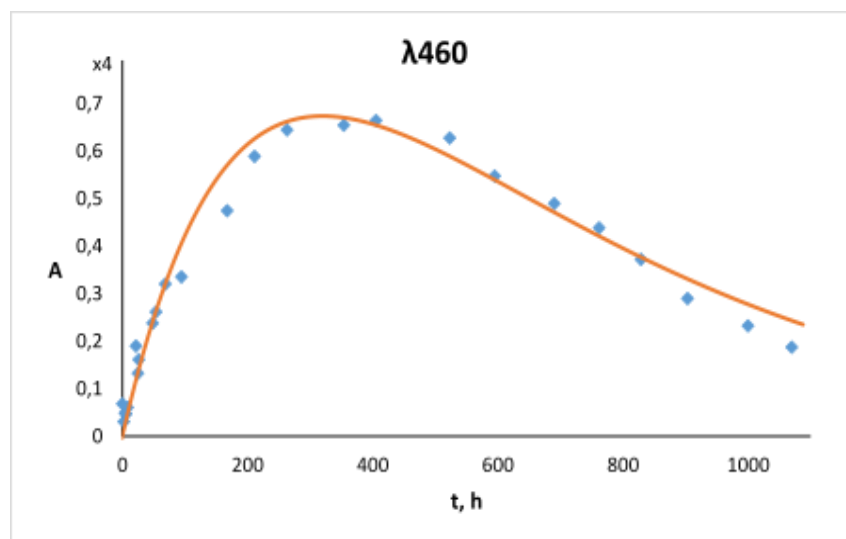
2.3.att. Nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,06$ mg/mL) fotodegradācijas eksperimentālie punkti un piemērotais kinētiskais modelis pie 362 nm



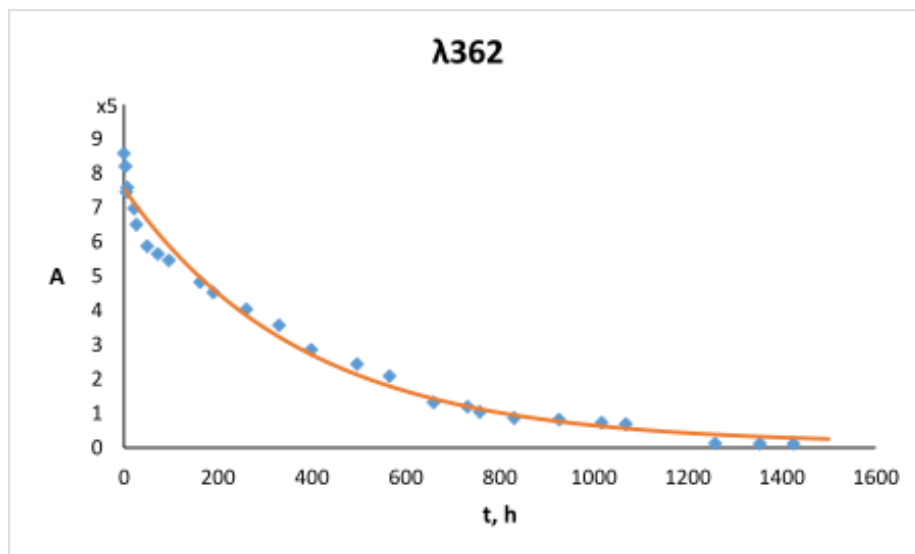
2.4.att. Nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,06$ mg/mL) fotodegradācijas eksperimentālie punkti un piemērotais kinētiskais modelis pie 460 nm



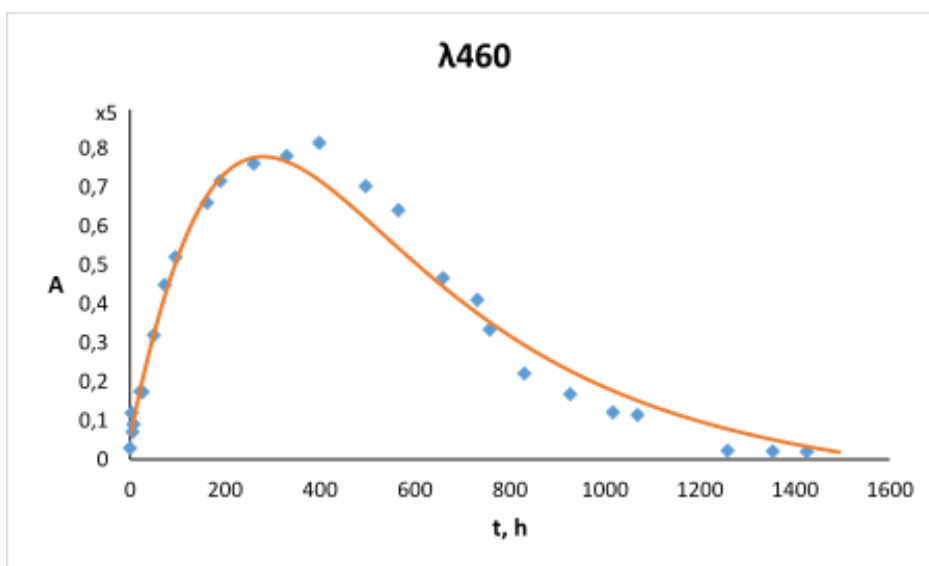
2.5.att. Nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,08 \text{ mg/mL}$) fotodegradācijas eksperimentālie punkti un piemērotais kinētiskais modelis pie 362 nm



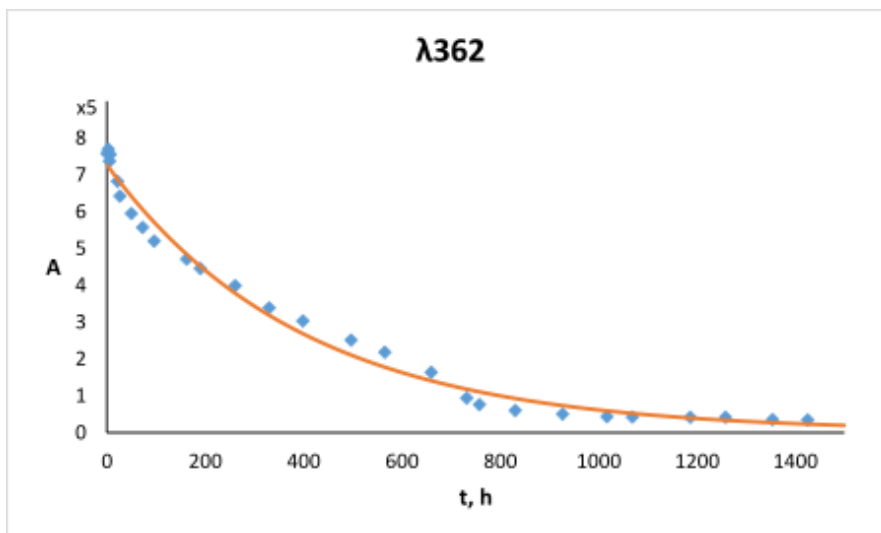
2.6.att. Nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,08 \text{ mg/mL}$) fotodegradācijas eksperimentālie punkti un piemērotais kinētiskais modelis pie 460 nm



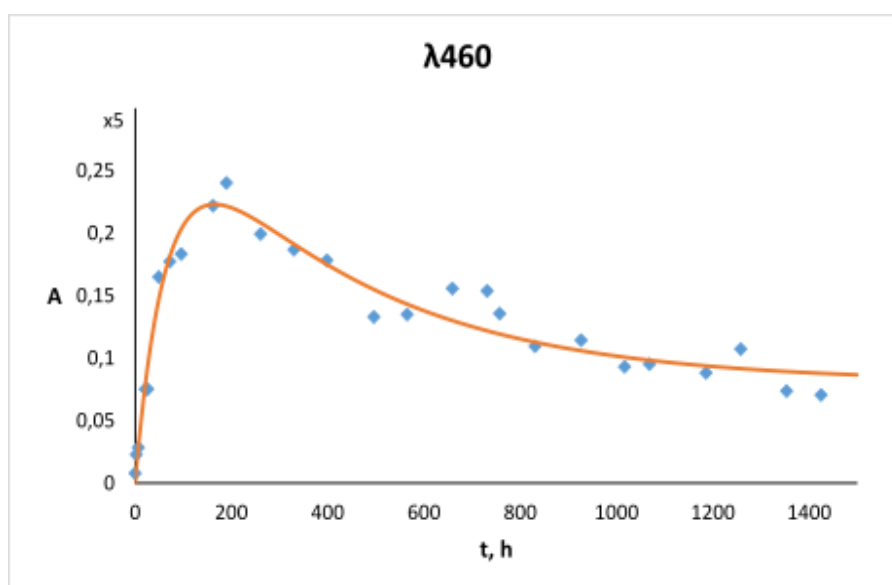
2.7.att. Nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,1 \text{ mg/mL}$) fotodegradācijas eksperimentālie punkti un piemērotais kinētiskais modelis pie 362 nm



2.8.att. Nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,1 \text{ mg/mL}$) fotodegradācijas eksperimentālie punkti un piemērotais kinētiskais modelis pie 460 nm



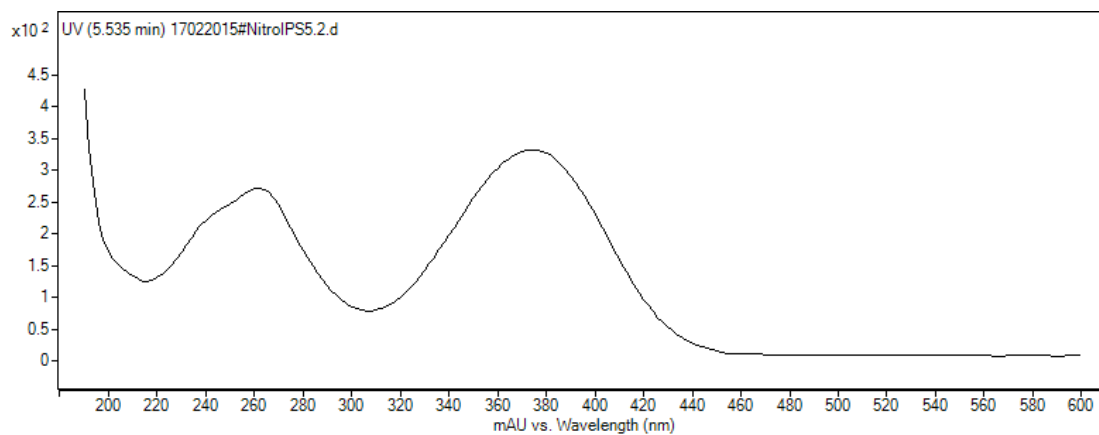
2.9.att. Nitrofurazona acetonitrila šķīduma ($\gamma = 0,1$ mg/mL) fotodegradācijas eksperimentālie punkti un piemērotais kinētiskais modelis pie 362 nm



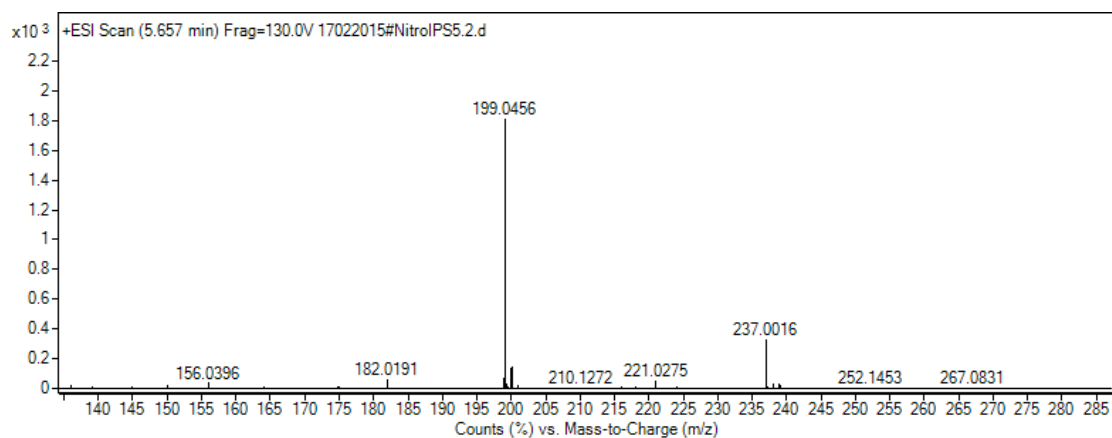
2.10.att. Nitrofurazona acetonitrila šķīduma ($\gamma = 0,1$ mg/mL) fotodegradācijas eksperimentālie punkti un piemērotais kinētiskais modelis pie 460 nm

**3. pielikums. Nitrofurazona izopropanola un acetonitrila šķīdumu
fotodegradācijas kinētiskie parametri un molārās absorbcijas koeficienti**

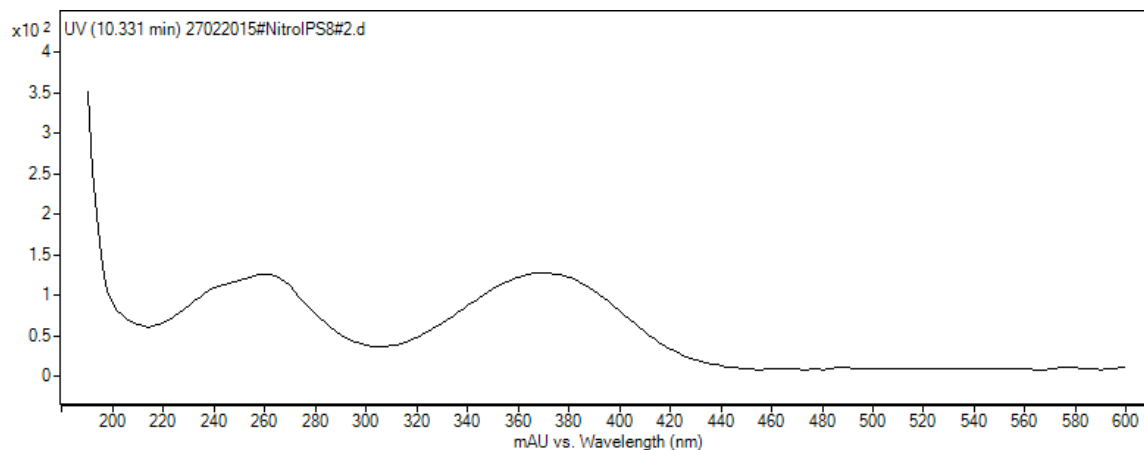
4. pielikums. Nitrofurazona fotodegradācijas komponentu UV absorbcijas un masas spektri



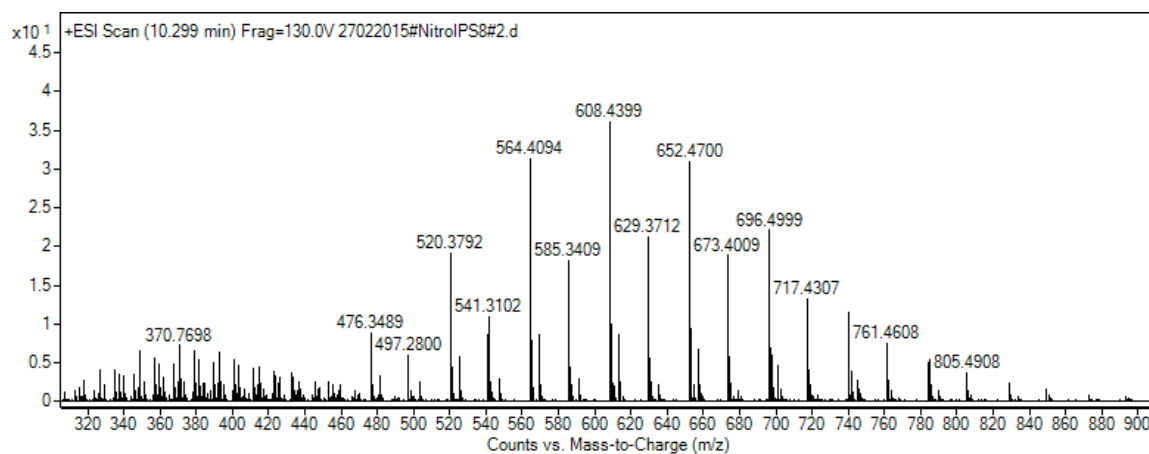
4.1.att. Nitrofurazona UV absorbcijas spektrs



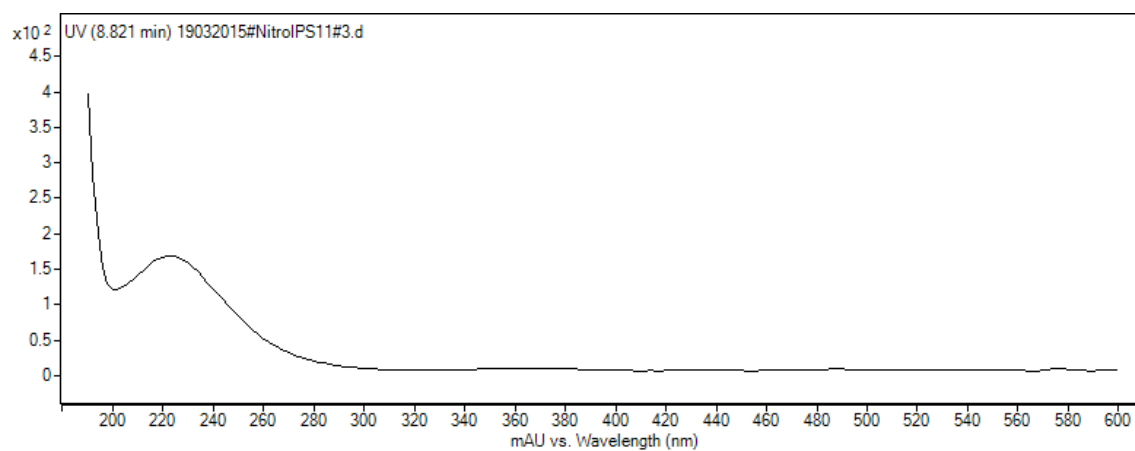
4.2.att. Nitrofurazona masspektrs

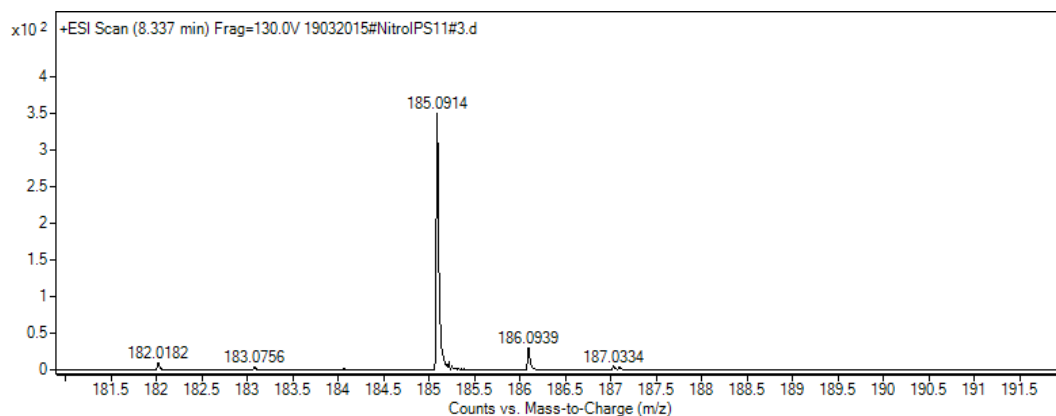


4.3.att. Fotodegradācijas starpprodukta UV absorbcijas spektrs

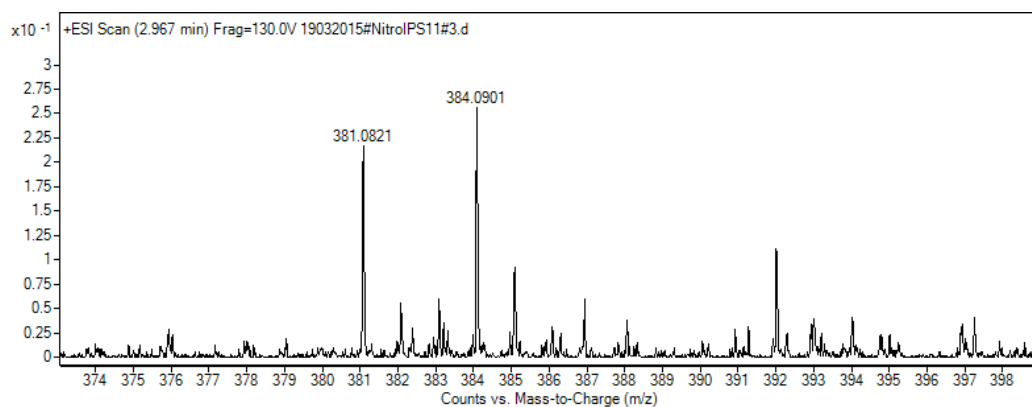


4.4.att. Fotodegradācijas starpprodukta masspektrs

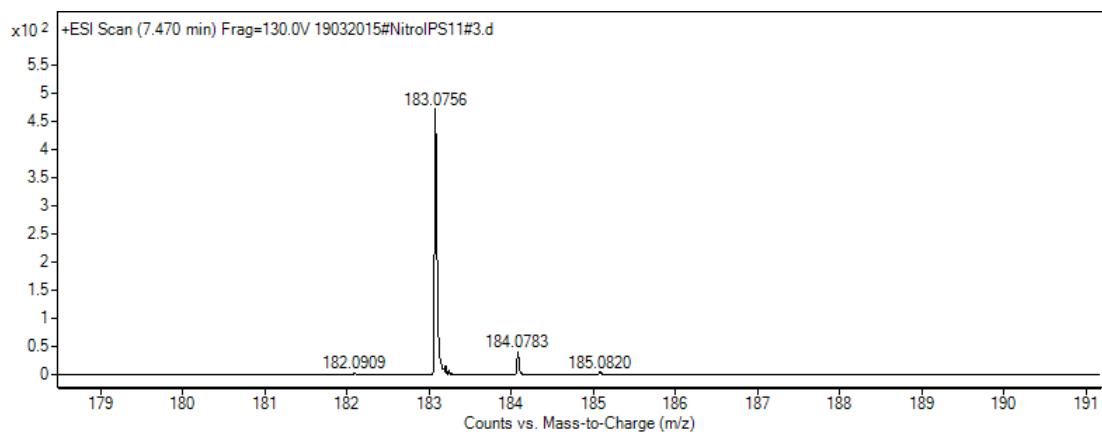
4.5.att. Nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,1$ mg/mL) fotodegradācijas starpprodukta fragmentācijas komponentiem raksturīgais UV absorbcijas spektrs



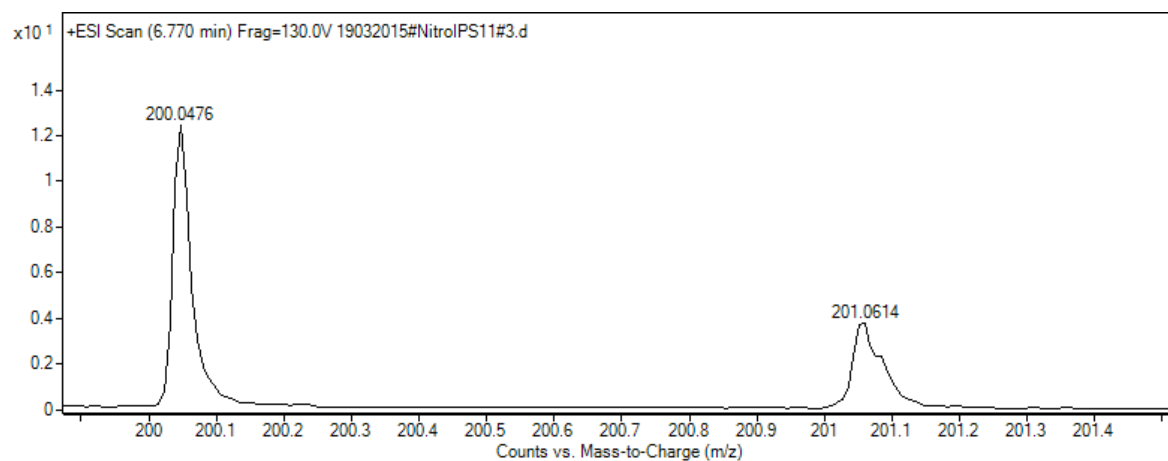
4.6.att. Nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,1$ mg/mL) fotodegradācijas starpprodukta fragmentācijas komponenta (II - 9) masspektrs



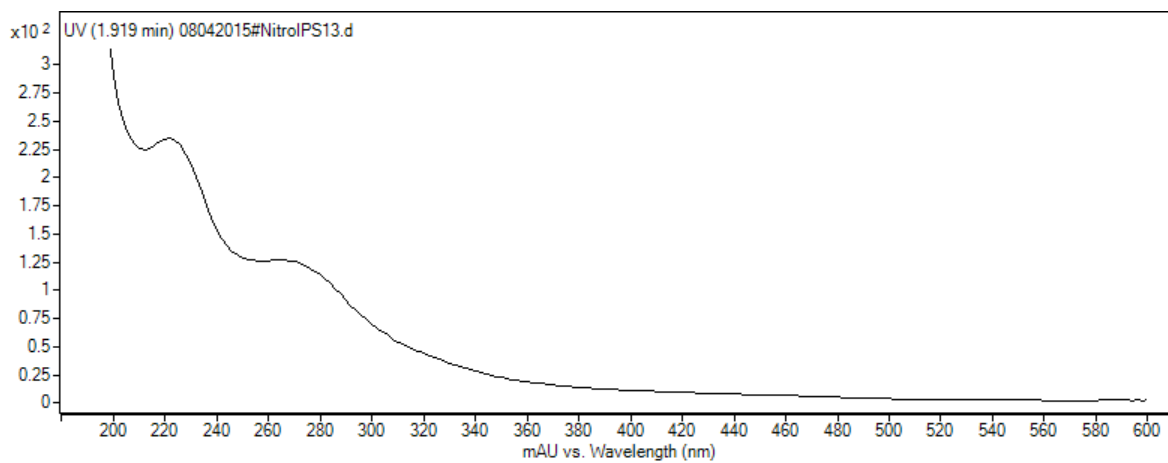
4.7.att. Nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,1$ mg/mL) fotodegradācijas starpprodukta fragmentācijas komponenta (10) masspektrs



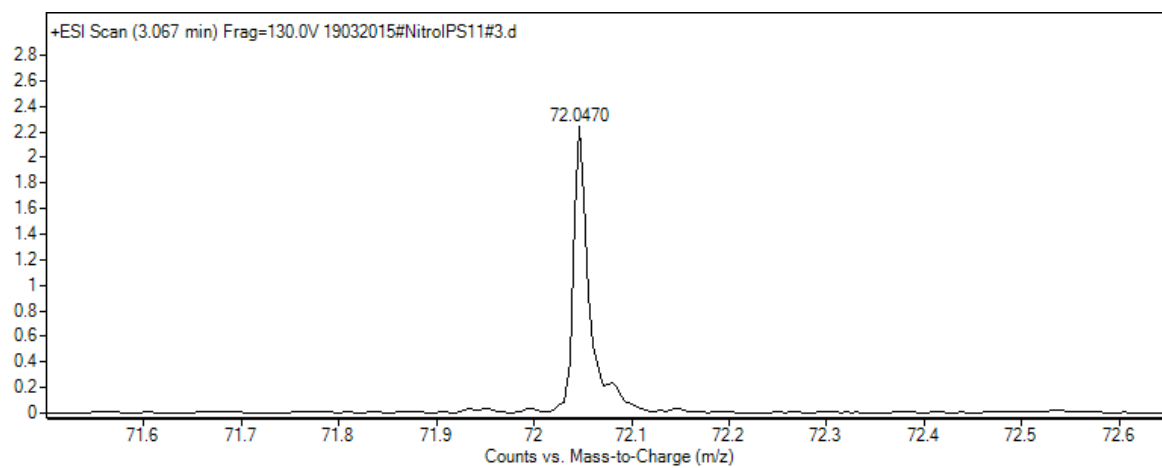
4.8.att. Nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,1$ mg/mL) fotodegradācijas starpprodukta fragmentācijas komponenta (13) masspektrs



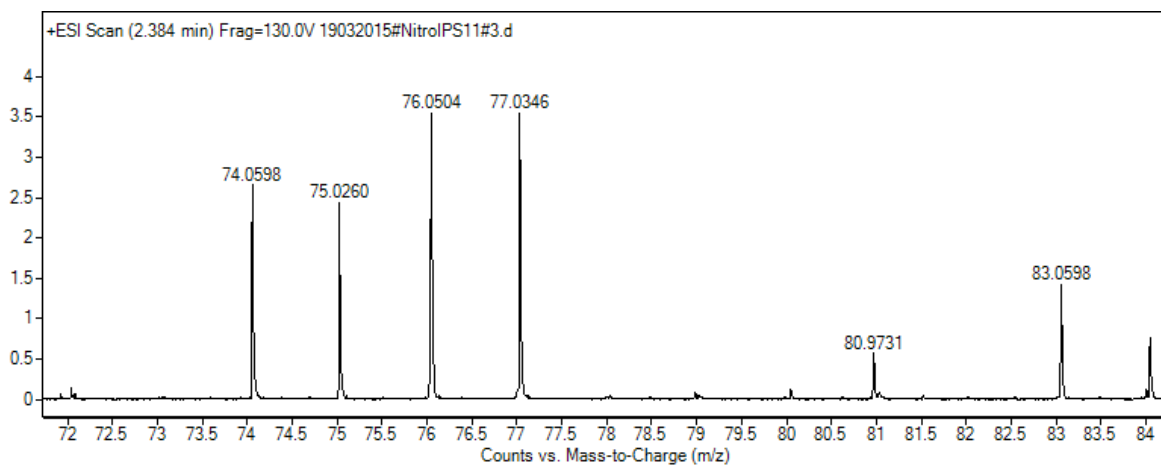
4.9.att. Nitrofurazona izopropanola šķīduma ($\gamma = 0,1$ mg/mL) fotodegradācijas starpprodukta fragmentācijas komponenta (14) masspektrs



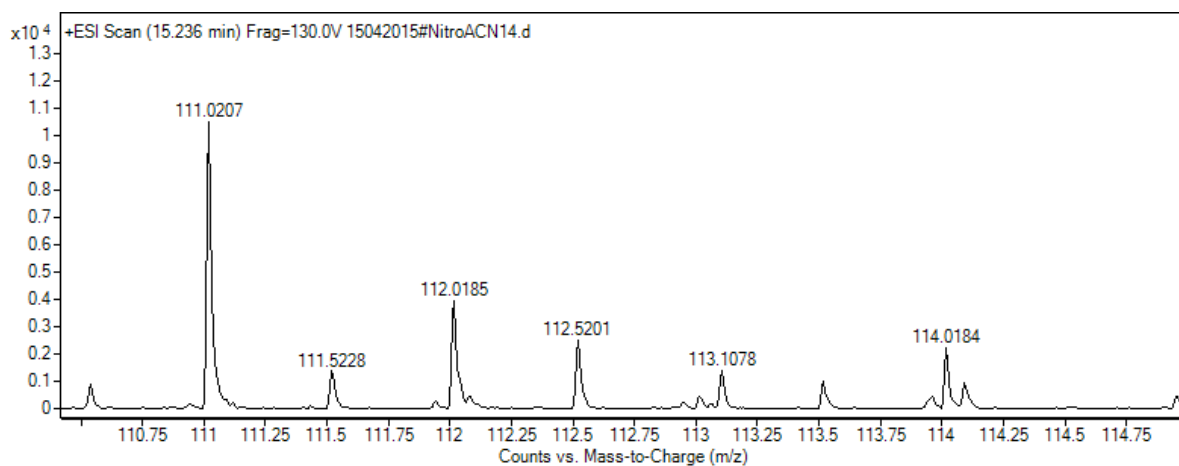
4.10.att. Nitrofurazona fotodegradācijas galprodukta fragmentiem atbilstošais UV absorbcijas spektrs



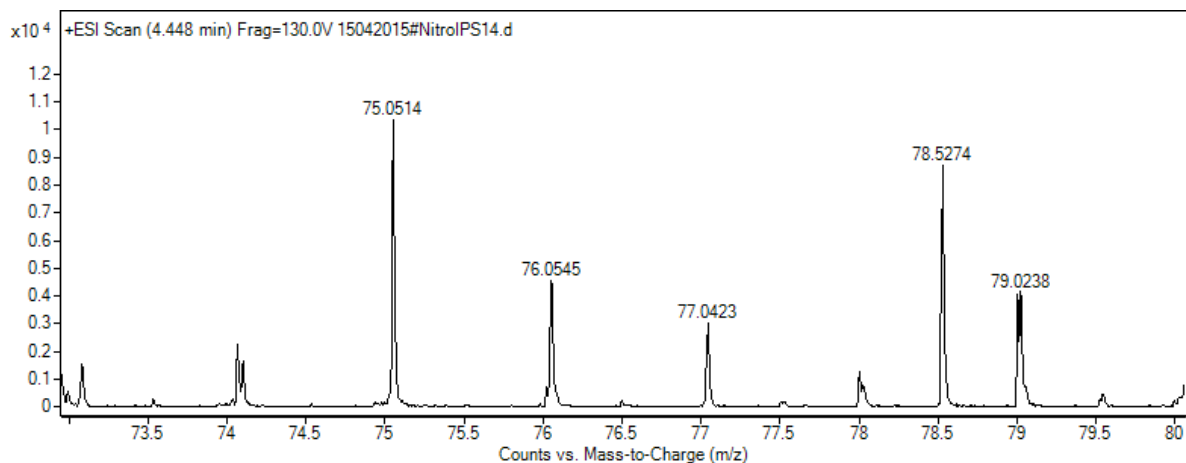
4.11.att. Nitrofurazona fotodegradācijas galprodukta fragmentam (11) atbilstošais masspektrs



4.12.att. Nitrofurazona fotodegradācijas galprodukta fragmentam (I - 9) atbilstošais masspektrs



4.13.att. Nitrofurazona fotodegradācijas galprodukta fragmentam (12) atbilstošais masspektrs



4.14.att. Nitrofurazona fotodegradācijas galprodukta fragmentam (15) atbilstošais masspektrs

Bakalaura darbs „Nitrofurazona fotostabilitātes pētījumi” izstrādāts LU Ķīmijas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: _____
(personiskais paraksts) (paraksta atšifrējums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs Mag. ķīm. Kārlis Bērziņš: _____
(personiskais paraksts) (datums)

Recenzents Prof. Dr.ķīm. Andris Actiņš: _____
(personiskais paraksts) (datums)

Darbs iesniegts Ķīmijas fakultātē: _____ (datums)

Dekāna pilnvarotā persona, metodiķe: _____ Vija Gutāne
(personiskais paraksts)

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē:

_____ protokols Nr. _____ (ieraksta sekretārs)
(datums) (protokola Nr.)

Komisijas sekretāre, lektore: _____
(personiskais paraksts) (paraksta atšifrējums)